



LIMITI DEL TARGET PRESSORIO NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA NON-DIALITICA: UNA QUESTIONE DI METODO?

Silvio Borrelli, Luca De Nicola, Roberto Minutolo, Adelia Sagliocca, Carlo Garofalo, Maria Elena Liberti, Mario Pacilio, Valeria Iorio, Carla Michini, Laura Pirro, Giuseppe Conte

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli, Napoli

Limitations of blood pressure target in non-dialysis chronic kidney disease: a question of method?

International guidelines recommend to reduce blood pressure (BP) levels below 130/80 mmHg in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients. However, this BP target has not been validated by randomized controlled trials and is mainly driven by data obtained in observational and post-hoc analyses suggesting that it improves the renal and, to some extent, cardiovascular prognosis. The inconclusive results on the prognostic role of the BP target in patients with CKD might also relate to the limited ability of office BP readings to adequately stratify the global risk of this population. In fact, alterations of the pressure profile (such as white-coat hypertension) and nighttime hypertension are common in CKD patients. Recent studies have demonstrated that ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is superior to clinic BP measurements in predicting renal death and cardiovascular events. Therefore, while waiting for the results from the ongoing randomized Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) comparing the effect on cardio-renal prognosis of two BP target levels, the more widespread use of ABPM is desirable in CKD patients.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

CKD,
BP target,
ABPM

PAROLE CHIAVE:

IRC nonHD,
Target Pressorio,
ABPM

Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Borrelli
Viale Michelangelo 29
80040 Cercola (NA)
e-mail: drsilvioborrelli@gmail.com

INTRODUZIONE

Le principali Linee Guida nazionali e internazionali raccomandano nell'Insufficienza Renale Cronica in fase conservativa (CKD) livelli di pressione arteriosa (PA) al di sotto di 130/80 mmHg al fine di rallentare la progressione renale e di ridurre l'elevato rischio cardiovascolare (CV) di questi pazienti (1, 2). Nonostante sia ampiamente riconosciuto che il trattamento dell'ipertensione arteriosa riduca il rischio cardio-renale di questi pazienti, non esistono *trial* che abbiano dimostrato, in maniera incontrovertibile, il maggiore beneficio del raggiungimento di tale *target* pressorio.

TARGET PRESSORIO E PROGRESSIONE DELLA CKD

Studi osservazionali su vasti campioni di popolazione generale hanno mostrato che valori più bassi di PA sono associati a una riduzione dell'incidenza di *outcome* renali (3, 4). In particolare, uno studio osservazio-

nale su 316.675 adulti della California del Nord senza CKD dimostrava che una PA sistolica (PAS) >120 mmHg si associava a un incremento del 62% del rischio di insufficienza renale cronica in fase dialitica (ESRD) e il rischio aumentava per ogni decile di PAS (3). Un altro studio osservazionale su quasi centomila soggetti della popolazione generale, seguiti per 17 anni, mostrava una riduzione del rischio di progressione renale nei pazienti con livelli di PA <120/80 mmHg (4).

Analisi secondarie di *trial* condotti in pazienti ipertesi e diabetici disegnati per *end-point* differenti da quelli renali mostravano un beneficio sulla progressione della CKD nell'abbassamento dei livelli di PA (5-7). In particolare, nel *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), 332.544 soggetti di sesso maschile, senza CKD, erano arruolati in un *trial* di prevenzione disegnato per analizzare l'effetto del controllo della PA, dell'ipercolesterolemia e della cessazione del fumo sulla malattia coronarica (5). Un'analisi secondaria del MRFIT ha evidenziato che, dopo 16 anni di *follow-up*, 814 pazienti sviluppavano ESRD con un'associazione

significativa e indipendente tra ipertensione arteriosa e incidenza di *outcome* renali (6). Inoltre, in un'analisi *post hoc* dello studio *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*, su 11.140 diabetici senza CKD, si osservava che i pazienti con valori più bassi di PAS registravano meno eventi renali (7).

I principali *trial* condotti in una popolazione con CKD disegnati con l'obiettivo di valutare la prognosi renale sono: *Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD)* e *African American Study of Kidney Disease (AASK)* (8-11). Lo studio MDRD è un *trial* condotto su 840 pazienti con CKD (25-55 o 13-24 mL/min/1.73 m²) assegnati in maniera *random* a due bracci di trattamento *goal-oriented*, un braccio di trattamento intensivo con l'obiettivo di raggiungere una PA media (PAM) <92 mmHg (equivalente a circa 125/75 mmHg) e l'altro di trattamento convenzionale con l'obiettivo di una PAM <107 mmHg (equivalente a circa 140/90 mmHg). Al termine del *trial* non vi era alcun significativo beneficio nel gruppo del trattamento intensivo, se non in un gruppo di 54 pazienti con GFR tra 25-55 mL/min/1.73 m² e proteinuria >1g/die, che, tra l'altro, faceva un maggior uso di ACE inibitori (ACEi) (8). Durante il successivo *follow-up* iniziato al termine dello studio, si osservava una minore incidenza di ESRD nel gruppo di pazienti originariamente assegnati al *target* più basso rispetto al gruppo a *target* usuale (9). Anche lo studio AASK, condotto su 1094 pazienti afro-americani ipertesi, con CKD (GFR: 60-15 mL/min/1.73 m²), non mostrava alcuna differenza tra i due gruppi randomizzati a un trattamento intensivo (*target* pressorio 92 mmHg) o a un trattamento convenzionale (*target* pressorio di 102-107 mmHg) (10). Alla fine del *trial*, circa 700 pazienti sono rientrati nello studio di *follow-up* che ha avuto una durata di circa sette anni. Dallo studio di coorte ne derivava che non vi erano differenze di rischio dell'*end-point* primario (morte renale) tra i due gruppi di trattamento. Tuttavia, nel sottogruppo con rapporto proteinuria/creatininuria >0.22, i pazienti originariamente assegnati al braccio di trattamento intensivo avevano un minor rischio di morte renale (*hazard ratio*: 0.73; P=0.01) (11). In entrambi i *trial*, pertanto, gli eventuali benefici del raggiungimento di un *target* più basso si ottenevano dopo diversi anni di *follow-up* nei soli pazienti con proteinuria.

Un terzo *trial*, lo studio REIN-2, condotto in 338 pazienti proteinurici con CKD non diabetici, valutava l'effetto del trattamento intensivo (aggiunta di calcio-antagonista all'ACEi) rispetto a quello tradizionale (solo ACEi) sul rischio di sviluppare ESRD. Il *trial* veniva sospeso anticipatamente per futilità, in quanto i pazienti sottoposti al controllo intensivo della PA (calcio-antagonista+ACEi) non mostravano alcun beneficio sul rischio di ESRD (HR 1.00 [95% CI 0.61-1.64]; P=0.99) (12).

TEST DI VERIFICA

1) Il *target* pressorio raccomandato dalle Linee Guida nella popolazione con CKD è:

- <135/85
- <120/75
- <140/90
- <130/80
- =130/80.

2. L'attuale *target* pressorio si basa su:

- Studi randomizzati e controllati
- Case report*
- Studi osservazionali e analisi *post hoc* di grandi *trial*
- Metanalisi
- Studi retrospettivi.

3) Lo studio MDRD ha dimostrato:

- In maniera incontrovertibile l'efficacia del *target* pressorio
- Un maggiore beneficio di PAM <92 mmHg nel sottogruppo di pazienti con proteinuria >1 g/die
- L'inefficacia del *target* pressorio
- Un maggiore beneficio di PAM <102 mmHg nel sottogruppo di pazienti con proteinuria <1 g/die
- Nessuna delle precedenti.

TARGET PRESSORIO E RISCHIO CV IN CKD

Nella popolazione generale è dimostrato che la riduzione della PA si accompagna a un miglioramento degli *outcome* CV. La metanalisi di Lewington che prendeva in considerazione una popolazione di oltre un milione di pazienti dimostrava che un aumento della PA sistolica >115 mmHg era associato a un incremento di mortalità CV e che nella popolazione adulta tra i 40 e i 70 anni per ogni incremento di 20 mmHg si osservava un raddoppio della mortalità (13).

Tuttavia nella popolazione con CKD non esistono *trial* sull'effetto della PA sulla mortalità CV, benché vi siano studi osservazionali che ne evidenziano un elevato rischio CV. In particolare, uno studio di popolazione su un milione e mezzo di soggetti seguiti in mediana per circa 3 anni e stratificati per livello di funzione renale mostrava che pazienti con CKD presentavano un'elevatissima mortalità che aumentava progressivamente al ridursi del filtrato glomerulare (14). Questi dati venivano confermati da un altro studio su circa 30.000 soggetti in cui si osservavano per ogni stadio di CKD tassi di mortalità

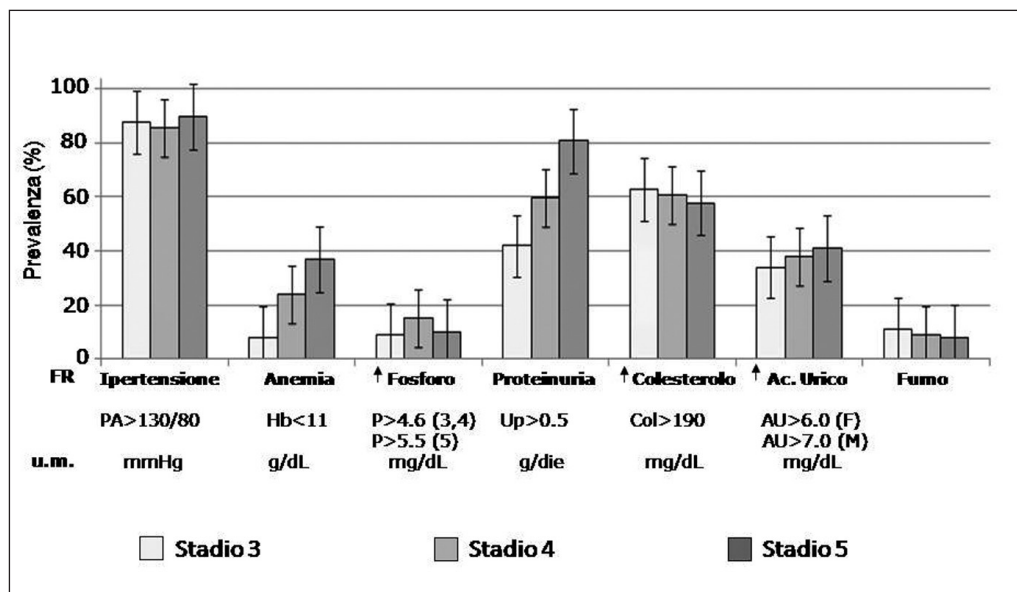


Fig. 1 - Prevalenza dei fattori di rischio (FR) non controllati in ciascuno dei tre stadi di CKD dello studio SINTABLE (21).

molto più elevati rispetto a quelli dell'ESRD e aumentavano con il peggiorare della funzione renale (15). I pazienti con CKD sono pertanto considerati "a più elevato rischio CV" e per loro viene raccomandata una PA <130/80 mmHg (1, 2).

D'altro canto, altre considerazioni vanno fatte nella popolazione con CKD. Alcuni studi hanno mostrato che in pazienti con CKD una riduzione della PAS <120 mmHg poteva aumentare il rischio di eventi CV delineando la cosiddetta curva a J del rischio CV, cioè di una mortalità che tende a ridursi man mano che scende la PAS, trova il suo nadir a 120-130 mmHg e poi ricomincia a crescere per valori inferiori (16, 17). Inoltre, nello studio *Target Blood Pressure LEvels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD)*, uno studio osservazionale condotto dal nostro gruppo su 1248 pazienti prevalenti con CKD stadio 3-5, stabilmente seguiti da almeno un anno in uno dei 25 ambulatori di Nefrologia Italiani partecipanti allo studio, si valutava il significato prognostico del mancato raggiungimento del *target* dei principali fattori prognostici. L'analisi multivariata mostrava come il *target* pressorio non risultava predittivo né sull'*outcome* renale, né sulla morte per qualsiasi causa. La valutazione globale dei principali fattori di rischio cardio-renali mostrava che la proteinuria rappresenta il principale determinante di progressione renale e di mortalità (18).

Lo scarso valore predittivo dell'attuale *target* pressorio potrebbe essere spiegato da limiti troppo bassi per cui è in corso il *trial Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)* atto a confrontare l'efficacia di un *target* più basso (PAS <120 mmHg) rispetto a un *target* più alto (PAS <140 mmHg) sulla prognosi

cardio-renale in una coorte di circa diecimila pazienti ipertesi (PA >130/80 mmHg) (19).

TARGET PRESSORIO NELLA PRATICA CLINICA

Sulla scorta di quanto detto, non esistono pertanto evidenze "forti" sull'effettivo beneficio del raggiungimento del *target* di 130/80 mmHg, ma tuttavia è utile porsi altri quesiti: in primis sul grado di implementazione di tale *target* pressorio nella pratica nefrologica e sugli eventuali fattori che possono influenzare il raggiungimento del *target*.

In uno studio trasversale di confronto in pazienti con CKD seguiti in *primary* (N=259) e in *tertiary care* (N=189) si osservava una maggiore prevalenza di PA in *target* in nefrologia (21.5%) rispetto alla medicina di base (5.8%), associata a un maggior uso di farmaci antipertensivi (2.5 ± 1.1 vs 1.9 ± 1.1 ; P:0.0001) e di diuretici dell'ansa anche in termini di dose (20). Come mostrato nella Figura 1, in uno studio più ampio come il *TABLE*, che valutava la prevalenza dei principali fattori di rischio fuori controllo allo scopo di identificare le eventuali aree di miglioramento terapeutico, la prevalenza di PA >130/80 superava l'80% in tutti e tre gli stadi di CKD (21).

Questi studi evidenziavano, pertanto, la necessità di intensificare la terapia farmacologica e non farmacologica nella pratica clinica (22). Allo scopo di valutare quanto l'intensificazione della terapia poteva incidere sul raggiungimento del *target* pressorio abbiamo disegnato un altro studio osservazionale longitudinale in cui si valutava in 300 pazienti inci-

denti con CKD la prevalenza del *target* pressorio in basale e dopo un anno di *follow-up* nel nostro ambulatorio di Nefrologia. I dati mostravano che, dopo l'aumento del numero dei farmaci antipertensivi e l'intensificazione della terapia diuretica, il *target* passava dal 14 al 36%, per cui si registrava un significativo aumento della prevalenza del *target*, che tuttavia era raggiunto solo da un terzo dei pazienti (23). Questo risultato insoddisfacente può essere spiegato o dalla presenza di un'ipertensione resistente o da una misclassificazione dell'ipertensione non controllata indotta dalla misurazione clinica a causa di un'elevata frequenza di ipertensione da camice bianco.

Abbiamo pertanto condotto uno studio di coorte retrospettivo su circa trecento pazienti ambulatoriali al fine di verificare la prevalenza dell'ipertensione resistente nell'IRC (24). Secondo l'*American Heart Association* l'ipertensione arteriosa viene definita "resistente" quando i livelli di pressione arteriosa (PA) persistono al di sopra del *target* terapeutico (<140/90 mmHg per la popolazione generale e <130/80 mmHg per i pazienti affetti da Diabete Mellito o CKD), nonostante l'impiego di almeno tre farmaci antipertensivi a dose piena, che includano il diuretico. Secondo la definizione corrente sono da considerarsi "resistenti" anche i pazienti che raggiungono il *target* pressorio con più di quattro farmaci a dose piena (25-26). I risultati del nostro studio mostravano che il fenomeno dell'ipertensione resistente è molto frequente nella CKD; la prevalenza di ipertensione resistente, infatti, si attestava intorno al 40% della coorte, anche dopo l'ottimizzazione della terapia antipertensiva per sei mesi. Abbiamo inoltre valutato i determinanti e la prognosi associata all'ipertensione resistente. L'analisi logistica mostrava che il diabete mellito e la proteinuria erano i principali determinanti di ipertensione resistente, la cui presenza aumentava significativamente il rischio di morte renale dell'85%, anche dopo l'aggiustamento per principali confondenti (24).

Altre possibili spiegazioni dello scarso controllo pressorio raggiunto negli Ambulatori di Nefrologia Italiani potrebbero essere l'inadeguatezza del metodo di misurazione tradizionale della PA e la presenza di ipertensione da camice bianco. Un utile strumento diagnostico per validare questa ipotesi è rappresentato dal monitoraggio della pressione arteriosa per 24 ore, definita come ABPM, dall'acronimo inglese *Ambulatory Blood Pressure Monitoring* (vedi paragrafo successivo) (27-31).

TEST DI VERIFICA

4) Nella popolazione generale si è osservato che:

- Un aumento della PAS >115 mmHg era associato a un incremento della mortalità CV
- La CKD rappresenta un fattore di rischio CV
- Il rischio CV aumenta con il progredire della CKD
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

5) Nello studio TABLE in basale la prevalenza del *target* pressorio nella popolazione con CKD seguita stabilmente in nefrologia è:

- <5%
- <25%
- >50%
- >75%
- >95%.

6) Dopo l'ottimizzazione della terapia antipertensiva, la resistenza si attestava intorno al:

- 15%
- 30%
- 40%
- 50%
- 90%.

POSSIBILE RUOLO DELL'ABPM IN CKD

L'ABPM rappresenta uno strumento di monitoraggio, non invasivo e di semplice impiego, che può fornire informazioni utili e del tutto peculiari rispetto alla misurazione tradizionale, quali l'identificazione di specifici *pattern* pressori, la valutazione della media dei valori pressori riscontrati nel corso di tutte le 24 ore, il ritmo circadiano della PA (ipertensione notturna, rialzo pressorio al risveglio), la variabilità pressoria e la durata d'azione dei farmaci antipertensivi (27). Le Tabelle I e II mostrano sinteticamente le principali alterazioni del profilo pressorio e i *pattern* pressori conseguenti alle alterazioni del profilo circadiano della PA diagnosticabili con l'ABPM.

I nostri primi studi sull'argomento evidenziavano che, in pazienti con CKD, vi sono frequenti alterazioni del profilo pressorio (Ipertensione da Camice Bianco 31.7% e Ipertensione Mascherata 5.9%) e del profilo circadiano con una prevalenza di non dipper di circa il 60% (28) e che tali alterazioni divenivano più frequenti con il progredire dell'età (29). Inoltre il non dipping status veniva associato a elevati livelli di proteinuria, suggerendo un suo ruolo come fattore di rischio cardio-renale (30).

Recentemente una risposta più definitiva sul significato prognostico dell'ABPM è venuta da un nostro studio

TABELLA I - I QUATTRO PROFILI PRESSORI DERIVANTI DAL CONFRONTO TRA IL MONITORAGGIO DELLA PRESSIONE PER 24 ORE (ABPM: AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING) E LA PRESSIONE RILEVATA CON METODO TRADIZIONALE (OBP: OFFICE BLOOD PRESSURE)

		OBP	
ABPM	PA <130/80 mmHg	PA ≥130/80 mmHg	
PA <130/80 mmHg	Normale	Ipertensione da Camice Bianco	
PA ≥130/80 mmHg	Ipertensione Mascherata	Ipertensione Vera	

longitudinale su 436 pazienti incidenti con CKD e ipertensione arteriosa seguiti per un *follow-up* mediano di circa sei anni. I risultati mostravano che la PA sistolica (PAS) valutata con il metodo tradizionale non forniva alcuna informazione prognostica né sull'*end-point* CV né sull'*outcome* renale. Considerando invece le medie delle misurazioni dell'ABPM nelle ore diurne (PAS diurna) e notturne (PAS notturna), si osservava un significativo aumento del rischio cardio-renale a partire da valori di PAS diurna di 135 mmHg e di PAS notturna di 125 mmHg. Le curve spline rappresentate nella Figura 2 mostrano un incremento del rischio per entrambi gli *outcome* considerati con l'aumento dei valori pressori. Si noti che la curva del rischio di eventi CV della PAS diurna (Fig. 2c) ha un andamento a J con rialzo del rischio per valori inferiori a 110 mmHg. Inoltre, l'ottenimento del *target* pressorio clinico non aveva alcun significato prognostico, mentre il *target* di PA diurna (<135/85 mmHg) e notturna (<120/70 mmHg) era predittivo sia della morte renale che degli eventi CV fatali e non fatali. Similmente, le alterazioni del profilo circadiano (non dipping e reverse dipping) risultavano predittive sull'*outcome* renale e CV (31). In effetti, l'individuazione delle alterazioni del profilo circadiano della PA assume un importante significato dal punto di vista prognostico e terapeutico come dimostrato dagli studi sul *timing* della terapia antipertensiva. In uno studio di

intervento non controllato su 32 pazienti con CKD non dipper osservavamo che lo spostamento di un farmaco dal mattino alla sera determinava dopo 8 settimane il ripristino del *dipping status* che si accompagnava a una riduzione della proteinuria (29). Recentemente questa osservazione è stata confermata in un *trial open-label* su 661 pazienti ipertesi con CKD in cui si confrontava la somministrazione serale di almeno un farmaco con la somministrazione di tutta la terapia antipertensiva al mattino. Dopo 5.4 anni di *follow-up* si osservava che la somministrazione serale migliorava il controllo della PA e la prognosi CV di questi pazienti (32).

LE ULTIME LINEE GUIDA

Il National Institute for *Health and Clinical Excellence* (NICE) nel 2011 ha pubblicato le seguenti raccomandazioni sul controllo dell'ipertensione arteriosa:

- nella popolazione ipertesa "generale" se la PA clinica è ≥140/90 mmHg è consigliabile praticare un ABPM per confermare lo *status* di iperteso (escludendo l'ipertensione da camice bianco);

- nei pazienti con CKD si raccomanda una PAS <140 mmHg (range: 120-139 mmHg) e una PAD <90 mmHg;

- nei pazienti con CKD e diabete o quando la proteinuria >1 g/24 ore (rapporto albuminuria/creatininuria >70 mg/mmol) si raccomanda una PAS <130 mmHg (range: 120-129 mmHg) e PAD <80 mmHg (33).

La Società Italiana di Nefrologia, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, ha emesso quest'anno le nuove Linee Guida per il management della CKD che raccomandano di mantenere la PA <130/80 mmHg in tutti i pazienti con CKD e la PA <125/75 mmHg se coesiste proteinuria ≥1 g/ 24 ore (34).

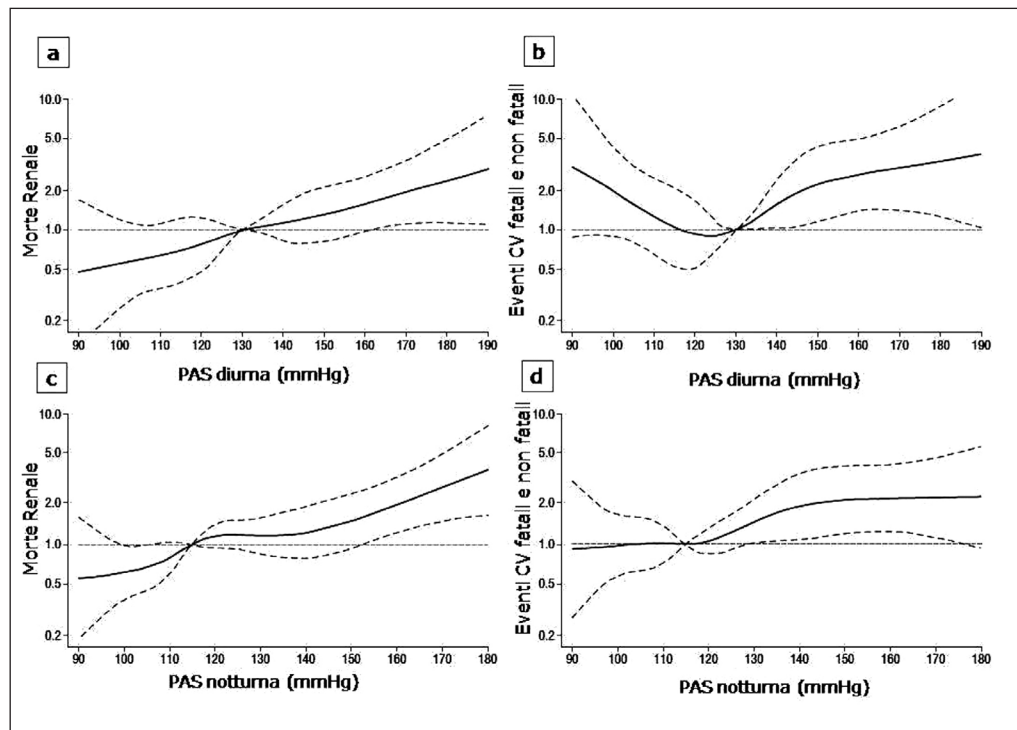
CONCLUSIONI

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa resta il principale obiettivo terapeutico nella popolazione con CKD, per rallentare la progressione renale e ridurre il carico

TABELLA II - PATTERN PRESSORIO SULLA BASE DEL RITMO CIRCADIANO DELLA PA

Denominazione	Percentuale di calo notturno della PA	Rapporto PA notturna/diurna	Commento
Dipper	10-20%	0.8-0.9	Normale calo notturno della PA
Non Dipper	0-10%	0.9-1.0	Insufficiente calo notturno della PA
Reverse Dipper	>0%	>1.0	Inversione del ritmo circadiano
Extreme Dipper	>20%	<0.8	Riduzione eccessiva della PA notturna

Fig. 2 - Curva di rischio aggiustato di morte renale (a, c) e di eventi cardiovascolari (CV) fatali e non fatali (b, d) usando come riferimento 130 mmHg per la PA sistolica diurna (a, b) e 115 mmHg per la PA sistolica notturna (c, d) (31).



CV di questi pazienti, ma il raggiungimento dell'attuale *target* pressorio (PA <130/80 mmHg) non sembra dare un beneficio aggiuntivo, se non in pazienti con proteinuria. Lo scarso potere prognostico potrebbe essere la conseguenza di una misclassificazione dell'ipertensione non controllata indotta dalla misurazione clinica a causa di un'elevata frequenza di ipertensione da camice bianco. È auspicabile pertanto un più ampio e diffuso impiego dell'ABPM che, nella popolazione con CKD, si è dimostrato superiore rispetto alla misurazione tradizionale in termini di prognosi cardio-renale. Inoltre, l'ABPM permette l'individuazione delle alterazioni del profilo circadiano, come lo *status* di non *dipper*, la cui diagnosi assume un importante significato dal punto di vista prognostico e terapeutico, come dimostrato dagli studi sul *timing* della terapia antipertensiva.

TEST DI VERIFICA

7) Le alterazioni del ritmo circadiano nella popolazione con CKD:

- Sono molto frequenti
- Sono associate a elevati livelli di proteinuria
- Sono associate a una ridotta sopravvivenza renale
- Sono associate a un incremento degli eventi CV
- Tutte le precedenti.

8) L'ipertensione da camice bianco è un fenomeno:

- Raro nella CKD
- Che non dà alcuna informazione prognostica
- Frequente solo nei pazienti ansiosi
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

9) Nella CKD l'ABPM:

- È superiore alla misurazione tradizionale in termini di prognosi cardio-renale
- È inferiore alla misurazione tradizionale in termini di prognosi cardio-renale
- È superiore alla misurazione tradizionale solo per l'*outcome* renale
- È inferiore alla misurazione tradizionale solo per l'*outcome* CV
- Nessuna delle precedenti.

RIASSUNTO

È ormai ampiamente diffuso che nella popolazione affetta da CKD è raccomandato ridurre i livelli pressori al di sotto di 130/80 mmHg. In realtà tale *target* pressorio non è stato validato da studi randomizzati e controllati ed è fondamentalmente basato su studi osservazionali e su analisi *post hoc* che mostrano un miglioramento degli *outcome* cardio-renali al di sotto di tali livelli pressori, con maggiore beneficio nei pazienti con proteinuria.

Questi risultati controversi sul ruolo prognostico dell'attuale target pressorio potrebbero derivare dalla limitata capacità della misurazione tradizionale di identificare il reale "carico" pressorio nelle 24 ore, data l'elevata variabilità pressoria di questi pazienti, che si caratterizzano per le frequenti alterazioni del profilo pressorio (Ipertensione da Camice Bianco) e del ritmo circadiano (non dipping status). In attesa dei risultati del trial SPRINT, attualmente in corso, disegnato per confrontare l'efficacia di un target clinico più

basso (PAS <120 mmHg) rispetto a un target più alto (PAS <140 mmHg) sulla prognosi cardio-renale, potrebbe essere utile un maggiore impiego in clinica dell'ABPM, per migliorare la stratificazione del rischio dei pazienti con CKD.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-290.
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 923-8.
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, et al. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003; 41 (6): 1341-5.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334 (1): 13-8.
- Klag M, Whelton P, Randall BL. End-stage renal disease in African-American and white men:16-Year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277 (16): 1293-8.
- de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 883-92.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
- Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: Long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 2005; 142: 342-51.
- Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
- Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 918-29.
- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939-46.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903-13.
- Go SA, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith TH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-63.
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD004349.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-9.
- De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C, et al. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (10): 2421-8.
- Systolic Pressure Intervention Trial Factors Affecting Factors Affecting Atherosclerosis Study (SPRINT). www.clinicaltrials.gov.
- Minutolo R, De Nicola L, Zamboli P, et al. Management of hypertension in patients with CKD: differences between primary and tertiary care settings. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (1): 18-25.
- De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69: 538-45.
- De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V. Achievement of target blood pressure levels in chronic kidney disease: a salty question? *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5): 782-95.
- De Nicola L, Borrelli S, Chiodini P, et al. Hypertension management in chronic kidney disease: translating guidelines into daily practice. *J Nephrol* 2011; 24 (6): 733-41.
- De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34 (1): 58-67.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: 510-26.
- Borrelli S, Minutolo R, Calabria M, et al. [Resistant hypertension in non-dialysis chronic kidney disease]. *G Ital Nefrol* 2009; 26 (3): 328-37. Review. Italian.
- Borrelli S, De Nicola L, Scigliano R, et al. [Diagnostic role of ambulatory blood pressure monitoring in non-dialysis CKD patients]. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (6): 558-64. Review. Italian.
- Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, et al. Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (8): 2217-23.
- Minutolo R, Borrelli S, Chiodini P, et al. Effects of age on hypertensive status in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2007; (11): 2325-33.
- Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (6): 908-17.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171 (12): 1090-8.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (12): 2313-21.
- www.nice.org.uk/guidance/CG73
- www.sin-italy.org/pdf/comunicazioni/2011/LG_MRC2012.pdf