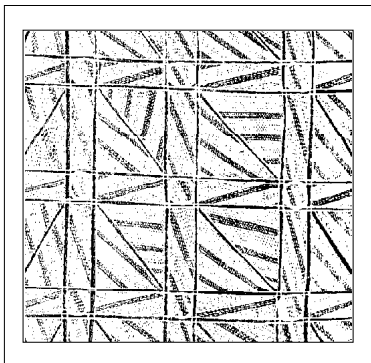


# Caleidoscopio



**Giuliano Pinna**  
**Franco Veglio**  
**Remo Melchio**

## **Ipertensione arteriosa**

**aspetti diagnostici e terapeutici**

Università degli Studi di Torino  
Cattedra di Medicina Interna  
Centro per lo Studio e la Terapia dell'Ipertensione Arteriosa  
Ospedale San Vito  
Torino

**77**

**Direttore Responsabile**  
**Sergio Rasso**

 **MEDICAL  
SYSTEMS S.P.A.**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1993

*G. Pinna, F. Veglio, R. Melchio*

*Iipertensione arteriosa*

## Editoriale

L'importanza epidemiologica dell'ipertensione arteriosa è senz'altro nota a tutti e già in un precedente volume abbiamo avuto modo di sottolinearla (vedi: C. La Vecchia, A. Tavani Epidemiologia delle patologie cardio e cerebro vascolari. *Caleidoscopio* 71, Maggio 1992).

Il rilievo del problema richiede quindi un approccio molto preciso nelle varie fasi che il clinico affronta sino ad arrivare alla diagnosi e alla eventuale terapia.

La definizione precisa di chi debba essere considerato oggi, alla luce delle nostre conoscenze, affetto da ipertensione arteriosa, chi debba ad esempio essere candidato a trattamento farmacologico e delle conseguenze sulla salute, sulla qualità della vita del paziente e sull'economia dell'assistenza sanitaria impressionanti.

In un periodo che potremmo definire di razionalizzazione dei budget per l'assistenza non si può ignorare infatti che la spesa per i farmaci antiipertensivi negli Stati Uniti, ad esempio, passerà dai 3.43 miliardi di dollari agli 8.27 nel 1993.

Andando a vedere più vicino, nel vecchio continente, l'Europa occidentale spenderà nel 1996 per i soli ACE inibitori 3.122 miliardi di dollari con un tasso di crescita annua del 25%, per i calcio antagonisti 2.406 miliardi di dollari con una crescita annua del 18% e un totale di spesa per tutti i farmaci antiipertensivi principali di 6.995 miliardi di dollari con una crescita annua media del 16%.

Se poi andiamo a vedere cosa nel 1996 è previsto per l'Italia, si scopre che dei 6.995 miliardi di dollari spesi da tutta l'Europa occidentale, l'Italia ne spenderà 1.899 con un tasso di crescita annua percentuale del 22%, ben al di sopra della media europea, molto di più di quanto spenderà la Germania con i suoi 1.306 miliardi di dollari, con un tasso percentuale di crescita annua del 9%. o la Spagna con i suoi 419 miliardi di dollari e un tasso percentuale di crescita del 22%.

Contiamo quindi che la chiarezza e le direttive di questo volume possano avere anche delle ricadute importanti su questo non ormai trascurabile aspetto della assistenza sanitaria.

Il dottor Giuliano Pinna. Aiuto corresponsabile della Cattedra di Medicina Interna diretta dal Prof. Livio Chiandussi da molti anni si occupa di ipertensione

ed è responsabile del settore clinico epidemiologico del Centro per la diagnosi e terapia dell'Ipertensione dell'Università di Torino.

Il dottor Franco Veglio, Assistente presso la Cattedra di Medicina Interna, è responsabile del settore ricerca del Centro per la Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione. I suoi interessi sono volti soprattutto agli aspetti endocrinologici dell'Ipertensione.

Il dottor Remo Melchio, specializzando in Medicina Interna presso la Cattedra di Medicina Interna si occupa di analisi statistiche dell'Ipertensione. In collaborazione col Politecnico di Torino si applica in quest'ambito all'elaborazione del MEM (Maximum Entropy Method), metodo matematico di autoregressione lineare, che permette delle sofisticate analisi spettrali anche con la misurazione non invasiva della pressione.

Ringrazio sinceramente gli Autori per questa bella monografia ed il Maestro Professor Livio Chiandussi.

**Sergio Rassa**

## Prefazione

Si sa che malattia cardiovascolare è tutt'ora la causa di morte più frequente nelle società industrializzate. La sua incidenza è però in via di regressione e le ragioni della regressione sono da ricercare in un miglioramento delle abitudini igienico-sanitarie della popolazione e della strategia adottata nei confronti di fattori di rischio importanti come l'ipertensione, il fumo, l'obesità, le dislipidemie, la vita sedentaria.

L'ipertensione è dunque uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolari su cui si può intervenire. Ciò giustifica l'interesse crescente che riscontra nella classe medica e in vari settori della ricerca.

Il fiorire di studi sull'argomento è davvero impressionante, e questa monografia non pretende certo di essere esaudente. Per forza di cose ci si è limitati, nell'ambito di un discorso generico, a privilegiare alcuni aspetti di maggiore interesse per il medico pratico, quali la diagnosi e la terapia, soffermandosi su alcune tematiche particolari sulle quali il nostro Centro ha delle esperienze dirette.

Del resto non bisogna dimenticare che l'ipertensione è estremamente articolata nei suoi aspetti eziopatogenetici, e ciò in pratica porta a risposte terapeutiche molto variabili, pur nell'ambito della stessa ipertensione essenziale.

I nostri sforzi quindi devono essere diretti ad una personalizzazione del malato iperteso, in vista di un programma terapeutico che deve tener conto di elementi come l'età, il sesso, la razza, l'attività lavorativa, la concomitanza di altri fattori di rischio.

Il tutto senza perder mai di vista un elemento che è fondamentale quando si ha a che fare con grandi numeri (e in Italia gli ipertesi sono circa dieci milioni): il costo sociale ed economico che il nostro atteggiamento può comportare.

Prof. Livio Chiandussi

Torino, 15.11.92



## Introduzione

L'ipertensione rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio di malattie cardiovascolari, di morte improvvisa e di inabilità. Nelle società industrializzate colpisce un quinto dell'intera popolazione: in Italia i dati ISTAT più recenti riferiscono che nel 1988 sono morte direttamente per ipertensione più di 15.000 persone, su un totale di 126.000 morti per tutte le cause cardiovascolari (Tab.1).

Considerato che decorre spesso asintomatica, è facile che venga misconosciuta, o al contrario che vengano trattate o trattate inadeguatamente persone che non necessitano di terapia.

In un tale contesto la figura del medico pratico diventa fondamentale, perchè un approccio metodologico corretto sia alla diagnosi sia alla terapia può tradursi in un reale miglioramento della qualità e delle aspettative di vita di fasce di popolazione molto rilevanti (108).

Ipertensione essenziale:	2804
Cardiopatía ipertensiva:	9589
Nefropatia ipertensiva:	1411
Cardionefropatia ipertensiva:	1240
Ipertensione secondaria:	- - -
<b>Totale:</b>	<b>15044</b>
Malattie cardiovascolari	126096

**Tabella 1. Morti per malattia ipertensiva e per malattie cardiovascolari in Italia nel 1988 (ISTAT).**

## Definizione e classificazione

### Classificazione epidemiologica

L'OMS ha stabilito nel 1978 i criteri epidemiologici per definire l'ipertensione arteriosa (Tab. 2) lievemente modificati dal Fourth Joint National Committee on the Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-IV, 1988), che ha anche introdotto il concetto di ipertensione sistolica isolata (Tab. 3).

Criteri OMS	
Normotensione:	Sistolica < 140 e Diastolica < 90 mmHg;
Borderline:	Sistolica tra 141 e 159 e Diastolica tra 91 e 94 mmHg;
Ipertensione:	Sistolica > 160 e/o Diastolica >95 mmHg.

Tabella 2.

Range (mmHg)	Categoria
Diastolica	
< 85	PA normale
85 - 89	PA normale - alta
90 - 104	Ipertensione lieve
105 - 114	Ipertensione moderata
>115	Ipertensione severa
Sistolica	
(Quando la diastolica è < 90)	
<140	PA normale
140 - 159	Ipertensione sistolica isolata borderline
<160	Ipertensione isolata sistolica

Tabella 3. Classificazione della pressione arteriosa secondo JNC IV

## Situazioni particolari

### Pressione arteriosa nell'anziano

Le definizioni citate non tengono conto di fattori quali l'età, il sesso, la razza e la coesistenza di fattori di rischio genetici e ambientali. L'età è molto importante nella diagnosi di ipertensione: se non se ne tenesse conto, e si considerasse come punto di riferimento in assoluto il valore di 140/90, il 50% della popolazione bianca e il 60% della popolazione nera sopra i 60 anni risulterebbe ipertesa. Del resto l'aumento è differenziato nei due sessi: nelle donne fino alla menopausa s'innalza più lentamente che nei maschi di età corrispondente, ma dopo i 50 anni questo processo s'inverte, almeno per quanto riguarda la pressione sistolica.



### **Pseudoipertensione dell'anziano**

E' un aspetto da non trascurare: la rigidità delle arterie dovuta all'età può infatti rendere difficile l'occlusione dell'arteria con lo sfigmomanometro e ciò può portare a sovrastimare i valori pressori, come risulta da confronti con la registrazione intrarteriosa. Va sempre sospettata una pseudo ipertensione nell'anziano quando mancano danni d'organo nonostante gli alti valori pressori e quando siano presenti sintomi di ortostatismo. Può anche essere indicativa la manovra di Osler (col rigonfiamento del bracciale fino alla scomparsa dei toni di Korotkoff si percepisce ancora il polso radiale), che però non gode più di molto credito presso gli osservatori. Il metodo più sicuro, quando si ha il dubbio di essere di fronte a una pseudo-ipertensione dell'anziano e si dispone della strumentazione adatta, rimane quello intrarterioso e il metodo Doppler (37).

### **Iipertensione nel giovane**

Studi di screening effettuati sul larga scala (Task Force on Blood Pressure Control in Children: 1977-1987) hanno messo in rilievo l'esistenza nel giovane non solo di ipertensioni secondarie, ma anche di ipertensione essenziale.

Un recente studio americano su 3179 soggetti in unità di terapia intensiva neonatale ha evidenziato lo 0.81% di incidenza di ipertensione in questa popolazione, di cui il 50% era di origine renale e il 15.4% di origine sconosciuta (85).

La Task Force raccomanda di misurare la pressione nei bambini oltre i 3 anni almeno una volta all'anno, nell'ambito di controlli generali. Questo procedimento può essere considerato eccessivamente impegnativo, ma si rende necessario qualora esistano fattori di rischio quali familiarità, obesità, diabete. Nel giovane la pressione va correlata all'età, al sesso, all'indice di massa corporea. Sono state elaborate a questo proposito delle tavole di percentili (Fig.1).

Valori superiori al 95°percentile vengono considerati patologici (Tab. 4), mentre vanno tenuti sotto controllo i bambini e gli adolescenti con valori tra il 90° e il 95° percentile (Fig.2).

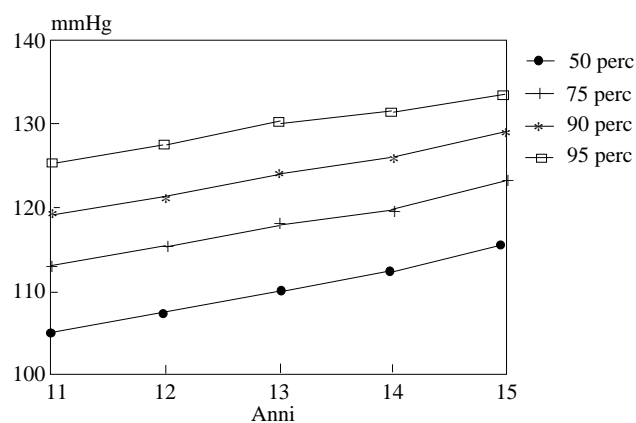
### **Iipertensione sistolica isolata**

Un capitolo a parte merita l'ipertensione sistolica isolata (ISH), diffusa soprattutto nell'anziano. Sottovalutata negli anni 60-70, da dati statistici più recenti viene considerata un fattore di rischio almeno pari all'ipertensione diastolica, sia per lo stroke che per le malattie cardiovascolari in toto (CVD)(90). Nello studio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) si rileva che il rischio relativo di morte per malattie cardiovascolari aumenta da 1.0 con pressione sistolica di 110 mmHg a 8.1 con una sistolica sopra i 180 mmHg (63).

Uno studio di Boysen (10) su una popolazione danese di 19.000 persone dimostra un aumento del rischio di patologia cerebrovascolare nell'ipertensione sistolica isolata. A risultati analoghi giunge un altro studio inglese su una popolazione di uomini tra i 40 e i 50 anni, in cui il rischio di patologia cerebrovascolare era 4-6 volte maggiore nei soggetti con ipertensione sistolica rispettivamente superiore a 160 e 180 mmHg(81). Non

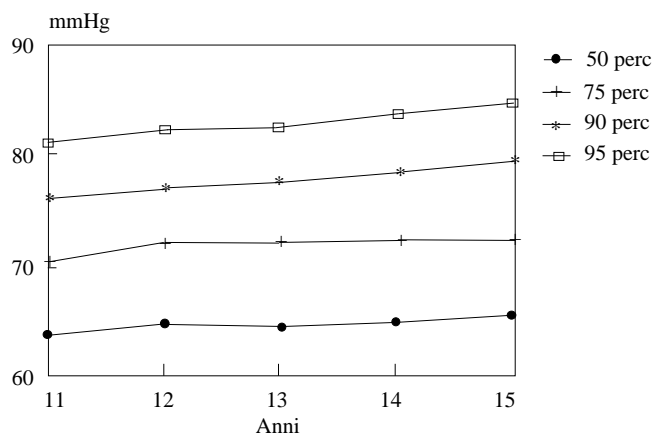
è chiaro se nell'anziano l'ISH sia una causa di rischio cardiovascolare o semplicemente una conseguenza di una scarsa compliance delle arterie, comunque l'associazione è evidente; rimane tuttavia da verificare se il trattamento sia in grado di ridurre il rischio cardiovascolare.

**PERCENTILI DI PRESSIONE NEI MASCHI**  
Sistolica



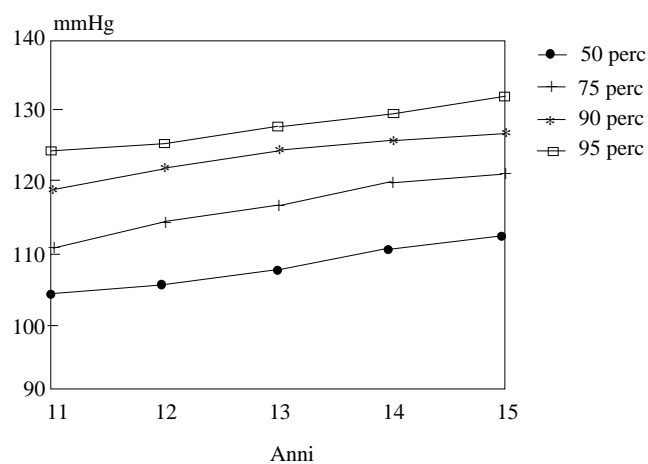
a)

**PERCENTILI DI PRESSIONE NEI MASCHI**  
Diastolica



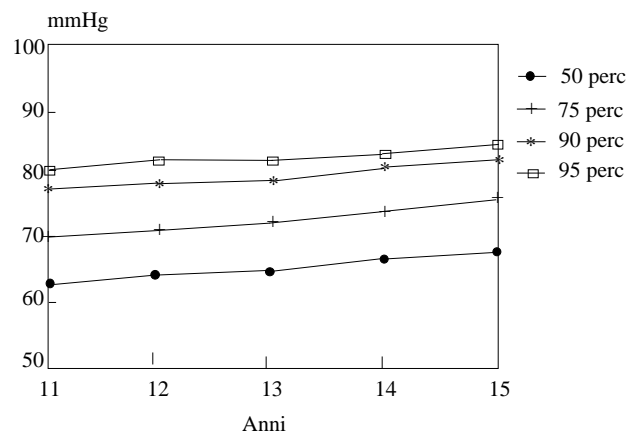
**Figura 1a. Percentili di pressione arteriosa sistolica e diastolica in maschi dagli 11 ai 15 anni (Dati della Task Force).**

**PERCENTILI DI PRESSIONE NELLE FEMMINE  
Sistolica**



b)

**PERCENTILI DI PRESSIONE NELLE FEMMINE  
Diastolica**



*Figura 1b. Percentili di pressione arteriosa sistolica e diastolica in femmine dagli 11 ai 15 anni (Dati della Task Force).*

<p style="text-align: center;"><b>Normale</b> sistolica e diastolica &lt; 90° percentile per età e sesso</p> <p style="text-align: center;"><b>Normale Alta</b> una media della sistolica o diastolica o entrambe tra il 90° e il 95° percentile per età e sesso</p> <p style="text-align: center;"><b>Alta</b> una media della sistolica o diastolica (o entrambe) &gt; 95° percentile per età e sesso, con misurazioni ottenute almeno in tre occasioni.</p>
--

**Tabella 4. Definizione e classificazione dell'ipertensione giovanile**

## Classificazione eziologica

Una classificazione eziologica viene riassunta nella tabella 5, dalla quale emerge un grande numero di possibili cause di ipertensione, anche se in realtà esse rimangono sconosciute in almeno il 90% dei casi.

A: primitiva, essenziale, idiopatica
B: secondaria
Cause renali:
a) parenchimale bilaterale
glomerulonefrite acuta
nefriti croniche
rene policistico
idronefrosi nefropatia diabetica
idronefrosi
b) ridotto volume renale
c) reninomi
d) renovascolare
stenosi arteriosa
infarto renale
arterite
e) ritenzione primitiva di sodio
s. di Liddle
s. di Gordon

*continua*

Cause endocrine:	
a)	malattie in cui l'ipertensione costituisce il fattore più importante, se non l'unico. Iperaldosteronismo m.di Conn iperplasia surrenalica feocromocitoma tumori dei tessuti cromaffini reninomi
b)	malattie in cui l'ipertensione rappresenta un aspetto, neanche il più importante di un quadro clinico più complesso. acromegalia s. di Cushing ipertiroidismo, ipotiroidismo iperparatiroidismo (ipercalcemia) s. da carcinoide blocchi enzimatici
c)	ipertensione da assunzione di sostanze ormonali estrogeni cortisone liquirizia (s.glicirrizico) simpaticomimetici cibi contenenti tiamina anti MAO
Coartazione aortica	
Ipertensione indotta da gravidanza	
preeclampsia eclampsia	
Cause Neurologiche	
a)	da malattie intracraniche masse occupanti spazio encefaliti encefalopatia da piombo sindrome diencefaliche acidosi respiratoria
b)	disturbi del centro vasomotore poliomielite bulbare disturbi vascolari
c)	disturbi del midollo spinale e dei muscoli perif. tetraplegia porfiria acuta disautonomie familiari s. di Guillam Barre'
Da stress acuto	
iperventilazione psicogena ipoglicemia pancreatite s. da astinenza dall'alcool crisi di cellule falciformi post operatoria	
Da aumento di volumi plasmatici	
Alcool	
Farmaci ad azione diretta	
Ipertensione sistolica	

**Tabella 5. Tipi di ipertensione secondo l'eziologia.**

## Esame generale del paziente iperteso

Prima di qualsiasi esame strumentale si impone un accurato esame generale del paziente iperteso, che comprende la ricerca di fattori di rischio familiari e/o ambientali, una minuziosa anamnesi fisiologica e patologica ed un esame obiettivo adeguato.

### Individuazione dei pazienti a rischio

#### Fattori genetici e ambientali

E' nota l'importanza dell'ereditarietà nella genesi dell'ipertensione essenziale: certamente è difficile stabilire se la correlazione tra i valori pressori sia da attribuire più a fattori genetici o a fattori ambientali, ma studi effettuati su gemelli omo ed eterozigoti e su figli naturali ed adottivi hanno dimostrato che la correlazione aumenta gradualmente con l'aumentare della similarità genetica (67).

#### Razza

I fattori razziali rivestono una notevole importanza nella genesi dell'ipertensione, i soggetti di razza nera sono più sensibili al sodio e sviluppano ipertensione in età più precoce rispetto ai bianchi, ma anche in questo caso però giocano importanza fondamentale i fattori ambientali: in alcuni studi su neri americani si è potuto risalire al ceppo originario africano, e si è visto che la prevalenza dell'ipertensione nei neri con cultura occidentale era significativamente maggiore che nei neri rimasti nel loro paese d'origine (79).

#### Obesità, alcool, fumo

L'esame del paziente obeso richiede sempre un'attenta valutazione della pressione arteriosa: l'ipertensione ha una maggiore incidenza nell'obeso, nel quale è spesso accompagnata ad altri fattori di rischio come l'intolleranza al glucosio o il diabete di tipo II, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, bassi valori di HDL, iperuricemia (Sindrome X). L'introito alcolico si correla positivamente con l'ipertensione, almeno sopra i 30 g di alcool al dì; secondo studi metanalitici di Mac Mahon la correlazione diventa lineare sopra gli 80 g/die.

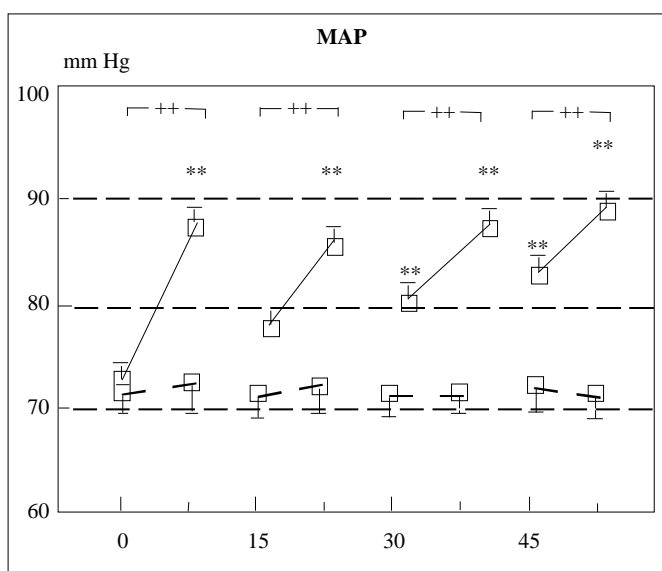
Questi dati sono stati confermati in uno nostro studio effettuato su pazienti ipertesi essenziali, con e senza terapia(71).

Fino a pochi anni fa si pensava che il fumo avesse solo una funzione aggravante sul

danno vascolare indotto dall'ipertensione, ma ora si riconosce l'aumentata incidenza di ipertensione nei fumatori. Studi epidemiologici hanno evidenziato che il 34 % (Medical Research Council -MRC-) e il 35% (MRFIT) degli uomini ipertesi erano fumatori.

Dopo aver fumato si ha un rapido e significativo aumento della noradrenalina, dell'adrenalina e della pressione (18,98), ancora evidenti dopo 30' dal fumo di una sigaretta (30).

Il gruppo di Mancina ha dimostrato che nei fumatori si ha anche un aumento della variabilità pressoria, con innalzamenti soprattutto mattutini, dopo l'astinenza della notte (durante la giornata pare instaurarsi un certo meccanismo adattatorio). Eseguendo delle rilevazioni dinamiche questi ricercatori hanno riscontrato una pressione più alta nei fumatori anche negli intervalli tra una sigaretta e l'altra (Fig 3).



**Figura 3.** Pressione arteriosa media (MAP) misurata prima e all'effetto di picco di ciascuna di 4 sigarette (linea continua) confrontata con la MAP misurata agli stessi tempi in situazione basale, senza fumo (linea tratteggiata). I valori sono espressi come media  $\pm$ e.s.m., N= 10, \*\* p<0.01 prima vs effetto picco, +++p<0.01 fumo vs basale (Da Groppelli, Mancina ed al.).

## Stress

L'importanza dello stress è universalmente riconosciuta, ma la reattività individuale è determinante: i tests psicometrici non hanno evidenziato se i soggetti ipertesi sono più suscettibili allo stress rispetto ai normotesi e sono disponibili dati, però non confermati, secondo i quali con le tecniche di bio-feed back si riducono i valori pressori.

## Assunzione di farmaci o sostanze che provocano ipertensione

Molti sono i farmaci che possono determinare aumenti pressori, con meccanismi diversi, come quello simpaticomimetico di certi spray nasali, o quello simile al desocorticosterone acetato della liquirizia.

Nella tabella 6 sono elencati i principali farmaci coinvolti nella genesi dell'ipertensione (Tab. 6).

Fenilopropanolamina	decongestionante nasale	amina simpaticomim.
Ergotamina		
Aspirina, Fenacetina	analgesici	pielonefriti chimiche
Liquirizia	antiulcera contenuta in lassativi caramelle	meccanismo aldosterone-simile
FANS	antiinfiammatori	ritenzione sodica
Anti MAO	antidepressivi	azione simpaticomim. con cibi contenenti tiramina (formaggi, vino rosso)
Isoprenalina	beta2 stimolanti	azione simpaticomim
Salbutamolo		
Corticosteroidi	antiinfiammatori	azione complessa sodioritenz.
Estroprogestinici		aumento matrice reninica

Tabella 6. Farmaci che possono causare ipertensione.

## Il problema del sodio

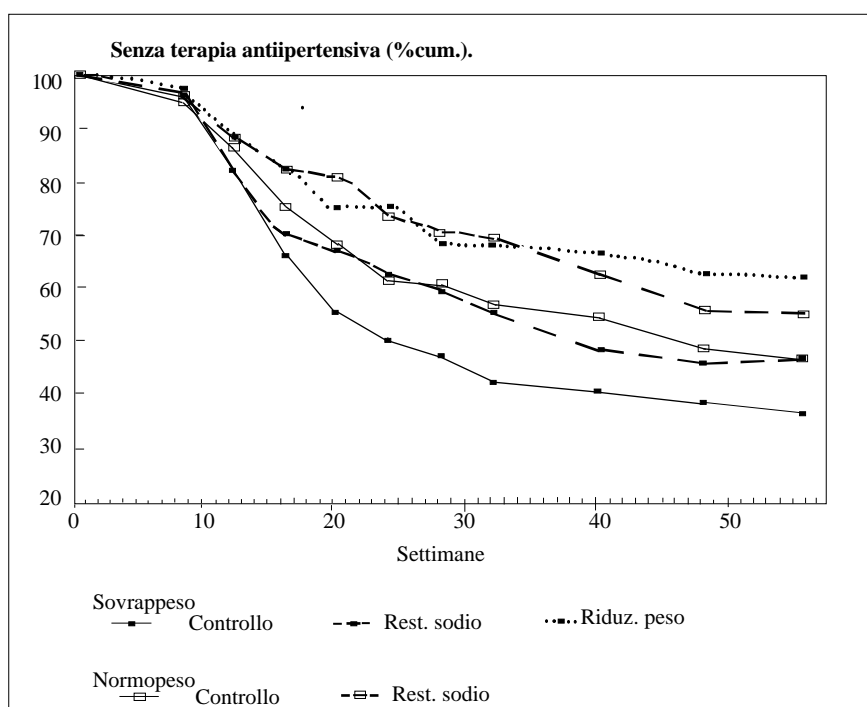
la maggioranza degli osservatori, per molti anni, ha sostenuto l'ipotesi che un alto introito di sodio costituisca un importante fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione o addirittura la causa primaria dell'ipertensione in molte popolazioni. Numerosi



studi epidemiologici hanno confermato questo punto di vista (61,51,2) (Fig.4,5).

A questa ipotesi si è contrapposta la scuola di George Pickering, in Inghilterra, che nega che ci sia una relazione tra introito di sodio e ipertensione (11,103); o almeno che i risultati positivi ottenuti con la riduzione dell'apporto di sodio in alcuni individui possano essere estrapolati all'intera popolazione.

Fin'ora non esistono delle argomentazioni risolutive per una o per l'altra ipotesi: una recente revisione della letteratura comparsa sul British Medical Journal e condotta con analisi piuttosto sofisticate porterebbe alla conclusione che esiste una relazione tra sodio e ipertensione (50). Su 70 trials basati sulla riduzione del sale gli autori hanno riscontrato che pressochè in tutti si ha una riduzione della pressione (solo in due si ha un aumento) e che la relazione tra diminuzione prevista con il diminuito apporto e diminuzione osservata è tanto più strettamente collegata quanto più lungo è il periodo di dieta. La mancata riduzione dei valori pressori si è registrata praticamente in quelle popolazioni che avevano una diastolica già bassa (intorno ai 70 mmHg), e questo non sorprende (73,103,104).



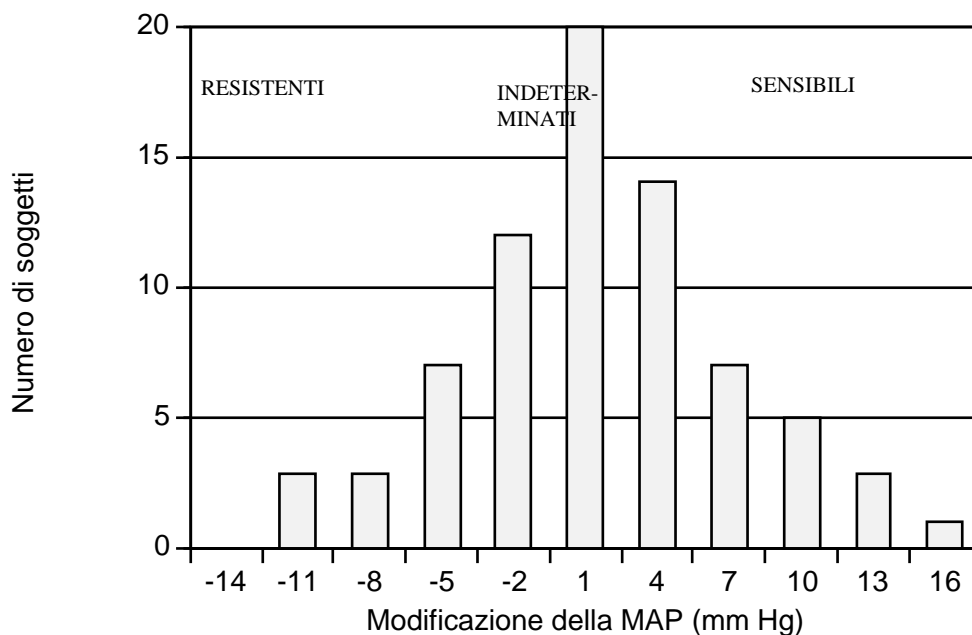
**Figura 4.** Percentuale cumulativa di soggetti che non hanno assunto terapia antiipertensiva nel corso delle 56 settimane di uno studio: la restrizione sodica ha aumentato il numero di pazienti senza terapia. (Da Muntzel et al.).

L'indagine però ha escluso lo studio INTERSALT (International Cooperative Study on the Relation of Sodium and Potassium to Blood Pressure) (31), che giudica nel complesso modesta l'importanza del sodio nella genesi dell'ipertensione.

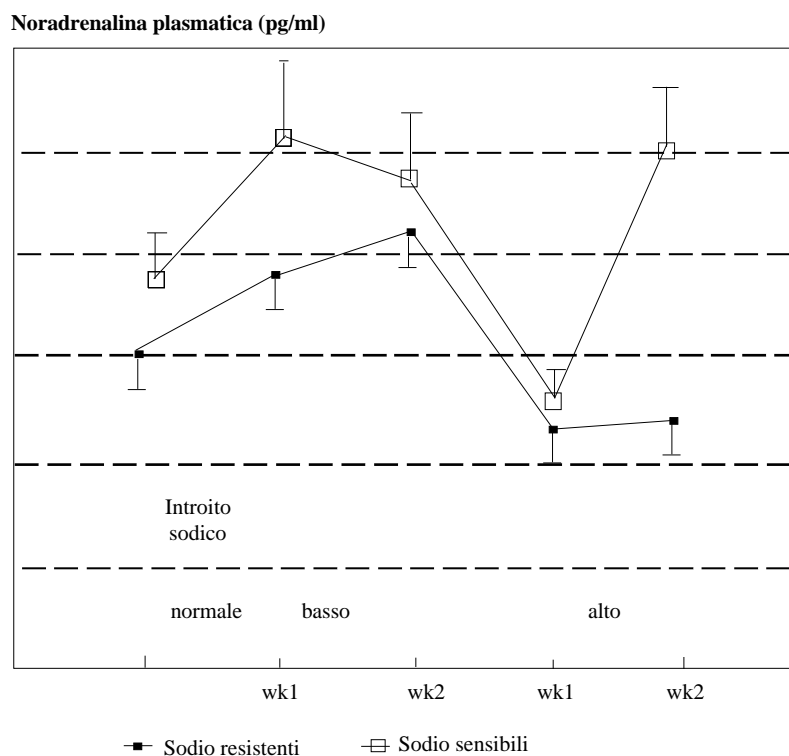
Ciò suggerisce che la sensibilità individuale possa essere determinante o che altri fattori possano mascherare o comunque influenzare il ruolo del sodio (110). In sostanza, i soggetti sodio sensibili non riescono a modulare appropriatamente il tono simpatico con l'introduzione del NaCl, e ciò comporterebbe un innalzamento del tono alfa rispetto ai sodioresistenti (94)(Fig.6).

Non solo, ma uno studio di Egan ha evidenziato che la restrizione sodica nei non responders, oltre a non ridurre ovviamente la pressione, ha provocato un significativo aumento della creatinina, dell'acido urico, dell'LDL colesterolo. Gli autori concludono affermando che la restrizione sodica può essere utile solo per una parte della popolazione ipertesa, mentre per l'altra parte, e sarebbe la maggioranza, potrebbe rivelarsi addirittura dannosa(49,21).

Non è questa la sede per approfondire oltre la questione (rimandiamo eventualmente a una bella review di Muntzel e Druke comparsa nell'American Journal of Hypertension nell'aprile 1992) (64), ma è razionale che il clinico cerchi di individuare i soggetti che



**Figura 5. Modificazioni della pressione arteriosa media (PAM) dopo restrizione sodica in soggetti normotesi. La sensibilità al sale era definita come riduzione di almeno 3 mmHg e la resistenza al sale come aumento di almeno 3 mmHg. (Da Muntzel et al. AJH, cit.)**



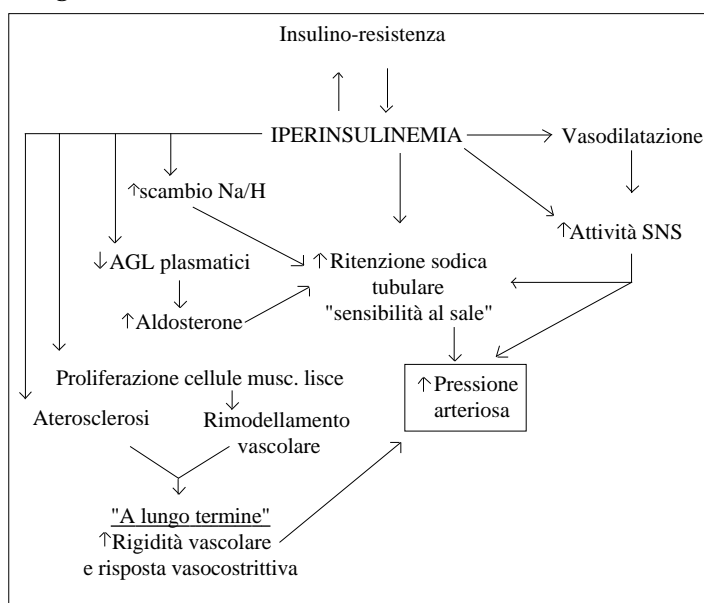
**Figura 6.** Livelli plasmatici di norepinefrina in pazienti sensibili e resistenti al sodio nel corso di una dieta con normale introito sodico, dopo 2 settimane (wk) di basso introito sodico e dopo 2 settimane di alto introito sodico. (Da Muntzel et al., *AJH*, cit.).

possono essere sensibili a una restrizione sodica e i non sensibili (il 60% degli ipertesi secondo alcune statistiche)(106,12,95,48): i soggetti sensibili si potrebbero avvalere di una restrizione sodica anche nell'ambito di una prevenzione dell'ipertensione. È stata trovata un'alta sensibilità al sale negli obesi, negli anziani, nei soggetti a bassa renina e ad alta attività simpatica e in situazioni ormonali di deficienza di calcio, nei neri. Ma questi gruppi non sono omogenei, e soprattutto si è visto che in studi in cui si sono ritestati individui precedentemente studiati la sensibilità al sodio cambiava (80).

Con tutti i dubbi che queste opinioni comportano, in prevalenza si pensa ancora che una riduzione da 150 mmol a 50 di assunzione giornaliera di sodio possa ridurre significativamente l'incidenza dell'ipertensione e delle sue complicazioni con uno scarso impatto sulla qualità di vita (62).

## Diabete e ipertensione

Nelle società industrializzate sia il diabete che l'ipertensione sono molto comuni e l'associazione delle due patologie si incrementa notevolmente con l'età; inoltre è dimostrato che la presenza di ipertensione nel diabetico aumenta notevolmente la morbilità e la mortalità (27,6,34). È stato stimato che il 35-75% delle complicazioni del diabete sono da attribuire all'ipertensione (6). I fattori responsabili dell'ipertensione nel diabetico sono molteplici, e l'esatto meccanismo con cui agiscono è ancora lungi dall'essere definito: è dimostrato un aumento del sodio intercambiabile e delle resistenze periferiche (4,88,105) mentre controverso è il ruolo del Sistema Renina-Angiotensina: è probabile che i diversi valori di attività reninica plasmatica (PRA) riscontrati nei vari studi siano da mettere in relazione, almeno in parte, all'inizio delle complicazioni microvascolari (4,24,7,99). Discusso è anche il ruolo dell'iperinsulinemia e dell'insulino resistenza nella patogenesi dell'ipertensione. L'iperinsulinemia può accelerare il processo aterosclerotico interferendo con la fibrinolisi, stimolando la proliferazione delle cellule muscolari lisce e dei fibroblasti, promuovendo l'infiltrazione lipidica delle cellule muscolari lisce, aumentando i trigliceridi e diminuendo l'HDL colesterolo (58,33,87) (Fig.7).



**Figura 7.** Diagramma schematico di un possibile meccanismo con cui l'iperinsulinemia può contribuire a determinare ipertensione.

SNS: Sistema nervoso Simpatico; AGL: Acidi Grassi Liberi; CMLV: cellule muscolari lisce vascolari (Da Epstein, *Hypertension*, mod.).

Tuttavia l'esatto meccanismo con cui l'iperinsulinemia può provocare ipertensione resta ancora da chiarire: del resto, in studi a breve termine, l'iperinsulinemia non ha provocato ipertensione, che invece è stata riscontrata quando questo stato dura da molto tempo, forse per un rimodellamento vascolare e cambiamenti dovuti all'aterosclerosi (87). Importante è anche il ruolo della nefropatia diabetica nella genesi dell'ipertensione. Si sa che l'ipertensione peggiora marcatamente la filtrazione glomerulare nei diabetici (36) e che la nefropatia peggiora lo stato ipertensivo.

## Segni e sintomi di ipertensione

In genere l'ipertensione, almeno entro certi limiti, è asintomatica. Sopra i 110-120 mmHg di diastolica il sintomo più frequente è costituito dalle cefalea; essa dipende dalla reattività individuale ed è più facile negli innalzamenti repentini.

Disturbi visivi sono rari: possono manifestarsi quando sia presente un'ostruzione della vena retinica o edema della papilla.

Sempre in rapporto ai valori pressori si possono manifestare sintomi a carico dell'apparato cardiovascolare, quali dispnea, angina, scompenso cardiaco e ictus; sintomi a carico dell'apparato urinario (ematuria, nicturia) che possono essere strettamente dipendenti da un'aumentata pressione glomerulare o essere espressione di una malattia renale sottostante (glomerulonefriti, malattia di Berger IgA mediata, pielonefriti).

In determinate situazioni, come nell'iperaldosteronismo, si possono verificare crampi muscolari fino alla paralisi muscolare transitoria espressione di grave ipopotassiemia.

Nella tabella 7 sono schematizzati gli aspetti più importanti della storia clinica del paziente iperteso.

<p>Anamnesi familiare positiva per ipertensione, cardiopatia ischemica o scompenso, ictus, dislipidemia, diabete, gotta, malattie renali, feocromocitoma</p> <p>Obesità; fumo, eccessivo introito alcolico e salino.</p> <p>Assunzione di farmaci: estrogeni, simpaticomimetici, steroidi, liquirizia, analgesici</p> <p>Personalità del paziente; ambiente sociale.</p> <p>Sintomi e segni che indirizzano verso una forma secondaria:          -debolezza muscolare, crampi muscolari (iperaldosteron.)          -episodi di sudorazione, cefalea, ansia (feocromocitoma)          -manifestazioni di m.di Cushing, acromegalia, s. adrenogen          -eccessivo sviluppo del torace rispetto agli arti inf.          (coartazione aortica)</p> <p>Sintomi di danno d'organo          -cefalea, disturbi della visione, vertigini, attacchi ischemici transitori, deficit sensitivi o motori          -dolori toracici, palpitazioni, dispnea, cardiopalmo          -polluria, nicturia, ematuria          -claudicatio</p> <p>Disturbi della sfera sessuale</p> <p>Disturbi del sonno.</p>
--

Tabella 7. Anamnesi.

## Obiettività nell'esame dell'iperteso

L'obiettività può essere, e in genere è, assolutamente negativa. Va comunque sempre vagliata la possibilità di un'ipertensione secondaria: si ricercheranno quindi i segni di un ipertiroidismo, di un feocromocitoma (segni spesso molto ingannatori), di una malattia di Cushing o di un'acromegalia.

Possono indirizzare verso un deficit di 11-beta idrossilasi la presenza di irsutismo o verso un deficit di 17-alfa idrossilasi un mancato sviluppo dei caratteri sessuali secondari. Un pallore caratteristico ed edemi al volto possono indirizzare verso una malattia renale, o un iperevolutismo della parte superiore del corpo con riduzione del polso agli arti inferiori verso una coartazione aortica.

Vanno ricercati soffi addominali, talvolta, ma non sempre, espressione di una stenosi di un'arteria renale (Tab. 8).

Accurata misurazione della pressione
Aspetto generale e distribuzione del grasso corporeo
Cute: aspetto (pallida, sudata, colorito acceso) chiazze da neurofibromatosi (feocromocitoma) strie rubre (Cushing)
Capo e collo: esame della tiroide e segni di ipertiroidismo Soffi carotirdei Fundus
Torace e cuore: sviluppo del torace intensità dei toni, soffi precordiali o toracici (coartazione aortica) segni di scompenso (stasi polmonare, ritmo di galoppo)
Addome: masse renali soffi aortici o sulle arterie renali, soffi alle femorali, pulsatilità della femorale ed eventuale misurazione della pressione agli arti inf. se si sospetta una coartazione aortica
Arterie periferiche: estremità fredde assenza o riduzione o asimmetria dei polsi lesioni ischemiche edema

**Tabella 8. Esame obiettivo del paziente iperteso.**

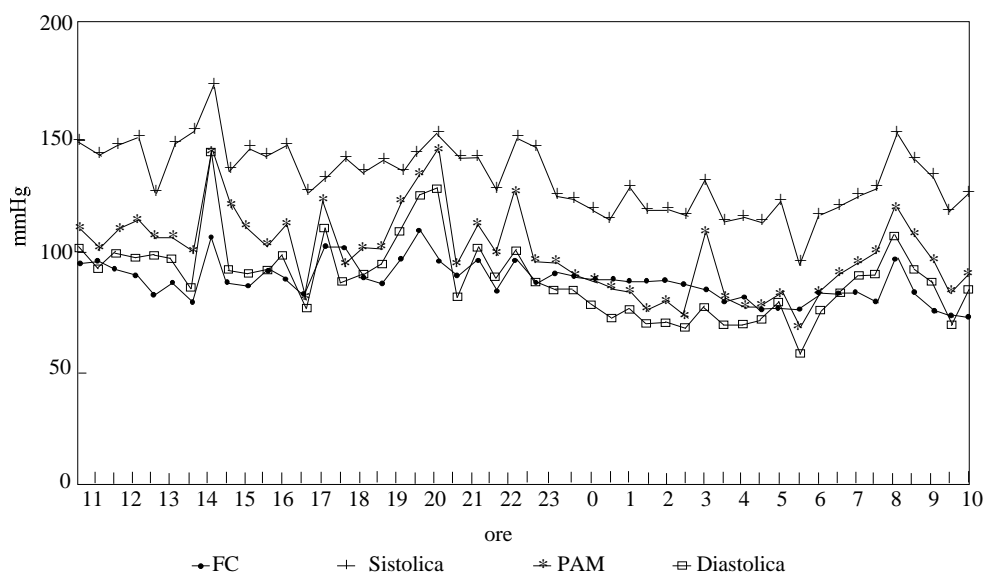
## Misurazione della pressione

Secondo un report della Task Force dell'American Heart Association (1988) "la procedura è piena di trabocchetti ed è frequentemente inaccurata".

Nella rilevazione della pressione bisogna valutare i dati contrastanti che essa spesso ci fornisce. Già esiste una variabilità intrinseca: la pressione arteriosa è un evento dinamico, sottoposto alle infinite sollecitazioni del vivere quotidiano che si inseriscono su un ritmo circadiano di base (Fig.8).

Esiste anche una variabilità dei risultati dovuta alla maggiore o minore accuratezza dell'osservatore, a variazioni intrinseche dell'apparecchio o ad un bracciale inadeguato (Tab. 9). La pressione del bracciale deve essere portata a livelli superiori alla pressione supposta del paziente (in pratica 2-3 cm oltre la scomparsa del polso radiale), e fatta discendere alla velocità di 3-5 mm al secondo. Come è noto, alla comparsa del primo tono si fa corrispondere il valore della pressione sistolica, mentre al momento dell'improvviso affievolimento dei toni (IV tono), o all'ultimo tono prima della loro definitiva scomparsa (V tono) si fa corrispondere il valore della diastolica (Fig.9).

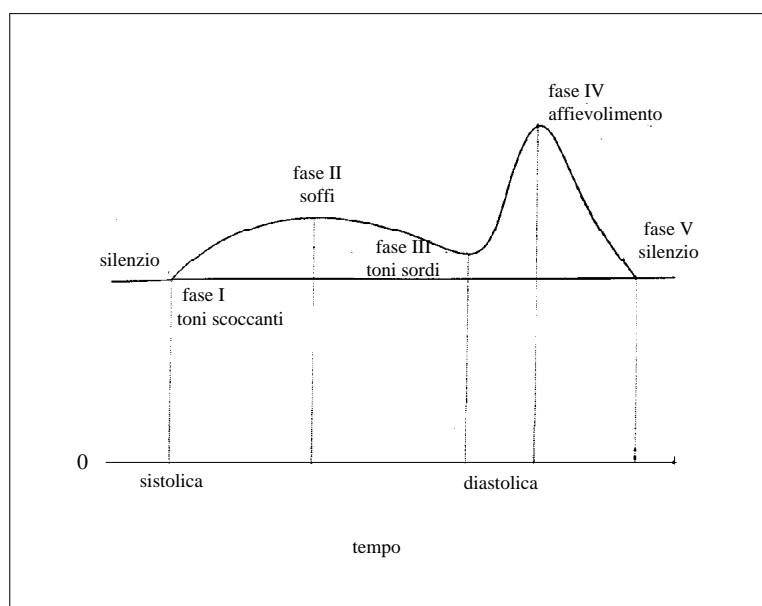
Si valuta il IV tono se non si apprezza la scomparsa dei toni (V tono), ma solo il loro affievolimento, come avviene in certe occasioni (anziani, bambini). Se si notano differenze tra i due arti, si considera il valore più alto. Il braccio dev'essere appoggiato e



**Figura 8.** Registrazione di pressione arteriosa sistolica, diastolica, media (PAM) e frequenza cardiaca (FC) con metodica oscillometrica non invasiva (Spacelas) nelle 24 ore in pazienti ipertesi essenziali. Si noti il calo pressorio notturno.

Paziente	Larghezza bracciale	Lunghezza bracciale
< 1 anno	2,5 cm	deve coprire almeno
1-3 anni	5-6 cm	2/3 della circonferenza
4-8 anni	9-10 cm	dell'arto superiore
Adulto	13-15 cm	30-35 cm
Adulto obeso	15-18 cm	36-42 cm

**Tabella 9. Larghezza e lunghezza dei bracciali raccomandati dall'OMS.**



**Figura 9. Rappresentazione grafica dei toni di Korotkoff: vedi testo.**



posizionato a livello del cuore: è stato dimostrato che in posizione seduta e con l'arto pendente sul fianco la PA è di media 8 mmHg più alta che con l'arto orizzontale e appoggiato (102) e 10 mmHg più alta se manca lo schienale alla sedia(16). Se sono presenti aritmie, bisogna considerare una media di numerose misurazioni (Tab. 10).

Gli apparecchi a mercurio sono i più fedeli e non necessitano di molta manutenzione, come invece quelli aneroidi, che vanno periodicamente tarati. Le misurazioni vanno ripetute varie volte durante la visita (almeno 2-3 volte) e in varie visite; questo per stabilire un rapporto di confidenza col medico che limiti al minimo la possibilità della cosiddetta ipertensione da camice bianco.

<p><b>Paziente:</b>          posizine: seduta o sdraiata          riposo: da almeno 5 minuti          paziente in terapia o anziano o diabetico: rilevamento in clinostatismo e dopo due minuti di ortostatismo</p> <p><b>Circostanze:</b>          non caffè da almeno due ore          non fumo da almeno 15 m'          non farmaci vasoattivi          ambiente tranquillo e riscaldato</p> <p><b>Manometro e bracciale adeguati</b></p> <p><b>tecnica</b>          Numero delle misurazioni          -almeno due misurazioni a distanza di 5 minuti. Se la differenza tra le due misurazioni è maggiore di 5 mmHg ripeterne una terza.          -per la diagnosi, ottenere almeno 3 sets di misurazioni a distanza di una settimana l'una dall'altra.          -rilevare la pressione in entrambe le braccia.          Se c'è differenza, considerare la pressione più alta.</p> <p><b>Metodica</b>          -insufflazione del manicotto fino a circa 10 mmHg oltre la pressione sistolica rilevata al polso.          -far scendere lentamente la colonnina (2 - 3 mm/sec)          registrare il I tono e poi il IV e il V tono          -se il tono è debole, far alzare il braccio al paziente e far aprire e chiudere a mano 5 - 10 volte, poi rimisurare la pressione.</p>
--

**Tabella 10. Linee guida per la misurazione della pressione arteriosa.**

## Variabilità dovuta al paziente o a condizioni ambientali e ipertensione da camice bianco

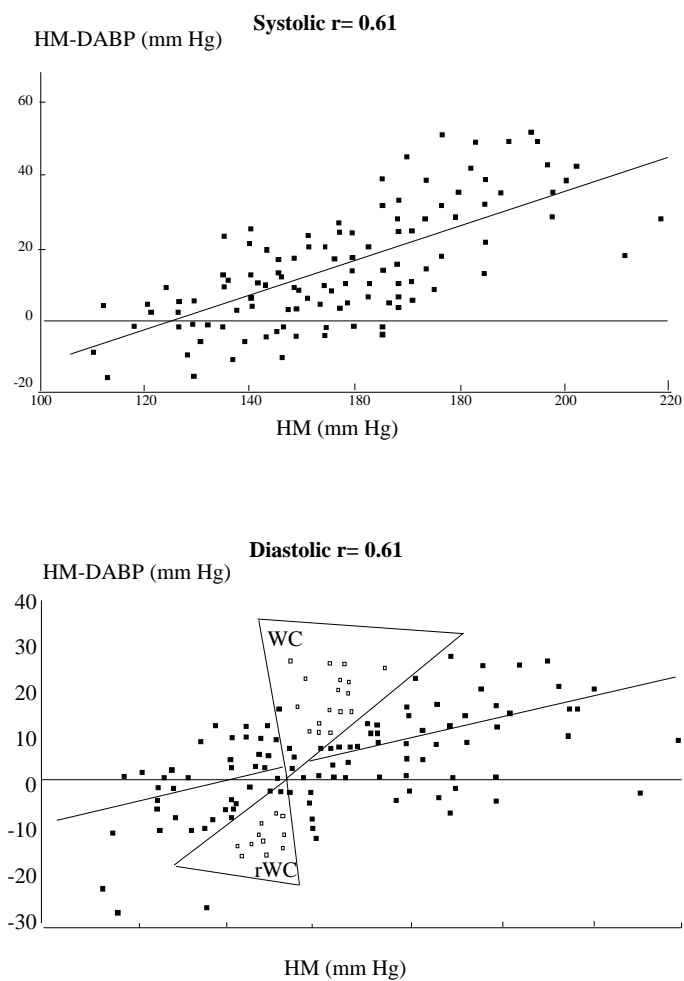
Una media di misurazioni a random è necessaria anche per l'importanza che rivestono le condizioni ambientali: una diminuzione improvvisa della temperatura, uno stato di stress, il fumo di una sigaretta, la recente introduzione di alcool, la stessa presenza del medico o dell'infermiera possono portare ad aumenti pressori significativi. Si sa che le misurazioni domiciliari sono più basse di quelle ambulatoriali e uno studio effettuato da Mancia ha dimostrato che la misurazione della pressione da parte del medico provocava un aumento dei valori basali di 22 mm Hg per la sistolica e 14 mm Hg per la diastolica in pazienti sottoposti a monitoraggio intrarterioso, mentre questa differenza si riduceva alla metà se la pressione veniva rilevata da un'infermiera (57).

Negli ultimi anni è emersa quindi l'esigenza di una misurazione dinamica della pressione arteriosa, che esegua il maggior numero possibile di rilievi nelle condizioni abituali di vita, durante l'arco dell'intera giornata. A questo scopo vengono continuamente prodotti degli apparecchi sempre più sofisticati che misurano la pressione automaticamente per tempi (in genere 24 ore) e ad intervalli determinati (ogni 15-30 minuti). Tralasciando quelli che utilizzano metodiche invasive, in teoria i più affidabili per numero di informazioni e per precisione, ma molto costosi e inapplicabili nella pratica clinica, l'attenzione del medico pratico si rivolge verso gli apparecchi che utilizzano metodiche non invasive. Nonostante molti limiti hanno comunque effettivi vantaggi sulla rilevazione casuale: danno informazioni più complete e, misurando la pressione lontano dall'operatore, praticamente eliminano l'inconveniente della cosiddetta white coat hypertension (ipertensione da camice bianco), una specie di riflesso condizionato che compare alla vista dell'operatore: più frequente nelle donne e nei giovani, è da sospettare anche negli anziani quando si riscontra un'ipertensione sistolica isolata.

Certi studi epidemiologici potrebbero essere falsati dalla white coat hypertension e inoltre un vasto numero di persone in realtà normotese potrebbero subire trattamenti farmacologici non necessari (15).

In gruppi di ipertesi lievi la frequenza della white coat hypertension viene valutata intorno al 20%. In uno studio di Pickering effettuato su 292 ipertesi borderline il 21% mostrava questo fenomeno, mentre negli ipertesi con diastolica superiore a 105 mmHg, la percentuale scendeva al 5% (70). Negli ipertesi di nuova diagnosi il fenomeno è ancora più rilevante: in uno studio danese effettuato su 159 ipertesi di nuova diagnosi è stato dimostrato in circa il 25% dei casi (38).

Viene descritta anche la "reverse white coat hypertension": in un certo numero di soggetti la pressione è normale alla rilevazione occasionale, ma risulta aumentata alla rilevazione delle 24 ore. È possibile che il riposo di 15', consigliato per una corretta rilevazione ambulatoriale, possa rilassare il paziente, che invece risponde in modo patologico agli stress della normale vita quotidiana (Fig 10). I dati forniti dagli apparecchi automatici possono darci informazioni preziose anche sui picchi pressori e sulla durata di questi picchi; possono svelarci turbe del ritmo pressorio, markers di stati



**Figura 10. Il fenomeno del white coat.**

**HM:** misurazione da parte del medico; **HM DABP:** monitoraggio diurno della pressione arteriosa. **N= 153.**

**WC:** White coat; **rWC:** reverse white coat.

(Da Hoegholm, cit.).

preipertensivi e di ipertensione secondaria, con un disagio minimo: si noti che le rilevazioni notturne, le più fastidiose, non alterano il normale ritmo circadiano della pressione.

Esistono numerose analisi che permettono elaborazioni dei dati anche molto complesse: possiamo citare vari tipi di analisi spettrale, tra cui il Maximum Entropy Method, utilizzato nei nostri laboratori, che utilizza un modello matematico di autoregressione lineare (Fig.11).

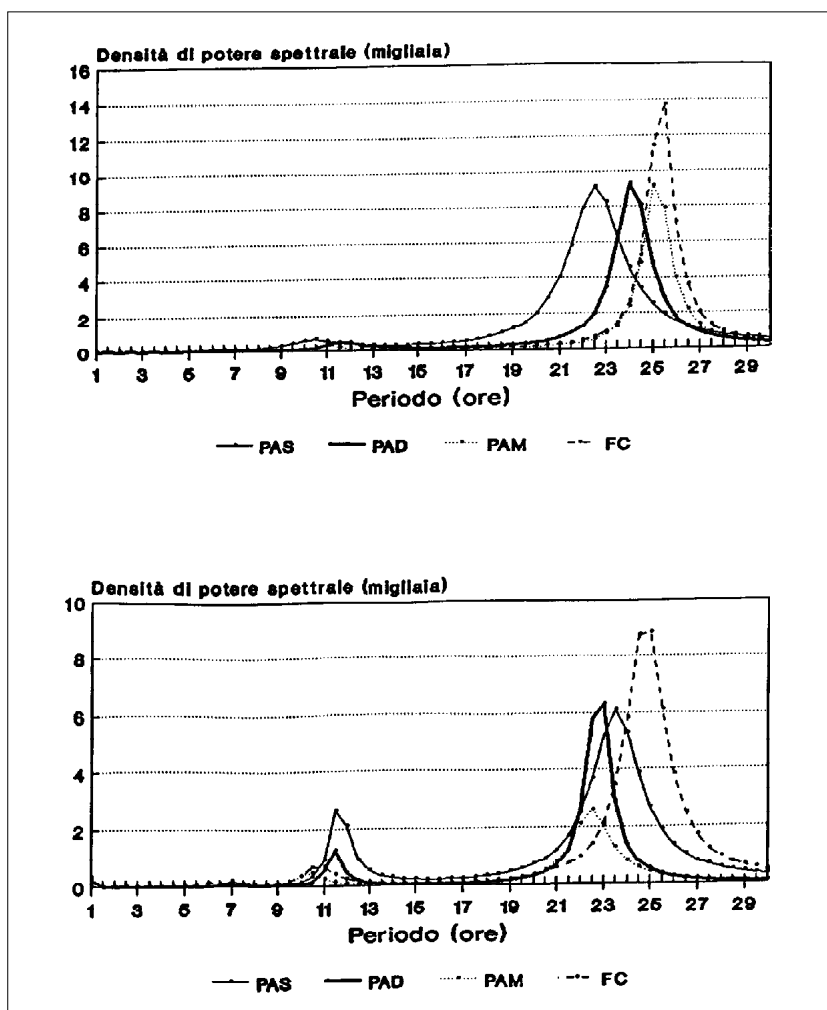


Figura 11. Analisi spettrale con Maximum Entropy Method di pressione sistolica, diastolica, media frequenza cardiaca misurate con monitoraggio pressorio non invasivo in pazienti ipertesi essenziali prima e dopo 10 settimane di terapia con normalizzazione dei valori pressori.

E' stato anche dimostrato che la rilevazione dinamica correla meglio col rischio cardiovascolare e col danno d'organo (86,69,19,66), ma la maggiore utilità la riveste nel controllo della terapia: infatti può fornire indicazioni preziose sul tipo e sulla durata della risposta terapeutica, in rapporto alla farmacocinetica delle molecole utilizzate. Bisogna peraltro mettere in guardia da un acritico uso della metodica: anzitutto l'alto costo non ne giustifica l'impiego routinario (il "vecchio" Riva Rocci svolge ancora magnificamente le sue funzioni e tutte le classificazioni e gli studi epidemiologici sono ancora basati sul metodo Riva Rocci). Inoltre mancano valori di riferimento (i primi risultati, peraltro non concordanti, cominciano solo ora a comparire) e sostanzialmente non abbiamo parametri per definire iperteso un soggetto in base alla rilevazione dinamica.

## **Esami di laboratorio strumentali**

La disamina diagnostica nel paziente iperteso è condizionata dalla grande percentuale di insuccessi, dal fatto cioè che nel 90% dei casi la conclusione obbligata è che si tratta di forma primitiva. Considerato l'alto numero di ipertesi, ci si può chiedere se sia giustificato eseguire esami clinico diagnosticis spesso molto costosi e impegnativi, tanto più che la risposta terapeutica del paziente iperteso è spesso molto personale: non dimentichiamo che fino a pochissimo tempo fa ha prevalso la tendenza a trattare gli ipertesi cosiddetti essenziali con una terapia a gradini, secondo la gravità dell'ipertensione, senza tener conto dell'eziologia. Tuttavia, nell'esame di un paziente iperteso bisogna sempre vagliare la possibilità di un'ipertensione secondaria. Pur essendo molto meno frequenti (una media del 10% secondo le varie statistiche), le ipertensioni secondarie sono quelle che meglio rispondono a presidi medico chirurgici mirati, e sono le uniche forme di ipertensione suscettibili di guarigione.

L'esame clinico riveste un'importanza fondamentale nell'individuare una forma secondaria: il pericolo di una ricerca indiscriminata è costituito oltre che dal disagio per il paziente, da un pericoloso aumento del rapporto costi benefici per la Comunità. Inoltre, quando si ricercano malattie rare, con l'aumento del numero dei test si assiste ad un aumento del numero dei falsi positivi.

## **Lo screening diagnostico delle principali forme di ipertensione secondaria**

Nelle figure seguenti sono rappresentati degli algoritmi per l'individuazione di eventuali forme di ipertensione secondaria e per l'approfondimento diagnostico di alcune di esse (Fig.12 a,b; 13;14;15;16).

### **Ipertensione nefrovascolare**

Il rene è uno degli organi più coinvolti nell'ipertensione: attraverso un'inappropriata secrezione di renina può essere responsabile dell'ipertensione nefrovascolare, ma numerose patologie (la stessa ipertensione) possono diminuire la sua capacità di escrezione del sodio e provocare un'ipertensione di volume (ipertensione nefroparenchimale). La distinzione tra le due forme non sempre è così netta (basti pensare che Laragh (78) propone una teoria unitaria per spiegare l'eziopatogenesi dell'ipertensione essenziale), ma almeno nelle espressioni classiche esse hanno una precisa individualità, che va ricercata, soprattutto per le implicazioni terapeutiche che ne derivano.

Lo studio più completo effettuato sull'ipertensione nefrovascolare è il Cooperative Study on Renovascular Hypertension, che ha studiato 2242 pazienti sottoposti ad angiografia renale. Di questi, 880 sono risultati affetti da ipertensione nefrovascolare, 502 vennero sottoposti ad intervento e di questi il 60% aveva lesioni aterosclerotiche e il 35% malattia fibromuscolare (82).

L'ipertensione nefrovascolare è più frequente prima dei 20 e dopo i 50 anni. Nel primo caso si tratta di displasia fibromuscolare, nel secondo caso quasi sempre di lesione aterosclerotica.

Possono indirizzare verso questa forma di malattia l'età, la difficoltà a controllare la pressione, il corso accelerato che improvvisamente la pressione assume, una retinopatia di III-IV grado, la comparsa di soffi addominali. Quest'ultimo è forse l'elemento più discriminante: è stato rilevato nel 46% dei soggetti affetti da ipertensione nefrovascolare e solo nel 9% dei soggetti affetti da ipertensione essenziale (82). Una volta sospettata un'ipertensione nefrovascolare (supportata magari da un'ipopotassiemia) si dosano l'attività reninica plasmatica (PRA) in condizioni basali, dopo un'ora di deambulazione, e dopo un test da stimolo con Captopril. Se i test sono significativi, è necessario il riscontro morfologico con l'arteriografia; se non sono significativi si può ancora ricorrere ad una scintigrafia renale dinamica. La sensibilità di questa indagine si aggira sul 79-85%, con una specificità del 74-81% (83). Un risultato negativo non esclude la presenza di ipertensione nefrovascolare, mentre un risultato positivo richiede di essere confermato dall'arteriografia.

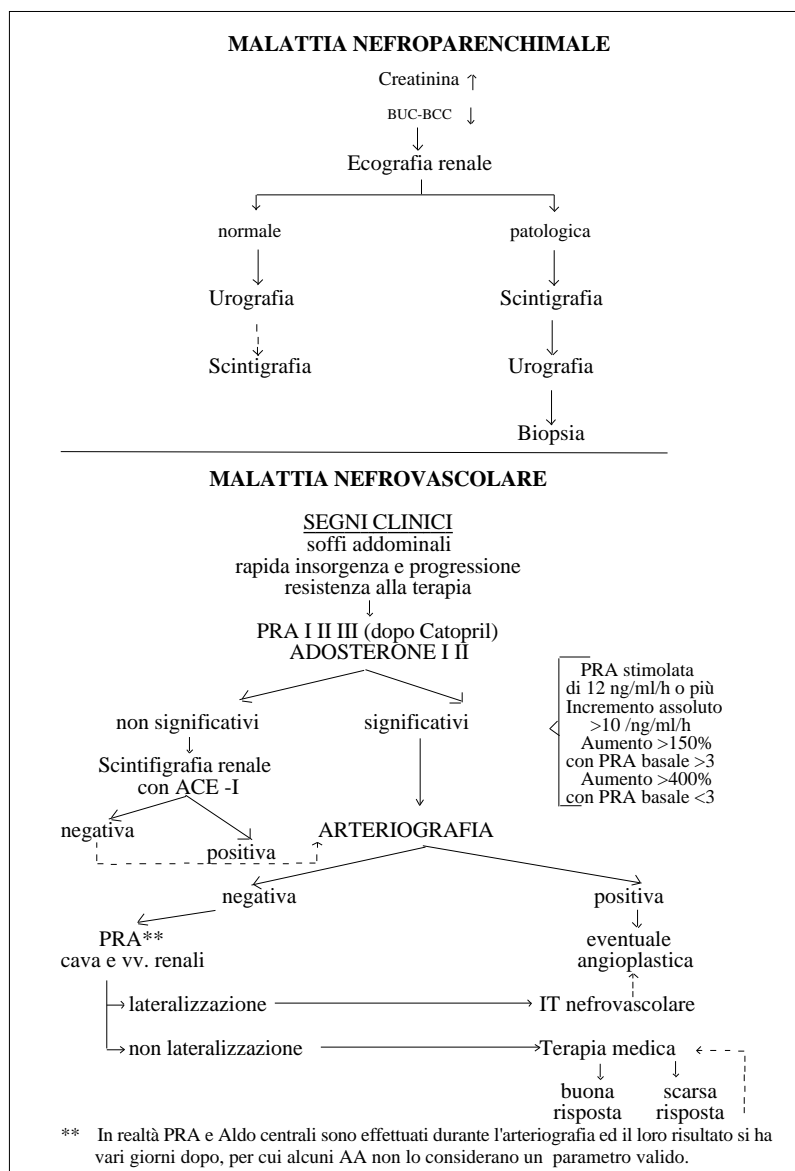


Figura 12. Flow chart diagnostica di ipertensione nefrovascolare (A) e nefroparenchimale (B).

L'arteriografia tende ad essere sostituita dalla DSA (angiografia digitale a sottrazione d'immagine), che è molto meno traumatica e non richiede particolari preparazioni. Si preferisce la DSA arteriosa a quella venosa, perchè visualizza meglio i piccoli vasi, è di più rapida esecuzione, e richiede minori quantità di mezzo di contrasto (46).

Recentemente è stata introdotta la metodica ecodoppler delle arterie renali, che ha gli enormi vantaggi di non essere ionizzante e di non essere invasiva: essa determina le velocità di flusso a livello delle arterie renali e i primi risultati si sono dimostrati incoraggianti (101). Una PRA elevata in condizioni basali o con una risposta molto significativa allo stimolo sono molto indicative e richiedono, come passo successivo, l'esecuzione della DSA. Durante l'arteriografia, se le condizioni lo permettono, è poi possibile tentare un'angioplastica.

E' necessario comunque sottolineare il fatto che la diagnosi di ipertensione nefrovascolare è in un certo senso una diagnosi a posteriori: infatti è certa solo quando la correzione del danno all'arteria renale provoca una persistente riduzione della pressione, senza contare che non sono rari i casi di stenosi dell'arteria renale senza ipertensione (8).

## **Ipertensione nefroparenchimale**

Il rene è allo stesso tempo vittima e colpevole nell'ipertensione; il suo grado di compromissione varia moltissimo nello stato ipertensivo, e sono noti gradi severi di insufficienza renale senza ipertensione. Comunque nell'insufficienza renale la presenza di ipertensione è frequente, anche se la sua prevalenza varia molto da caso a caso, persino nell'ambito della stessa patologia. La causa primaria dell'ipertensione nefroparenchimale in ultima analisi è riconducibile a perdita di massa renale, con la conseguente incapacità ad eliminare sufficienti quantità di sodio e acqua: si ha in definitiva un'ipertensione di volume, cui segue in un secondo tempo, un aumento delle resistenze. È possibile che in questa sequela abbiano importanza l'incapacità alla secrezione di sostanze vasodilatatrici, come le prostaglandine, la medullolipina (ormone della midollare renale), il sistema chinina callicreina.

Il meccanismo responsabile delle lesioni che portano all'ipertensione varia secondo le diverse patologie, la cui diagnosi può essere agevole, come nella glomerulonefrite acuta o nelle pielonefriti, ma può essere difficile e non raramente richiede la biopsia renale (fig 12 b).

## **Iperaldosteronismo primitivo**

Un iperaldosteronismo primitivo può essere sospettato in presenza di ipertensione ben tollerata, in genere associata ad ipokaliemia e talvolta ad aritmie (60). Non è molto frequente (sembra colpire meno del 2% degli ipertesi non selezionati) (107,9).

Si distinguono una forma da adenoma e una da iperplasia bilaterale (il carcinoma è



molto raro): la distinzione è importante perchè la prima richiede una terapia chirurgica, mentre la seconda si avvale di una terapia medica. L'adenoma è molto più frequente nelle donne (70%) mentre l'iperplasia è distribuita in modo uniforme tra i due sessi (25). La diagnosi viene sospettata in presenza di ipertensione, ipopotassiemia iperpotassiuria, PRA bloccata con aldosteronemia aldosteronuria elevate in presenza di una normale produzione di cortisolo.

Nella figura 13 è rappresentato l'algoritmo per una identificazione di un'ipertensione da iperaldosteronismo.

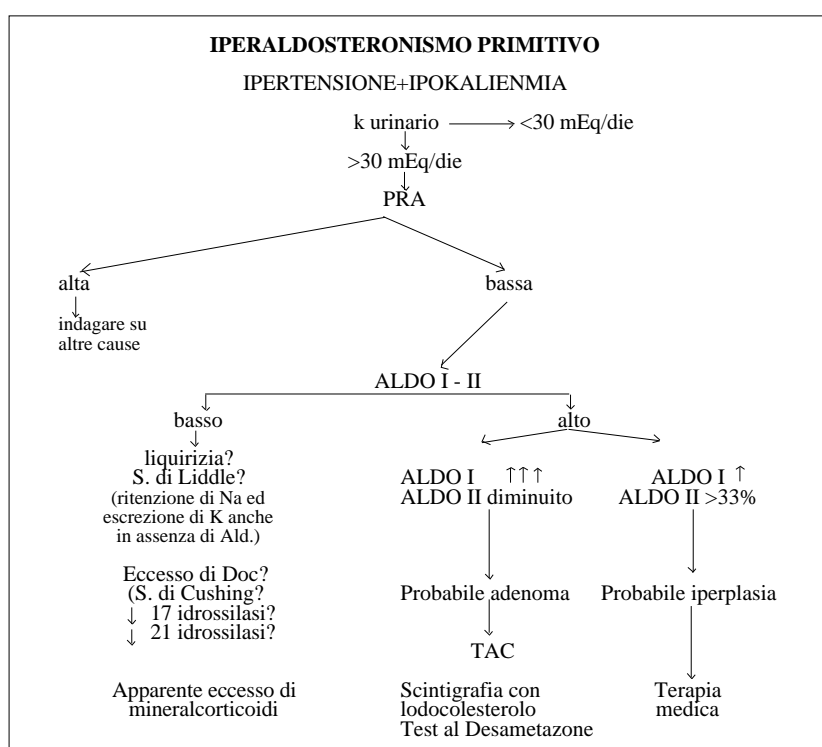


Figura 13. Flow chart diagnostica di iperaldosteronismo primitivo.

Naturalmente è molto importante che gli elettroliti vengano dosati dopo una equilibrata introduzione di sodio, ione strettamente collegato con il potassio: fino al 20% dei pazienti affetti da iperaldosteronismo possono mostrare un potassio in limiti, spesso proprio in relazione all'assunzione di sodio (107). Per svelare un'ipokaliemia latente possono essere necessari carichi di sodio.

Bisogna naturalmente ricercare altre cause di ipkaliemia, quali l'uso di diuretici, perdite gastrointestinali, il digiuno prolungato, la terapia insulinica, certe nefropatie.

Una volta stabilita la diagnosi di iperaldosteronismo, è necessario arrivare alla causa:

morfologicamente, la TAC può essere di grande ausilio (66'); sono però spesso dei tumori piccoli, sotto il centimetro, magari circondati da parenchima perfettamente normale, al limite delle capacità risolutive dell'apparecchio.

Nel complesso, la TAC riesce a localizzare il tumore nel 70% dei casi: 100 % nei tumori superiori a 1.5 cm e 50% dei tumori con dimensioni tra 1 e 1.4 cm. (28).

Nei casi dubbi, può essere di grande aiuto la scintigrafia con iodocolesterolo (3,39), che ha una specificità superiore al 90%.

Desueto è ormai il cateterismo delle vene surrenali per le difficoltà operative e per il rischio che comporta (stravasi di mezzo di contrasto, emorragie, infarti del surrene).

I test dinamici più utilizzati sono la stimolazione dell'aldosterone da postura (l'adenoma non risponde allo stimolo: parte da valori molto elevati ma può addirittura diminuire con lo stimolo), e la prova da infusione salina (che in condizioni basali e dopo l'infusione misura il rapporto 17-OHB/cortisolo). Il rapporto aumenta nell'adenoma ma è invariato nell'iperplasia.

Si utilizza anche il test al desametasone per identificare quel sottogruppo di pazienti affetti da iperplasia bilaterale glucosensibile, che si avvantaggiano di una terapia con glucorticoidi (93,29,76,92). Non esistono gli adenomi desametasone sensibili.

## S. di Cushing

Circa l'80-90% dei pazienti affetti da sindrome di Cushing sviluppa ipertensione, che può essere di grado notevole, con compromissione degli organi bersaglio: sono frequenti cardiomegalia e alterazioni dell'ECG.

Caratteristica della sindrome di Cushing è che l'ipertensione non osserva il normale ritmo circadiano, per cui viene a mancare l'abbassamento pressorio durante le ore notturne (65). La diagnosi di s. di Cushing, quando sospettata dai dati clinici, va confermata con le indagini di laboratorio. Discriminante appare già una cortisolemia, aumentata nella sindrome di Cushing mentre è quasi sempre normale nell'obesità (17). Meno attendibile è la determinazione del cortisolo plasmatico, soggetto com'è a notevoli variazioni durante la giornata, anche in soggetti affetti da sindrome di Cushing. Vengono perciò utilizzati i test di soppressione (fig.14) o nella forma più semplice (single dose: 1 cc da 1 mg alle 23 e determinazione del cortisolo plasmatico alle 8 del mattino) o dopo somministrazione ogni 6 ore di una "bassa dose" (0.5 mg) di desametasone per 2 gg. In una statistica di Kennedy del 1984 12 su 13 pazienti con sindrome di Cushing presentavano una cortisolemia alle ore 8 superiore a 9.1 mcg/dl, mentre in 31 su 32 soggetti senza sindrome di Cushing la cortisolemia era inferiore a 2.2 mcg/dl.

La soppressione a basse dosi (Liddle I) può non verificarsi; può essere giustificato allora il test di soppressione ad alte dosi (2 mg ogni 6 ore per 2 gg: Liddle II). Un risultato positivo in questo secondo test può essere indicativo per un adenoma del surrene, perchè in genere gli adenomi ipofisari rispondono alle alte dosi di desametasone, mentre gli adenomi surrenali ne sono completamente sganciati.

Dal punto di vista morfologico, l'esame TC si rende indispensabile, e può essere completato dalla scintigrafia con <sup>131</sup>I-6-beta-iodometilnorcolesterolo, che può identificare formazioni troppo piccole per la TAC (26).

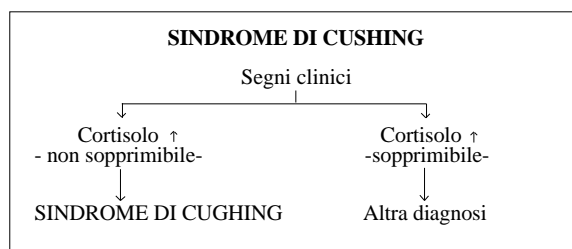


Figura 14. Flow chart diagnostica di sindrome di Cushing.

## Feocromocitoma

La diagnosi di feocromocitoma può essere estremamente complessa, sia per la rarità della sindrome, sia per le molteplici sfaccettature che questa può assumere. I tipici parossismi sono presenti in meno della metà dei casi e anzi in genere l'ipertensione è sostenuta. La frequenza dei parossismi è molto variabile, come pure il tipo di manifestazione clinica.

Si possono avere sudorazione, palpitazioni, ansietà e tutto un corteo sintomatologico che va da una manifestazione psichiatrica ad un addome acuto, a crisi di angina, alla morte improvvisa. I test diagnostici (Fig.15) spesso non sono discriminanti.

L'acido vanilmandelico e le catecolamine urinarie vanno soggetti a falsi positivi e falsi negativi (Tab XI).

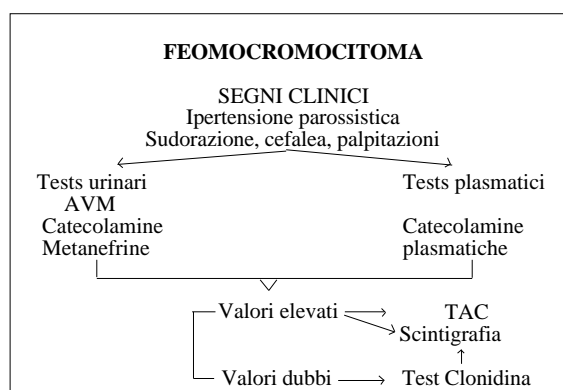


Figura 15. Flow chart diagnostica di feocromocitoma.

Riduzione				Aumento		
VMA	MN	CLU		VMA	MN	CLU
			Acetaminofene		H	H
V		V	Alfa-metildopa		S	FH
S			Aspirina			F
			Clofibrato			
			Chinidina			F
		S	Clorpromazina		S	F
			Demeclociclina			F
V			Disulfiram			F
			Eritromicina			F
			Etanolo			V
V			Fenotiazine			
		V	Guanetidina			
V			Imipramine			F
			Isoproterenolo	V		F
			labetanolo		F	F
			Levodopa			V
V			MAO		S	
			Metenammina/mandelamina			F
			Metocarbamol	S		V
			Ac; nalidissico	S		
			Nicotina			V
			Nitroglicerina	V		V
			Proclorperazina			V
	S		Propanololo	V		
V		V	Reserpina	V		
			Sinemet	S		
			Teofillina			V
			Tetraciclina	S	F	F
			Triamterene		S	
			Vit B/ roboflavina			V
			Mezzi di contrasto RX			
			Caffeina, tè, vaniglia	ES		
V	S	V	Banana			V

**Tabella 11.** Sostanze interferenti con specifiche metodiche di dosaggio di VMA, metanefrine e catecolamine urinarie.

Il dosaggio delle metanefrine è più sensibile, ma può dare dei falsi positivi in relazione all'assunzione di alcuni farmaci (anti MAO, clorpromazina, metildOPA). Comunque, la specificità dei tre test messi assieme sarebbe del 99%.

Il dosaggio plasmatico delle catecolamine, effettuato con metodica cromatografica su fase liquida ad alta pressione (HPLC), non è ancora molto diffuso. La vita plasmatica di adrenalina e noradrenalina è molto breve, ma nel feocromocitoma è notevolmente

allungata, perchè i processi di uptake sono inibiti dai metaboliti metanefrina e normetanefrina che circolano in eccesso. Sono state elaborate delle prove farmacologiche da stimolo che però sono praticamente abbandonate, mentre qualche impiego hanno ancora le prove di inibizione; la più usata attualmente utilizza la clonidina, inibitore simpatico ad azione centrale; il test è basato sul principio che nell'ipertensione essenziale 300 mcg di clonidina provocano un significativo abbassamento pressorio, che invece non si verifica nel feocromocitoma. Molti laboratori integrano l'esame con il dosaggio delle catecolamine plasmatiche prima e dopo clonidina: queste si riducono in caso di ipertensione essenziale, mentre non si modificano nel feocromocitoma.

Tra le indagini strumentali, la TC si dimostra estremamente utile nell'evidenziare tumori surrenalici o delle adiacenze (i feocromocitomi surrenalici sono in genere di dimensioni superiori ai 2 cm, quindi ben identificabili). Molto importante si è rivelata anche la scintigrafia con MIBG (Metaiodobenzilguanidina) soprattutto nelle localizzazioni extrasurrenaliche, nei tumori multipli o nelle recidive locali di tumori incompletamente rimossi dal chirurgo. In varie statistiche ha raggiunto una sensibilità dell'88% e una specificità del 99% (77).

## Diagnosi di altre ipertensioni secondarie

L'ipertensione fa parte in vario grado del corredo sintomatologico di altre malattie endocrine, quali l'ipertiroidismo, l'ipotiroidismo, l'acromegalia, e la diagnosi viene posta nell'ambito degli accertamenti attuati per la malattia di base. Nella coartazione aortica la diagnosi viene posta in base ai dati clinici di una pressione differente negli arti superiori e inferiori e soprattutto in base all'esame ecografico ed ecodoppler (Fig.16).

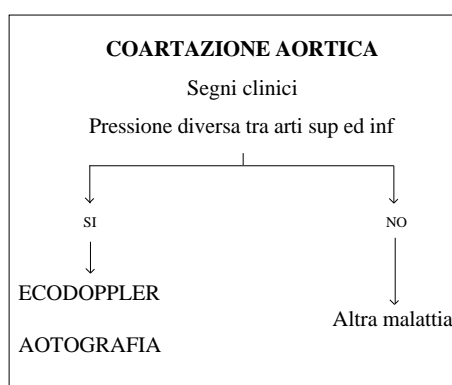


Figura 16. Diagnosi di coartazione aortica.

## Valutazione del danno d'organo

### Premessa

Il danno d'organo rappresenta l'epilogo della malattia ipertensiva, che lasciata a sè porta spesso a morte o a invalidità per malattie cardiovascolari. Recenti indagini metanalitiche confermano questo dato, e anzi uno studio di Mac Mahon condotto su nove trials epidemiologici giunge alla conclusione che il rischio cardiovascolare, basato sul rilevamento casuale della pressione è stato sottovalutato. Infatti se si calcolano i valori medi di pressione diastolica che il paziente ha nel corso di un lungo periodo di tempo, invece dei valori casuali, l'associazione ipertensione malattia cardiovascolare è maggiore del 60% (Fig.17). È chiaro che in tale contesto la rilevazione pressoria delle 24 ore assume una particolare importanza nel correlare l'ipertensione con il rischio cardiovascolare (109).

L'ECG è il primo esame che si esegue per valutare la presenza o meno di una ipertrofia ventricolare sin (IVS). Non è molto sensibile, ma altamente specifico: quando evidenzia segni di IVS, il tasso di mortalità è notevolmente maggiore, più del doppio. Il tasso di morbilità e di mortalità aumentano ulteriormente quando sono presenti i segni di sovraccarico (97,41,42,43). In uno studio autoptico effettuato su 360 soggetti in cui si era potuto risalire ad un ECG eseguito circa 3 mesi prima del decesso si è visto che la sensibilità diminuiva progressivamente a seconda dei criteri impiegati (da 56.3% per  $SV1+RV3>35$  mm a 1.3% per  $RaVF>19$ ), ma la corrispondente specificità saliva da 87.5% a 99.5%. (74)(Tab. 12).

L'ecocardiogramma è comunque molto più accurato per valutare l'IVS. La sensibilità e la specificità dell'ecocardiogramma M-mode nella diagnosi di IVS sono risultate, in uno studio di Reichel (72) del 93 e del 95%, rispettivamente. Altri studi concordano con questi valori.

Scarsamente utile si è dimostrata la radiografia del torace: per esempio, Savage et al. hanno riportato che solo 6 di 81 pazienti con IVS documentata all'ecocardiogramma avevano un rapporto cardiotoracico superiore a 0.5 alla radiografia (75).

### Malattia cerebrovascolare

Il danno cerebrale è costituito da lesioni aterosclerotiche e da microaneurismi, ma è impossibile mettere in relazione il danno cerebrale con il grado di ipertensione, a meno che non si tratti di ipertensione maligna; può rivelarsi utile l'esame ecodoppler dei vasi epiaortici o lo studio del flusso regionale con l'inalazione dello 133-Xenon, ma la complicazione più frequente, lo stroke, può insorgere all'improvviso, senza particolari preavvisi. Del resto l'ipertensione è il fattore di rischio più importante per lo stroke. Questo è confermato da molti studi: in uno studio finlandese su una popolazione

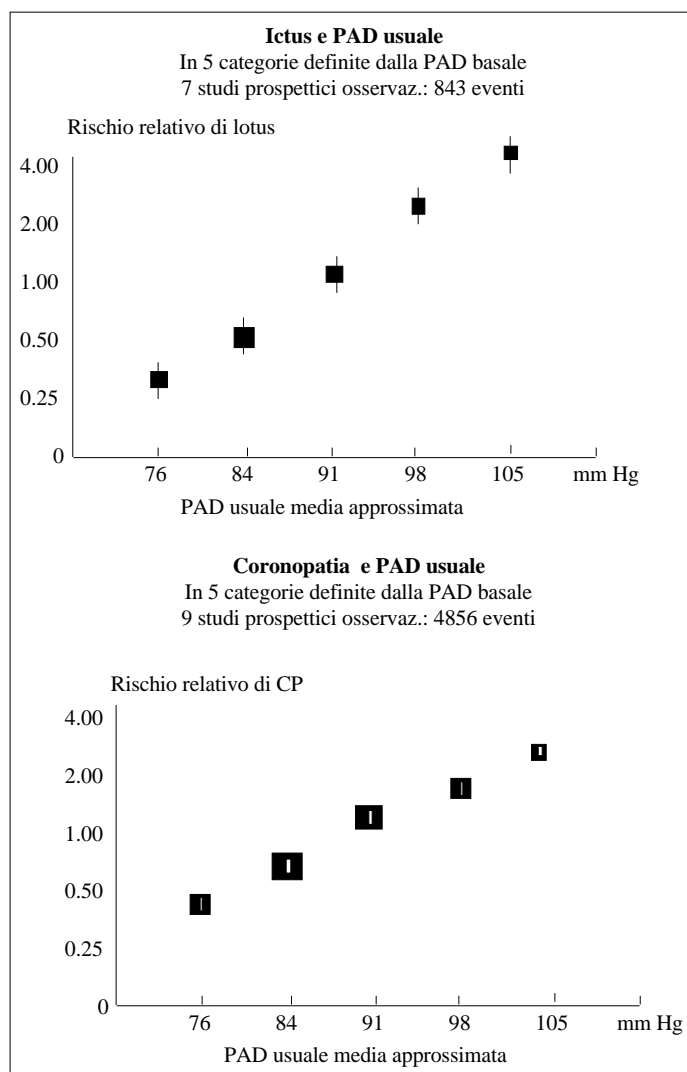


Figura 17. Rischio relativo di stroke e cardiopatia ischemica stimato da risultati di molteplici studi: (Metanalisi di MacMahon, Lancet).

CRITERIO	PUNTI
1. Onda R o S più alta in nelle derivaz; degli arti (>20 mm) oppure onda S in V1 o V2 o onda R in V5 o V6 (30 mm)	3
2. Modificazioni del tratto ST-T tipiche di sovraccarico ventricolare sin (vettore del tratto ST-T in direzione opposta al vettore medio del QRS): a. in assenza di digitale o b. in presenza di digitale	3  (1)
3. Anomalie dell'atrio sinistro (una deflessione negativa terminale dell'onda P in V di 1 mm o più di profondità con una durata di 0.04 sec. o più)	3
4. Deviazione sinistra dell'asse elettrico di -30 o più	2
5. Durata del QRS di 0.09 sec. o più	1
6. Deflessione intrinsecoide (tempo di attivazione ventricolare) in V5 o V6 di 0.05 sec. o più.	1
>5 punti IVS sicura; 4 punti: IVS possibile	Da Wollam. mod.

**Tabella 12. Score di Romhilt-Esres per l'ipertrofia ventricolare sinistra.**

compresa tra i 20 e i 69 anni (47,96), si è calcolato che i rischi relativi erano statisticamente significativi per i due sessi e risultavano 2.8 (limite di confidenza al 95% 1.4 e 5.8) negli uomini e 7.7 (limiti di confidenza al 95% 3.8 e 15.7) nelle donne. Non sono stati identificati valori critici di pressione, ma l'incidenza è maggiore man mano che la pressione aumenta.

Lo stroke può essere dovuto ad un infarto ischemico o emorragico, e l'ipertensione può essere causa di entrambi.

La diagnosi clinica non è in genere difficile, ma l'esame più importante per definirne sede e tipo è la TAC. Precocemente la TAC può essere normale, ma ripetuta a distanza di una settimana la lesione tende ad evidenziarsi.

Se si sospetta un'emorragia subaracnoidea la diagnosi viene permessa dall'esame del liquor.



## Nefrosclerosi

La conseguenza renale più comune dell'ipertensione è la nefrosclerosi, che può essere classificata in benigna e maligna. La distinzione tra le due forme non è di sostanza, ma è basata sulla velocità con cui si instaurano i processi che portano all'insufficienza renale: mentre nella forma maligna questi processi sono rapidamente progressivi, nella forma "benigna" sono più lenti, e il paziente in genere giunge a morte per le complicazioni cardiache o cerebrali, piuttosto che per insufficienza renale. La compromissione renale può essere svelata precocemente da dati clinici, come una nicturia e una perdita di capacità di concentrazione urinaria. Molto utile può rivelarsi il dato di una iperfiltrazione da aumentata pressione idraulica intracapillare, che porterà ad una progressiva sclerosi del nefrone (9). Col peggioramento della funzione renale si instaura una progressiva proteinuria, proporzionale alla durata e alla gravità dell'ipertensione, (56,68) e un aumento della creatinina e dell'azotemia. Nella nefrosclerosi benigna difficilmente la proteinuria supera 1 g/die. Se supera i 3 g/die è indicata la biopsia renale, al fine di valutare se realmente si tratta di nefrosclerosi benigna o di un'altra malattia renale associata ad ipertensione. Anche una microematuria e una cilindruria inducono al sospetto che si possa trattare di una malattia glomerulare sovrapposta alla nefrosclerosi.

Di notevole aiuto è l'ecografia renale, utile nel distinguere una nefrosclerosi da una pielonefrite, che anche può essere associata a ipertensione e proteinuria. Naturalmente l'importanza dell'ecografia non si limita a questo, è infatti insostituibile nella diagnosi di molte malattie renali che possono dare ipertensione (rene policistico, anomalie congenite, ptosi, neoplasie, ecc), per cui è divenuta un esame di screening di primo livello nell'ipertensione.

La nefrosclerosi maligna, altrimenti chiamata ipertensione accelerata, è caratterizzata da retinopatia del III-IV stadio e da papilledema, più che dai valori pressori particolarmente elevati. In genere, i valori pressori sono superiori ai 130 mmHg di diastolica, ma è molto importante la rapidità con cui progredisce lo stato ipertensivo: è noto che in certe situazioni, come l'eclampsia e la glomerulonefrite acuta, si può avere ipertensione maligna con valori di 160/110 mmHg.

Essa è associata a una maggiore proteinuria che la forma benigna, a ematuria, cilindruria, iperazotemia.

E' caratteristico della nefrosclerosi maligna il fatto che un adeguato trattamento riduce spesso drammaticamente queste manifestazioni, mentre una malattia renale primitiva con ipertensione risponde meno bene al trattamento. Quando però si sospetta una malattia renale primitiva, o una malattia del collagene sottostanti, si impone la biopsia. Può essere necessaria anche l'esecuzione dell'arteriografia renale, perchè l'ipertensione nefrovascolare spesso provoca ipertensione maligna.

## **Fundus**

Con la tropicamide si può ottenere una buona dilatazione della pupilla per un periodo relativamente breve (8), senza provocare troppo disagio al paziente. All'esame del fundus, nell'ipertensione lieve moderata si osservano tortuosità del calibro, incroci arterovenosi e aumentato riflesso delle pareti arteriose.

Emorragie a fiamma, essudati cotonosi e papilledema sono espressione di ipertensione severa. Bisogna comunque sottolineare che il danno oculare non è correlato con la mortalità per ipertensione.

In conclusione, è bene ricordare che il rischio cardiovascolare va valutato nel suo complesso, in relazione cioè all'età, al sesso, ai valori di colesterolo, del colesterolo HDL, alla tolleranza glicidica, al fumo all'alcool, alla pressione sistolica, alla presenza di IVS, al grado di compromissione renale, all'attività piastrinica (32).

E' importante questo, per decidere l'instaurazione della terapia e gli obiettivi che da essa si vogliono raggiungere.

## Orientamenti terapeutici

### Ipertensione secondaria

Richiede terapie specifiche, che esulano da questa rassegna.

### Ipertensione essenziale

#### Considerazioni generali

Inizialmente bisogna rispondere a due domande:

quali ipertesi trattare?

quando iniziare il trattamento?

Sull'ipertensione severa tutti sono d'accordo, ma nell'ipertensione lieve la diatriba è notevole.

La Società Internazionale dell'Ipertensione e l'OMS raccomandano il comportamento illustrato nella fig. 18 prima di iniziare una terapia in un nuovo iperteso (Fig.18).

Mentre negli Stati Uniti l'orientamento è molto aggressivo (praticamente si trattano tutte le ipertensioni sopra i 90 mm Hg), nel resto del mondo l'approccio è più prudente. Da un lato esistono studi di metanalisi (89) che dimostrano che la morbilità e la mortalità cardiovascolari aumentano progressivamente con l'aumentare della pressione, dall'altro si segnala che il tasso di mortalità dei pazienti trattati con successo si mantiene più alto che nei soggetti con corrispondente pressione non trattati. Sono inoltre numerose le segnalazioni che il trattamento riduce drammaticamente l'incidenza dell'ictus ma è molto meno attivo nel ridurre l'incidenza della malattia ischemica (CHD)(52,53). Sebbene recenti revisioni metanalitiche abbiano parzialmente modificato questo assunto (81), per cui l'incidenza dell'ictus è risultata ridotta del 42% ( $2p < 0,001$ ), e la cardiopatia coronarica del 14% ( $2p < 0,01$ ), rimane una certa delusione per quanto ci si aspettava.

Le cause possono essere molteplici: la più probabile è che i trials seguono i pazienti per periodi relativamente brevi, tempi in cui la malattia coronarica, che è essenzialmente di carattere aterosclerotico e che riconosce un'origine multifattoriale, non riesce ad essere influenzata dalla terapia, mentre la malattia cerebrovascolare, che è aterosclerotica ma anche caratterizzata dalla presenza di microaneurismi, può essere notevolmente influenzata con la prevenzione della rottura di questi microaneurismi.

Vi sono poi degli Autori che indicano come causa non trascurabile di questo insuccesso un "overtreatment" di pazienti suscettibili. Rovente è la polemica sulla "curva J", il supposto aumento di mortalità per CHD in soggetti soprattutto anziani in cui la pressione diastolica venga ridotta sotto i 90 mmHg (102,23,5,44 bis). Del resto, con la terapia o non, la funzione renale si deteriora di circa il 15% in 5 anni, soprattutto nella popolazione nera (16).

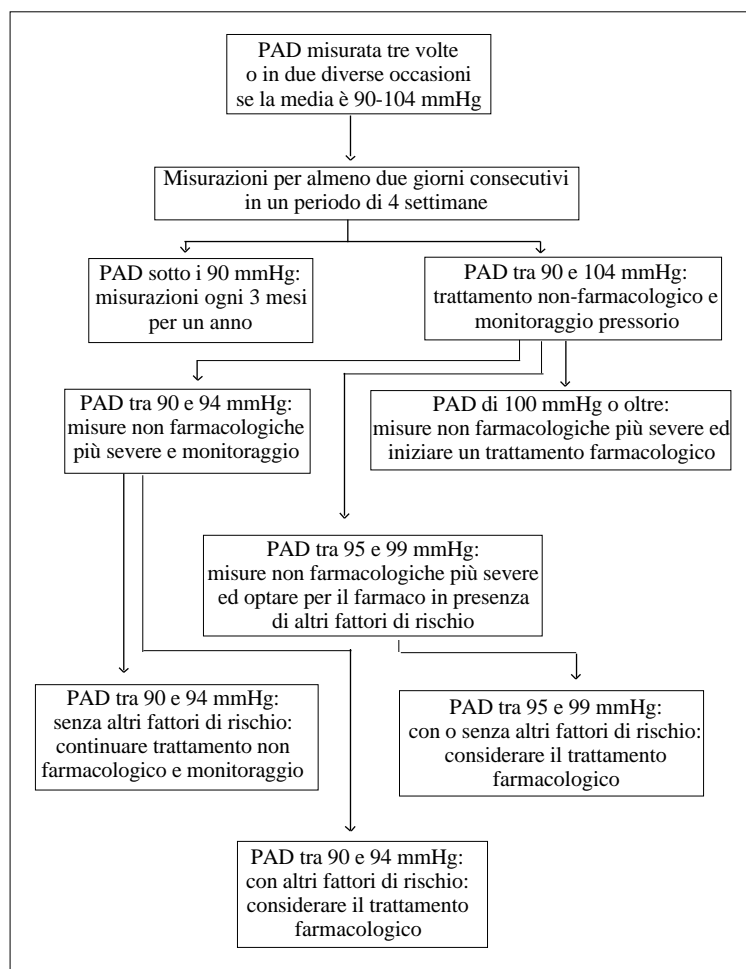


Figura 18. Approccio metodologico raccomandato dalla SII e dall'OMS nei confronti del paziente iperteso essenziale di nuova diagnosi.

### Terapia non farmacologica

Secondo dati di Mac Mahon una diminuzione di peso, soprattutto nei casi in cui l'obesità è localizzata alla parte superiore del corpo, può tradursi in un abbassamento della pressione e una riduzione dell'IVS maggiore che con l'uso di un betabloccante (54). Kaplan, analizzando una serie di studi controllati, arriva a quantificare la diminuzione della pressione in 1.6/1.3 mm Hg per ogni Kg di peso perduto (44). Ciononostante, non è chiaro se la diminuzione della pressione sia dovuta ad una concomitante riduzione del sodio alimentare. A proposito del sodio, ricordiamo che solo la metà della

popolazione ipertesa è sensibile alla limitazione del sodio, e che quindi non tutti gli individui che introducono alte quantità di sodio vanno soggetti ad ipertensione, e non tutti gli ipertesi rispondono ad una dieta povera di sodio. Comunque, come già detto, la maggioranza degli studi è orientata verso un effetto favorevole della restrizione sodica, pur con le dovute eccezioni.

La somministrazione di supplementi di potassio ottiene risultati eterogenei; la sua utilità è probabilmente legata ad un'azione protettiva sui vasi e al fatto che gli alimenti ricchi di potassio spesso sono poveri di sodio e a basso potere calorico. Simile è la risposta alla somministrazione di supplementi di calcio (55): un'aggiunta di calcio alla dieta abbassa la pressione solo in certi ipertesi ma non in altri (91); studi preliminari suggeriscono che siano più sensibili ai supplementi di calcio i soggetti con più bassi valori di calcio ionizzato.

Contrastanti sono invece le opinioni sul magnesio; nonostante un supporto teorico leghi la deficienza di magnesio all'ipertensione, nei pochi studi effettuati su soggetti ipertesi non si è mai riscontrata ipomagnesiemia. La somministrazione di supporti di magnesio ha ottenuto risultati contrastanti (20,13). Infine, notevole interesse riscontra l'uso dietetico degli acidi grassi polinsaturi come l'omega 3 di cui è ricco l'olio di pesce.

Sono sempre più numerosi gli studi che dimostrano un loro effetto benefico sulla pressione, soprattutto nella popolazione anziana, e soprattutto in associazione alla restrizione sodica(14).

Comunque, questi dati necessitano di ulteriori verifiche.

Utili si possono rivelare la limitazione dell'alcool a meno di 30 g /die e l'abolizione del fumo.

Nonostante piccole quantità di alcool possano rivelarsi utili nel mantenere bassi livelli pressori e abbiano un effetto benefico sull'HDL colesterolo, la maggior parte degli studi concorda nell'utilità di diminuire l'introito alcolico a meno di 30 g al di.

Del fumo si è già detto: pur restando da definire l'importanza dell'assuefazione, la sua sospensione è considerata indispensabile.

Infine, di una certa utilità può rivelarsi l'esercizio aerobico. Esperimenti sull'animale suggeriscono che l'esercizio attiva il sistema delle endorfine e porta a una diminuzione del tono simpatico. Una diminuzione del tono simpatico è stata riscontrata anche nell'uomo (110).

Forse anche le tecniche di rilasciamento possono rivelarsi utili.

Nella tabella 13 sono elencati i fattori di rischio per eventi cardiovascolari suscettibili di modificazione.

Ipertensione
Ipertrofia ventricolare sinistra
Fumo di sigaretta
Intolleranza glicidica
Aumento LDL e ridotto HDL
Obesità (con aumentato rapporto vita/fianchi)
Personalità
Ipertrigliceridemia (?)
Insulino-resistenza (?)
(Da Giles, modificata)

**Tabella 13. Fattori di rischio modificabili per eventi cardiovascolari.**

## Terapia farmacologica

Se questi provvedimenti non si rivelano efficaci, bisogna ricorrere alla terapia farmacologica.

La vendita di farmaci antipertensivi è in continua crescita, e non solo in relazione alla maggiore identificazione di ipertesi; con l'avvento di nuove categorie di farmaci si assiste in questi anni ad una migliore razionalizzazione della terapia, che però non sempre giustifica l'enorme dilatazione della spesa farmaceutica. Se questo discorso è valido in via generale, per certe categorie di pazienti e per singoli individui la variabilità della risposta ai farmaci può essere determinante. Si sa per esempio che i neri rispondono meglio ai diuretici e meno bene ai betabloccanti e agli ACE inibitori, mentre i giovani bianchi rispondono molto bene a questi farmaci. La reattività individuale è molto importante, anche all'interno della stessa categoria di popolazione e dello stesso tipo di ipertensione, non solo in termini di risultato, ma soprattutto in termini di tollerabilità e qualità di vita (basti pensare alla tosse da ACE inibitori). Intervengono quindi problemi di compliance al trattamento che sono estremamente variabili, e in cui il ruolo del medico può essere determinante: uno studio effettuato nel 1988 dimostrò che il 44% di pazienti sottoposti a placebo notavano una riduzione della performance sessuale.

Esistono vari modi per verificare la compliance del paziente: programmare gli appuntamenti di controllo, interrogare il paziente sull'assunzione del farmaco, considerando che tende a sovrastimare la quantità che assume, controllare la frequenza di rifornimenti ed eventualmente contare le pillole. In casi eccezionali si richiede la determinazione dei livelli del medicamento nelle urine e nel sangue.

Nell'instaurare una terapia antipertensiva bisogna osservare alcune linee generali, che possono aiutare ad ottenere una buona compliance: mantenere il contatto col paziente, cercare di dare farmaci il meno costosi possibile e in somministrazioni di facile osservazione, abbassare la pressione lentamente: si ricordi che il flusso cerebrale si mantiene costante a livelli di pressione anche molto diversi, ma se non esistono deficit neurologici. Può provocare più danni quindi un repentino abbassamento della pressione che un 'ipertensione anche severa. Si ritiene che il limite più basso per preservare il flusso cerebrale sia una pressione media di 110 mm Hg; una riduzione acuta quindi può provocare ipoperfusione anche per valori che normalmente non provocano disturbi. Questo vale soprattutto per i pazienti più anziani, che hanno lesioni aterosclerotiche cerebrali che rendono difficile un meccanismo di compensazione. Nella circolazione coronarica, particolarmente se già esiste una situazione aterosclerotica, la possibilità di autoregolazione è piuttosto scarsa, per cui abbassamenti repentini della pressione possono facilmente determinare ischemie subendocardiche (18).

## Farmaci antipertensivi

Qual'è il farmaco di scelta?

Superata l'impostazione a gradini, secondo cui il primo farmaco doveva sempre essere un diuretico, per la scarsità di effetti collaterali e il basso costo, si tende ormai a

personalizzare la terapia in base alle pur scarse conoscenze che abbiamo sulla fisiopatologia dell'ipertensione essenziale e sulle caratteristiche individuali dell'iperteso. Si parla di ipertensioni a bassa ed alta renina, di soggetti sodio sensibili e sodio resistenti, di prevenzione del danno d'organo, di terapie diverse in diverse popolazioni di individui: in una parola di terapie personalizzate.

Alcuni farmaci sono accusati di non proteggere a sufficienza gli organi bersaglio, magari a causa di indesiderati effetti metabolici, altri di influenzare troppo la qualità della vita (Tab. 14).

Si è già detto che la popolazione nera risponde bene ai diuretici ma male ai beta bloccanti e agli ACE I, mentre un giovane bianco può rispondere particolarmente bene agli ACE I, agli alfa bloccanti e ai betabloccanti (questi ultimi però possono provocare diminuzione della libido e impotenza). Naturalmente bisogna vagliare l'esistenza di patologie associate, o di situazioni parafisiologiche come la gravidanza, per cui un diabete o un asma bronchiale controindicano l'uso di betabloccanti, o un diabete e/o un'iperlipemia limitano l'uso di un diuretico. In gravidanza sono controindicati gli ACE I, mentre in un paziente anginoso trovano un'indicazione principe i calcioantagonisti. Studiosi molto autorevoli basano il loro primo approccio terapeutico sui valori di attività reninica plasmatica (PRA). I soggetti a bassa renina sono sensibili alla restrizione sodica e ai diuretici, mentre quelli ad alta renina agli ACE I.

### Se la monoterapia non è sufficiente, è necessario incrementare il dosaggio, sostituirla o aggiungere un altro farmaco?

In linea di massima si preferisce controllare la pressione con un solo farmaco e quindi sarebbe preferibile o incrementare il dosaggio (ma molti farmaci sono scarsamente dose dipendenti ed è facile aumentare gli effetti collaterali senza un corrispettivo beneficio) o sostituirlo con un farmaco di un'altra classe (Fig.19).

Naturalmente è una regola che conosce moltissime eccezioni e la sostituzione o l'associazione sono da valutare secondo il tipo di ipertensione, la risposta, gli effetti collaterali. La scelta di un secondo farmaco dipende largamente dalla natura del primo e richiede tutti gli accorgimenti adottati per il primo.

Gli stessi accorgimenti valgono per un terzo o quarto farmaco.

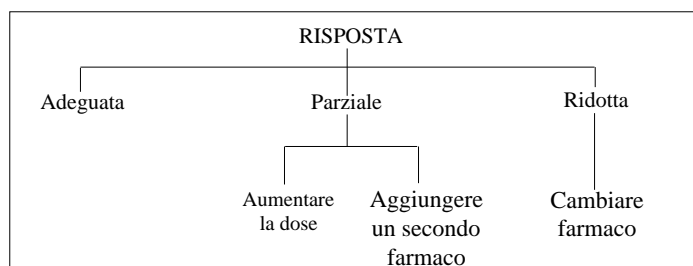


Figura 19. Mono o politerapia in base alla risposta.

	<b>Diuretici</b>	<b>Centrali</b>	<b>Alfa bloccanti</b>	<b>Beta bloccanti</b>	<b>ACE I</b>	<b>Calcio antagon.</b>
Effetti vasodil. emodinamici	Inizialm. riduzione di volume	Riduz. gittata cardiaca	Vasodilatazione periferica	Riduz. gittata cardiaca	Vasodilatazione periferica	Vasodilatazione periferica
Effetti secondari manifesti	Sudorazione Palpitazione	Sedazione Secchezza fauci	Vertigini	Broncospasmo Affaticamento Ipoglicemia	Tosse Ageusia Rash	Flush Edemi Stipsi
Effetti secondari nascosti	Ipopotassiemia Ipercolester. Iperuricemia Intoller. glucosio	Sindrome da sosp. Sindromi autoimm. (metil-dopa)		Intoll. glucos. Ipertriglicerodemia HDL	Leucopenia Proteinuria	Disturbi condunzione (Verapamil Diltiazem)
Contro Indicazioni	Contrazione di volume	Ipotensione ortostatica	Ipotensione ortostatica	Asma Blocchi AV	Gravidanza	
Precauzioni	Diabete Grota Intossic. digitalica			Vasculopatie perifer. DDD% Allergie Spasmo coron.	IRC Malattia nefrovascolare	Scompenso cardiaco
Vantaggi	Attivo nei anziani Potenza agli effetti altri agenti	Non alterano il profilo lipidico	Non diminuisce la gittata cardiaca Non alterano il quadro lipidico Non sedazione	Riduzione del reinfarto Utili in angina, glicemia emicrania	Non effetti sul SNC Non Vasocostr. protezione renale	Attivo nei anziani No sul SNC postcarico

Tabella 14. Scelta della terapia iniziale.



## Situazioni particolari

### Iipertensione nell'anziano

Dai risultati di vari trials sull'anziano non pare si sia ottenuto una riduzione della morbilità e mortalità per malattia coronarica nonostante il controllo della pressione, mentre la mortalità per stroke è ridotta.

Nell'anziano è necessario ridurre la pressione gradualmente, per evitare episodi di ipotensione posturale e alterazioni del flusso cerebrale. L'ipertensione sistolica isolata va anch'essa trattata. Uno studio in proposito, il Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) (84), ha dimostrato che il trattamento antipertensivo con 15 mg di clortalidone riduce nell'anziano l'incidenza dell'ictus del 36% con un beneficio assoluto in 5 anni di 30 eventi per 1000 partecipanti. Gli eventi cardiovascolari maggiori si sono ridotti con un beneficio assoluto in 5 anni di 55 eventi per 1000.

Da questo studio emerge quindi che nonostante le loro numerose interferenze con il metabolismo dei carboidrati, con le lipoproteine aterogene (che vengono aumentate), col potassio plasmatico (ipopotassiemia), e soprattutto con l'escrezione renale di acido urico (rischi di attacchi di gotta), i diuretici a piccole dosi sono particolarmente indicati negli anziani ipertesi con ritenzione idrosalina. Maggiore prudenza va impiegata per i betabloccanti, sia per le frequenti patologie polmonari associate (BPCO) che per l'aumento delle resistenze periferiche e l'interferenza con la conduzione AV.

I calcioantagonisti diidropiridinici non hanno particolari controindicazioni, mentre i fenilalchilaminici (Verapamil) richiedono una maggiore prudenza per un leggero effetto inotropo e dromotropo negativo. Gli inibitori dell'ACE sono particolarmente indicati nello scompenso cardiaco ma bisogna, almeno inizialmente, controllare i valori di creatinina per l'eventualità sempre presente nell'anziano di stenosi bilaterali delle arterie renali, che possono portare ad insufficienza renale acuta.

### Gravidanza

Se l'ipertensione preesiste alla gravidanza, l'orientamento per le forme lievi e moderate non è aggressivo: infatti nel primo trimestre la pressione tende a diminuire spontaneamente, per poi risalire ai valori che già esistevano all'insorgere della gravidanza. Tuttavia le ipertese gravide possono andare incontro a preeclampsia con una percentuale significativamente maggiore delle normotese: per questo motivo molti medici preferiscono trattare anche le ipertensioni lievi e moderate, pur rimanendo molti dubbi sulla reale efficacia della terapia.

Per l'ipertensione severa il discorso cambia radicalmente: essa richiede sempre un trattamento farmacologico, per l'elevato rischio cardiovascolare che comporta. Nell'ipertensione insorta durante la gravidanza, qualunque ne sia la gravità, è indispensabile il trattamento farmacologico, per l'alta probabilità di insorgenza di preeclampsia o

eclampsia, anche in assenza di segni premonitori, e gravissimi rischi per il feto e per la madre. In sintesi dunque: nell'ipertensione essenziale, preesistente alla gravidanza, possono giovare le sole misure dietetiche, anche se l'orientamento prevalente è quello di intervenire farmacologicamente con pressione diastolica superiore ai 90 mmHg nel secondo trimestre e ai 95 mmHg nel III trimestre.

Praticamente si possono utilizzare tutti i farmaci, ad eccezione della reserpina, che aumenta la secrezione del muco nelle vie respiratorie del feto e i bloccanti gangliari perchè possono provocare ileo (35). Sconsigliati sono anche gli inibitori dell'enzima di conversione: il captopril ha effetto letale sul feto di pecora e di coniglio e quando si è dovuto usare nella donna si è assistito ad un'alta percentuale di insufficienza renale neonatale, oligoidramnios e pervietà del dotto di Botallo. Le stesse considerazioni valgono per l'enalapril. I diuretici sono da usare con prudenza, per i rischi che comportano di ipokaliemia, intolleranza glicidica, iperuricemia e ipovolemia: sono in realtà gli stessi rischi, dose dipendenti, che l'uso dei diuretici comporta anche al di fuori della gravidanza (Tab. 15).

Nell'ipertensione indotta dalla gravidanza la diagnosi va posta il più precocemente possibile e l'intervento terapeutico dev'essere pronto ed efficace. In questa forma, caratterizzata da una contrazione del volume e da una vasocostrizione periferica, i diuretici sono assolutamente controindicati (a meno che non sia presente uno scompenso cardiaco). L'idralazina è stata il farmaco di scelta fino a poco tempo fa, ma ora si preferiscono gli alfabloccanti, che provocano meno tachicardia. Utili anche il verapamil, il labetalolo, i diidropiridinici.

Naturalmente, anche in questa forma sono da evitare la reserpina, i ganglioplegici e gli ACE inibitori (Tab. 16).

Promettenti risultati nel prevenire la preeclampsia sono segnalati con l'uso di aspirina alla dose di 1 mg/Kg/Die. Infatti lo squilibrio tra prostaciclina vascolare ultraplacentare e produzione di trombosano da parte delle piastrine pare uno dei determinanti maggiori dell'ipertensione indotta dalla gravidanza. La preeclampsia e l'eclampsia esulano da questa trattazione, perchè richiedono il ricovero immediato.

## Cardiopatía coronarica

Trovano particolare indicazione i Calcioantagonisti, gli ACE I e li alfa bloccanti, che dilatano le coronarie e diminuiscono le resistenze periferiche. I betabloccanti riducono il lavoro cardiaco, ma è stato descritto uno spasmo coronarico con l'uso di questi farmaci, che perciò non dovrebbero essere usati in pazienti con conosciuto o sospetto spasmo (angina primaria).

## Diabete

Il controllo glicemico di per sè ha prodotto riduzione della microalbuminuria e del GFR in vari studi controllati sull'uomo, oltre che nell'animale, ma naturalmente è

importante individuare l'antipertensivo che non solo abbassi la pressione, ma anche riduca il rischio cardiovascolare e ritardi la progressione della malattia renale. I farmaci più accreditati sono gli ACE inibitori (1,40,111) e probabilmente i Calcioantagonisti (22): pare che soprattutto i primi abbiano dimostrato una diminuzione della proteinuria: naturalmente questi risultati vanno valutati nel lungo termine con nefropatia diabetica.

<p><b>FARMACI DI SCELTA</b></p> <p>Vasodilatatori periferici</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idralazina: azione diretta sulla muscolatura vascol. liscia ipertensione severa o refrattaria dose: 25-100 mg/die</li> <li>- Prazosina: azione alfa bloccante periferica dose: 2-6 mg/die (ogni 4 ore)</li> <li>- Urapidil: azione alfa bloccante con azione alfa2 mimetica periferica dose: 80-240 mg/die</li> </ul> <p>Alfa agonisti centrali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alfametildopa: blocco della liberazione presinaptica di NA dose 500-1000 Mg/die</li> <li>- Clonidina: come la metildopa dose: 150-300mcg/die</li> </ul> <p>Betabloccanti: prima scelta nell'ipertensione cronica, ma sono controindicati nella minaccia di parto prematuro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atenolo: dose 50-100 mg/die</li> <li>- Metoprololo: dose 100-200 mg/die</li> <li>- Labetalolo: dose 200-800 mg/die</li> </ul> <p>Calcioantagonisti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verapamil: prima scelta nella preeclamsia e nelle crisi ipertensive. Non associare a betabloccanti. dose: 80-240 mg/die</li> <li>- Nifedipina: 20-40 mg/die</li> <li>- Nitrendipina: 10-40 mg/die</li> </ul> <p>Antiserotoninergici</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ketanserina: 20-80 mg/die</li> </ul> <p><b>FARMACI DA USARE CON CAUTELA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diuretici</li> </ul> <p><b>FARMACI DA NON USARE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Raserpina</li> <li>- Ganglioplegici</li> <li>- ACE-inibitori</li> </ul>
---

**Tabella 15. Trattamento farmacologico dell'ipertensione in gravidanza.**

Farmaci indicati:	Farmaci controindicati:
Idralazina 25-75 mg/die	Diuretici
Prazosina 2-6 mg/die	Reserpina
Urapidil 30-60 mg/die	Ganglioplegici
Labetalolo 200-1200 mg/die	ACE-inibitori
Verapamil 80-240 mg/die	
Nifedipina 20-40 mg/die	
Nitrendipina 6-40 mg/die	
Ketanserina 20-80 mg/die	
	(da Pessina, mod.)

Tabella 16. Terapia dell'ipertensione insorta in gravidanza.

## Ipertensione giovanile

E' importante ricordare che il fine ultimo del trattamento dell'ipertensione nell'infanzia è effettuare il minor numero possibile di interventi per ridurre la pressione arteriosa e avere il massimo di compliance da parte del paziente.

Per questi motivi devono essere messe in atto delle strategie di intervento non farmacologico quali la riduzione del peso corporeo, maggiore attività fisica, modificazioni dietetiche.

E' stato calcolato che se l'iter diagnostico per escludere le forme secondarie è ben condotto, se le strategie di trattamento non farmacologico sono ben applicate, solo l'1% dei giovani necessita di terapia farmacologica.

Rimangono aperte numerose questioni riguardo agli effetti a lungo termine dei farmaci antipertensivi sui bambini e sugli adolescenti, ad es. dei farmaci antiadrenergici sulle funzioni cognitive e sulla performance fisica, oppure gli effetti dei diuretici sul metabolismo glicidico e lipidico, ma nonostante queste premesse è stato accertato il beneficio della terapia farmacologica nei bambini con forme di ipertensione severa e ad elevato rischio di danno d'organo (Tab. 17).

<ul style="list-style-type: none"> <li>- ipertensione diastolica significativa</li> <li>- evidenza di danno d'organo</li> <li>- sintomi e segni correlati all'elevazione della pressione</li> </ul>
<p>SCOPO DELLA TERAPIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- riduzione della pressione sotto il 90° percentile</li> <li>- minimi effetti collaterali</li> <li>- utilizzo del minor numero possibile di farmaci</li> <li>- massima accettabilità da parte del paziente</li> </ul>

Tabella 17. Indicazioni ad iniziare la terapia farmacologica nel bambino.

## Conclusioni

L'ipertensione è una malattia sociale per il grande numero di persone che coinvolge e per i costi che comporta per la Comunità. Nessuna età della vita né alcuno strato sociale ne sono risparmiati, anche se la sua incidenza è maggiore nelle società ad alto sviluppo industriale, nell'età media e, dopo la menopausa, nelle donne. Un corretto approccio al problema richiede anzitutto una conoscenza dei fattori di rischio di tipo ambientale e costituzionale cui l'iperteso è sottoposto, in secondo luogo una corretta analisi di tutti quegli elementi che possono indirizzarci verso una forma di ipertensione secondaria o, nell'ambito dell'ipertensione essenziale, verso forme suscettibili di indirizzi terapeutici diversi. Sono quindi indispensabili un'accurata indagine anamnestica, uno scrupoloso esame clinico e un primo screening di esami di laboratorio. Solo in un secondo tempo si attueranno interventi diagnostici più mirati, in base ai primi risultati.

Essendo l'ipertensione, più che una vera forma patologica, causa di gravi malattie vascolari a carico degli organi bersaglio, particolare attenzione va riservata alla ricerca del danno d'organo. Bisogna però riconoscere che la riduzione dei valori pressori non sempre diminuisce la morbilità e la mortalità per malattie cardiovascolari.

Le ipertensioni secondarie necessitano di terapia causale, mentre per l'ipertensione essenziale si cominciano solo ora ad intravedere soluzioni terapeutiche più mirate e razionali di quelle del passato, quando tutte le ipertensioni venivano curate allo stesso modo, in base solo alla gravità. Certamente gli anni futuri, con i progressi della biologia molecolare, le scoperte dei recettori e degli anticorpi specifici contro determinate sostanze vasoattive, ci potranno chiarire molti aspetti della genetica dell'ipertensione essenziale e aiutarci ad identificare markers più precisi per lo sviluppo di essa: ancora troppo poco si sa sul significato clinico di alcune condizioni che spesso si associano all'ipertensione essenziale, come l'iperinsulinismo, la microalbuminuria, gli alti valori di renina e l'aumento della massa ventricolare sin. Saranno necessari ulteriori studi per capire la reale importanza dei fattori ambientali o il ruolo di sostanze come il sodio, il potassio e altri ioni nella genesi dell'ipertensione e soprattutto capire se le modificazioni indotte dalla terapia sono veramente di beneficio nel migliorare la morbilità e la mortalità per ipertensione.

## Bibliografia

1. Anderson S., Brenner BM.: Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: Hemodynamic considerations. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4 : 163-177.
2. Bard TC., Cook HR., Gray Wr, Barge R: Randomised controlled trial of a non added-sodium diet for mild hypertension. *Lancet* 1982;2 455-458
3. Beirwaltes WH, Lieberman LM, Ansari AN, et al: visualization of human adrenal glands in vivo by scintillation scanning. *JAMA* 216:275,1971
4. Beretta Piccoli C, Weidman P: Body-sodium-blood volume state in nonazotemic diabetes mellitus. *Min Elettrolyte Metab* 1982; 7:36-37
5. Berglund G:Goals og hypertensive therapy: is there a point beyond which pressure reducion is dangerous? *Am J Hyperten* 2:586-93,1989
6. Bild D, Tetsch SM: The control of hypertension in person with diabetes: a public healt approach. *Public Healt Rep* 1987;102: 522-529
7. Bjorck S,Delin K, Herlits H,et al: Renin secretion in advanced diabetic nephropathyc. *Scand J Urol Nephrol* 1984; 79:53-57
8. Blackman SS. Jr: Arteriosclerosis and partial obstruction of the main renal arteries in association with "essential" hypertension in man. *Bull Johns Osp* 65:353,1939
9. Biglieri EG., Stockigt M, Schambelan M: Adrenal mineralcorticoids causing hypertension. *Am J Med* 52: 623,1972
10. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, et al: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 19: 1345-53, 1988
11. Brown JJ, Lever Af, Robertson JIS, et al: Salt and hypertension (letter). *Lancet*. 1984;2:456
12. Campese WM, Romoff MS, Levitan D, et al: Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int* 1983;21:371-378
13. Cappuccio FD, Markandu ND, Beynon GW,et al. *Br Med J* 291:235,1985.
14. Cobiac L, Nestel P, Wing LMH, Howe PRC: A low-sodium diet supplement with fish oil lowers blood pressure in the elderly. *J Hypertens* 1992,10:87-92
15. Collins R, Peto R, Mac Mahon S, et al:Blood Pressure,stroke and coronary heart disease.Part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in theirs epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-838

16. Cooper KM, Horne RA, Cushman WC: Abstract 28th Conference on cardiovascular Epidemiology, 1988, March 17. AHA CVD Epid Epidemiology Newsletter,1988;no.43.
17. C Rapo L: *Metabolism* 28:995,1979
18. Cryer PE, Haymond MW, Santuago JW, Shahg SD: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated with haemodynamic and metabolic events. *New Engl J Med* 1976,295:573-577.
19. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al: Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regulary recurring stress. *Circulation* 1983; 68: 470-476
20. Dyckner T, Wester PO. *Br Med J* 286: 1847,1983
21. Egan BM, Petrin J, Hoffman RG: Na Cl induces differential changes of regional vascular reactivity in salt sensitive versus salt resistant men. *Am J Hypertens* 1991; 4:924-931.
22. Epstein M: calcium antagonists and diabetic nephropaty. *Arch Intern Med* 1991; 151:2361-2364
23. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD,et al:The J-curve phenomen and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 265: 489-95, 1991.
24. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen RR, Deckert T et al: central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin,aldosterone and catecholamines in type I (insulin dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1987; 30:610-617.
25. Ferris JB, Beevers DG, Brown JJ et al: Low renin ("primary") hyperaldosteronism. *Am Heart J* 95:641,1978
26. Fig LM ,Gross MD, Shapiro B, et al: *Ann Intern Med* 109:547, 1988
27. Fuller JH: Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertensin* 1985;2:113-117
28. Geisenger MA, Zelk MG, Bravo EL, et al: Primary hyperaldo-steronism: Comparision of CT, adrenal venography,and venous sampling. *Am J Roentgenol* 141: 299,1983
29. Giebink GS, Gotlin RW, Biglieri EG, Kats FH: A kindred with familial glucocorticoid-suppressibile aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 36:715, 1973
30. GropPELLI A, Giorgi DMA, Omboni S, Parati GF, Mancia G: Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992, 10:495-499.
31. Intersalt Co-Operative Research Group: The interstalt study:further results. *J Hum Hypertens* 1989;3:279-407

32. Islim IF, Beevers DG Bareford D: The effect of antihypertensive drugs on "in vivo" platelet activity in essential hypertension. *J Hypertens* 1992,10:379-383
33. Jansen RWMM, Pentermen BIM, Vanlier HII, Hoefnagels WH: Blood pressure reduction after oral glucose loading and its relation to age, blood pressure and insulin. *Am J Cardiol* 1987;60:1087-1091
34. Jarrett RJ, Keen H, Mc Cartney M, et al: Glucose tolerance and blood pressure in two population samples: Their relation to diabetes mellitus and hypertension. *Int J Epidemiol* 1978 ;7:15-24
35. Hant JC, Cunningham FG, Whalley PI: Management of pregnancy induced hypertension in nullipare. *Obstet Gynecol* 48: 253,1976.
36. Hasslacher C, Ritz E, Tshope W, et al: Hypertension in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1988; 34 (Suppl 25): 133 S-137 S
37. Hla KM, Feussner Jr. *Arch Int Med* 148,673,1988
38. Hoegholm A, Kristensen KS, Masen NH, et al: White coat hypertension diagnosed by 24 h Ambulatory Monitoring. Examination of 159 Newly Diagnosed Hypertensive patients. *AJH* 1992;5 64-70
39. Hogan MJ, Mc Rae J, Schambelan M, Biglieri EG: Location of aldosterone producing adenomas with 131-I-19-Iodocholesterol. *N Engl J Med* 294-419. 1976
40. Hosteter TH, Renneke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression and progression of diabetic and others glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72:235-380
41. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, et al: Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: The Framingham study. *Ann Int Med* 1970; 72: 813-22
42. Kannel WB, Mcgee DL, Schatzkin A: An epidemiological perspective of sudden death: 26-years follow-up in the Framingham study. *Drugs* 1984; 28 (suppl 1):1-16
43. Kannel WB, Sorlie P: Left ventricular hypertrophy in hypertension: Prognostic and pathogenetic implications (the Framingham study), in Strauer BE (ed): *The heart in hypertension*. 1981, Berlin, Springer-Verlag, pp 223-242.
44. Kaplan NM. Long term effectiveness of non-pharmacological treatment of hypertension. *Hyper* 1991;18 (suppl I):I153-160. 212. KAPLAN NM, ALDERMAN MH, FLAMEMBAUM DA, et al: Guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hyperten* 2:75-7,1989
45. Kennedy L, Atkinson AB, Johnston H, et al: *Br Med J* 289:1188, 1984



46. Kerlan RK Jr, Pogany AcC Burke DR, Ring EJ: Recognition and management of renovascular hypertension: Is renal digital-subtraction angiography the preferred noninvasive test? *JAMA* 254:388,1985.
47. Knekt P, Reunanen A, Aho K, et al: Risk factors of subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol*,55:933-9,1991
48. Koolen MI, Van Brummelen PV: Adrenergic activity and periferal haemodynamics in relation to sodim sensivity inpatients with essential hypertension. *Hypertension* 1984;6:820-825
49. Krokoff Lr. Is reduction of dietary salt a treatment for hypertension? Editorial *AJH* 1991;481-482
50. Law MR, Frost CD, Wald NJ: By how much ditary salt reduction lower blood pressure?- Analysis of observational data among populatiions. *Br Med J* 1991;302:811-815
51. Mac Gregoor GA, Markandu ND, Best FE, et al. Double-blind randomised cross-over trials of moderate sodium restriction in essental hypertension. *Lancet* 1982.1:351-355.
52. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, et al: Blood Pressure,stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in in blod pressure: psospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74
53. Mac Mahon SW.,Cutler JA.,Furberg CD.:the effetcts of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease:a review of randomized controlled trials. *Prog.Cardiovasc.Dis* 1986 1986,29,29 (suppl 1):99-118
54. Macmahon SW, Macdonald GJ, Bernstein L, Andrews G, Blacket RB. Comparison of weight reduction with Metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet*,1985;1:1233-1236.
55. Mccarron Da,Morris CD: Blood pressure response to oral calcium in persons with mild to moderate hypertension. *Ann Intern Med*,1985;103:825-831.
56. Mccoy GC, Tubbs L, Valensuela R,et al: proteinuria in Jaline arteriolar sclerosis (HAS) and benign hypertension (abstract), *Vlin Res* 1977; 25; 442A
57. Mancia G, Grassi G, Pomidossi G, et al:Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983. ii:695-698
58. Mathias CJ, Dacosta DF, Fosbraey P,et al: Hypotensive and sedative effects of insulin in autonomic failure. *Br Med J* 1987;295:161-163.
59. Medical Researche Council Working Party: MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 198. 97-104.

60. Melby JC: Primary aldosteronism. *Kidney Int* 26:769,1984
61. Morgan TO, Adam W, Gillies A, et al: Hypertension treated by salt restriction. *Lancet* 1978. 1:227-30
62. Morgan TG: Sodium and blood pressure revisited *The Medical Journal of Australia*. Vol 156 Jan 6,1992 P.4
63. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248 1465-1477.0.
64. Muntzel M, Drueke T : A comprehensive review of the Salt and blood pressure relationship. *A J H* , April 1992-Vol 5,NO.4 (Suppl)
65. Panarelli M, Terzolo M, Piovesan A, Osella G, Paccotti P., Pinna G and Angeli A: 24-hour profile of blood pressure and heart rate in Cushing's syndrome. *Ann Ital Med Int.* 5:18-25,1990.
66. Parati G, Pomidossi G, Albinini F, et al: Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93-98
67. Peart WS, Sever PS, Swales JD, Tarazi RC. *Manuale illustrato dell'ipertensione*. Ed. italiana a cura di Muiesan G. Milano, Geigy, 1985; p 6.7.
68. Pederson EB, Mogensen CE: Effect of antihypertensive treatment on urinary albumin excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow in patients with essential hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1976; 36:231-236.
69. Perloff D, Sokolow M, Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1983;249: 2793-2798
70. Pickering Tg, James Gd, Boddie C, et al: How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-258
71. Rabbia F, Pinna G, Veglio, Russo R, Panarelli M, Gagliardi B, Ruffa M, Schiavone D, Moiraghi Ruggenini A, Chiandussi L. Relazione tra consumo alcolico ed ipertensione arteriosa essenziale: valutazione in una popolazione di pazienti ambulatoriali. *Alcolologia*, anno III, no 2, Maggio-Agosto 1991; pag.212.
72. Reчек N, Devereux RB: Left ventricular hypertrophy: Relationship of anatomic, ecocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391-1398.
73. Richards AM, Nicholis MG, Espiner EA, et al: Blood pressure response to moderate sodium restriction and to potassium supplementation in mild essential hypertension. *Lancet* 1984;1:757-761.

74. Romhilt DW, Bove KE, Norris RI, et al: A critical appraisal of the electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1969; 40:185-195.
75. Savage Dd, Drayer Jim, Henry WL, et al: Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* 1979; 59:623-632.
76. Schambelan M, Brust NL, Chang BCF, et al: Circadian rhythm and effect of posture on plasma aldosterone concentration in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 43:115, 1976
77. Shapiro B, Fig LM: *Endocrinol Metabol Clin of North Am* 18:443, 1989
78. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Laragh JH, et al: On the renal basis for essential hypertension: Nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion. *J Hypertens* 1988; 6:763-777
79. Sever PS, Gordon D, Peart WS, Beighton P: Blood pressure and its correlates in urban and tribal Africa. *Lancet*, 1980:60-64.
80. Sharma AM, Schattenfroh S, Kribbena, Distler A: Reliability of salt sensitivity testing in normotensive subjects. *Klin Wochenschr* 1989;67:632-634
81. Shaper AG, Phillips AN, Pcock SI, et al: Risk factors for stroke in middle aged British men. *Br Med J*, 302:1111-5, 1991
82. Simon N, Franklin SS, Bleifer KH, Maxwell MH: Cooperative study on renovascular hypertension: Clinical Characteristics of renovascular hypertension. *JAMA* 220:1209, 1972.
83. Shovlin M: Radionuclide screening for renovascular hypertension. *J Nucl Med* 21:104, 1980
84. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 265: 3255-64, 1991
85. Singh HP, Hurley RM, Myers TF: neonatal Hypertension Incidence and Risk factors. *Am J Hypertens*. 1992;5:51-55
86. Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, et al: Relationship between level of blood pressure measured causally and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966; 34:279-298
87. Sowers Jr: Relationship between Hypertension and subtle and overt abnormalities of carbohydrate metabolism. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1:S 39-S47.
88. Sowers Jr, Levy J, Zemel MB: Hypertension and diabetes. *Med Clin N Am* 1988; 72:1399-1414

89. Special Task Force Appointed By The Steering Committee, American Heart Association: Hypertension, 1988; 11: 209A
90. Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN BP (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. Hypertension, 1989; 13(suppl I): I2-I82.
91. Steinmann Wc, Millstein Me, Sinclair SH. Ann Intern Med, 1987; 107: 181.
92. Stockigt JR: Mineralcorticoid excess, in James VHT (ed): The adrenal gland. New York, Raven, 1979, pp 197-241
93. Sutherland DJA, Ruse JL, Laidlaw JK: Hypertension, increase Aldosterone secretion, and low plasma renin actively relieved by dexamethasone. Can Med Assoc J 95: 1109, 1966
94. Akeshita A, Imaizumi T, Asihara T, Nakamura M: Characteristics of responses to salt loading and deprivation in hypertensive subjects. Circ Res 1982; 51: 457-464
95. Takeshita A, Imaizumi T, Ashihara T, Nakamura M. Characteristics of responses to salt loading and deprivation in hypertensive subjects. Circ Res 1982; 51: 457-464
96. Tavani A, La Vecchia C: Epidemiologia delle malattie cardio e cerebrovascolari. Ed. Medical System. Caleidoscopio, 71, 1992
97. The Coronary Drug Project Research Group: Left ventricular hypertrophy patterns and prognosis: Experience postinfarction in the coronary drug project. Circulation 1974; 49: 862-869
98. Trap-Jensen J, Crlsen JE, Svendsen TI, et al: Cardiovascular and adrenergic effects of cigarette smoking during mediate non selective beta-adrenoceptor blockade in humans. Eur J Clin Invest 1979; 9: 181-183
99. Trujillo A, Eggena P, Barret J, Tuck M: Renin regulation in type II Diabetes mellitus: Influence of dietar sodium. Hypertension 1989; 13: 200-205
100. Veglio F, Pinna G, Melchio R. Et Al XCIII Congresso della Società Italiana di Medicina Interna Firenze 17-21 ott. 1992 Abstrac.
101. Veglio F, Provera E, Pinna G, Frascisco M, Melchio R, Panarelli M, and Chianducci L: Renal Resistive Index After Captopril Test by Echo-Dopplre in Essential Hypertension. AJH 1992; 5: 431-436
102. Waal-Manning Hj, Paulin JM: J Clin Hypertens, 1987; 3: 624.
103. Watt Gcm, Foy Ciw, Hart JT, et al: Dietary sodium and arterial blood pressure: evidence against genetic susceptibilty. Br Med J 1985; 291: 1525-1528
104. Watt CGM, Edwards C, Hart JT, et al: Dietary sodium restriction for mild hypertension in general practice. Br Med J 1983; 286: 432-436.

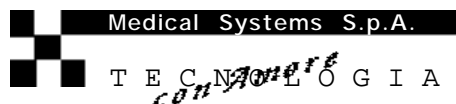
105. Weidman P, Beretta-Piccoli C, Trost BN: Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1985;79 (Suppl II):II-33-II-42
106. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, et al: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986;8 (Suppl II):II-127-II-134
107. Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, et al: Primary aldosteronism: Diagnosis, localization and treatment. *Ann Int Med* 90: 386,1979
108. Wessler RW: Progression and regression of atherosclerosis lesions. *Adv Exp Med Biol* 1978,104:77-109
109. Zanchetti A: Blood Pressure measurement and definition of hypertension. *Europ J Int Med* 1989; 1:11-5
110. Zanchetti A, Chalmers JP, Gyafrasi, Hansson L, Mancia G, Strasser T: Prevention of Hypertension 1989: a statement. *Clin Exp Hypertens (A)* 1990,12:953-956.
111. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986. 77:1925-1930

## Indice

Istruzioni per gli Autori.....	pag. 2
Editoriale.....»	3
Prefazione .....	» 5
Introduzione.....»	7
Definizione e classificazione .....	» 7
Classificazione epidemiologica.....»	7
Situazioni particolari .....	» 8
Pressione arteriosa nell'anziano.....»	8
Pseudo ipertensione nell'anziano .....	» 9
Ipertensione nel giovane.....»	9
Ipertensione sistolica isolata.....»	9
Classificazione eziologica .....	» 13
Esame generale del paziente iperteso.....»	14
Individuazione dei pazienti a rischio.....»	14
Fattori genetici e ambientali .....	» 14
Razza.....»	14
Obesità, alcool, fumo .....	» 14
Stress .....	» 15
Assunzione di farmaci o sostanze che provocano ipertensione.....»	16
Il problema del sodio.....»	16
Diabete e ipertensione .....	» 20
Segni e sintomi di ipertensione.....»	21
Obiettività nell'esame dell'iperteso .....	» 22
Misurazione della pressione.....»	23
Variabilità dovuta al paziente o a condizioni ambientali e ipertensione del camice bianco.....»	26
Esami di laboratorio strumentali .....	» 29
Lo screening diagnostico delle principali forme di ipertensione secondaria .....	» 30
Ipertensione nefrovascolare .....	» 30
Ipertensione nefroparenchimale.....»	32
Iperaldosteronismo primitivo .....	» 32
S. di Cushing.....»	34
Feocromocitoma.....»	35
Diagnosi di altre ipertensioni secondarie.....»	37
Valutazione del danno d'organo .....	» 38
Premessa.....»	38

Malattia cerebrovascolare.....»	38
Nefrosclerosi .....	41
Fundus.....»	42
Orientamenti terapeutici .....	43
Ipertensione secondaria .....	43
Ipertensione essenziale.....»	43
Considerazioni generali .....	43
Terapia non farmacologica .....	44
Terapia farmacologica .....	46
Farmaci antipertensivi.....»	46
Se la monoterapia non è sufficiente è necessario incrementare il dosaggio, sostituirla o aggiungere un altro farmaco? .....	47
Situazioni particolari .....	49
Ipertensione nell'anziano .....	49
Gravidanza.....»	49
Cardiopatía coronarica.....»	50
Diabete.....»	50
Ipertensione giovanile .....	52
Conclusioni.....»	53
Bibliografia .....	54
Indice .....	62
Volumi Pubblicati nella collana.....»	64

## Volumi pubblicati nella Collana Caleidoscopio



1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.



35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.



**Direttore Responsabile**

Sergio Rassu  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464

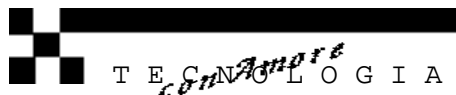
**Responsabile Commerciale**

Alessandra Pater

**Caleidoscopio**  
*Rivista mensile di Medicina*  
anno 11, numero 77



**Editore**



Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)

☎ Tel. (010) 83401 (7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);

Telex 270310 Ideal I.

Telefax (010) 809737- 802257.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola-  
Caleidoscopio letterario, Kaleidoscope - Engl. Ed.,- Pandora, Tribuna Biologica e  
Medica, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

**Stampa**

ATA-Azienda Tipografi Associati

Via G. Torti, 32 C Rosso

16143 Genova - Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84

Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Febbraio 1993

Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e  
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento  
professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI

Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:

“L'ECO DELLA STAMPA”

Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/  
8/6 DPR 627/78)