

VARIAZIONI DIURNE/NOTTURNE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E DELLA FREQUENZA CARDIACA NELLA SINDROME METABOLICA

L. PETRAMALA, D. COTESTA, C. CALIUMI, V. SERRA, M. IORIO, S. SCIOMER*, R. CIANCI, E. D'ERASMO, C. DI VEROLI**, C. LETIZIA

Dipartimento di Scienze Cliniche, Day Hospital Medicina Interna e dell'ipertensione Arteriosa; *Scienze Cardiovascolari e Respiratorie; **Terapia Medica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma

riassunto

La sindrome metabolica (SM), riveste un ruolo importante nell'insorgenza delle malattie cardiovascolari che oggi rappresentano la prima causa di mortalità e morbilità nel mondo occidentale. L'uso sempre più frequente della misura della pressione ambulatoriale nel corso delle 24 ore (ABPM) ha mostrato un maggiore potere predittivo di danno d'organo in pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare con ABPM la prevalenza dell'ipertensione arteriosa in pazienti con SM e la variabilità pressoria (PA) diurna/notturna associata a quella della frequenza cardiaca (FC). Sono stati arruolati consecutivamente 51 pazienti con SM (13 M; 48 F; età media 52 ± 12 anni; BMI $33,4 \pm 4,2$ kg/m²) utilizzando i criteri della NCEP-ATPIII; 50 pazienti con ipertensione arteriosa essenziale (IE) normopeso (20 M, 30 F; età media 48 ± 14 anni; BMI $23,7 \pm 1,9$ kg/m²) e senza danno d'organo; 71 soggetti normali (SN) (29 M, 42 F; età media 49 ± 14 anni; BMI $22,8 \pm 1,5$ kg/m²). Nessun soggetto al momento dello studio assumeva farmaci. ABPM è stato effettuato con apparecchio automatico-oscillometrico (SPACE LABS 90207, Redmond, WA, USA) con misura della PA e della FC diurna ogni 15 min e notturna ogni 30 min, e sono stati considerati "dipper" soggetti con una riduzione della PA notturna $> 10\%$ rispetto a quella diurna e "non dipper" quelli in cui l'evento era $< 10\%$. I risultati dello studio hanno rilevato in 26 pazienti con SM (51%) la presenza di ipertensione di cui 15 (57,7%) "non dipper"; inoltre, il 56% dei pazienti con SM normotesi non presentavano la caduta pressoria notturna. Degli IE 15/50 (34%) erano "non dipper" e questa percentuale si riduceva ulteriormente nei NS, 11/71 (15,5%). La FC notturna dei pazienti con SM era significativamente più elevata rispetto ai gruppi di controllo ($p < 0,001$). In conclusione, i risultati dello studio mostrano e confermano che l'ipertensione arteriosa è molto frequente nella SM e il fenomeno del "dipping", che rappresenta un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, in questi pazienti supera il 50% dei casi.

Parole chiave. Sindrome metabolica, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa.

summary

Nocturnal/diurnal variations of blood pressure and heart rate in metabolic syndrome.

Metabolic Syndrome (MS) is a condition characterized by association in the same patient of different diseases as diabetes mellitus type 2, hypertension, dyslipidemia, obesity and it plays an important role in development of cardiovascular diseases that since last 20 years are the first cause of mortality and morbidity in western countries.

The employment, more frequently in clinical practice, of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during 24 hours, has shown a powerful predictive value of organ damage in patients with hypertension.

Aim of the study was to estimate, using ABPM the prevalence of hypertension diurnal/nocturnal, blood pressure variability and heart rate variability in patients with metabolic syndrome. We studied 51 patients with MS (13 males, 48 females, mean age 52 ± 12 years, BMI 33.4 ± 4.2 kg/m²) the diagnosis was made according to NCEP-ATPIII criteria; 50 patients with essential hypertension (EH) without organ damage (20 males, 30 females, mean age 48 ± 14 years, BMI $23.7 \pm 1,9$ kg/m²); 71 healthy subjects (HS).

All subjects didn't take anti-hypertensive drugs during the study. ABPM was performed by oscillometric automatic device (SPACE LABS 90207, Redmond, WA, USA) and the blood pressure (BP) was measured every 15 minutes during day and every 30 min during night. "Dippers" were considered the subjects with a reduction of nocturnal BP values $> 10\%$ than the diurnal values and "non dippers" who didn't show this reduction. The results of the study show that 26 (51%) patients with MS have hypertension and 15 (57.7%) of them were "non dippers"; in addition 56% SM normotensive patients didn't show the nocturnal reduction of BP values. 15/50 (34%) of EH patients were "non dippers" while 11/71

(15,5%) of HS resulted "non dippers". Heart rate (HR) in patients with MS was significantly higher than in other groups ($p < 0,001$). In conclusion our data suggest that hypertension is very frequent in MS, and the "non dipping" pattern, that is an independent risk factor for cardiovascular diseases, in these patients with MS is over 50% of cases.

Key words. Metabolic syndrome, ambulatory blood pressure monitoring.

Introduzione

La sindrome metabolica (SM) rappresenta un importante insieme di fattori di rischio cardiovascolare di tipo metabolico e non metabolico, legati tra loro attraverso l'associazione con l'insulino-resistenza (1). Tale aggregazione di fattori di rischio è spesso presente in individui in sovrappeso o francamente obesi.

L'aggregazione di alterazioni metaboliche e cliniche diverse quali diabete, obesità, dislipidemia, ipertensione arteriosa è nota da molti anni ed è stata variamente definita (sindrome plurimetabolica, sindrome X, sindrome da insulino-resistenza e infine sindrome metabolica); solo di recente però essa è stata sottoposta al tentativo di una classificazione unitaria, dapprima da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (2), e dal National Cholesterol Education Program americano (NCEP-ATPIII) (3).

Nel documento ATPIII, la diagnosi di SM viene posta quando in un individuo sono presenti almeno 3 dei seguenti fattori di rischio: obesità addominale (circonferenza vita > 88 cm nelle donne, > 102 cm negli uomini), ipertrigliceridemia (> 150 mg/dl), ridotto colesterolo HDL (< 40 mg/dl negli uomini, < 50 mg/dl nelle donne), iperglicemia (glicemia a digiuno > 110 mg/dl) e ipertensione arteriosa ($> 130/85$ mmHg).

Secondo i dati del NHAMES, negli Stati Uniti d'America (USA) la SM interessa il 22% della popolazione, con una prevalenza che aumenta con l'età, e l'ipertensione dopo l'obesità rappresenta un'importante caratteristica della SM (4).

Il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM), inizialmente usato nella ricerca sperimentale, è entrato gradualmente a far parte della normale pratica clinica diventando attualmente uno strumento clinico ampiamente impiegato (5). Esistono evidenze che i valori pressori medi giornalieri (24 ore), diurni e notturni correlano con un danno d'organo subclinico in maniera più stringente di quelli clinici (6).

La pressione arteriosa subisce una riduzione nelle ore notturne, ma alcuni soggetti sperimentano un decremento più marcato di questo parametro. Questa osservazione ha portato a suddividere i pazienti ipertesi in "dipper" e "non dipper" sulla base di una caduta pressoria notturna rispettivamente maggiore o minore del 10%, rispetto ai valori diurni (7, 8). Inoltre, alcuni studi hanno mostrato che la pressione arteriosa notturna

na è correlata al danno d'organo e a un aumento del rischio cardiovascolare (9, 10).

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare con ABPM la prevalenza della ipertensione arteriosa in pazienti con SM e inoltre abbiamo valutato le variazioni diurna/notturne della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

Materiali e metodi

Soggetti

Lo studio è stato condotto, presso il Day Hospital di Medicina Interna e dell'Iipertensione Arteriosa, del Dipartimento di Scienze Cliniche, dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" in 51 consecutivi pazienti affetti da SM (13 M, 48 F; età media 52 ± 12 anni). La diagnosi di SM è stata effettuata tenendo conto dei criteri dell'NCEP-ATPIII (3). Come gruppi di controllo sono stati studiati 50 pazienti normopeso affetti da ipertensione arteriosa essenziale e senza danno d'organo (20 M, 30 F; età media 48 ± 14 anni) tenendo conto delle Linee Guida della Società Europea dell'Iipertensione Arteriosa e della Società Europea di Cardiologia (11) e 71 soggetti normali sani (29 M, 42 F, età media 49 ± 14 anni). Nessun soggetto al momento dello studio assumeva farmaci antipertensivi da almeno 4 settimane ed effettuava una dieta normosodica.

Metodi

A tutti i partecipanti allo studio sono state spiegate le finalità, i rischi e le modalità delle indagini a cui dovevano essere sottoposti e tutti hanno espresso il loro libero consenso.

Alle ore 8 del mattino veniva iniziata la registrazione dei valori della pressione arteriosa (PA) e della frequenza cardiaca (FC) con apparecchio automatico oscillometrico (SpaceLabs 90207, Redmond, WA, USA) sino alla stessa ora del mattino del giorno seguente.

La misura della PA e della FC è stata effettuata ogni 15 min durante il periodo diurno (D) e ogni 30 min nel periodo notturno (N).

Al termine della registrazione venivano considerati: i valori medi della PA sistolica (PAS) globale (G) (PAS-G),

diastolica (D), PAD globale (PAD-G), sistolica notturna (N) (PAS-N), diastolica N (PAD-N), sistolica diurna (D) (PAS-D), diastolica D (PAD-D); i valori medi globali della FC (FC-G), diurna (FC-D) e notturna (FC-N).

Sono stati considerati "dipper" soggetti con una riduzione della PA notturna > 10% rispetto a quella diurna e "non dipper" quelli in cui l'evento era < 10% (7).

Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata eseguita mediante un computer IBM dotato di Software Primer. Per ogni gruppo di variabili è stata calcolata la media \pm DS. L'analisi statistica è stata eseguita con l'analisi della varianza (ANOVA), seguita dal t test di Bonferroni, e dall'analisi della covarianza. Lo studio delle correlazioni tra i parametri emodinamici e le variabili cliniche di laboratorio è stato effettuato con la regressione lineare semplice r (test di Pearson). Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato essere statisticamente significativo.

Risultati

Nella tabella I sono riportati i dati demografici ed ematochimici riscontrati nei vari gruppi presi in esame. I pazienti con SM mostravano un'età media lievemente superiore rispetto ai soggetti normali (55 ± 12 vs 41 ± 15 anni; $p < 0,05$), ma non statisticamente differente da quella degli ipertesi essenziali (49 ± 14 , $p > 0,05$); inoltre, come atteso, l'indice di massa corporea (BMI) e il rapporto vita fianchi (V/F) dei pazienti con SM era maggiore ($p < 0,001$) rispetto agli altri 2 gruppi di controllo. I pazienti con SM presentavano valori di colesterolo-HDL ($p < 0,001$) più bassi e valori di glicemia a digiuno, trigliceridemia, fibrinogenemia e microalbuminuria più elevati rispetto agli ipertesi essenziali e ai soggetti normali sani.

La presenza dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con SM è stata riscontrata nel 51% dei casi (26 pazienti ipertesi su 51 totali).

I valori medi (\pm DS) della PAS-G, PAD-G, PAS-D, PAD-D, erano più elevati nei pazienti ipertesi con SM e negli ipertesi essenziali ($p < 0,01$) rispetto ai soggetti normali, mentre la PAD-N era significativamente più alta nei pazienti ipertesi con SM rispetto ai normotesi ($p < 0,01$). Per quanto riguarda la FC, questa appariva essere più elevata durante la notte (FC-N) nei pazienti con SM rispetto a quelli di controllo ($p < 0,001$), escludendo l'interferenza di altre variabili, quali età, sesso e BMI.

Nella figura 1 vengono riportati i dati relativi al fenomeno della caduta pressoria notturna (dipping). Circa il 58% (15/26) dei pazienti con SM ipertesi e il 56% (14/25) di quelli normotesi non presentavano la caduta pressoria notturna (non dipper) rispetto al 34% (15/50) dei pazienti ipertesi essenziali e al 15%

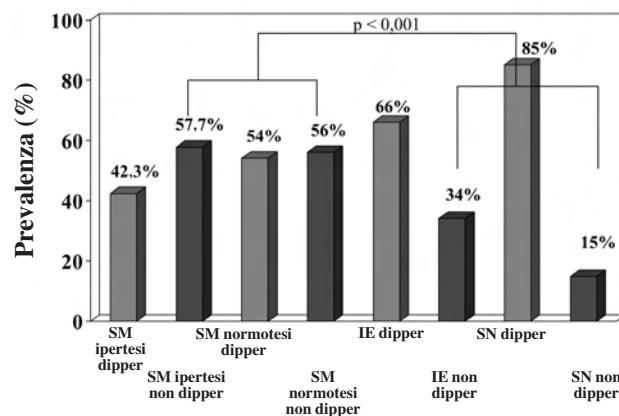


Fig. 1. Prevalenza dei "dipper" e dei "non dipper" in SM ipertesi (n: 25) e SM normotesi (n: 25) vs ipertesi essenziali (n: 50) e soggetti sani (n: 71).

Tab. I. Dati demografici ed ematochimici nei 3 gruppi studiati (m \pm ds)

	Età anni	BMI kg/m ²	V/F	Glic mg/dl	Col-tot mg/dl	Col-HDL mg/dl	Col-LDL mg/dl	TGL mg/dl	Ac. uric mg/dl	Cl. creat ml/min	FBG mg/dl	AUE mg/24 h
SM	55 \pm 12	33 \pm 4*	1 \pm 0,2*	117 \pm 37*	241 \pm 41	51 \pm 13**	150 \pm 36*	181 \pm 70*	5 \pm 1,2	98 \pm 22	305 \pm 56*	21 \pm 9*
IE	49 \pm 14	24 \pm 2	0,6 \pm 0,1	86 \pm 9	207 \pm 27	55 \pm 10	132 \pm 24	99 \pm 37	4 \pm 1	104 \pm 19	259 \pm 47	12 \pm 7
SN	41 \pm 15	23 \pm 1	0,6 \pm 0,1	85 \pm 9	193 \pm 30	56 \pm 13	119 \pm 28	89 \pm 34	3,9 \pm 1	97 \pm 17	259 \pm 57	10 \pm 6

*p < 0,001 vs IE e SN; **p < 0,01 vs IE e SN

SM: sindrome metabolica; IE: ipertensione arteriosa essenziale; SN: soggetti normali; BMI: body mass index; AUE: albuminuria; FBG: fibrinogeno; V/F rapporto vita/fianchi; TGL: trigliceridi; Glic: glicemia; Col-tot: colesterolo totale; Col-LDL: colesterolo LDL; Col-HDL: colesterolo HDL; Ac. uric: uricemia; Cl. creat.: clearance della creatinemia.

(19/71) dei soggetti sani ($p < 0,001$), dato non influenzato da altre variabili quali età, sesso e BMI. Inoltre esisteva una differenza significativa ($p < 0,001$) tra i "non dipper" degli ipertesi essenziali e quelli dei soggetti normali.

Lo studio delle correlazioni ha mostrato nei pazienti con SM correlazioni positive tra l'età dei pazienti con PAS-G ($r = 0,451$; $p < 0,0001$), PAD-G ($r = 0,402$; $p < 0,003$), PAS-D ($r = 0,464$; $p < 0,0001$), PAD-D ($r = 0,346$; $p < 0,013$), PAS-N ($r = 0,464$; $p < 0,0001$), PAD-N ($r = 0,438$; $p < 0,001$). Inoltre, nei pazienti con SM erano presenti correlazioni negative tra BMI, FC-G ($r = -0,338$; $p < 0,01$) e FC-N ($r = -0,402$; $p < 0,003$) e una correlazione positiva tra microralbuminuria e FC-N ($r = 0,137$; $p < 0,023$).

Discussione

Scopo della nostra ricerca è stato quello di investigare il comportamento della PA e della FC attraverso l'ABPM nei pazienti affetti da SM.

I risultati dello studio hanno mostrato che la prevalenza dell'ipertensione arteriosa in questi pazienti è molto frequente (51%) rispetto alla popolazione generale. Inoltre, abbiamo rilevato che nei pazienti con SM (sia ipertesi, sia normotesi) la caduta pressoria notturna non era presente in oltre la metà dei pazienti, rispetto a 1/3 dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale. In questi pazienti con SM è stata notata una correlazione diretta tra l'età e i valori della pressione arteriosa globale, diurna o notturna rilevati in corso di ABPM.

La disponibilità di sistemi automatici e non invasivi di monitoraggio in continuo della pressione arteriosa (ABPM) ha permesso di misurare in modo intermittente (generalmente a intervalli di 10-20 min) la PA e la FC nelle 24 ore. Queste registrazioni hanno mostrato che,

nella maggior parte degli individui, sia la PA sia la FC seguono un andamento circadiano definito e riproducibile, che tende a essere sincrono con il ciclo individuale sonno-veglia (12).

Nella maggior parte dei soggetti normotesi e ipertesi, la PA si mantiene a livelli più alti nelle ore diurne e successivamente declina fino a raggiungere il valore a valle tra mezzanotte e le ore tre del mattino (13).

In generale, nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale l'andamento circadiano della PA è simile a quello dei soggetti normotesi, ma con valori pressori medi maggiori nell'intero periodo delle 24 ore (14). Esistono, tuttavia, eccezioni a questa regola e, in particolare, studi che hanno utilizzato l'ABPM hanno mostrato che in diversi pazienti ipertesi anziani (> 70 anni) e negli afroamericani non è presente la normale riduzione notturna (non dipper) della PA (15, 16). Nel nostro studio i pazienti con SM, ma anche quelli con ipertensione arteriosa essenziale, presentavano età media intorno ai 45-50 anni e pertanto non erano anziani. Tuttavia, i valori medi della PA in corso di ABPM (globale, diurna e notturna) si correlavano nei pazienti con SM con la loro età anagrafica. In questi pazienti con SM i "non dipper" erano superiori al 50%, e questo aspetto ha una rilevanza clinica importante dal momento che i "non dipper" tendono a sviluppare un danno d'organo da ipertensione, maggiore rispetto ai "dipper" (17-19).

La spiegazione per cui i pazienti con SM mostrano una maggiore prevalenza dei "non dipper" oggi giorno non è del tutto chiarita.

L'interazione tra i vari sistemi fisiologici e le influenze dell'ambiente esterno sembra essere estremamente importante nel definire l'andamento circadiano della PA (20-24). Il sistema nervoso simpatico e il sistema renina-angiotensina-aldosterone rappresentano i più importanti fattori di regolazione della PA sia istantaneamente sia a lungo termine (25, 26).

Tab. II. Valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca nei gruppi in esame ($m \pm ds$)

	PAS-G mmHg	PAD-G mmHg	FC-G bpm	PAS-D mmHg	PAD-D mmHg	FC-D bpm	PAS-N mmHg	PAD-N mmHg	FC-N bpm
SM-IT	148 ± 12*	91 ± 9*	79 ± 9	152 ± 9*	94 ± 8*	82 ± 10	137 ± 15*	83 ± 10	73 ± 12**
SM-NT	127 ± 9	77 ± 6	79 ± 10	129 ± 8	81 ± 6	81 ± 11	119 ± 10	71 ± 6	73 ± 9**
IE	148 ± 11*	91 ± 6*	77 ± 10	152 ± 6*	94 ± 7*	78 ± 9	134 ± 12*	81 ± 7	66 ± 9
SN	124 ± 8	78 ± 6	75 ± 5	129 ± 8	80 ± 6	78 ± 9	113 ± 8	69 ± 6	67 ± 7

* $p < 0,01$ vs SM-NT e SN; ** $p < 0,001$ vs IE e SN

SM-IT: Sindrome metabolica ipertesi; SM-NT: Sindrome metabolica normotesi; IE: Ipertensione arteriosa; SN: soggetti normali.

La base fisiopatologica che lega i fattori di rischio di tipo metabolico della SM, cioè l'insulino-resistenza, in qualche modo deve giocare un ruolo nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa. In letteratura esistono delle evidenze a tal riguardo: infatti, è stato documentato che pazienti affetti da ipertensione arteriosa sono più insulino-resistenti rispetto ai soggetti con valori pressori normali (27) e una correlazione tra PA e insulina è stata ben documentata sia negli ipertesi sia nei normotesi (28). I potenziali meccanismi tra insulino-resistenza e ipertensione arteriosa nella SM possono essere identificati dall'aumentato riassorbimento di sodio (29), da una maggiore attivazione (soprattutto negli obesi) del sistema renina-angiotensina-aldosterone (31), dalla leptino-resistenza (32) e dalla disfunzione endoteliale (33). In particolare, l'attivazione del sistema nervoso simpatico determina una maggiore produzione di catecolamine, che sono in grado di aumentare la FC, di indurre vasocostrizione periferica, di favorire il riassorbimento tubulare di sodio, attraverso un'attivazione della renina (34). A tale riguardo, nel nostro studio abbiamo rilevato valori di FC notturna maggiori nei pazienti con SM (sia ipertesi, sia normotesi) rispetto agli ipertesi essenziali e ai soggetti normali e che si correlano negativamente con il BMI. Questo dato ci appare di rilievo in quanto la FC rappresenta di per sé un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

In conclusione, i dati del nostro studio dimostrano una aumentata prevalenza dell'ipertensione arteriosa nei pazienti affetti da SM con alterazioni del ritmo circadiano caratterizzantesi da un'alta percentuale di pazienti "non dipper" a cui si accompagna una mancata riduzione della FC.

La mancata caduta pressoria notturna della PA associata a un aumento della FC rappresentano dei fattori di rischio cardiovascolare in questi pazienti.

Bibliografia

1. Reaven GM: Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**, 1595-607, 1988
2. WHO Study Group: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization (WHO), Geneva 1999
3. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)- Adult Treatment Panel III. *JAMA* **285**, 2486-2496, 2001
4. Alexander CM: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* **52**, 1210-1214, 2003
5. Mancia G, Parati G: Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* **36**, 394-398, 2000
6. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers. *Lancet* **88**, 397, 1998
7. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L: Optimal definition of day-time and night-time blood pressure. *Blood Press Monit* **2**, 315, 1997
8. O'Brien E, Aikins A, Staessen J: Are overnight dip and target organ damage related? A clinical perspective. *Blood Press Monit* **1** (suppl 1), S41-S44, 1996
9. Roman MJ, Pickering TG, Schwaartz JE, Cavallini MC, Pini RP, Devereux RB: Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (non-dipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J Hypertens* **15**, 969-974, 1997
10. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* **21**, 1011-1053, 2003
11. Anwar YA, White WB: Chronotherapeutics for cardiovascular disease. *Drugs* **55**, 631-643, 1998
12. Neutel JM, Smith DHG: The circadian pattern of blood pressure: cardiovascular risk and therapeutic opportunities. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **6**, 250-256, 1997
13. Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A: Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* **349**, 454-457, 1997
14. Harsfield GA, Hwang G, Crim CE: Circadian variation of blood pressure in blocks: influence of age, gender and activity. *J Hum Hypertens* **4**, 43-47, 1990
15. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y et al: Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension* **29**, 30-39, 1997
16. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of progression in essential hypertension. *Hypertension* **24**, 793-801, 1994
17. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Guerrieri M et al: Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit* **2**, 347-352, 1997
18. White WB: Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. *Blood Press Monit* (suppl 5), S17-S23, 2000
19. Stern N, Sowers JR, Mc Ginty D, Beahm E, Littner M, Catania R et al: Circadian rhythm of plasma renin activity in older normal and essential hypertensive men: relation with inactive renin, aldosterone, cortisol and REM sleep. *J Hypertens* **4**, 543-550, 1986
20. Pickering TG, James GD: Determinants and consequences of the diurnal rhythm of blood pressure. *Am J Hypertens* **6**, 166-169, 1993
21. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Gauson RC: Circadian rhythm of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab* **60**, 1210-1215, 1985
22. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J: Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of

- healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* **30**, 71-76, 1997
23. Bode-Boger SM, Boger RM, Kielstein JT, Löffler M, Schaffer J, Frolich JC: Role of endogenous nitric oxide in circadian blood pressure regulation in healthy humans and in patients with hypertension or atherosclerosis. *J Investing Med* **48**, 125-132, 2000
24. Izzo JL Jr: Sympathetic nervous system in acute and chronic blood pressure elevation. In: Oparil S, Weber MA (Eds): *Hypertension: a companion to Brenner and Reitor's the kidney*. WB Saunders, Philadelphia, 2000 p. 42-58
25. Gordon RD, Wolfe LK, Island DP, Liddle GW: A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *J Clin Invest* **45**, 1587-1592, 1996
26. Ferrarini E, Buzzigoli G, Bonadonna RC: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* **317**, 350-357, 1987
27. Ferrarini E, Nasali A, Capalbo B, Lehtovirta M, Jacobs S, Yki-Jarvinen H: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* **30**, 1144-1149, 1997
28. Ferrari P, Weidmann P: Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens* **8**, 491-500, 1990
29. Anderson EA, Hoffman DP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL: Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilatation in normal humans. *J Clin Invest* **87**, 2246-2252, 1991
30. Schling P, Mallow H, Trindl A, Löffler G: Evidence for a local renin angiotensin system in primary human pre-adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* **23**, 336-341, 1999
31. Agata J, Masuda A, Takada M et al: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension* **31** (part 2), 409-412, 1998
32. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Balconcini R, De Sisti L, Cantucci A: Elevated plasma endothelin-1 levels as an additional risk factor in non-obese essential hypertensive patients with metabolic abnormalities. *Diabetologia* **42**, 1383-1394, 1997
33. Reaven GM, Litmell H, Landsberg L: Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin-resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* **334**, 374-381, 1996

Ringraziamenti

Si ringrazia la Banca di Credito Cooperativo di Roma per il finanziamento incondizionato su ricerche "Ipertensione primitiva e secondaria di tipo endocrino".

Corrispondenza a: Prof. Claudio Letizia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi "La Sapienza", Viale del Policlinico 155, 00185 Roma
e-mail: claudio.letizia@uniroma1.it

Pervenuto in Redazione il 30/03/2005 - Accettato per la pubblicazione l'8/11/2005