

Reproductibilidad de la clasificación *dipper*/non *dipper* en el paciente hipertenso

E. Vinyoles Bargalló y M. de la Figuera von Wichmann

CAP La Mina. Unitat Docent de Medicina Familiar i Comunitària de Barcelona

Objetivo. Conocer, en condiciones de práctica clínica habitual, la reproductibilidad de la clasificación *dipper*/non *dipper* en los pacientes hipertensos.

Material y métodos. Estudio descriptivo de concordancia entre las diferencias tensionales día-noche, tras la práctica de dos monitorizaciones ambulatorias de presión arterial de 24 horas (MAPA) (SpaceLabs 90202-90207) en cada paciente. Se incluyeron a 60 hipertensos del ámbito de Atención Primaria. Se excluyeron a los hipertensos que referían mala calidad de sueño tras cualquiera de las dos MAPA, según cuestionario estructurado. Se definió hipertenso non *dipper* al paciente con descenso tensional en período de sueño inferior al 10 % para la presión arterial sistólica y/o para la diastólica.

Resultados. Treinta y dos varones y 28 mujeres de 51,9 (13,1) años de edad. La presión arterial media antes de la primera MAPA en la consulta era de 161 (22,6)/97 (12,4) mmHg. El 51 % de los hipertensos no tenían lesión de órganos diana. El tiempo medio de evolución de la hipertensión era de 59,7 (74,9) meses. La proporción de non *dipper* en la primera MAPA era del 47 % y en la segunda MAPA del 52 %. El índice de correlación para el descenso de la presión arterial sistólica entre la primera y la segunda MAPA fue de $r = 0,51$ ($p < 0,01$) y para la de la presión arterial diastólica de $r = 0,53$ ($p < 0,01$). El índice kappa para la clasificación en *dipper* y non *dipper* en la primera y la segunda MAPA fue de 0,323 (IC 95 % 0,082-0,563).

Conclusiones. Dada la baja reproductibilidad de la clasificación *dipper*/non *dipper* en nuestro ámbito, probablemente, en condiciones de práctica clínica habitual, para clasificar a un paciente como *dipper* o non *dipper* y para tomar decisiones terapéuticas en base a dicha clasificación sean necesarios más de dos registros de MAPA.

Palabras clave: hipertensión, monitorización ambulatoria de presión arterial, non *dipper*.

Vinyoles Bargalló E, de la Figuera von Wichmann M. Reproducibilidad de la clasificación *dipper*/non *dipper* en el paciente hipertenso. *Hipertensión* 2002;19(3):108-13.

Reproducibility of the *dipper* and non *dipper* classification in hypertensive patients

Objective. To assess the reproducibility of the *dipper* and non *dipper* classification in hypertensive patients in clinical practice.

Methods. We performed a descriptive study of concordance between day-night blood pressure differences after recording for every patient two 24 hours ambulatory blood pressure monitoring, ABPM (SpaceLabs 90202-90207 devices). Sixty hypertensive subjects were included from a primary care setting. We excluded all hypertensive patients which referred bad quality of sleep after first or second ABPM. A patient was considered non-*dipper* if the reduction in the average systolic and/or diastolic blood pressure at night was less than 10% of the average daytime value.

Results. Thirty two men and 28 women aged 51.9 (13.1) years. Their office blood pressure before the first ABPM was 161 (22.6)/97 (12.4) mmHg, 51 % of them without organ damage. The average evolution time of their hypertension was 59.7 (74.9) months. Percentage of non *dipper* patients at the first ABPM was 47 % and at the second one, 52 %. Correlation index for day-night systolic blood pressure difference between both ABPM was $r = 0.51$ ($p < 0.01$) and for diastolic blood pressure was $r = 0.53$ ($p < 0.01$). Kappa index for *dipper*/non *dipper* classification between both ABPM was 0.323 (IC 95 % 0.082-0.563).

Conclusions. In our usual clinical practice, to classify hypertensive patients as *dipper* or non *dipper* and to take therapeutic decisions from this classification, we probably need more than two ABPM recordings because the reproducibility of the *dipper*/non *dipper* dichotomy was low.

Key words: hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, non *dipper*.

Introducción

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) nos permite estudiar las características de la curva tensional nocturna de los hipertensos y detectar a los pacientes *non dipper*,

Correspondencia:

E. Vinyoles.
CAP La Mina.
C./ Mar, s/n.
08930 Sant Adrià de Besòs (Barcelona).
Correo electrónico: 23561evb@comb.es

es decir, a los que carecen del descenso medio habitual de presión arterial (PA) durante el período de sueño.

La falta de descenso tensional nocturno (patrón *non dipper*) se ha asociado a una precoz lesión de órganos diana¹, mayor afectación cardiovascular en las mujeres², mayor progresión a insuficiencia renal³, mayor prevalencia de arritmias ventriculares⁴, mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular⁵, deterioro cognitivo⁶ o a la edad⁷. Sabemos también que la situación *non dipper* se da más a menudo en diabéticos⁸⁻¹⁰, en normotensos con insuficiencia cardíaca congestiva¹¹, en pacientes con disfunción autonómica^{12, 13}, en insuficientes renales¹⁴ o en hipertensión secundaria a hiperfunción adrenal o consumo de corticoides¹⁵. La caída tensional nocturna también disminuye con la edad¹⁶ y algún estudio apunta a que estos pacientes tienen mayor mortalidad¹⁷.

Por todo ello, establecer si un hipertenso es *dipper* o *non dipper* tiene interés porque permite filiar con más exactitud su perfil de riesgo cardiovascular.

El objetivo de nuestro estudio es conocer, en condiciones de práctica clínica habitual la reproductibilidad de la clasificación *dipper/non dipper* en los pacientes hipertensos.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo y comparativo, tras intervención diagnóstica (MAPA de 24 horas), en población atendida en 11 consultas de un centro de Atención Primaria, con muestreo a conveniencia. Se incluyeron hipertensos que acudían a las consultas de medicina de familia por motivos relacionados o no con la hipertensión y que consentían realizarse MAPA. El presente estudio no fue diseñado de forma específica para establecer la concordancia entre dos registros de MAPA, para ello hubiese sido necesario plantear un diseño prospectivo.

Todos los sujetos del presente estudio disponían de dos registros de 24 horas de MAPA (monitores oscilométricos SpaceLabs 90202 o 90207) con determinaciones seriadas de presión arterial cada 20 y 30 minutos en las fases de actividad y sueño, respectivamente. Entre ambos registros de MAPA no hubo un período de tiempo común prefijado, sino que fueron las circunstancias de cada clínico, en su práctica habitual, las que lo determinaron en cada caso.

Previo a la práctica de cada MAPA se determinó, en condiciones basales, la PA en tres ocasiones separadas por 1 minuto mediante un esfigmomanómetro de mercurio calibrado, la frecuencia cardíaca por palpación del pulso radial y se interrogó sobre el consumo de fármacos y los horarios de las tomas. Ambas MAPA

se realizaban en condiciones similares: en día laborable y con la misma frecuencia de determinaciones, independientemente de si recibían o no tratamiento farmacológico. El manguito se colocó en ambas MAPA en el mismo brazo. Se prefirió el brazo no dominante. En los pacientes obesos se utilizó el manguito de obesos.

Tras cada registro de MAPA se interrogó estructuralmente sobre la tolerancia nocturna al equipo, sobre el horario sueño/vigilia y sobre las circunstancias que hubiesen podido alterar el registro. En cada caso se individualizaron los períodos sueño/vigilia en función de los horarios referidos por el paciente¹⁸. Del registro de MAPA se eliminaron las lecturas erróneas según criterios preestablecidos: lecturas asociadas a una frecuencia cardíaca inexplicable superior a 120 latidos por minuto o a un incremento del 30% del valor con respecto a la inmediata lectura anterior o posterior.

Se excluyeron a los hipertensos que referían la peor calidad de sueño en una escala de tres ítems ("he dormido bien"; "he dormido aceptablemente"; "he dormido mal") y los que no tenían al menos una lectura de presión arterial cada hora, al menos un 80% de lecturas válidas o que no hubiesen completado las 24 horas de registro en todos los casos para cualquiera de las dos MAPA.

Se definió hipertenso *non dipper* al paciente con descenso tensional en período de sueño inferior al 10% para la presión arterial sistólica (PAS) y/o para la diastólica (PAD). Se definió la variabilidad tensional mediante las desviaciones típicas de las medias de presión arterial de 24 horas y de las medias de presión arterial de vigilia y de sueño. Para la evaluación de la lesión de órganos diana, se clasificaron los hipertensos según la fase de la OMS¹⁹.

Análisis estadístico

Se calcularon para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y para las cualitativas distribuciones de frecuencias. En el caso de variables de distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov se valoró la existencia de relación entre variables cualitativas mediante la prueba de Chi cuadrado o la exacta de Fisher. Para el análisis de las cuantitativas se utilizó la *t* de Student, el análisis de la varianza y el coeficiente de correlación lineal de Pearson, en todos los casos tomando como significativo $p < 0,05$. Se utilizaron pruebas no paramétricas cuando las variables no se ajustaban a la normal. Para el análisis de la concordancia entre la primera y la segunda MAPA se utilizó el estadístico kappa, con los criterios de interpretación de Landis y Koch²⁰ y el test de McNemar para evaluar la asociación entre las variables categóricas apareadas.

TABLA 1
Comparación de variables* entre primera y segunda MAPA (n = 60)

	PRIMERA MAPA	SEGUNDA MAPA	NIVEL DE SIGNIFICACIÓN
Peso en kg	77,1 (6,9)	78 (7,1)	NS
FC en la consulta	77 (16,6)	79,8 (14)	NS
FC de 24 horas	74,4 (10,4)	73,3 (10,3)	NS
FC de vigilia	77,8 (12)	77,3 (12)	NS
FC de sueño	65,6 (9,4)	64,9 (10,2)	NS
PAS/PAD en la consulta (mmHg)	161 (22,6)/97 (12,4)	153 (21,6)/92 (9,9)	p < 0,05/p < 0,05
PAS/PAD 24 horas (mmHg)	136 (16,3)/82 (9,5)	131 (15,1)/78 (8,5)	p < 0,01/p < 0,001
PAS/PAD diurna (mmHg)	140 (15,8)/86 (9,6)	133 (22,1)/81 (9,4)	p < 0,05/p < 0,001
PAS/PAD nocturna (mmHg)	127 (20,2)/73 (11,8)	123 (18,5)/70 (10,2)	p < 0,05/NS
Variabilidad de 24 horas (PAS/PAD)	15,6 (3,8)/12,7 (2,9)	14,9 (3,5)/11,6 (2,5)	NS/p < 0,01
Variabilidad de vigilia (PAS/PAD)	14 (4,7)/10,9 (3,4)	13,2 (4,1)/10 (2,7)	NS/p < 0,05
Variabilidad de sueño (PAS/PAD)	11,5 (4)/9,1 (3,1)	11,6 (3,2)/9,3 (2,6)	NS/NS
Diferencia entre PAS diurna y PAS nocturna (mmHg)	13,3 (12)	12 (11,8)	NS
Diferencia entre PAD diurna y PAD nocturna (mmHg)	13,2 (7,9)	10,8 (8,7)	NS
Pacientes que referían excelente tolerancia nocturna a la MAPA	35,8%	41,9%	NS
Número de lecturas tensionales válidas	61,7 (5,8)	61,7 (6,9)	NS
Porcentaje de lecturas tensionales válidas	93% (6,6)	93% (6,7)	NS
Non dipper	28 (47%)	31 (52%)	NS

* Expresado como media (desviación típica). NS: no significativo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Resultados

Se incluyeron 60 hipertensos a los que se practicó dos registros de MAPA separados una mediana de 8 meses (rango: 1-97). La media de edad fue de 51,9 (13,1) años y 32 (54,2 %) sujetos eran varones. El índice de masa corporal (IMC) era de 29,3 (3,8). Un total de 24 (51 %) hipertensos no tenían lesión de órganos diana (fase I de la OMS)¹⁹, 14 (29,7 %) en fase II, 4 (8,5 %) en fase III y 5 (10,6 %) sin clasificar. El tiempo de evolución de la hipertensión fue de 36 meses de mediana (rango: 1-312). En la ta-

bla 1 se detallan las variables para las que se detectaron diferencias significativas entre primera y segunda MAPA. No existían diferencias significativas entre las proporciones de pacientes *non dipper* entre la primera y segunda MAPA, que fueron, respectivamente, del 47,4 % (n = 28) y del 50,8 % (n = 30).

Durante el período de tiempo entre ambos registros no se detectaron cambios en relación al peso del paciente, a su tolerancia nocturna al equipo, a la frecuencia cardíaca, al descenso tensional medio, a la proporción de *non dipper*, al número de lecturas válidas o a la proporción de

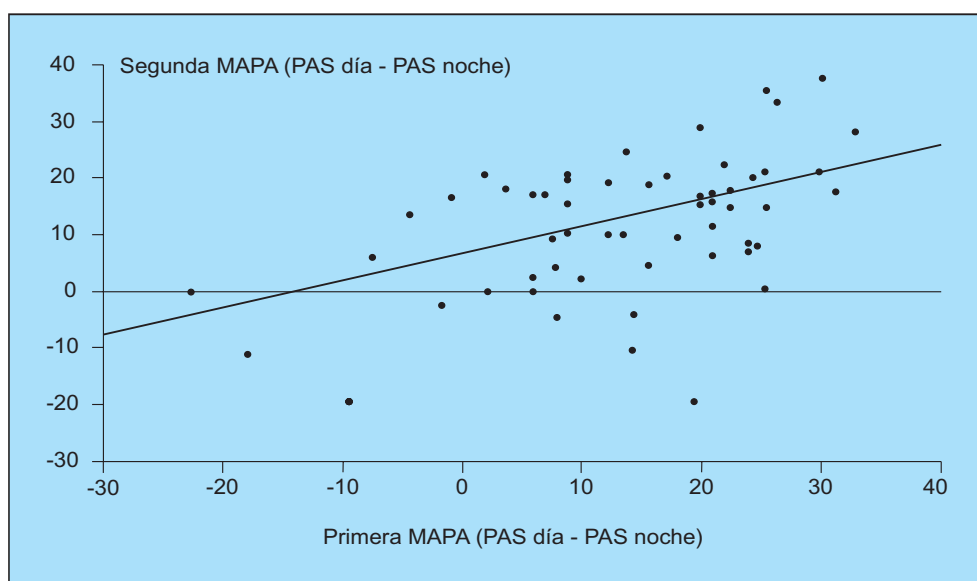


Fig. 1. Correlación del descenso tensional nocturno ($r = 0,51$; $p < 0,1$). Diferencias entre día y noche en mmHg. PAS: presión arterial sistólica.

TABLA 2
Tratamiento con fármacos antihipertensivos

	PRIMERA MAPA (16 PACIENTES)	SEGUNDA MAPA (46 PACIENTES)
Diuréticos tiazídicos	7 (11,6%)	11 (18%)
Betabloqueantes	2 (3,3%)	3 (5%)
IECA	10 (16,6%)	14 (23%)
Calcioantagonistas	6 (10%)	33 (55%)
Alfa-bloqueantes	2 (3,3%)	5 (8,3%)
Número de antihipertensivos por paciente. Media (DT)	0,45 (\pm 0,85)	1,1 (\pm 0,9) $p < 0,001$

IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina.

lecturas válidas. La correlación entre el descenso de la PAS entre la primera y la segunda MAPA fue de $r = 0,51$ ($p < 0,01$) (fig. 1). La correlación entre el descenso de la PAD entre la primera y segunda MAPA fue de $r = 0,53$ ($p < 0,01$). No se analizaron las diferencias día-noche ni las correlaciones en el subgrupo de hipertensos sin tratamiento farmacológico porque el tamaño de la muestra era insuficiente. El tratamiento farmacológico se describe en la tabla 2.

No se halló asociación entre las variables dicotómicas "*dipper/non dipper*" y "orden de realización de la MAPA: primera MAPA/segunda MAPA". Tampoco se encontró asociación significativa entre la variable "*dipper/non dipper*" y "consumo de fármacos".

En la figura 2 se detallan los cambios en la clasificación *dipper/non dipper* entre primera y segunda MAPA. En la figura 3 se detallan los mismos cambios pero en el subgrupo de pacientes sin tratamiento farmacológico en la primera MAPA.

Al calcular el índice kappa para la clasificación de pacientes en *dipper* y *non dipper* en la primera y segunda MAPA obtenemos un valor de 0,323 (IC 95 % 0,082-0,563).

Discusión

La clasificación entre *dipper/non dipper* tiene una baja reproductibilidad en nuestro estudio,

tal como ya ha sido descrito²¹. La concordancia entre ambas MAPA es entre ligera y moderada según los criterios de Landis²⁰, con una kappa de 0,323.

Es conocido que una de las variables que más se asocia al descenso tensional nocturno es la actividad física, es decir, los períodos de vigilia o de sueño de cada paciente. En nuestro estudio, a pesar de repetir la MAPA en día laborable y en condiciones similares para cada paciente y a pesar de no variar la valoración que hace cada paciente de su calidad de sueño no podemos asegurar que las condiciones de repetibilidad del registro fuesen comparables. Los períodos de actividad/sueño considerados para el análisis fueron los referidos por el paciente tras la MAPA y no se consideraron, por tanto, intervalos fijos (por ejemplo, 10:00 a 20:00 para la fase de actividad y de 00:00 a 06:00 para el período de sueño). Es posible que en algunos casos los horarios referidos por los pacientes no se ajusten a la realidad. Sin embargo, esta limitación de diseño de nuestro estudio también la encontramos en nuestra práctica clínica cotidiana.

Desconocemos, y es una de las limitaciones del estudio, si el consumo de fármacos puede haber interferido en la concordancia entre ambas curvas tensionales nocturnas. En la segunda MAPA 46 pacientes consumían fármacos antihipertensivos y por criterio clínico estaban mejor controlados. Es posible que la reducción de la presión arterial con el tratamiento pueda influir, asimismo, sobre las presiones diurnas y nocturnas, aunque el análisis estadístico no mostró una asociación significativa entre las variables "consumo de fármacos" y "clasificación *dipper/non dipper*", ni tampoco entre esta última variable y la variable "orden de realización de la MAPA".

Las cifras de PA, tanto clínicas como por MAPA, fueron inferiores en la segunda MAPA en relación con la primera. Sin embargo, los descensos tensionales medios sistólicos y diastólicos (diferencias de PA entre la fase de actividad y sueño) fueron similares en la primera y en la

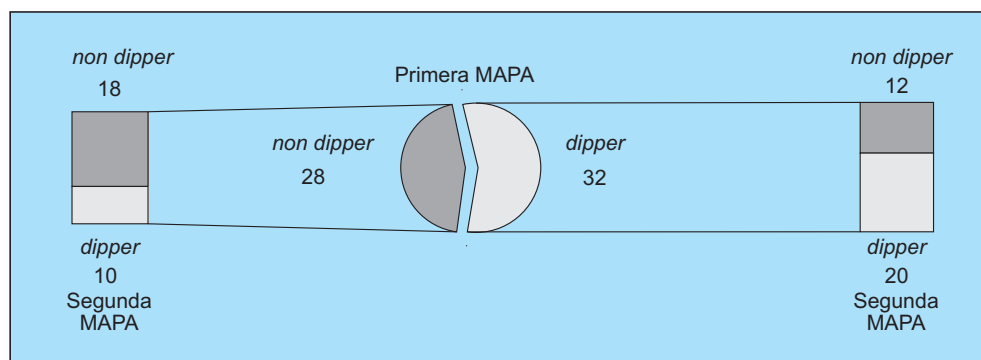


Fig. 2. Clasificación global en *dipper* y *non dipper* según el orden de la MAPA.

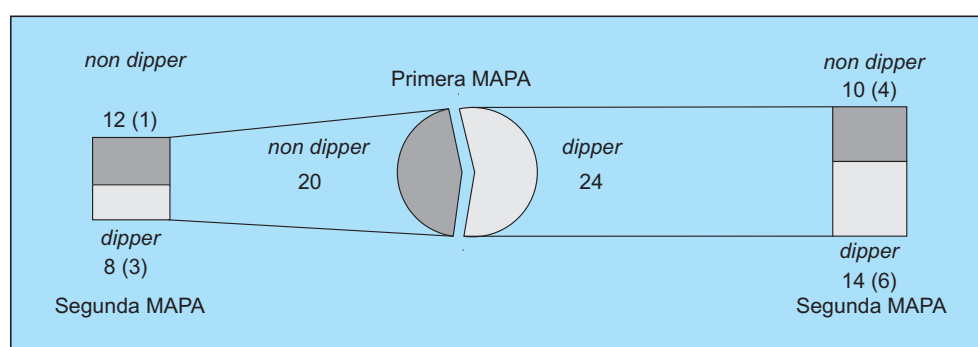


Fig. 3. Clasificación en *dipper* y *non dipper* según el orden de la MAPA, en el subgrupo de hipertensos sin tratamiento farmacológico en la primera MAPA. Los números entre paréntesis hacen referencia a los hipertensos que en la segunda MAPA seguían sin recibir tratamiento farmacológico.

segunda MAPA. Además tampoco había diferencias entre la proporción de *non dipper* entre ambas MAPA. Una posible explicación de la baja reproductibilidad de la clasificación *dipper/non dipper* puede estar además en la dispersión de los valores de las diferencias entre los períodos de vigilia y sueño.

Parte de estos cambios pueden atribuirse a tratamientos farmacológicos de efecto inferior a las 24 horas, que podrían explicar algunos casos de pacientes *non dipper* en la primera MAPA pero *dipper* en la segunda MAPA. Sin embargo, la situación inversa, es decir, el cambio de *dipper* a *non dipper*, tiene más difícil justificación. Por otra parte, los fármacos consumidos mayoritariamente tenían efecto de 24 horas o bien estaban pautados en varias tomas al día. Además desconocemos la observancia del tratamiento farmacológico. El hecho de realizar una MAPA de 24 horas podría haber modificado los hábitos y los horarios de la toma de los antihipertensivos o, al contrario, favorecer el cumplimiento precisamente porque el paciente sabe que se le está estudiando su presión arterial. Este factor podría explicar también nuestros resultados, aunque probablemente podamos esperar que la observancia haya sido mejor que la de la población general, precisamente tanto por la breve intervención sobre el tratamiento farmacológico que se hacía antes de cada MAPA como por el hecho de estar participando en un estudio.

Aunque se excluyeron los pacientes con peor calidad de sueño, en la apreciación subjetiva de éstos sobre su calidad de sueño intervienen seguramente muchos factores de confusión que no podemos controlar: la relación entre médico y paciente, la personalidad del paciente, la predisposición positiva o negativa a la práctica de la MAPA o las circunstancias psicosociales del momento. Es por ello que en la práctica se hace difícil analizar con fiabilidad la calidad del sueño y su relación con el descenso tensional nocturno únicamente con un interrogatorio estructurado. Lo que contesta el paciente sobre su calidad de sueño está sometido a la subjetividad.

Este punto también puede explicar los resultados, aunque queremos recordar que se trata de un estudio en condiciones de práctica clínica habitual.

Podemos concluir que en nuestras condiciones de práctica clínica real, tanto para clasificar a un paciente como *dipper* o *non dipper* como para tomar decisiones terapéuticas en base a dicha clasificación, probablemente sean necesarios más de dos registros de MAPA dada la baja reproductibilidad de dicha clasificación. Probablemente la baja concordancia entre las curvas tensionales nocturnas esté en relación con la lógica variabilidad diaria de las circunstancias del propio paciente: horarios de actividad/sueño, calidad del sueño, observancia terapéutica, horarios de consumo de fármacos antihipertensivos o actividad física.

Los estudios que han relacionado el patrón *non dipper* con una mayor morbilidad cardiovascular o afectación orgánica deberían considerar la posible baja reproducibilidad de este fenómeno. Por este motivo algunos autores realizan, al menos, dos exploraciones mediante MAPA para definir a un hipertenso como *dipper* o *non dipper*²² y poder establecer la relación entre el patrón nocturno de la presión arterial y la afectación de órganos diana.

Bibliografía

- Verdecchia P. Left ventricular mass in *dippers* and *non-dippers*. *J Hypertens* 1995;13:1481-3.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
- Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verduna C, Monarca C, et al. *Non-dipper* hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382-7.
- Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Zampieri I, Battistelli M. Association between persistent pressure overload and ventricular arrhythmias in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:284-9.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme *dippers*. *Hypertension* 1996;27:130-5.

6. van Boxtel MPJ, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, Leeuw PW, Jolles J. Is nondipping in 24 h ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction? *J Hypertens* 1998; 16:1425-32.
7. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB. ¿La ausencia de un descenso nocturno de la presión arterial está relacionada con lesiones cardiovasculares en los órganos diana? *Iberoamerican Journal of Hypertension* 1997;2:423-32.
8. Lurbe A, Redon J, Pascual JM, Tacons J, Álvarez V, Batlle DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type 1 diabetes. *Hypertension* 1993;21:227-35.
9. Holl RW, Pavlovic M, Heinze E, Thon A. Circadian blood pressure during the early course of type 1 diabetes. Analysis of 1,011 ambulatory blood pressure recordings in 354 adolescents and young adults. *Diabetes Care* 1999;22: 1151-7.
10. Equiluz-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Scherthaner G. Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996;9:1139-43.
11. Caruana MP, Lahiri A, Cashman PPM, Altman DG, Raftery EB. Effect of chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate. *Am J Cardiol* 1988;62:755-9.
12. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure rhythm in autonomic failure. *Circulation* 1983;68:477-83.
13. Rizzo V, Villatico S, Di Maio F, Tallarico D, Lorigo A, Petretto F, et al. Spectral analysis of heart rate variability in elderly *non-dipper* hypertensive patients. *J Human Hypertens* 1999; 13:393-8.
14. Batlle DC, Von Rott A, Lang G. Delayed hypotensive response to dialysis in hypertensive patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 1986;6:14-20.
15. Imai Y, Abe K, Munakata M. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. *J Hypertens* 1990;8(7 Suppl):S125-S32.
16. 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. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension* 1997;29:30-9.
17. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997;10:1201-7.
18. Redón J, Vicente A, Álvarez V, Cremades B, Torró I, Tacons J, et al. Variabilidad circadiana de la presión arterial: aspectos metodológicos para su estimación. *Med Clín (Barc)* 1999;112:285-9.
19. WHO Expert Committee on Hypertension Control: report of a WHO Expert Committee. WHO technical Report Series; 862. Geneva, 1996.
20. Landis JR, Koch GG. *Biometrics* 1977;33:159-74.
21. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens* 1998; 16:733-8.
22. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Micheli I, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1539-45.