

L'ipertensione arteriosa: storia di un'avventura umana

Roberto Fogari^{1,2,3}, Alfredo Costa¹

¹Centro Interistituzionale di Medicina Neurologica, Istituto Neurologico Nazionale IRCCS C. Mondino, Università di Pavia;

²Pain Comorbidity Science and Society, Fondazione CIRNA onlus (Italia); ³già Facoltà di Medicina, Università di Pavia

Riassunto. La storia della Medicina annovera una serie di straordinarie avventure che hanno consentito di ampliare le conoscenze sull'uomo e sulla natura delle malattie che lo affliggono. Questa rassegna descrive sinteticamente le tappe più significative che hanno segnato l'avanzamento scientifico in uno dei capitoli più importanti della patologia umana, l'ipertensione arteriosa. Essa interessa infatti più di un terzo dell'umanità, e rappresenta un fattore di rischio per la patologia cardio-cerebrovascolare ormai ben definito. Tutta la storia dell'ipertensione, dalle prime intuizioni di un suo possibile ruolo in alcune patologie umane fino alle moderne tecniche di misurazione e agli avanzamenti della genetica, che consentono l'identificazione di soggetti con differente profilo di rischio, sembra insegnare come spesso in Medicina i risultati più importanti possano far seguito ad approcci puramente empirici nei confronti di problemi sconosciuti.

Parole chiave: ipertensione arteriosa, sfigmomanometro, rischio cardiovascolare, terapia empirica

ARTERIAL HYPERTENSION: HISTORY OF A HUMAN ADVENTURE

Abstract. The history of hypertension reflects a process that often begins with scientific questions based on clinical observations, and subsequently involves the application of basic scientific discoveries into patient care. This history begins with the development of the device to measure blood pressure and recognition by some clinical studies and by the life insurance industry of the association between blood pressure level and subsequent cardiovascular disease morbidity and mortality. This background has sustained research efforts aimed at understanding the control mechanisms of arterial pressure and developing pharmacological agents for the treatment of hypertension. In turn, these actions have resulted in clinical trials with hypertensive patients with the goals of treating hypertension and its cardiovascular consequences more effectively. The purpose of this review is to summarize milestones in this ongoing process, a process that has had a considerable impact on patient care and reducing cardiovascular morbidity and mortality rates.

Key-words: arterial hypertension, sphygmomanometer, cardiovascular risk, empirical therapy

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: HISTORIA DE UNA AVENTURA HUMANA

Resumen. La historia de la Medicina incluye una serie de aventuras extraordinarias que nos han permitido ampliar nuestro conocimiento del hombre y la naturaleza de las enfermedades que lo afligen. Esta revisión describe brevemente las etapas más significativas que han marcado el progreso científico en uno de los capítulos más importantes de la enfermedad humana, la hipertensión arterial. De hecho, afecta a más de un tercio de la humanidad y representa un factor de riesgo para la patología cardio-cerebrovascular hasta hoy bien definida. Toda la historia de la hipertensión, desde las primeras percepciones de su posible papel en algunas enfermedades humanas hasta las modernas técnicas de medición y los avances en genética, que permiten la identificación de sujetos con diferentes perfiles de riesgo, parece enseñar con qué frecuencia en medicina los resultados más importantes pueden seguir enfoques puramente empíricos a problemas desconocidos

Palabras clave: hipertensión arterial, esfigmomanometro, riesgo cerebrovascular, terapia empirica

La storia dell'ipertensione arteriosa è estremamente interessante, in quanto rappresenta un tipico esempio di come un approccio puramente empirico ad un problema sconosciuto, se condotto correttamente, possa portare a grandi risultati.

Se dovessimo fissare una data ufficiale di inizio di questa storia, essa non può che coincidere con la data della presentazione dello sfigmomanometro di Scipione Riva Rocci nel 1896, che rese finalmente possibile la misurazione della pressione arteriosa nell'uomo. In realtà non sarebbe corretto prescindere dalle problematiche che erano emerse in precedenza, e che avevano portato il pensiero umano a postulare, sia pure in maniera puramente speculativa, che la pressione arteriosa potesse avere un ruolo importante in alcune condizioni morbose.

Si può quindi ragionevolmente indicare come anno di inizio della nostra storia il 1827, quando a Londra Sir Richard Bright, clinico medico al Guy's Hospital, nonché medico personale della regina Vittoria, fece un'osservazione destinata ad influenzare per molti anni il pensiero scientifico, e cioè che nei pazienti che in vita presentavano una marcata proteinuria, si evidenziava in sede autoptica una marcata ipertrofia ventricolare sinistra. Non essendosi potuto dare una plausibile spiegazione al fenomeno, nacque così l'"enigma di Bright", destinato ad appassionare un'enorme quantità di ricercatori e clinici per quasi un secolo, con centinaia di pubblicazioni sull'argomento. Esse in sostanza altro non furono che tentativi speculativi senza costrutto, in quanto, basandosi sulle conoscenze dell'epoca, non poterono giungere ad alcuna conclusione. In una di queste pubblicazioni, tuttavia, venne fatta un'osservazione che, vista col senno di poi, risulta decisamente sorprendente e affascinante: nel 1879, infatti, Mahomed, giovane medico pakistano che stava specializzandosi a Londra (al tempo il Pakistan faceva parte dell'impero britannico), pubblicò su *Lancet* una sua dissertazione sull'argomento, in cui tra l'altro fece la seguente considerazione: "If I say it is necessary to recognize fever as a symptom, who will gainsay me? Yet, I can assert with equal certainty that it is necessary or even more to recognize and estimate arterial pressure". Egli aveva cioè compreso, attraverso un ragionamento esclusivamente speculativo, l'importanza che la pressione arteriosa poteva avere per cercare di dare una risposta al quesito

posto da Bright. Come già accennato, nel 1896, Scipione Riva Rocci realizzò lo sfigmomanometro a mercurio, che per più di cento anni sarebbe stato l'unico strumento in grado di misurare in maniera precisa la pressione arteriosa nell'uomo. Riva Rocci pubblicò la sua scoperta sulla *Gazzetta Medica* di Torino, rivista a tiratura prevalentemente locale, e per qualche tempo il suo lavoro passò inosservato. Solo Forlanini, grande fisiopatologo dell'Università di Pavia, intuì immediatamente le enormi possibilità che si dischiudevano per la ricerca clinica, e già nel 1899 definì la pressione alta come "una arteriocostrizione attiva, un'esagerazione dell'attività e suscettibilità delle arterie periferiche", sganciandola così fin dall'inizio da ogni possibile concezione nefrocentrica cui avrebbe potuto portare il mito dell'"enigma di Bright", allora ancora fortemente condizionante la cultura medica.

All'inizio del '900, la notizia dell'invenzione dello sfigmomanometro giunse ad un giovane chirurgo americano, H.W. Cushing, il quale si trovava spesso ad affrontare, durante gli interventi di surrenalectomia, episodi di collasso cardio-circolatorio nei quali gli sarebbe stato di grande utilità poter misurare la pressione arteriosa. Nel 1901 egli si imbarcò per l'Italia, si recò alla Clinica Medica di Pavia dove Riva Rocci lavorava, e si incontrò ripetutamente con lui. Questi alla fine gli fece dono di un esemplare dei suoi apparecchi, che Cushing portò con sé al Massachussets Hospital: da allora, con rapidità fulminea, lo sfigmomanometro dilagò in tutto il mondo. Il suo diffuso utilizzo permise di osservare che la pressione arteriosa mostrava valori individuali molto diversi, e non fu subito chiaro il significato dei valori pressori più elevati, se cioè essi fossero da considerarsi fisiologici o patologici: essi rappresentavano un fenomeno sconosciuto, che nel 1911 fu definito da Frank come "essential hypertonie", definizione a tutt'oggi sostanzialmente valida e comunemente usata. Fu solo nel 1913 che la pressione elevata per la prima volta venne associata a mortalità precoce: vennero infatti pubblicati quell'anno i risultati di uno studio poco conosciuto, ma che rappresenta una pietra miliare nella storia dell'ipertensione. In tale pubblicazione, il medico americano Theodore Janway riportò le storie cliniche di 489 pazienti seguiti da lui e da suo padre, pure medico, nel proprio studio privato per 9 anni (dal 1903 al 1913), di cui erano stati sistematica-

mente valutati e registrati i valori di pressione arteriosa. I due medici ignoravano quali fossero i valori normali di pressione arteriosa, per cui decisero arbitrariamente di considerare ipertesi i pazienti con valori di sistolica superiori a 165 mmHg: ebbene, di questi, nell'arco di soli 9 anni più del 46% era deceduto, di cui il 40% per cardiopatie, il 24% per uremia e il 14% per stroke. La notizia divenne rapidamente di dominio pubblico, ma le prime ad impossessarsene in senso operativo furono le compagnie di assicurazione, che già nel 1917 cominciarono a non stipulare più polizze sulla vita con chi aveva valori di pressione arteriosa elevata. Al tempo stesso, furono messi in cantiere numerosi studi clinici di tipo osservazionale, poi pubblicati fra il 1919 e il 1956, che confermarono l'elevata mortalità nei soggetti ipertesi (Tab. 1). Anche se questi studi furono condotti con criteri diversi fra loro, con modalità diverse e con diversa durata, essi appaiono oggi di grande importanza in quanto effettuati tutti in epoca pre-farmacologica, e quindi tutti testimoni della vera storia naturale dell'ipertensione arteriosa.

Ormai tutti sapevano dell'esistenza dell'ipertensione e di come essa rappresentasse un killer silenzioso, e ciò non solo nell'ambiente medico, ma anche a livello di mass media e di grande pubblico. Basti ricordare a mò di esempio che in una delle indagini del commissario Maigret (*Liberty bar*), pubblicata nel 1932, Simenon fa dire queste parole al medico che ha visitato una sospettata: "... non ne ha per molto, la pressione è spaventosamente alta e il cuore molto affaticato, e per

Tabella 1. Studi di follow-up a lungo termine sulla storia naturale dell'ipertensione arteriosa prima dell'impatto della terapia antipertensiva.

		N. of Patients	Years of Observation	Dead %
Top	1919	167	2-5	83
Benni	1926	148	4-5	77
Haman	1928	778	10	78
Blackford	1930	222	6-11	50
Rosling	1934	450	8	30
Freni	1950	418	8-9	32
Mathisen	1954	290	10	33
Beckgaard	1956	1038	16-22	57

di più ipertrofico. Se fosse una mia paziente le prescriverei assoluto riposo in campagna e una dieta molto severa...". Alla domanda di Maigret se ciò la salverebbe, il medico risponde: "Non ho detto questo! diciamo che forse la farei vivere un anno di più.." Ciò dà chiaramente l'idea di come, pur potendo identificare con precisione i soggetti affetti da ipertensione, di fatto si assistesse inerti alla sua azione silenziosa e devastante, che si era in grado di seguire (oggi diremmo monitorare) nel suo progressivo svilupparsi e nel suo agire, fino alle drammatiche conclusioni cui ineluttabilmente portava.

Un caso famoso fu quello di Franklin Delano Roosevelt, Presidente degli Stati Uniti, che però a differenza dei racconti di Simenon ebbe pesanti ricadute sulla storia e sulla realtà europea della seconda metà del '900. Roosevelt era infatti iperteso sin dalla metà degli anni '30, come si evince dalla documentazione pressoché giornaliera dei suoi valori di pressione arteriosa fino alla morte, di cui disponiamo. Nei giorni della Conferenza di Yalta (4-11 Febbraio 1945), i valori pressori erano elevatissimi (Fig. 1); il Presidente era molto spesso in uno stato letargico, o meglio "stuporoso", e - come riferisce Churchill - non in grado di spalleggiarlo nell'opporsi alle richieste sovietiche di suddivisione dell'Europa, in quanto spesso apparentemente "assente". Nei giorni in cui si decideva il destino del mondo, Roosevelt era cioè in preda ad una classica forma di encefalopatia ipertensiva, a causa della quale, in effetti, pochi giorni dopo morì.

Tra le due guerre, furono effettuate numerosissime ricerche, soprattutto sperimentali, nel tentativo di

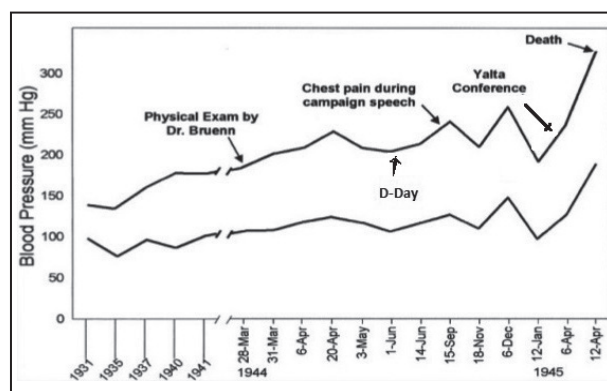


Figura 1. Storia naturale dell'ipertensione in un paziente eccellente: il Presidente Roosevelt.

comprendere l'intima natura dell'ipertensione arteriosa, allora considerata una vera e propria malattia: esse portarono a risultati importanti in quanto permisero di comprendere, e in qualche caso anche di scoprire, tutte le forme di ipertensione secondaria (nefrovascolare, nefroparenchimale, corticosurrenale, da feocromocitoma, da coartazione aortica, etc.), ma non gettarono alcuna luce sull'ipertensione essenziale, che rappresenta peraltro più del 90% di tutte le forme di ipertensione. Fu solo negli anni '50 che un nuovo approccio al problema diede il via ad una decisa svolta sia di tipo interpretativo che operativo. Questo approccio di tipo epidemiologico si deve a Sir George Pickering, il quale per primo studiò come si distribuivano i valori di pressione arteriosa nella popolazione, evidenziando una distribuzione di tipo gaussiano unimodale: ciò dimostrava che l'ipertensione non era una malattia, nel qual caso la curva gaussiana sarebbe stata bimodale, ma solo identificava la popolazione collocata all'estremo destro della curva. Al massimo si può oggi parlare di una deviazione quantitativa dalla norma, ma non qualitativa. Successivamente, correlando la curva di distribuzione dei valori pressori con la curva di mortalità, si osservò che questa, pur aumentando in modo continuo con l'aumentare della pressione arteriosa, si impennava però nettamente a partire da valori di 140 mmHg di sistolica e di 90 mmHg di diastolica. Si giunse così alla prima definizione ufficiale di ipertensione arteriosa, identificando come ipertesi gli individui con valori pressori uguali o superiori a 140/90 mmHg. Sempre gli stessi studi di Pickering permisero di chiarire che l'aumento della pressione con l'aumentare dell'età era caratterizzato da uno spostamento a destra di tutta la gaussiana. Da qui nacque il dilemma che per molti anni accompagnò il significato di tale aumento, se cioè esso fosse un fenomeno fisiologico o patologico. In quegli anni, gli epidemiologi scoprirono anche che nelle popolazioni primitive viventi in ambienti molto isolati non esistevano né ipertensione né aumento dei valori pressori con l'età, fenomeni che però si verificavano anche in queste popolazioni se esse si trasferivano in aree urbane o in ambienti comunque acculturati. Ciò mise in evidenza l'importanza dell'ambiente, e ovviamente nacquero svariate ipotesi interpretative su come esso potesse influenzare i valori pressori, attribuendone la responsabilità ora allo stress, ora all'inquinamento,

ora all'alimentazione o all'eccessivo consumo di sale. Di queste, solo l'ultima sembra avere qualche fondamento: pur non essendo mai stato dimostrato che il sale provochi ipertensione, è però da anni ampiamente accertato che una sua ridotta assunzione abbassi significativamente i valori pressori negli ipertesi.

Alla fine degli anni '50, contestualmente alla presa di coscienza di tutte le novità apportate dagli studi epidemiologici, ebbe inizio lo sviluppo di un efficace approccio terapeutico all'ipertensione essenziale. Non che il problema non si fosse già posto in precedenza: all'inizio del '900 era stato già fatto qualche tentativo, per lo più dietetico, ma con scarsi risultati e per di più in un contesto medico sempre poco convinto, in quanto in un'epoca intrisa di concetti finalistici molti ritenevano la pressione alta un utile meccanismo di compenso, necessario, secondo la teoria di Cohnheim, "per forzare il passaggio di sangue attraverso i vasi ristretti". Fu solo nella seconda metà degli anni '30, quando ormai erano sotto gli occhi di tutti gli effetti deleteri della pressione eccessivamente alta che si pensò di affrontare questa "malattia" (tale era considerata) di origine ignota. Il punto di partenza fu che essa fosse una malattia nervosa: da un lato per il fatto che la cosiddetta "ipertensione rossa" sembrava essere caratterizzata da uno stato di eccitazione nervosa, dall'altro per l'entusiasmo suscitato dai risultati dei primi studi sul diencefalo, che suggerivano l'importanza dei meccanismi centrali nel controllo della circolazione tramite il sistema simpatico. Di qui i primi approcci terapeutici, sia chirurgici, con la simpaticectomia, sia medici, con i ganglioplegici. Tuttavia questi interventi, benché riservati fin dall'inizio a casi estremi o a condizioni di emergenza, comportavano come effetto collaterale una devastante ipotensione ortostatica, che li rendeva di fatto inutilizzabili nella pratica clinica.

Fu solo all'inizio degli anni '60 che si verificò quello che Bartorelli definì "un vero risascimento, o forse sarebbe meglio dire un nascimento nella terapia antiipertensiva". In rapida successione, infatti, comparvero i primi farmaci utilizzabili su larga scala, quali la reserpina, l'idralazina ed infine i diuretici tiazidici. A questo punto il dilemma se curare o no l'ipertensione scomparve rapidamente: anzitutto si sapeva con certezza che essa si accompagnava ad elevata mortalità e morbilità; in secondo luogo, gli studi epidemiologici avevano dimo-

strato che non era una malattia, per cui per curarla non era necessario ricercarne le cause; infine, si intuiva già che si trattasse di un fattore di rischio cardiovascolare e si disponeva finalmente di farmaci efficaci ed utilizzabili per correggere questo fattore di rischio. L'insieme di questi elementi fece emergere l'idea di un approccio puramente empirico al problema, ovvero ci si pose come obiettivo non più quello di agire sulle cause sconosciute di una malattia sconosciuta, ma semplicemente quello di trovare la modalità migliore di abbassare i valori di pressione arteriosa ritenendo così di ridurre il rischio. Per fare ciò bisognava però dimostrare che questa ipotesi di lavoro fosse valida, e che abbassare i valori pressori non comportasse rischi di sorta, cosa da molti fortemente temuta. La dimostrazione si ebbe nel 1967, quando furono pubblicati i risultati del primo studio clinico controllato: esso fu condotto su 143 ipertesi, scelti, proprio a seguito delle suddette perplessità, solo tra coloro con valori pressori molto elevati (diastolica tra 115 e 129 mmHg). La durata dello studio fu brevissima, in quanto ad appena un anno e mezzo dal suo inizio si osservò un enorme squilibrio di eventi tra i due gruppi: ben 27 eventi cardiovascolari e 4 morti nel gruppo placebo contro solo 2 eventi e nessun morto nel gruppo di soggetti in trattamento attivo.

L'entusiasmo generato da questi risultati diede impulso ad una serie di studi clinici controllati su co-

orti sempre più numerose di pazienti: nel trentennio compreso fra il '67 e il '97 (periodo durante il quale è andato sempre crescendo il numero di farmaci disponibili, in ordine cronologico: beta-bloccanti, alfa2-stimolanti centrali, calcio-antagonisti, alfa-1 litici, ACE-inibitori) furono condotti i 14 studi clinici fondamentali che hanno fatto la storia della terapia dell'ipertensione (Tab. 2). Tali studi hanno infatti tutti dimostrato che, a prescindere dai farmaci usati, il trattamento attivo comportava meno eventi sia fatali che non fatali rispetto al trattamento con placebo, e questo avveniva non solo nell'ipertensione severa, ma anche in quella moderata e in quella lieve. Inoltre, questo andamento si osservava anche negli anziani, sia che fossero affetti da ipertensione sistolo-diastolica, che da sistolica isolata. Dopo l'ultimo di questi trial, il SystEur, conclusosi nel 1997, non fu possibile condurre ulteriori studi di questo tipo: per ragioni etiche, infatti, data la discrepanza di eventi costantemente significativa tra trattamento attivo e placebo, fu formalmente vietato trattare con placebo soggetti ipertesi. Man mano che si concludevano i primi di questi trial, il mondo medico fu pervaso da una sensazione trionfalistica; tuttavia, già sul finire degli anni '80 si iniziò ad analizzarne i risultati in maniera più critica, individuandone così anche i limiti. Valutando infatti in maniera più analitica l'impatto della terapia sulle complicanze dell'i-

Tabella 2. Risultati degli studi di intervento terapeutico: effetti della terapia farmacologica antipertensiva vs placebo sugli eventi cardiovascolari morbosi e mortali.

Trial	Popolazione (n)	Condizione clinica	Outcome
Veterans Administration	143	Ipert. severa	Riduzione eventi
VA Cooperative Study	380	Ipert. moderata	Riduzione eventi
Australiano	3.427	Ipert. lieve	Riduzione eventi
Med. Research Council	17.354	Ipert. lieve	Riduzione eventi
EWPHE	840	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Coope and Warrender	884	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
IPPSH	700	Ipert. moderata	Riduzione eventi
STOP	1.627	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Med. Research Council II	4.396	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
SHEP	4.736	Ipert. sist. isolata	Riduzione eventi
STONE	1.632	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi
Syst-Eur	3.000	Ipert. nell'anziano	Riduzione eventi

pertensione si osservò che se per gli eventi cerebrovascolari il trattamento attivo si accompagnava sempre ad un marcato effetto di prevenzione, per gli eventi coronarici il dato appariva più modesto e non sempre significativo (Tab. 3). Non esiste a tutt'oggi una valida spiegazione di tale discrepanza; vi sono solo due ipotesi interpretative che la attribuiscono l'una al fatto che l'intervento potrebbe essere iniziato tardivamente rispetto allo stato di progressione della coronaropatia (patologia peraltro plurifattoriale), l'altra al fatto che tutti i trial farmacologici, essendo stati interrotti non appena veniva raggiunta la riduzione significativa degli eventi (tra cui però, come si è visto, predominavano quelli cerebrovascolari) potrebbero aver avuto una durata insufficiente a dimostrare eventuali vantaggi anche nella malattia coronarica.

I 14 trial rappresentano comunque una pietra miliare nella storia dell'ipertensione, e rappresentano la dimostrazione di come un approccio anche puramente empirico possa portare, se condotto correttamente, a grandi risultati. Dopo il divieto all'utilizzo del placebo negli studi clinico-farmacologici, si effettuarono decine e decine di trial di confronto tra due diversi trattamenti attivi e si studiarono così tutti i farmaci antiipertensivi, cioè tutti quelli già citati più i sartani, precedentemente non disponibili. Questa enorme mole di studi portò a risultati nel complesso piuttosto modesti, nel senso che, a parità di effetto antiipertensivo, non furono evidenziati vantaggi particolari da parte di qualsivoglia molecola o tipo di associazione. Se ne trasse solo qualche indicazione circa la scelta del farmaco di primo impiego in funzione di eventuali patologie concomitanti, come ad esempio il beta-bloccante

nei pazienti con cardiopatia ischemica o l'ACE-inibitore nei diabetici, e così via.

La storia dell'ipertensione si avvia ormai alla sua conclusione, ma ovviamente non finisce, semmai prosegue con altre modalità. Fino ad ora ci ha dimostrato che con una corretta osservazione e con un corretto approccio empirico si può curare bene anche senza capire a fondo: se oggi volessimo dare una definizione adeguata dell'ipertensione essenziale basata esclusivamente sulle certezze disponibili dovremmo paradossalmente dire che essa è "una condizione che sostanzialmente non conosciamo, ma che curiamo usando farmaci che spesso non sappiamo come esattamente agiscono".

Tuttavia, nel percorso fatto nei decenni scorsi abbiamo sempre più ampliato le nostre conoscenze e ciò prosegue tuttora, a dimostrazione che si può comprendere più a fondo via via che si agisce al meglio; inoltre, la comparsa negli ultimi vent'anni di nuovi metodi di indagine sta consentendo un sempre miglior inquadramento del problema, grazie alla disponibilità sia di nuovi strumenti di misurazione che di nuove tecniche laboratoristiche. Tra i primi ci si limiti a ricordare la possibilità di monitorare i valori pressori delle 24 ore, che oltre a permetterci di comprendere numerosi aspetti fisiologici e patologici (quali ad esempio l'effetto "camice bianco") ci fornisce anche suggerimenti circa l'orario migliore in cui somministrare i farmaci, e ci consente soprattutto di misurarne l'efficacia nel tempo. Tra le tecniche di laboratorio, valga il solo esempio di come le nuove modalità di diagnosticare l'iperaldosteronismo primitivo abbiano notevolmente modificato la prevalenza di questa forma di ipertensione secondaria, che è passata dal tradizionale 1% all'odierno 8-9% di

Tabella 3. Risultati delle meta-analisi dei trial di intervento terapeutico nell'ipertensione arteriosa: effetti sugli eventi cerebrovascolari e coronarici.

Autore	Tipo di ipertensione	Effetti sugli eventi cerebrovascolari	Effetti sugli eventi coronarici
McMahon S (1986)	Diastolica	-38%**	- 8% (ns)
Collins R (1994)	Diastolica	-42%**	- 14% (ns)
Collius R (1994)	Diastolica	-38%**	-16%(ns)
Thijs L (1992)	Diastolica anziano	-33%**	-26%**
Gueyffier F (1995)	Sisto-diastolica anziano e grande anziano	-34%**	-22% (ns)
Sta essen .IA (1999)	Sistolica isolata anziano	-37%**	-25%**

tutte le forme di ipertensione, portando così indirettamente ad una riduzione della prevalenza dell'ipertensione essenziale.

È proprio nella direzione delle diverse componenti dell'ipertensione essenziale che oggi si sta lavorando: se essa fino alla fine del secolo scorso era considerata come entità nosografica singola, oggi si cominciano ad operare delle distinzioni: basti ricordare la pressione sistolica isolata dell'anziano, la cui eziopatogenesi e fisiopatologia sono ormai abbastanza note, e che quindi non è corretto definire ancora come essenziale; o, ancora, l'ipertensione nel contesto della cosiddetta "sindrome metabolica", per la cui eziopatogenesi, ancora poco chiara, ci si indirizza nell'ambito di un alterato metabolismo glico-lipidico. Tutto questo, assieme alla sempre più attenta ed approfondita osservazione dei meccanismi d'azione dei farmaci attualmente disponibili, meccanismi ben lontani dalla semplicità con cui vengono proposti, sta portando ad una nuova comprensione di molti dei più intimi fenomeni regolatori della funzione circolatoria.

Merita infine un cenno l'ultima frontiera della ricerca sull'ipertensione, e cioè quella della genetica. Essa è attualmente in pieno sviluppo, e in questo campo sono attivi moltissimi ricercatori in tutto il mondo. Benchè negli ultimi 20 anni la genetica abbia generato grandi entusiasmi seguiti da altrettanto grandi disillusioni, essa ha comunque portato all'identificazione di alcune alterazioni che potrebbero giocare un ruolo importante e riservare notevoli sorprese in un futuro non lontano.

La storia dell'ipertensione quindi prosegue, in altre forme e per altre strade, ma ciò che conta è che essa non si arresta, perché questo consentirà, un giorno forse vicino, di riscriverla nell'ottica di nuove chiavi interpretative.

Bibliografia

1. Bright R. Reports of medical cases. 1827. Preface p. VII.
2. Riva Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. Gazzetta Medica di Torino 1898; 47: 981-1001.
3. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. Arch. Intern. Med. 1913; 12:755-798.
4. Riesman D. High blood pressure and longevity. JAMA 1931; 96:1105-1111.
5. Pickering G. The nature of essential hypertension. Churchill, London, 1961.
6. Harris I, Pratt C.L.G. Should high blood pressure be reduced? Lancet 1931; 218 (5638): 629-630.
7. Lyons RH. The effects on autonomic ganglia in man of tetraethylammonium. Am. J. Med. Sci. 1947; 1:315-323.
8. Smithwick RH, Thompson JE.. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1266 cases. JAMA 1953; 152 (16):1501-1504.
9. Page LH, Dustan HP. A new potent antihypertensive drug: preliminary study of guanidine sulfate. JAMA 1959; 170:1261-1271.
10. Freis E. Treatment of arterial hypertension with chlorotiazide. JAMA 1959; 169:105-108.
11. Veteran Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effect of treatment on morbidity and mortality in hypertension. JAMA 1967; 202; 116-122.
12. Zacharias FJ, Cowen KJ, Nall BG. Propranolol in hypertension. Am. Heart J. 1972; 83:755-761.
13. Flickstein A. History of calcium antagonists. Circ. Res. 1983; 52 (suppl. 1): 3-16.
14. Patchett AA, Harris E et al. A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Nature 1980; 288:280-283.
15. Staessen JA, Fagard R, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet. 1997; 350(9080):757-764.
16. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. Br. Med. Bull. 1994; 150:272-298.
17. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. Hypertension 1993; 21:510-524.
18. Netekas A, Olds RL, Lau MW, Miu K, Imoto K, Slavin TP. Elevated blood pressure. The genetics of essential hypertension. World J. Cardiol. 2014; 6 (5): 327-337.