

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica

Ciclo XXXV

Curriculum in fisiopatologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari

**L'IMPATTO DELL'AUMENTO DELLA MASSA
VENTRICOLARE SINISTRA SULLA MORTALITÀ
CARDIOVASCOLARE:
UNO STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE**

Dr.ssa Vanoli Jennifer

Matr. No. 702949

Tutore: Prof. Guido Grassi

Coordinatore: Prof. Michele Bombelli

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

INDICE

1. ABSTRACT

2. INTRODUZIONE: L'IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA

- 2.1 Definizione
- 2.2 Classificazione
- 2.3 Principi di fisiopatologia
- 2.4 Prevalenza nella popolazione generale e sottopopolazioni specifiche
- 2.5 Evoluzione verso lo scompenso cardiaco

3. RUOLO PROGNOSTICO DELL'IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA

- 3.1 L'ipertrofia ventricolare sinistra come fattore di rischio cardiovascolare indipendente
- 3.2 L'effetto prognostico della regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra

4. SCOPO DELLO STUDIO

5. MATERIALI E METODI

- 5.1 Popolazione di studio
- 5.2 Ecocardiogramma
- 5.3 Follow-up
- 5.4 Analisi statistica

6. RISULTATI

7. DISCUSSIONE

8. CONCLUSIONI

9. TABELLE E FIGURE

10. BIBLIOGRAFIA

11. MATERIALE SUPPLEMENTARE

1. ABSTRACT

Background. L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) costituisce un fattore predittivo indipendente di eventi e mortalità cardiovascolare (CV) e nel tempo l'aumento della massa ventricolare sinistra (LVM) o la comparsa di LVH sono state associate a un incremento di outcomes CV, in particolare nel contesto di malattie cardiovascolari conclamate o di alto rischio CV. Lo scopo del nostro studio è di valutare quest'associazione tra l'aumento della LVM nel tempo e il rischio CV in un campione rappresentativo della popolazione generale a rischio CV relativamente basso.

Metodi. Sono stati analizzati soggetti con normale LVM all'ecocardiogramma arruolati nello studio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) per seguire la variazione della LVM in un intervallo di tempo di 10 anni e per determinare l'effetto di questa variazione sul rischio di mortalità CV e per tutte le cause a un follow-up medio successivo di 18,5 anni.

Risultati. In 990 soggetti senza LVH al basale si è osservato un significativo aumento 10 anni dopo della LVM non indicizzata (21.2%), LVM_{BSA} (18.9%) e LVM_{HT} (22.3%) ovvero della LVM indicizzata rispettivamente per BSA (body surface area) e HT (altezza elevata alla 2,7). Solo circa un quarto dei soggetti ha sviluppato LVH franca e quindi la maggior parte è rimasta con valori di LVM nei range di normalità. La variazione di LVM_{BSA} si è associata a un aumento del rischio di mortalità CV nei successivi 18,5 anni secondo il modello di regressione di Cox (hazard ratio o HR per 1 standard deviation (SD): 1,9 (intervallo di confidenza o IC del 95% o 1,6-2,3, $p < 0.0001$) e l'associazione ha mantenuto la significatività anche dopo correzione per i fattori clinico-demografici di aggiustamento, inclusi i valori pressori clinici e delle 24h al basale e le loro variazioni nel tempo (HR 1,2, 1,0-1,5). Risultati analoghi sono stati ottenuti per la LVM non indicizzata e indicizzata per altezza^{2,7}. Sia negli uomini che nelle donne si è osservato un aumento della LVM nel tempo ma l'associazione con il rischio di mortalità CV si è mantenuta significativa dopo correzione solo negli uomini. L'associazione con il rischio di mortalità per tutte le cause era qualitativamente simile senza, tuttavia, raggiungere la significatività statistica.

Conclusioni. I nostri dati forniscono nuove conoscenze in merito alla relazione fra l'aumento ecocardiografico nel tempo della LVM o LVM_{BSA} e la mortalità CV in soggetti

a basso rischio CV e senza ipertrofia al basale. Il dato rilevante che è emerso è che l'aumento della LVM si è associato a un incremento della mortalità CV nonostante questo aumento di massa in 10 anni non abbia raggiunto i cut-offs dell'ipertrofia ventricolare. Ciò suggerisce di considerare un periodico monitoraggio della LVM, anche nei soggetti senza ipertrofia, per precocemente identificarne eventuali aumenti e quindi determinare una nuova stratificazione del rischio CV.

2. INTRODUZIONE: L'IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA

2.1 Definizione

L'ipertrofia del ventricolo sinistro (LVH, left ventricular hypertrophy) è definita come un aumento della massa ventricolare sinistra (LVM, left ventricular mass) causata da un aumento dimensionale dei cardiomiociti [1]. Tuttavia, in un cuore affetto da LVH patologica si osservano modifiche a carico di tutte le popolazioni cellulari che lo compongono [2]:

- I miociti divengono ipertrofici a causa di un'aumentata sintesi delle proteine che costituiscono i sarcomeri. Inoltre, al loro interno si osservano alterazioni strutturali e funzionali anche a carico dei canali ionici di membrana comportando diverse alterazioni elettrofisiologiche che si associano a un rischio aumentato di aritmie ventricolari maligne.
- I fibroblasti vengono stimolati a produrre maggiori quantità di collagene e di altre componenti della matrice extracellulare aumentando la fibrosi del tessuto miocardico.
- Le cellule muscolari lisce del compartimento vascolare si attivano causando un aumento di rigidità dei vasi sanguigni e le cellule endoteliali, alterandosi, conducono a una disfunzione endoteliale.
- I leucociti promuovono un'inflammazione del tessuto miocardico.

2.2 Classificazione dell'ipertrofia ventricolare

La geometria del ventricolo sinistro può essere classificata in quattro diverse categorie prendendo in considerazione i seguenti parametri ecocardiografici [3]:

- RWT (Relative Wall Thickness): PWT (Posterior wall thickness) x 2 / LVIDd (Left Ventricular Internal Diameter at end-diastole);
- LVMI (Left Ventricular Mass Index): LVM indicizzata per body surface area (BSA) o per altezza elevata a 2,7 ($h^{2.7}$).

1. normale massa e geometria del ventricolo sinistro: $RWT \leq 0,42$ e $LVMI < 115$ g/m^2 negli uomini e $95 g/m^2$ nelle donne con LVM indicizzata per BSA ($LVMI_{BSA}$) oppure $< 50 g/h^{2.7}$ per gli uomini e $47 g/h^{2.7}$ per le donne con LVM indicizzata per altezza elevata a 2,7 ($LVMI_{HT}$);

2. rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro: $RWT > 0,42$ e LVMI inferiore ai cut-offs specifici sopra menzionati;
3. ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro: $RWT > 0,42$ e LVMI aumentato;
4. ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro: $RWT \leq 0,42$ e LVMI aumentato.

2.3 Principi di fisiopatologia

Il ventricolo sinistro può aumentare dimensionalmente e andare incontro a cambiamenti geometrici per effetto di molteplici stimoli sia fisiologici che patologici determinando ipertrofia ventricolare sinistra fisiologica e patologica, rispettivamente [4].

L'allenamento intenso comporta la fisiologica trasformazione del miocardio con aumento della LVM, delle dimensioni delle camere cardiache e dello spessore di parete in un quadro noto come "cuore d'atleta". Le modifiche della struttura cardiaca differiscono in base al tipo di esercizio che può essere dinamico (ad esempio la corsa) comportando un'ipertrofia eccentrica per effetto del sovraccarico di volume oppure statico (ad esempio il sollevamento di pesi) il quale conduce a un sovraccarico prevalentemente pressorio e quindi a un'ipertrofia concentrica. Questo tipo di LVH non si associa a riduzione della frazione di eiezione (FE) né a disfunzione sistolica o diastolica. Inoltre, generalmente tende a regredire dopo un certo periodo di decondizionamento dell'atleta.

L'ipertrofia ventricolare sinistra patologica a sua volta può distinguersi in:

- Primitiva: a questo gruppo appartengono la cardiomiopatia ipertrofica (HCM) e la cardiomiopatia dilatativa (DCM), patologie primitive del tessuto miocardico con un importante substrato genetico e che si associano a LVH di grado diverso.
- Secondaria: si tratta della forma più frequente nella popolazione generale ed è causata dalla risposta di compenso dei cardiomiociti al sovraccarico prolungato pressorio e/o di volume.

Secondo la legge di Laplace ($P = 2Td/r$, dove P = pressione interna, T = Tensione, d = spessore e r = raggio), la tensione (T) esercitata sulle pareti della camera ventricolare è direttamente proporzionale alla pressione intracavitaria (P) e al raggio della camera (r), mentre è inversamente proporzionale allo spessore delle pareti stesse (h).

In caso di sovraccarico pressorio i cardiomiociti tendono a disporre i sarcomeri di nuova sintesi in parallelo e dunque ad aumentare in larghezza. Il conseguente aumento di

spessore del ventricolo (LVH concentrica) ha come effetto quello di ridurre la tensione parietale mantenendo invariate le dimensioni delle cavità ventricolari.

In caso di sovraccarico volemico, invece, i sarcomeri si dispongono in serie aumentando nel complesso la lunghezza dei cardiomiociti. L'aumento del diametro del ventricolo (LVH eccentrica) associato a un incremento dello spessore del ventricolo, più modesto rispetto ai casi di LVH concentrica, consente almeno inizialmente di gestire il sovraccarico di volemia [5–7].

Il sovraccarico pressorio e/o di volume si verificano prevalentemente in due condizioni patologiche: nell'ipertensione arteriosa e in alcune valvulopatie.

L'ipertensione arteriosa è la più comune causa di aumentato afterload e di stress di parete [8] che comportano come risposta compensatoria l'incremento dello spessore di parete del ventricolo sinistro (LVH concentrica). Recenti studi ritengono che nell'ipertensione una parte dell'ipertrofia possa essere determinata anche da un sovraccarico volemico (LVH eccentrica), verosimilmente causato da un maggiore intake di sodio e quindi di espansione del volume intravascolare con conseguente aumento del preload [9].

Le principali valvulopatie implicate nell'ipertrofia ventricolare sinistra sono:

- Stenosi aortica (SAo): vizio valvolare ampiamente diffuso nella popolazione generale, nei soggetti affetti si verifica un aumento di pressione a carico del ventricolo sinistro, il quale sviluppa una ipertrofia classicamente concentrica.
- Insufficienza mitralica (IM): si associa a un sovraccarico di volume (aumento del preload) il quale conduce a un incremento del diametro del ventricolo sinistro e dunque a un'ipertrofia eccentrica.
- Insufficienza aortica (IAo): il sovraccarico combinato di volume e di pressione comporta un'ipertrofia mista, concentrica ed eccentrica.

Si riconoscono anche altre importanti cause di ipertrofia ventricolare sinistra [10]:

- Ischemia miocardica acuta. In seguito a un infarto miocardico si assiste ad un complesso rimodellamento del ventricolo: da una parte nell'area in cui è stato perso il tessuto contrattile si sviluppa fibrosi, dall'altra, in risposta all'aumentato stress di parete, si ha una dilatazione complessiva del ventricolo generalmente con riduzione della FE [2];
- BMI e sindrome metabolica. Le alterazioni del metabolismo esercitano complessi effetti sul cuore e sul sistema cardiovascolare in generale. L'iperglicemia e la dislipidemia compromettono la funzionalità endoteliale e la distensibilità dei grandi vasi peggiorando

il controllo pressorio; l'iperinsulinemia e le citochine rilasciate dal tessuto adiposo addominale in eccesso sembrerebbero esercitare un effetto trofico sia sui miociti che sul tessuto connettivo cardiaco. Un sottostudio del trial ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin), condotto su soggetti affetti da stenosi aortica, ha dimostrato che la resistenza insulinica è il fattore predittivo più importante di progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra [11];

- caratteristiche demografiche quali età e sesso femminile: la prima probabilmente perché l'invecchiamento si correla a un'esposizione di più lunga data ai fattori di rischio per lo sviluppo dell'ipertrofia e il secondo perché verosimilmente si associa a un contestuale aumento di BMI maggiore rispetto alla controparte maschile;

- fattori non emodinamici di tipo neuro-ormonali, in particolare l'attivazione anomala del sistema adrenergico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) che comporta un effetto pro-fibrotico e di alterazione della vascolarizzazione intramiocardica [12–14];

- predisposizione genetica allo sviluppo di LVH, ancora oggetto di studio. Uno studio caso-controllo condotto da Bahramali e coll. ha riscontrato una correlazione significativa fra uno specifico polimorfismo del gene codificante per ACE (angiotensin converting enzyme) e lo sviluppo di LVH in un gruppo di soggetti ipertesi e con FE conservata [15].

In definitiva, l'ipertrofia ventricolare sinistra può essere considerata come una complessa manifestazione di numerosi meccanismi fisiopatologici e fattori di rischio che interagiscono fra loro.

2.4 Prevalenza nella popolazione generale e sottopopolazioni specifiche

Dallo studio di Framingham su circa 5000 soggetti rappresentativi della popolazione generale la prevalenza della LVH era del 16% negli uomini e 19% nelle donne con un suo netto incremento per età > 70 anni (rispettivamente 33% e 49%).

Oltre all'età, anche l'obesità, la pressione arteriosa, i vizi valvolari, l'infarto del miocardio e il fumo costituiscono fattori di rischio indipendenti [16, 17].

Per ogni incremento di 2 kg/m² il rischio di aumentare la LVM è pari al 47% per gli uomini e 51% per le donne.

Circa il 20-60% dei pazienti ipertesi presenta segni ecocardiografici di aumentata LVM e in una metanalisi condotta da Cuspidi e coll. su 40444 soggetti ipertesi (trattati e non trattati), reclutati in 26 differenti studi pubblicati tra il 2000 e il 2010, si è osservata una prevalenza media di LVH diagnosticata con criteri elettrocardiografici del 18% [18]. La pressione arteriosa sistolica influenza il rimodellamento cardiaco in maniera dose-dipendente, anche in presenza di valori pressori sistolici inferiori a 140 mmHg, con un incremento del rischio di LVH del 43% negli uomini e del 25% nelle donne ogni 20 mmHg di pressione [16]. Non solo la pressione arteriosa clinica si correla con un aumento del rischio di LVH ma anche la pressione ambulatoriale (24h) e domiciliare e, in particolare, un incremento combinato fra pressione arteriosa clinica e domiciliare o ambulatoriale si associa ad una maggiore rischio si sviluppare ipertrofia.

L'ipertrofia ventricolare sinistra modifica la sua prevalenza anche in base all'etnia risultando maggiore nella popolazione afro-americana a parità di fattori confondenti [19]. Infine, anche la sindrome metabolica e l'insufficienza renale cronica si correlano con maggiore rischio di LVH. La prima attraverso una serie di alterazioni micro-vascolari e un aumento dello stress ossidativo, la seconda comportando un'iperattività del RAAS e del sistema simpatico [20].

2.5 Evoluzione verso lo scompenso cardiaco

Le modifiche anatomiche e funzionali del ventricolo sinistro da compensatorie a lungo andare conducono a una disfunzione ventricolare e infine allo scompenso cardiaco.

La fibrosi miocardica costituisce il fattore patogenetico chiave in questa evoluzione patologica [21]. Può essere sia di tipo interstiziale a distribuzione diffusa che localizzata in sostituzione del tessuto contrattile necrotico a seguito di un insulto ischemico. Nel cuore ipertrofico, infatti, sono frequenti gli episodi ischemici sia in termini di infarto miocardico acuto (IMA) che in termini di disfunzione coronarica micro-vascolare (CMD). Tali modifiche anatomo-patologiche sono state studiate in modo approfondito nei soggetti ipertesi affetti da LVH. In questi individui la fibrosi è presente non solo nelle pareti del ventricolo sinistro, ma anche del setto interventricolare e del ventricolo destro. Ciò che si osserva è un'alterazione dei pathway intracellulari che causa una perdita di equilibrio fra le metalloproteinasi (MMPs.), enzimi deputati alla degradazione della matrice extracellulare (ECM), e i loro inibitori. Inizialmente il miocardio tende ad

accumulare ECM con conseguente aumento della rigidità di parete, ridotta compliance e quindi disfunzione diastolica; successivamente l'equilibrio tende a spostarsi verso l'eccessiva degradazione della matrice con sviluppo di disfunzione sistolica e scompenso cardiaco con FE ridotta. La matrice extracellulare alterata ha anche ripercussioni negative sulla funzionalità dei cardiomiociti adiacenti, in particolare sull'accoppiamento eccitazione-contrazione. L'attivazione del RAAS è implicata in queste alterazioni strutturali pro-fibrotiche per mezzo di complesse cascate di segnali intracellulari ed è, inoltre, in parte responsabile anche delle alterazioni a carico delle arteriole coronariche che presentano una riduzione del loro calibro e incremento consensuale della resistenza a causa dell'ispessimento della tonaca intima, ipertrofia delle cellule muscolari lisce e deposizione di collagene nella tonaca media e fibrosi peri-vascolare [14].

Spesso i soggetti ipertesi, infatti, presentano manifestazioni anginose anche a coronarie indenni e questo può essere spiegato da una ridotta riserva di flusso coronarico dovuta alle alterazioni a livello dei vasi di piccolo calibro [22].

Sia la fibrosi miocardica sia la CMD sono diagnosticabili mediante tecniche di imaging non invasive, rispettivamente con risonanza magnetica cardiaca e PET. Il loro riconoscimento precoce ha un ruolo importante nello stratificare i pazienti con LVH a minore o maggior rischio di evoluzione verso lo scompenso cardiaco.

Le diverse categorie di LVH si associano a specifici tipi di disfunzione ventricolare (sistolica o diastolica) e a eventuale evoluzione verso lo scompenso cardiaco con FE conservata o ridotta. In particolare, la LVH associata all'ipertensione arteriosa e alla stenosi aortica comporta una disfunzione inizialmente prevalentemente diastolica e successivamente l'ipertrofia concentrica tende a evolvere verso una dilatazione concentrica a cui si associa uno scompenso cardiaco con FE conservata. L'eventuale ulteriore evoluzione sfavorevole verterà verso la dilatazione eccentrica del ventricolo sinistro con riduzione della FE. Nell'insufficienza mitralica e nell'insufficienza aortica avanzate, invece, si osserva una disfunzione mista sia sistolica che diastolica con evoluzione in dilatazione eccentrica e quindi allo scompenso cardiaco con FE ridotta [21].

3. RUOLO PROGNOSTICO DELL'IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA

3.1 L'ipertrofia ventricolare sinistra come fattore di rischio cardiovascolare indipendente

Negli ultimi trent'anni è stato dimostrato in numerosi studi che l'ipertrofia ventricolare sinistra, sia elettrocardiografica che ecocardiografica, costituisce un importante fattore predittivo indipendente di morte ed eventi cardiovascolari sia nella popolazione generale che in una varietà di condizioni cliniche come l'ipertensione arteriosa, la sindrome metabolica, la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale cronica [10, 23–33].

Gli eventi cardiovascolari che si associano a LVH comprendono la sindrome coronarica acuta, la morte cardiaca improvvisa, lo scompenso cardiaco, lo stroke, le aritmie ventricolari e la fibrillazione atriale [34].

Il Framingham Heart study, studio epidemiologico di coorte condotto nel 1948, è stato uno dei primi a descrivere l'implicazione prognostica della LVM determinata ecocardiograficamente. Una coorte di 3220 soggetti rappresentativa della popolazione generale della cittadina statunitense di Framingham di età maggiore o uguale a 40 anni, indenne da malattia cardiovascolare clinicamente evidente e con LVM stimata ecocardiograficamente, è stata arruolata per un follow-up di circa 4 anni. Si è osservata un'associazione fra LVM_{HT} e rischio di eventi cardiovascolari e di morte cardiovascolare e per tutte le cause, anche dopo correzione per i principali fattori di rischio cardiovascolare quali l'età, la pressione arteriosa diastolica e differenziale, la terapia antipertensiva, il fumo, il diabete, l'obesità e il rapporto fra colesterolo totale e colesterolo HDL (RR 1,49/1,57 rispettivamente per uomini e donne per eventi cardiovascolari ad ogni incremento di $50 \text{ g/h}^{2.7}$ di LVM_{HT} ; RR 1,73/2,12 per morte cardiovascolare e 1,49/2,01 per morte per tutte le cause) [23].

Nello studio di Koren e coll. l'effetto prognostico della LVM stimata ecocardiograficamente è stato studiato in una coorte di 280 soggetti ipertesi sani per un follow-up di circa 10 anni. Gli individui affetti da LVH per $LVM_{BSA} > 125 \text{ g/m}^2$ (27% del campione intero) presentavano un rischio aumentato di eventi cardiovascolari (26 vs 12%) e di morte per cause cardiovascolari (14 vs 0,5%) e per tutte le cause (16 vs 2%)

rispetto ai soggetti non ipertrofici, indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare. L'ipertrofia ventricolare sinistra di tipo concentrico si associava inoltre a outcome peggiore [25].

In Bombelli e coll. 1716 individui dello studio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni), studio epidemiologico osservazionale condotto su un campione rappresentativo della popolazione generale di Monza, sono stati sottoposti a misurazione della LVM ecocardiograficamente e successivo follow-up di circa 10 anni. I soggetti affetti da LVH, sia indicizzata per BSA che altezza elevata a 2,7, presentavano un rischio 4-5 volte superiore di eventi cardiovascolari e di morte cardiovascolare e per tutte le cause rispetto ai soggetti non ipertrofici indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare, incluse la pressione arteriosa domiciliare, clinica e ambulatoriale delle 24 ore [24].

3.2 Effetto prognostico della regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra

Diversi studi hanno dimostrato come una regressione della LVM presenti un effetto prognostico favorevole soprattutto in corso di terapia antipertensiva [35–40].

Una metanalisi condotta da Pierdomenico e coll. ha mostrato in una coorte di 3149 soggetti ipertesi, con valutazione ecocardiografica basale e a 2-5 anni di distanza e seguita per un follow-up da 3 a 9 anni, una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti che presentavano una diminuzione della LVM nel tempo (HR 0,54, $p < 0,007$) [39].

Il meccanismo attraverso cui la regressione dell'ipertrofia comporta un miglioramento dell'outcome cardiovascolare negli ipertesi non è ancora del tutto chiaro. Verosimilmente la riduzione della massa ventricolare si associa a un aumento della riserva coronarica con riduzione dell'incidenza di aritmie e miglioramento della disfunzione sistolica e diastolica; inoltre è possibile che la regressione dell'ipertrofia si associ a una consensuale ridotta esposizione a fattori di rischio aterogenici spiegando così la riduzione degli eventi sia cardiovascolari che cerebrovascolari.

Nella metanalisi di Angeli e coll. 2954 ipertesi, di cui 374 appartenenti allo studio MAVI (Massa Ventricolare Sinistra nell'Ipertensione arteriosa), sono stati classificati in tre categorie in base alle variazioni ecocardiografiche della LVM nel tempo: persistenza di

LVM normale, regressione di LVH e persistenza o nuovo sviluppo di LVH. Rispetto alla persistenza di LVH, l'assenza di ipertrofia e la sua regressione nel tempo si associavano a ridotto rischio di eventi cardiovascolari (OR 0,28, $p < 0,0001$ e OR 0,42, $p = 0,0048$, rispettivamente). Tuttavia, è emerso come gli ipertesi con regressione della LVH mostravano un rischio di eventi cardiovascolari decisamente superiore rispetto agli ipertesi con normale LVM nel tempo (OR 1,56, $p = 0,0331$). Il rischio cardiovascolare residuo negli individui con regressione della LVH rispetto agli ipertesi con persistenti valori normali di LVM potrebbe essere spiegato dalla non reversibilità delle alterazioni vascolari aterosclerotiche secondarie ai meccanismi emodinamici e non che hanno condotto all'ipertrofia stessa (insulina, IGF-1, angiotensina II, catecolamine, endotelina). Inoltre, nonostante la riduzione dell'incidenza delle aritmie con la regressione della LVM, i modelli sperimentali mostrano un non completa reversibilità delle alterazioni elettrofisiologiche conseguenti all'ipertrofia [40].

Risulta quindi prioritario prevenire la comparsa di LVH e monitorare strettamente il soggetto iperteso anche dopo regressione della stessa.

Fra le classi di antipertensivi (diuretici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti, ACE-inibitori e sartani) i più efficaci nel ridurre la LVM nel tempo sono risultati i sartani come emerso dall'ampia metanalisi su 75 studi condotta da Fagard e coll. attraverso una riduzione dei valori di pressione arteriosa, e quindi dello stress di parete indotto dall'afterload, e azione inibente sul sistema del RAAS con riduzione degli effetti dell'angiotensina II a livello cardiaco ovvero la deposizione di tessuto connettivo, infiammazione e disfunzione endoteliale [38].

Nello studio randomizzato in doppio cieco condotto da Schmieder e coll. 114 individui ipertesi sono stati randomizzati in due bracci di trattamento: sacubitril/valsartan versus olmesartan. A un follow-up di 52 settimane è emersa la superiorità della combinazione di sacubitril/valsartan nel ridurre la LVM (-6,83 vs. -3,55 g/m^2 , $p = 0,029$) a parità di controllo della pressione arteriosa sistolica. Pertanto, oltre al controllo pressorio e inibizione del RAAS, anche l'inibizione della neprilisina è implicata nella riduzione della LVM grazie al suo effetto di vasodilatazione e anti-proliferativo [37].

4. SCOPO DELLO STUDIO

Da studi sulla popolazione generale e di ipertesi è emerso che l'ipertrofia ventricolare sinistra costituisce un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause e di eventi cardiovascolari, e che una sua regressione nel tempo negli ipertesi si associa a riduzione del rischio.

Gli studi che, invece, descrivono l'impatto prognostico della progressione della LVM sono pochi e limitati a popolazioni specifiche, caratterizzate da un alto rischio CV per la presenza di ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica e dialisi [41–44]. Inoltre, negli studi precedenti l'aumento della LVM nel tempo era espresso prevalentemente come variabile categorica (ad esempio come lo sviluppo o meno di LVH e come percentile di variazione della LVM secondo criteri elettrocardiografici o ecocardiografici) [45, 46].

Lo scopo del nostro studio è di valutare come un aumento progressivo del valore di LVM nel tempo, misurato ecocardiograficamente ed espresso sia come variabile continua che categorica, impatti sul rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause in un campione rappresentativo della popolazione generale.

I dati clinici ed ecocardiografici sono stati raccolti a una prima valutazione e a seguire 10 anni dopo. È stata analizzata l'associazione fra le variazioni della LVM in questo intervallo di tempo e il rischio di eventi fatali occorsi in un follow-up a seguire di 18,5 anni. I dati sono stati raccolti dallo studio Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) [47, 48].

5. MATERIALI E METODI

5.1 Popolazione dello studio

La coorte dello studio PAMELA, esordito agli inizi degli anni '90, era costituita da 3200 individui selezionati tra i residenti della città di Monza di entrambi i sessi e di età compresa tra i 25 e i 74 anni. La partecipazione allo studio è stata del 64% (2051 soggetti) e le caratteristiche clinico-demografiche raccolte da interviste telefoniche tra partecipanti e non partecipanti erano simili [49]. I soggetti, previa acquisizione del consenso informato, sono stati sottoposti a valutazione clinica ambulatoriale presso l'Ospedale San Gerardo di Monza:

- Visita medica generale (effettuata da medici dedicati) e raccolta dell'anamnesi con particolare riferimento a:
 - anamnesi familiare relativa ai fattori di rischio cardiovascolare, diabete mellito, malattie cardiovascolari;
 - anamnesi personale relativa alla raccolta dei dati anagrafici, presenza di fattori di rischio cardiovascolare, precedenti malattie cardiovascolari, diabete mellito, insufficienza renale, terapie farmacologiche in corso (principio attivo, posologia e durata del trattamento con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti e antiinfiammatori non steroidei);
 - misura delle variabili antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita) ed esame obiettivo completo. È stata applicata un'approssimazione del peso corporeo allo 0,1 kg (misurato tramite una bilancia elettronica, a pazienti scalzi ma con abbigliamento da interno) e dell'altezza allo 0,5 cm (utilizzando un pannello standardizzato montato a muro);
- Misurazione della pressione arteriosa clinica sull'arto non dominante, tramite sfigmomanometro a mercurio, calcolando la media di tre misurazioni effettuate in posizione seduta da almeno 5 minuti e con il braccio posto all'altezza del cuore. Le tre misurazioni sono state rilevate da tre diversi operatori istruiti a sgonfiare il manicotto alla velocità di 2 mmHg/sec e avendo come riferimento, per i valori sistolici e diastolici, rispettivamente il primo e il quinto tono di Korotkoff. La prima misurazione è stata raccolta all'inizio della visita medica, la seconda circa 10 minuti dopo e la terza poco prima dell'applicazione dell'apparecchio per il monitoraggio pressorio ambulatoriale

nelle 24 ore. Altre tre misurazioni sono state raccolte il giorno successivo, al momento della rimozione dello stesso apparecchio [50];

- Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore: al termine della prima visita è stato applicato a ogni soggetto un apparecchio oscillometrico validato (SpaceLabs 90207, Redmond, Washington, USA) che ha permesso di registrare la pressione arteriosa a intervalli di 20 minuti nel corso delle 24 ore di un giorno lavorativo (da lunedì a venerdì). Il bracciale è stato posizionato sull'arto non dominante e le sue prime tre misurazioni sono state confrontate con quelle di uno sfigmomanometro manuale per assicurarsi che le medie tra i due valori non differissero più di 5 mmHg. Ai soggetti è stato detto di mantenere il braccio immobile al momento di ogni rilevamento e di annotare su un diario le attività svolte nel corso della giornata e la qualità del sonno notturno [51];
- Pressione arteriosa domiciliare: dopo la prima visita ai soggetti è stato consegnato un apparecchio oscillometrico semiautomatico validato (Model HP 5331, Philips Japan) per l'auto-misurazione della pressione arteriosa al domicilio. L'accuratezza della strumentazione è stata valutata confrontando tre misurazioni ad altrettante eseguite con sfigmomanometro manuale a mercurio contemporaneamente per assicurarsi che le medie non differissero più di 5 mmHg. È stato chiesto di registrare due misurazioni della pressione arteriosa a distanza di 12 ore (la prima alle 19:00 e la seconda alle 7:00) sull'arto controlaterale a quello usato per il monitoraggio ambulatoriale in posizione seduta da almeno 5 minuti. Il valore PA domiciliare è stato ricavato dalla media tra le due misurazioni [51];
- Prelievo di sangue venoso a digiuno per valutare glicemia plasmatica, profilo lipidico completo, creatinina e uricemia [51];
- Elettrocardiogramma (ECG): sono state registrate 12 derivazioni con dispositivo validato (HIPEC 100) calibrato a 25mm/sec e 1 mV/cm. Gli ECG sono stati in seguito refertati da due medici differenti senza prendere visione della storia clinica dei soggetti.

5.2 Ecocardiogramma

Le misurazioni ecocardiografiche sono state eseguite secondo criteri standardizzati [52] in M-mode e B-mode con sonda Acuson 128 CF. Il diametro interno del ventricolo sinistro (LVID) telediastolico (d) e telesistolico (s) e lo spessore del setto interventricolare (IVS) e della parete posteriore (PWT) sono stati rilevati in M-mode alla velocità di 50-

100 cm/s durante almeno tre cicli consecutivi. Tali misure ecocardiografiche sono state rilevate da due medici differenti e in seguito riviste da un terzo osservatore indipendente grazie ad appositi software (MediMatic, Genova, Italy). Le variazioni intra-osservatore sono state pari a 0,6% per il diametro interno del ventricolo sinistro, 3,1% per lo spessore del setto intraventricolare e 3,2% per lo spessore di parete posteriore. La LVM è stata calcolata, in accordo con l'American Society of Echocardiography, secondo la formula di Devereux: $0,8 \times [1,04 \times ((IVSd + LVIDd + PWTd)^3 - LVIDd^3)] + 0,6$ e indicizzata per l'altezza elevata a 2,7 (LVM_{HT}) che per la superficie corporea (LVM_{BSA}). Si è definita l'ipertrofia ventricolare sinistra per valori di $LVM_{BSA} > 114 \text{ g/m}^2$ negli uomini e 99 g/m^2 nelle donne e per $LVM_{HT} > 51 \text{ g/h}^{2.7}$ negli uomini e $47 \text{ g/h}^{2.7}$ nelle donne. Questi cut-offs sono stati ricavati dai limiti superiori di normalità correlati al sesso (valore medio +1,96 deviazione standard) per la LVM indicizzata sia per BSA che altezza^{2,7} in 675 individui sani normotesi (PA clinica < 140/90 mmHg, domiciliare < 135/85 mmHg and e 24h < 130/80 mmHg) in assenza di obesità, diabete mellito e malattie cardiovascolari [53].

5.3 Follow-up

Tutti i soggetti, dopo la prima valutazione, sono stati ricontattati 10 anni dopo (media 10,8 anni) e sottoposti a una nuova rivalutazione comprensiva di esame ecocardiografico presso l'ospedale San Gerardo di Monza. 208 soggetti sono deceduti prima della seconda valutazione e 431 non si sono presentati. Le principali cause di non adesione alla seconda valutazione sono state la non disponibilità a essere rivalutati e il cambio di residenza, i non partecipanti erano più anziani e presentavano valori più elevati di pressione arteriosa sistolica, colesterolo, glicemia e LVM rispetto ai partecipanti [10]. I rimanenti 1412 soggetti accettarono di partecipare e per 1114 (79%) era disponibile una valutazione ecocardiografica.

Dalla valutazione iniziale fino al 31/12/2020 sono stati raccolti tutti i certificati di morte per un follow-up medio di 18,5 anni (scarto interquartile 17,6-18,9). Le cause di morte sono state classificate secondo i codici ICD (International Classification of Diseases and Causes of Death), 10^a revisione (ICD-10). Sono stati raccolti anche gli eventi cardiovascolari non letali raccogliendo i codici I00-I99 [54].

5.4 Analisi statistica

Dall'analisi sono stati esclusi i soggetti che presentavano LVH al basale (n=123 per LVM, n=124 per LVMI_{BSA} e n=151 per LVMI_{HT}). Per ciascun soggetto rimanente (n=991, 990 e 962 per LVM, LVMI_{BSA} and LVMI_{HT}, rispettivamente) è stato calcolato il delta Δ (differenza di massa ventricolare sinistra tra la seconda e la prima valutazione) per LVM, LVMI_{BSA} e LVMI_{HT}. Le variabili continue sono state espresse come medie \pm deviazione standard (SD) o in percentuale. I dati alle due valutazioni sono stati confrontati usando lo Student's t test per campioni appaiati (o il test di Wilcoxon) e il McNemar test per la prevalenza. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi: sotto e sopra o uguale alla mediana del Δ LVM g (o Δ LVMI g/m² o Δ LVMI g/h^{2.7}). Le curve Kaplan-Meier per la mortalità per tutte le cause e CV sono state calcolate per entrambi i gruppi, e il confronto è stato fatto attraverso il log-rank test. L'hazard ratio (HR) per la mortalità per tutte le cause e CV è stato calcolato per ogni aumento di 1 SD del Δ LVM (o Δ LVMI_{BSA} o Δ LVMI_{HT}) utilizzando il modello a rischi proporzioni di Cox. L'HR per la mortalità per tutte le cause e CV è stato anche calcolato per le variazioni di LVM, LVMI_{BSA} and LVMI_{HT} uguali o sopra la mediana utilizzando il gruppo con la variazione inferiore alla mediana come riferimento. L'assunzione di proporzionalità dei rischi è stata verificata mediante un metodo grafico che utilizza il logaritmo della funzione hazard cumulata. Gli hazard ratios (HRs) sono stati calcolati secondo quattro modelli per diversi livelli di aggiustamento:

- Modello 1: nessuna variabile di aggiustamento;
- Modello 2: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media delle 24h, Δ medio PAS 24h (differenza dei valori pressori tra la seconda e la prima valutazione), LVM al basale (g) (o LVMI (g/m²) o LVMI, g/h^{2.7}) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM);
- Modello 3: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media clinica, Δ medio PAS clinica, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m²) o LVMI, g/h^{2.7}) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM);
- Modello 4: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media delle 24h e clinica, Δ medio PAS 24h e

clinica, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{h}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

La stessa analisi è stata eseguita separatamente per uomini e donne, sempre escludendo i soggetti già ipertrofici al basale. Un p-value a due code $< 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Per l'analisi è stato utilizzato SAS (versione 9,4; SAS Institute Inc., Cary, NC)

6. RISULTATI

Nella **Figura 1** sono riportati i criteri di inclusione ed esclusione dello studio. Fra i soggetti con un ecocardiogramma disponibile a entrambe le valutazioni (n=1114), 124 sono stati esclusi perché presentavano già LVH al basale secondo i criteri basati su LVM_{BSA} . Nei rimanenti 990 soggetti (89%), come riportato in **Tabella 1**, l'età media all'ingresso era di 47 anni, 498 soggetti erano uomini (50,3%) e presentavano valori medi pressori clinici e delle 24h nel range di normalità. Anche i valori medi di trigliceridi e di glicemia plasmatica erano in range. Alla seconda valutazione, i valori pressori medi sistolici e diastolici presentavano valori maggiori rispetto al basale e lo stesso per il BMI, la glicemia e i trigliceridi plasmatici e la percentuale di soggetti in terapia antipertensiva. Sono stati ottenuti dati sovrapponibili per LVM e LVM_{HT} .

6.1 Variazioni in 10 anni della massa ventricolare sinistra

In **Tabella 1** sono riportati gli aumenti medi, nei soggetti senza LVH al basale, di LVM ($28,5 \pm 33,1$), LVM_{BSA} ($14,3 \pm 18,2$) e LVM_{HT} ($7,8 \pm 9,0$) fra la prima e la seconda valutazione 10 anni dopo. Fra le due valutazioni 208 soggetti sono deceduti e, rispetto ai sopravvissuti, mostravano età avanzata, valori basali maggiori di pressione arteriosa clinica e delle 24h e un peggiore profilo metabolico (**Tabella Supplementare 1**). Le stesse caratteristiche sono state riscontrate nei 248 soggetti (25%) che hanno sviluppato LVH nel tempo, secondo LVM_{BSA} , rispetto ai soggetti che sono rimasti nei range di normalità (**Tabella supplementare 2**). Risultati analoghi sono stati ottenuti per LVM e LVM_{HT} .

6.2 L'associazione fra le variazioni di massa ventricolare sinistra in 10 anni e la mortalità per tutte le cause e CV

Durante il follow-up di 18,5 anni nei soggetti senza LVH al basale (per LVM_{BSA}) sono state raccolte 240 morti per tutte le cause di cui 72 di origine CV. La causa di morte non è stata identificata in 14 soggetti. I deceduti rispetto ai sopravvissuti mostravano età avanzata, maggiori valori pressori clinici e delle 24h e di LVM al basale, un profilo metabolico peggiore e una maggiore prevalenza di pregressi eventi CV (**Tabella Supplementare 3**). Dati simili sono stati ottenuti per LVM e LVM_{HT} .

Come mostrato nelle curve di Kaplan-Meier (**Figura 2**) durante il follow-up di 18,5 anni la mortalità per tutte le cause e CV era significativamente maggiore nei soggetti, senza LVH al basale, con un aumento di LVM, LVMI_{BSA} e LVMI_{HT} sopra la mediana rispetto a un aumento uguale o inferiore alla mediana. Dopo correzione per i principali fattori confondenti, inclusi i valori basali di PAS clinica e delle 24h e i relativi delta nel tempo oltre alla terapia antipertensiva, la differenza di rischi fra i due gruppi ha perso significatività (**Tabella 2**).

L'aumento di 1 SD di Δ LVM, Δ LVMI_{BSA} o Δ LVMI_{HT} è risultato associato a un aumento significativo del rischio di mortalità cardiovascolare sia per i dati non aggiustati che corretti per i confondenti, inclusi i valori basali di PAS clinica e delle 24h considerati separatamente o assieme (**Tabella 3**). L'associazione tra l'aumento della LVM, sia espressa come variabile in continuo che categorica, con la mortalità per tutte le cause è risultata significativa solo per i dati non aggiustati (**Figura 2 e Tabella 3**).

6.3 L'associazione fra le variazioni di massa ventricolare sinistra in 10 anni e la mortalità per tutte le cause e CV negli uomini e nelle donne

Tra le due valutazioni si è osservato un aumento di LVM, LVMI_{BSA} e LVMI_{HT} sia negli uomini (n=498, aumento 32.5 ± 36.3 , 15.4 ± 18.7 e 7.9 ± 8.8 , rispettivamente) che nelle donne (n=492, aumento 24.3 ± 29 , 13.2 ± 17.5 e 7.8 ± 9.2 , rispettivamente) nei soggetti senza LVH_{BSA} al basale. Tra gli uomini sono state raccolte 143 cause di morte per tutte le cause di cui 29 di origine CV (causa di morte non identificata in 2 soggetti) mentre tra le donne 97 morti per tutte le cause di cui 29 CV (causa di morte non identificata in 12 soggetti). Negli uomini per ogni SD di aumento della Δ LVM, Δ LVMI_{BSA} o Δ LVMI_{HT} si è osservato un aumento significativo della mortalità CV sia per i dati non aggiustati che corretti per tutti i fattori confondenti. Sono stati ottenuti risultati qualitativamente simili nelle donne, ma senza raggiungere la significatività statistica.

In entrambi uomini e donne, l'aumento della LVM nel tempo si è associato a un aumento della mortalità per tutte le cause per i dati non aggiustati, ma non dopo correzione per i confondenti.

7. DISCUSSIONE

I risultati dello studio forniscono nuove conoscenze in merito all'evoluzione della LVM nel tempo e alla sua relazione con il rischio di eventi cardiovascolari.

Nei soggetti senza LVH al basale, le misurazioni ecocardiografiche a distanza di 10 anni hanno mostrato un aumento della LVM nella maggior parte dei casi, con un incremento medio del 19-22% rispetto al basale a seconda del tipo di indicizzazione usata della massa (LVM, LVM_{BSA} , LVM_{HT}). Tale aumento della LVM ha comportato la comparsa di LVH alla seconda valutazione solo in un quarto dei casi, mentre la maggioranza è rimasta nei range di normalità. Inoltre, l'incremento della LVM (non indicizzata e indicizzata per BSA e altezza^{2,7}), espresso come variabile in continuo, si è associato a un aumento della mortalità CV anche dopo aggiustamento per plurimi fattori confondenti, fra cui le variazioni pressorie sia di PA clinica che delle 24h fra le due valutazioni.

Questo consente di concludere nei soggetti che rimangono con valori di LVM nella normalità a due misurazioni ecocardiografiche eseguite a distanza di 10 anni che i) la maggior parte presenta un aumento della LVM nel tempo ii) l'aumento comporta l'evoluzione a una franca LVH solo in una minoranza iii) e che nonostante i valori di LVM rimangano nel range di normalità, l'aumento della LVM comporta un incremento del rischio di mortalità CV. La persistenza di questa relazione, anche dopo correzione per le variazioni pressorie sia di PA clinica che delle 24h nel tempo, consente di affermare che a impattare sulla mortalità siano le variazioni di massa e non quelle pressorie. Pertanto, un monitoraggio ecocardiografico periodico andrebbe esteso, oltre ai soggetti già affetti da LVH, anche ai soggetti con LVM nel range di normalità per identificarne precocemente un suo aumento e quindi ri-stratificare il rischio CV conseguente.

Nell'analisi stratificata per sesso, l'associazione fra l'aumento della LVM e il rischio di mortalità CV è rimasta significativa solo negli uomini. Ciò potrebbe significare che nelle donne, senza LVH al basale, un aumento nel tempo della LVM potrebbe essere meno prognosticamente sfavorevole. Tuttavia, dato che le variazioni di massa nei due generi sono risultate simili nel tempo e con un aumento del rischio diretto nello stesso senso, è possibile che i risultati nelle donne siano stati influenzati dal minor numero di eventi CV registrati rispetto agli uomini.

Altri aspetti dello studio devono essere sottolineati. Diversi studi precedenti hanno analizzato l'effetto prognostico dell'aumento della LVM nel tempo, ma perlopiù nel

contesto di patologie specifiche ed esprimendo le variazioni della LVM in modo categorico, ad esempio se vi era o meno lo sviluppo di LVH. In Park e coll. [42] si è osservato che in 200 soggetti, affetti da infarto del miocardio, durante un follow-up di 5 anni l'aumento della LVM oltre il 10% rispetto al basale si associava ad un incremento di rischio di nuovo infarto, mentre l'associazione con il rischio di morte non risultava statisticamente significativa. Paoletti e coll. [41] hanno dimostrato una relazione tra il peggioramento della LVH e la morte cardiaca improvvisa in 123 soggetti in emodialisi seguiti per un follow-up di 10 anni. Zoccali e coll. hanno riportato che in 203 soggetti affetti da insufficienza renale terminale la progressione della LVH si associava a un aumento della mortalità per tutte le cause ed eventi fatali e non CV durante un follow-up di 39 mesi. Nel trial Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point (ONTARGET) e nello studio Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Verdecchia e coll. [36] hanno dimostrato come nei soggetti ad alto rischio CV, che sviluppavano nel tempo una nuova LVH, si osservavano più frequentemente morti per cause CV, infarto del miocardio, stroke e ospedalizzazione per scompenso cardiaco cronico, rispetto ai soggetti che rimanevano nel range di normalità.

Anche Fox e Lieb e coll. [55, 56], in due studi di coorte su popolazione generale, hanno dimostrato l'associazione fra l'aumento della LVM nel tempo e il rischio CV espresso come eventi CV sia fatali (cardiopatia coronarica) che non. In Fox e coll. 606 soggetti ad alto rischio CV (etnia afro-americana e alta prevalenza di soggetti ipertesi e obesi) che mostravano un aumento della LVM durante un intervallo di tempo di 8 anni presentavano una prognosi peggiore durante il successivo follow-up di 10 anni. In Lieb e coll., su un campione dallo studio di Framingham Offspring, le variazioni della LVM in un intervallo di tempo di 4 anni espressa come variabile categorica (geometria del ventricolo sinistro) si associavano a un maggiore rischio di eventi CV e morti per infarto del miocardio durante un follow-up successivo di 12 anni, in particolare nei soggetti con persistente LVH eccentrica o concentrica dal basale.

I risultati del nostro studio completano le evidenze tratte dai precedenti studi in letteratura: i) l'aumento della LVM è espresso sia come variabile categorica che continua ii) a differenza dagli studi precedenti, la coorte era rappresentativa della popolazione generale caratterizzata da un rischio relativamente modesto (incidenza di eventi CV fatali durante

il follow-up di 18,5 anni pari al 7%) iii) l'aumento della LVM si è associato a un incremento della mortalità per tutte le cause (**Figura 2** e **Tabella 3**) nei dati non aggiustati, perdendo la significatività statistica dopo correzione per i fattori confondenti (ciò potrebbe essere spiegato dal numero di morti per cause non CV superiore rispetto alle cause CV) iv) i nostri risultati considerano le variazioni della LVM in relazione alle caratteristiche antropometriche e cliniche (ad esempio i valori pressori e le loro variazioni nel tempo) fornendo una maggiore caratterizzazione del profilo clinico dei soggetti con LVM nei limiti di normalità e non (e dei soggetti che sviluppano o meno LVH, deceduti o sopravvissuti) mettendo in risalto alcuni possibili marcatori predittivi di progressione della LVM da una condizione basale di normalità.

8. LIMITAZIONI

Il nostro studio presenta diversi limiti. Primo, il gold standard per la misurazione della LVM è la risonanza magnetica che, tuttavia, è scarsamente applicabile nei lunghi studi osservazionali di popolazione generale. Inoltre, l'ecocardiogramma costituisce una sua valida alternativa [57]. Secondo, durante l'intervallo di tempo di 10 anni fra le due valutazioni ecocardiografiche 208 soggetti sono deceduti introducendo un possibile survival bias. I deceduti mostravano maggiori valori pressori e di LVM. Terzo, seppur costituendo un elemento di novità rispetto agli studi precedenti, il numero limitato di eventi non consente di comprendere a fondo il differente effetto dell'aumento della LVM sulla mortalità nei due sessi. Quarto, durante l'intervallo di 10 anni fra le due valutazioni non sono state effettuate intermedie misure ecocardiografiche per determinare la velocità di variazione della LVM. Quinto, a eccezione degli eventi letali non sono disponibili altre informazioni cliniche dopo la seconda valutazione. Infine, non conosciamo il possibile impatto della terapia antipertensiva ed eventuali sue variazioni sulla mortalità CV dopo la seconda valutazione, nonostante la significatività dell'associazione fra l'aumento della LVM e la mortalità CV sia rimasta anche dopo correzione per la terapia antipertensiva alla seconda valutazione.

9. CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio prospettico longitudinale descrivono la relazione fra un aumento ecocardiografico di LVM e il rischio CV in soggetti con LVM nei range di normalità al basale. L'incremento della massa si è associato a un aumento del rischio CV anche senza che venisse raggiunta una condizione di franca LVH, cosa che si è verificata solo in una minoranza dei casi. Ciò sottolinea l'importanza di un monitoraggio periodico ecocardiografico anche nei soggetti con normali valori di LVM per identificarne precocemente un eventuale aumento e ri-stratificarne il rischio CV.

10. TABELLE E FIGURE

Tabella 1. Caratteristiche clinico-demografiche a entrambe le valutazioni dei soggetti senza LVH_{BSA} al basale (=990).

Variabile	Basale	2nd evaluation	P-value
Età, anni	46.7±12.9	57.3±12.6	-
Uomini, n (%)	498 (50.3)	498 (50.3)	-
BMI, Kg/m ²	24.9±3.8	26.4±4.3	<0.0001
LVM, g	140.4±33.9	168.8±49.1	<0.0001
LVMI, g/m ²	80.0±14.5	94.3±22.6	<0.0001
LVMI, g/h ^{2.7}	36.2±7.5	44.1±11.9	<0.0001
PAS clinica, mmHg	126.7±17.6	135±21.8	<0.0001
PAD clinica, mmHg	81.9±9.7	83.2±10.5	<0.0001
PAS 24h, mmHg	117.4±9.9	122.6±11.6	<0.0001
PAD 24h, mmHg	73.3±6.6	74.5±7.5	<0.0001
Terapia antipertensiva, n (%)	110 (11.1)	274 (27.7)	<0.0001
Glicemia, mg/dL	88.9±19.2	94.3±25.4	<0.0001
Colesterolo totale, mg/dL	218.9±41.8	204.7±36.1	<0.0001
Trigliceridi, mg/dL	106.4±63.9	114.5±71.4	0.0001

I dati sono riportati come medie±deviazione standard o n (%). BMI: body mass index, LVM: left ventricular mass, LVMI: left ventricular mass indexed, PAS: pressione arteriosa sistolica, PAD: pressione arteriosa diastolica.

Tabella 2. Hazard ratios per la mortalità CV e per tutte le cause nei soggetti senza LVH_{BSA} al basale con un Δ LVM, Δ LVMI_{BSA} o Δ LVMI_{HT} uguale o superiore alla mediana rispetto a un Δ inferiore alla mediana. I soggetti con un Δ inferiore alla mediana sono stati usati come riferimento.

Variabile	Mediana	Modello	Mortalità CV			Mortalità per tutte le cause		
			HR	CI95%	p-value	HR	CI95%	p-value
Δ LVM	<19.88(F)/28.74(M) \geq 19.88(F)/28.74(M)	Modello 1	1.000	rif		1.000	rif	
			3.237	1.899	5.519	<.0001	1.634	1.262
	<19.88(F)/28.74(M) \geq 19.88(F)/28.74(M)	Modello 2	1.000	rif		1.000	rif	
			1.752	1.010	3.038	0.0460	1.004	0.765
<19.88(F)/28.74(M) \geq 19.88(F)/28.74(M)	Modello 3	1.000	rif		1.000	rif		
		1.887	1.083	3.289	0.0251	1.003	0.764	1.317
<19.88(F)/28.74(M) \geq 19.88(F)/28.74(M)	Modello 4	1.000	rif		1.000	rif		
		1.725	0.987	3.015	0.0558	0.994	0.755	1.311
Δ LVMI _{BSA}	<11.17(F)/13.86(M) \geq 11.17(F)/13.86(M)	Modello 1	1.000	rif		1.000	rif	
			3.797	2.179	6.619	<.0001	1.826	1.405
	<11.17(F)/13.86(M) \geq 11.17(F)/13.86(M)	Modello 2	1.000	rif		1.000	rif	
			1.773	0.998	3.151	0.0508	0.968	0.734
<11.17(F)/13.86(M) \geq 11.17(F)/13.86(M)	Modello 3	1.000	rif		1.000	rif		
		1.920	1.080	3.415	0.0264	1.009	0.766	1.330
<11.17(F)/13.86(M) \geq 11.17(F)/13.86(M)	Modello 4	1.000	rif		1.000	rif		
		1.688	0.945	3.018	0.0770	0.953	0.720	1.262
Δ LVMI _{HT}	<6.30(F)/6.77(M) \geq 6.30(F)/6.77(M)	Modello 1	1.000	rif		1.000	rif	
			3.367	1.918	5.913	<.0001	1.751	1.337
	<6.30(F)/6.77(M) \geq 6.30(F)/6.77(M)	Modello 2	1.000	rif		1.000	rif	
			1.484	0.830	2.654	0.1828	0.897	0.675
<6.30(F)/6.77(M) \geq 6.30(F)/6.77(M)	Modello 3	1.000	rif		1.000	rif		
		1.496	0.834	2.686	0.1767	0.910	0.684	1.210
<6.30(F)/6.77(M) \geq 6.30(F)/6.77(M)	Modello 4	1.000	rif		1.000	rif		
		1.539	0.855	2.767	0.1502	0.936	0.702	1.249

Modello 1: nessuna variabile di aggiustamento.

Modello 2: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media delle 24h, Δ medio PAS 24h, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2ª valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Modello 3: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media clinica, Δ medio PAS clinica, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Modello 4: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media delle 24h e clinica, Δ medio PAS 24h e clinica, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Tabella 3. Hazard ratios per la mortalità CV e per tutte le cause per 1 standard deviation (SD) di aumento del Δ LVM, Δ LVMI_{BSA} o Δ LVMI_{HT}. I dati si riferiscono ai soggetti della Tabella 1.

	Modello	Mortalità CV				Mortalità per tutte le cause			
		HR	CI95%	p-value	HR	CI95%	p-value		
Δ LVM (1SD)	Modello 1	1.779	1.473	2.149	<.0001	1.386	1.233	1.558	<.0001
	Modello 2	1.250	1.013	1.542	0.0376	0.992	0.878	1.120	0.8933
	Modello 3	1.237	1.001	1.53	0.0492	0.980	0.867	1.108	0.7522
	Modello 4	1.253	1.004	1.564	0.0457	0.980	0.863	1.112	0.7520
Δ LVMI _{BSA} (1SD)	Modello 1	1.929	1.595	2.333	<.0001	1.481	1.318	1.664	<.0001
	Modello 2	1.247	1.011	1.538	0.0395	0.989	0.874	1.119	0.8603
	Modello 3	1.227	0.995	1.514	0.0561	0.987	0.873	1.116	0.8348
	Modello 4	1.241	0.997	1.544	0.0534	0.984	0.867	1.116	0.7984
Δ LVMI _{HT} (1SD)	Modello 1	1.963	1.618	2.382	<.0001	1.480	1.312	1.668	<.0001
	Modello 2	1.329	1.061	1.666	0.0134	1.014	0.891	1.153	0.8362
	Modello 3	1.334	1.061	1.677	0.0137	1.025	0.900	1.168	0.7083
	Modello 4	1.359	1.075	1.719	0.0103	1.030	0.902	1.176	0.6580

Modello 1: nessuna variabile di aggiustamento.

Modello 2: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media delle 24h, Δ medio PAS 24h, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Modello 3: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media clinica, Δ medio PAS clinica, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Modello 4: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media delle 24h e clinica, Δ medio PAS 24h e clinica, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Tabella 4. Hazard ratios per la mortalità CV e per tutte le cause per 1 standard deviation (SD) di aumento del Δ LVM, Δ LVMI_{BSA} o Δ LVMI_{HT} separatamente in uomini e donne. I dati si riferiscono ai soggetti della Tabella 1.

	Modello	Mortalità CV			Mortalità per tutte le cause		
		HR	CI95%	p-value	HR	CI95%	p-value
Uomini							
Δ LVM (1SD)	Modello 1	1.746	1.356 2.248	<.0001	1.213	1.033 1.425	0.0188
	Modello 2	1.441	1.060 1.960	0.0198	0.914	0.774 1.079	0.2883
	Modello 3	1.456	1.068 1.985	0.0175	0.923	0.784 1.087	0.3374
	Modello 4	1.484	1.064 2.068	0.0200	0.925	0.779 1.099	0.3771
Δ LVMI _{BSA} (1SD)	Modello 1	1.940	1.490 2.526	<.0001	1.294	1.102 1.520	0.0017
	Modello 2	1.318	0.992 1.751	0.0571	0.890	0.758 1.044	0.1530
	Modello 3	1.363	1.012 1.835	0.0412	0.905	0.773 1.060	0.2165
	Modello 4	1.391	1.008 1.919	0.0446	0.901	0.763 1.064	0.2195
Δ LVMI _{HT} (1SD)	Modello 1	2.079	1.622 2.666	<.0001	1.288	1.088 1.524	0.0033
	Modello 2	1.487	1.098 2.013	0.0103	0.896	0.759 1.059	0.1972
	Modello 3	1.504	1.101 2.055	0.0104	0.901	0.762 1.066	0.2263
	Modello 4	1.549	1.116 2.151	0.0090	0.916	0.770 1.090	0.3241
Donne							
Δ LVM (1SD)	Modello 1	1.763	1.304 2.383	0.0002	1.613	1.360 1.914	<.0001
	Modello 2	1.161	0.810 1.666	0.4159	1.173	0.972 1.414	0.0957
	Modello 3	1.168	0.814 1.677	0.3986	1.138	0.939 1.380	0.1864
	Modello 4	1.173	0.814 1.691	0.3926	1.120	0.918 1.366	0.2634
Δ LVMI _{BSA} (1SD)	Modello 1	1.881	1.423 2.486	<.0001	1.704	1.449 2.004	<.0001
	Modello 2	1.242	0.861 1.791	0.2470	1.203	0.992 1.459	0.0605
	Modello 3	1.262	0.876 1.816	0.2111	1.180	0.972 1.434	0.0949
	Modello 4	1.251	0.864 1.810	0.2355	1.159	0.949 1.416	0.1470
Δ LVMI _{HT} (1SD)	Modello 1	1.851	1.359 2.521	<.0001	1.737	1.466 2.059	<.0001
	Modello 2	1.243	0.825 1.871	0.2979	1.206	0.979 1.485	0.0781
	Modello 3	1.330	0.888 1.994	0.1666	1.265	1.028 1.556	0.0261
	Modello 4	1.268	0.834 1.928	0.2657	1.231	0.995 1.523	0.0558

Modello 1: nessuna variabile di aggiustamento.

Modello 2: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media delle 24h, Δ medio PAS 24h, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Modello 3: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media clinica, Δ medio PAS clinica, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Modello 4: modello aggiustato per sesso, età, precedenti eventi CV, glicemia e colesterolo totale al basale, PAS media delle 24h e clinica, Δ medio PAS 24h e clinica, LVM al basale (g) (o LVMI (g/m^2) o LVMI, $\text{g}/\text{m}^{2.7}$) e terapia antipertensiva fino alla 2^a valutazione (BMI solo per Δ LVM).

Figura 1. Soggetti inclusi ed esclusi nello studio dal campione originale PAMELA.

Figura 2. Curve Kaplan-Meier per la mortalità CV e per tutte le cause in funzione delle variazioni del Δ LVM uguale o superiore alla mediana versus inferiore alla mediana. I dati sono riportati come variazione della massa indicizzata (I) per body surface area (BSA) o altezza (HT). Le variazioni di massa si riferiscono all'intervallo di tempo di 10 anni fra le due valutazioni. L'incidenza degli eventi è stata calcolata per il periodo medio di follow-up di 18,5 anni dopo la seconda valutazione.

Figura 1

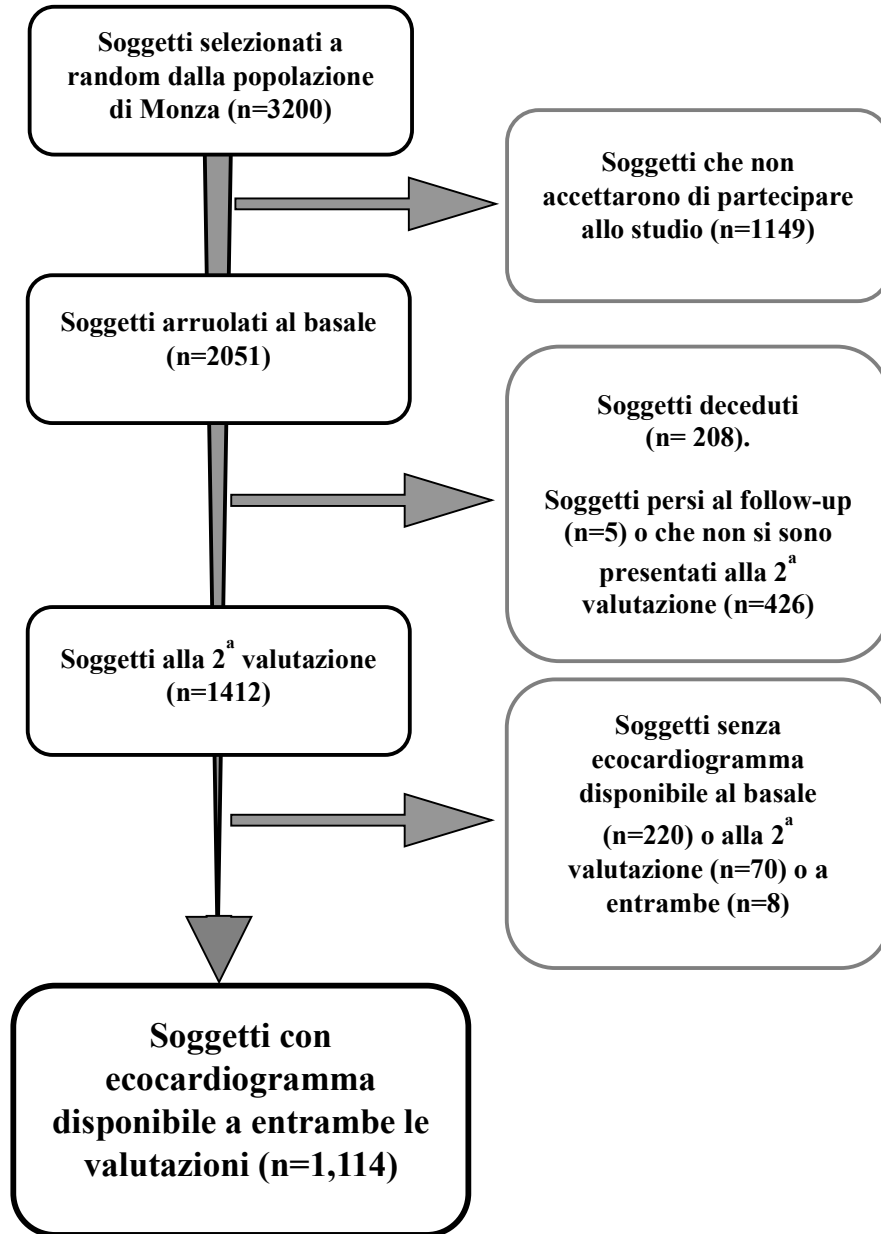
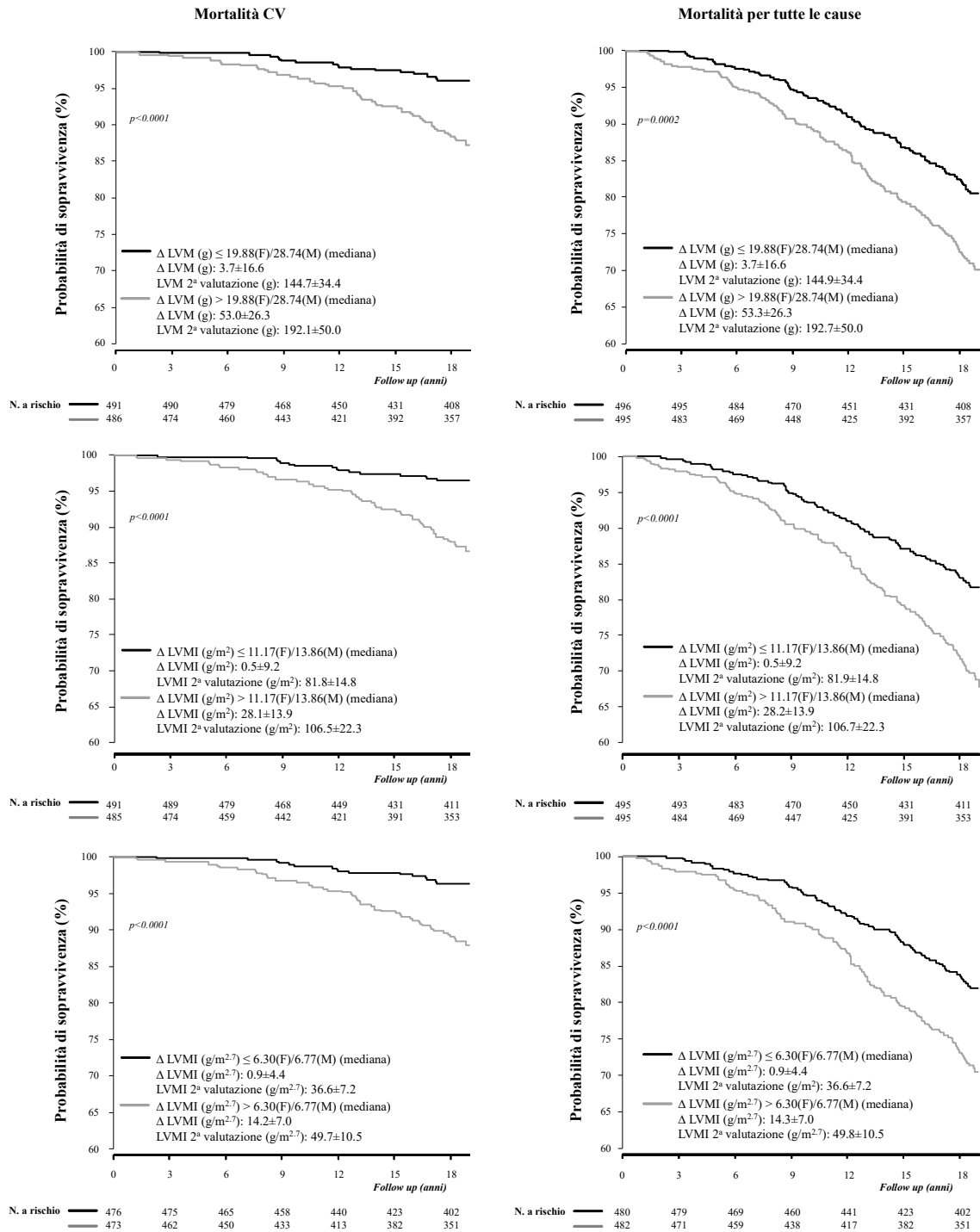


Figura 2



11. BIBLIOGRAFIA

1. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102:470–9.
2. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological Ventricular Remodeling: mechanism: part 1 of 2. *Circulation*. 2013;128:388–400.
3. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.e14.
4. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*. 2016;80:555–64.
5. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975;56:56–64.
6. Grossman W, Paulus WJ. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *J Clin Invest*. 2013;123:3701–3.
7. Magnani B. [Physiological and pathological cardiac hypertrophy]. *Ital Heart J Off J Ital Fed Cardiol*. 2000;1 Suppl 2:42–9.
8. Devereux RB, Casale PN, Hammond IW, Savage DD, Alderman MH, Campo E, et al. Echocardiographic detection of pressure-overload left ventricular hypertrophy: effect of criteria and patient population. *J Clin Hypertens*. 1987;3:66–78.
9. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart Br Card Soc*. 2005;91:250–6.
10. Cuspidi C, Quarti F, Dell’Oro R, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, et al. Long-term changes in left ventricular mass echocardiographic findings from a general population. *J Hypertens*. 2017;35:2303–9.
11. Capoulade R, Clavel M-A, Dumesnil JG, Chan KL, Teo KK, Tam JW, et al. Insulin Resistance and LVH Progression in Patients With Calcific Aortic Stenosis: A Substudy of the ASTRONOMER Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:165–74.
12. Frohlich ED, Tarazi RC. Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? *Am J Cardiol*. 1979;44:959–63.
13. Tarazi RC, Frohlich ED. Is reversal of cardiac hypertrophy a desirable goal of antihypertensive therapy? *Circulation*. 1987;75 1 Pt 2:1113-117.
14. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007;117:568–75.

15. Bahramali E, Rajabi M, Jamshidi J, Mousavi SM, Zarghami M, Manafi A, et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ Open*. 2016;6:e010282.
16. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically Detected Left Ventricular Hypertrophy: Prevalence and Risk Factors. *Ann Intern Med*. 1988;108:7–13.
17. Wilson Nadruz J, Claggett B, Gonçalves A, Querejeta-Roca G, Fernandes-Silva MM, Shah AM, et al. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016.
18. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Negri F, Grassi G, Mancia G. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review. *J Hypertens*. 2012;30:2066–73.
19. Drazner Mark H., Dries Daniel L., Peshock Ronald M., Cooper Richard S., Klassen Chris, Kazi Farhana, et al. Left Ventricular Hypertrophy Is More Prevalent in Blacks Than Whites in the General Population. *Hypertension*. 2005;46:124–9.
20. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Tokudome T, Yoshihara F, Nakamura S, et al. Additive Interaction of Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease on Cardiac Hypertrophy, and Risk of Cardiovascular Disease in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23:290–8.
21. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J*. 2016;80:555–64.
22. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. | *Circulation*. 1993.
23. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561–6.
24. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto F, Arenare F, Quarti-Trevano F, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens*. 2009;27:2458–64.
25. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114:345–52.
26. Hoang K, Zhao Y, Gardin JM, Carnethon M, Mukamal K, Yanez D, et al. LV Mass as a Predictor of CVD Events in Older Adults With and Without Metabolic Syndrome and Diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1007–15.
27. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1992;117:831–6.

28. Maruyama K, Nakagawa N, Saito E, Matsuki M, Takehara N, Akasaka K, et al. Malnutrition, renal dysfunction and left ventricular hypertrophy synergistically increase the long-term incidence of cardiovascular events. *Hypertens Res.* 2016;39:633–9.
29. Dg K, Rb D. Ventricular hypertrophy and hypertension: prognostic elements and implications for management. *Herz.* 2006;31.
30. Schillaci Giuseppe, Verdecchia Paolo, Porcellati Carlo, Cuccurullo Olga, Cosco Carmela, Perticone Francesco. Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. *Hypertension.* 2000;35:580–6.
31. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JMO, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:582–91.
32. Chen S-C, Chang J-M, Liu W-C, Chen Y-Y, Chen L-I, Huang J-C, et al. The ratio of observed to predicted left ventricular mass is independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2012;35:832–8.
33. Levy D, Salomon M, D’Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994;90:1786–93.
34. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, et al. The Heart in Hypertension. *N Engl J Med.* 1992;327:998–1008.
35. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction – A LIFE review. *J Electrocardiol.* 2014;47:630–5.
36. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, Schmieder RE, et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2009;120:1380–9.
37. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, Delles C, Ott C, Keicher C, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J.* 2017;38:3308–17.
38. Fagard Robert H., Celis Hilde, Thijs Lutgarde, Wouters Stijn. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment. *Hypertension.* 2009;54:1084–91.

39. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk Reduction After Regression of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23:876–81.
40. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Stefanetti E, Bartolini C, Verdecchia P, et al. The prognostic legacy of left ventricular hypertrophy: cumulative evidence after the MAVI study. *J Hypertens*. 2015;33:2322–30.
41. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2004;19:1829–34.
42. Park J-S, Shin J-S, Lee Y-H, Seo K-W, Choi B-J, Choi S-Y, et al. Prognostic impact of left ventricular mass change in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9748.
43. Gosse P, Cremer A, Vircoulon M, Coulon P, Jan E, Papaioannou G, et al. Prognostic value of the extent of left ventricular hypertrophy and its evolution in the hypertensive patient. *J Hypertens*. 2012;30:2403–9.
44. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int*. 2004;65:1492–8.
45. Cuspidi C, Facchetti R, Sala C, Bombelli M, Negri F, Carugo S, et al. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study. *J Hypertens*. 2012;30:997–1003.
46. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613–8.
47. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001;104:1385–92.
48. Mancina G, Facchetti R, Seravalle G, Cuspidi C, Corrao G, Grassi G. Adding Home and/or Ambulatory Blood Pressure to Office Blood Pressure for Cardiovascular Risk Prediction. *Hypertension*. 2021;77:640–9.
49. Mancina G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*. 1995;13 12 Pt 1:1377–90.
50. Sega Roberto, Trocino Giuseppe, Lanzarotti Arturo, Carugo Stefano, Cesana Giancarlo, Schiavina Riccardo, et al. Alterations of Cardiac Structure in Patients With Isolated Office, Ambulatory, or Home Hypertension. *Circulation*. 2001;104:1385–92.

51. Cesana G, De Vito G, Ferrario M, Libretti A, Mancina G, Mocarelli P, et al. Ambulatory blood pressure normalcy: the PAMELA Study. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens*. 1991;9:S17-23.
52. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55:613–8.
53. Cuspidi C, Facchetti R, Sala C, Bombelli M, Negri F, Carugo S, et al. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study. *J Hypertens*. 2012;30:997–1003.
54. Bombelli M, Toso E, Peronio M, Fodri D, Volpe M, Brambilla G, et al. The Pamela Study: Main Findings and Perspectives. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:238–43.
55. Fox Ervin R., Musani Solomon K., Samdarshi Tandaw E., Taylor Jared K., Beard Walter L., Sarpong Daniel F., et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Change in Standardized Left Ventricular Mass in a Community-Based Cohort of African Americans. *J Am Heart Assoc*. 4:e001224.
56. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, et al. The Natural History of Left Ventricular Geometry in the Community: Clinical Correlates and Prognostic Significance of Change in LV Geometric Pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:870–8.
57. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. LV Mass Assessed by Echocardiography and CMR, Cardiovascular Outcomes, and Medical Practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:837–48.

7. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella supplementare 1. Caratteristiche clinico-demografiche al basale dei soggetti deceduti o sopravvissuti durante i 10 anni di intervallo tra la prima e la seconda valutazione.

	Sopravvissuti	Deceduti	p-value
N	1843	208	
Età, anni	49.6±13.4	63.3±9	<0.0001
Uomini, n (%)	894 (48.5)	143 (68.8)	<0.0001
BMI, Kg/m ²	25.5±4.4	26.7±4.7	0.0001
LVMI, g/m ²	85.2±19.5	101.3±28.3	<0.0001
PAS clinica, mmHg	131.3±20.7	147.5±21.3	<0.0001
PAD clinica, mmHg	83.5±10.6	87.3±10.4	<0.0001
PAS 24h, mmHg	119.6±11.7	126.2±12.8	<0.0001
PAD 24h, mmHg	74.2±7.5	76.2±7.7	0.0003
Terapia antipertensiva, n (%)	314 (17.1)	84 (40.4)	<0.0001
Glicemia, mg/dL	89.7±19.2	100.2±31.8	<0.0001
Colesterolo totale, mg/dL	223.1±42.8	231.9±42.3	0.0052
Trigliceridi, mg/dL	113.4±74.6	139.9±89.9	<0.0001

I dati sono riportati come medie±deviazione standard o n (%). BMI: body mass index, LVM: left ventricular mass, LVMI: left ventricular mass indexed, PAS: pressione arteriosa sistolica, PAD: pressione arteriosa diastolica.

Tabella supplementare 2. Caratteristiche clinico-demografiche al basale dei soggetti senza LVH al basale che durante l'intervallo di 10 anni fra la prima e la seconda valutazione hanno o non hanno sviluppato LVH (abbreviazioni come in Tabella 1).

Variabile	Senza nuova LVH_{BSA}	Nuova LVH_{BSA}	p-value
N	742	248	
Età, anni	44±12.1	54.9±11.6	<0.0001
Uomini, n (%)	368 (49.6)	130 (52.4)	0.4636
BMI, Kg/m ²	24.2±3.5	26.9±4	<0.0001
LVM, g	134.2±31.9	158.9±33.1	<0.0001
LVMI, g/m ²	77±13.8	88.8±12.9	<0.0001
LVMI, g/h ^{2.7}	34.4±6.8	41.7±6.7	<0.0001
Δ LVM, g	16.5±23.7	64.5±31.1	<0.0001
Δ LVMI, g/m ²	7.6±13.1	34.5±16.1	<0.0001
Δ LVMI, g/h ^{2.7}	4.5±6.4	17.7±8.4	<0.0001
PAS clinica, mmHg	123.5±15.9	136.3±18.8	<0.0001
PAS clinica, mmHg	80.4±9.5	86.4±9	<0.0001
PAS 24h, mmHg	116.1±9.3	121.4±10.5	<0.0001
PAD 24h, mmHg	72.6±6.4	75.4±6.9	<0.0001
Terapia antipertensiva, n (%)	56 (7.5)	54 (21.8)	<0.0001
Glicemia, mg/dL	87.3±17.5	93.8±23.1	<0.0001
Colesterolo totale, mg/dL	214.7±39.8	231.7±45	<0.0001
Trigliceridi, mg/dL	99.3±58.6	128.1±73.6	<0.0001

Tabella supplementare 3. Caratteristiche clinico-demografiche dei soggetti alla seconda valutazione deceduti (SI) o sopravvissuti (NO) durante il follow-up di 18,5 anni. I 14 decessi senza causa identificata di morte sono stati inclusi nei dati delle morti per tutte le cause (abbreviazioni come in Tabella 1).

Variabile (2 ^a valutazione)	Mortalità CV			Mortalità per tutte le cause		
	NO	SI	p-value	NO	SI	p-value
N	904	72		750	240	
Età, anni	55.9±12	72.4±8.3	<0.0001	53.4±10.7	69.7±9.6	<0.0001
Uomini, n (%)	443 (49)	43 (59.7)	0.0800	355 (47.3)	143 (59.6)	0.0010
BMI, Kg/m ²	26.3±4.2	26.8±4.6	0.3292	26.2±4.3	26.9±4.2	0.0397
LVM, g	166±47.9	197.7±52.8	<0.0001	164±48.1	183.9±49.4	<0.0001
LVMI, g/m ²	92.6±21.8	112.5±23.4	<0.0001	91.2±21.2	104.1±23.9	<0.0001
LVMI, g/h ^{2.7}	43.2±11.5	53.5±12	<0.0001	42.3±11	49.7±12.8	<0.0001
Δ LVM, g	26.7±31.9	48.6±40.1	<0.0001	25.5±30.8	37.9±38	<0.0001
Δ LVMI, g/m ²	13.2±17.5	26.8±20.8	<0.0001	12.3±16.7	20.6±21.1	<0.0001
Δ LVMI, g/h ^{2.7}	7.3±8.6	13.6±11.2	<0.0001	6.9±8.1	10.9±10.8	<0.0001
PAS clinica, mmHg	133.8±21.2	149.5±22.1	<0.0001	131.5±19.8	146.1±23.9	<0.0001
PAD clinica, mmHg	83.2±10.4	83.2±10.9	0.9934	83.1±10.3	83.4±11	0.7618
PAS 24h, mmHg	122.1±11.2	128.5±13.5	0.0002	121.2±10.7	127.2±12.9	<0.0001
PAD 24h, mmHg	74.7±7.5	71.7±8.1	0.0014	74.9±7.5	73.2±7.5	0.0029
Terapia antipertensiva, n (%)	227 (25.1)	41 (56.9)	<0.0001	165 (22)	109 (45.4)	<0.0001
Glicemia, mg/dL	93.4±24.1	101.6±32.7	0.0435	91.8±21.6	102.1±33.5	<0.0001
Colesterolo totale, mg/dL	204±35.8	212.2±40.8	0.0717	203.5±35	208.6±39.3	0.0752
Trigliceridi, mg/dL	113.7±70.7	126.6±81.3	0.1495	111.8±70.9	123.2±72.1	0.0325
Eventi CV precedenti non letali, n (%)	26 (2.9)	9 (12.5)	<0.0001	14 (1.9)	25 (10.4)	<0.0001

PUBBLICAZIONI

I risultati del presente studio di tesi sono stati pubblicati sulla rivista di Hypertension nell'articolo Bombelli M*, Vanoli J*, Facchetti R, Maloberti A, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Impact of the Increase in Left Ventricular Mass on the Risk of Long-Term Cardiovascular Mortality: a Prospective Cohort Study. Hypertension. 2023 Apr 19. *Bombelli and Vanoli contributed equally to this work.