

Dipartimento di
MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in SANITA' PUBBLICA, Ciclo XXIX

Curriculum in FISIOPATOLOGIA CLINICA E PREVENZIONE DELLE
MALATTIE

**LA PRESSIONE PULSATORIA NELLA POPOLAZIONE
GENERALE: STUDIO DELLA DISTRIBUZIONE DELLA
VARIABILE, DELLA SUA CORRELAZIONE CON I FATTORI
DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E SUO IMPATTO
PROGNOSTICO A LUNGO TERMINE.**

CASATI ANNA

Matricola 038395

Tutore: Dott. MICHELE BOMBELLI

Coordinatore: Prof. GUIDO GRASSI

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

L'onda sfigmica nell'uomo viaggia nelle arterie alla velocità di 4-10 metri al secondo.

La sua velocità dipende principalmente dall'elasticità della parete arteriosa,
che è influenzata da numerosi fattori fisiologici e patologici.

Bramwell and Hill, 1922 (1)

INDICE

INTRODUZIONE	4
FISIOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIOSO	4
PATOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIOSO	10
IMPORTANZA PROGNOSTICA DELLA PULSE PRESSURE	12
SCOPO DELLO STUDIO	14
MATERIALI E METODI	15
POPOLAZIONE	15
PROCEDURE DIAGNOSTICHE	16
FOLLOW-UP	19
ANALISI STATISTICA	22
RISULTATI	24
DISCUSSIONE	27
TABELLE	30
BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUZIONE

FISIOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIOSO

Il profilo della pressione arteriosa deriva dall'interazione di due componenti: una statica rappresentata dalla pressione arteriosa media (PAM), ed una dinamica, rappresentata dalla pressione pulsatoria (PP).

Possiamo considerare il sistema cardiovascolare come un semplice circuito idraulico, in cui è presente una pompa (cuore) ad attività ritmica (sistole → diastole → sistole...), che spinge un liquido (sangue) in un tubo (aorta), che si divide ripetutamente (arterie periferiche → arteriole → capillari) fino a raggiungere i distretti più lontani (tessuti).

Pertanto nel sistema cardiovascolare la legge che definisce la pressione arteriosa deriva direttamente dalla legge di Ohm, a seguito delle analogie con il circuito elettrico elementare.

$$DP = GC \times RPT$$

Dove DP rappresenta la differenza di pressione agli estremi della circolazione sistemica e poiché la pressione venosa in prossimità del ritorno al cuore è molto bassa, è possibile considerare il valore di pressione come il valore della pressione arteriosa (PA) in aorta ascendente.

$$PA = GC \times RPT$$

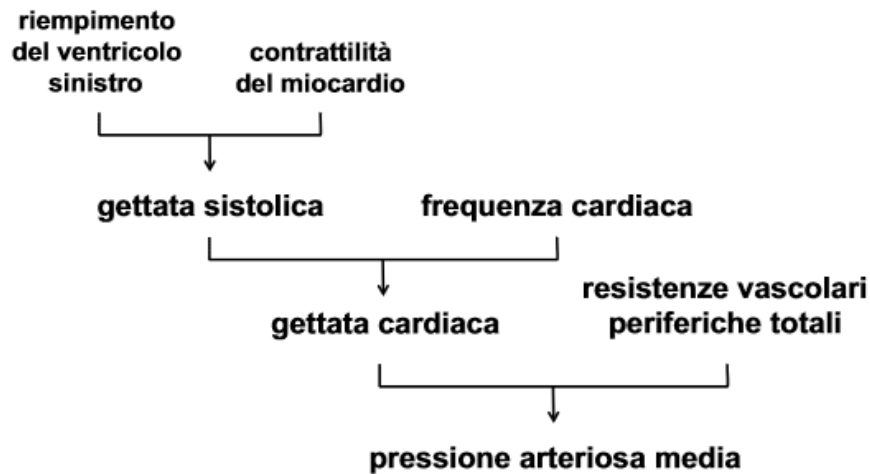
Dal momento che la gettata cardiaca (GC) è data dal prodotto della singola gettata sistolica (Gs) per la frequenza cardiaca (FC), la formula può essere riscritta:

$$PA = Gs \cdot FC \cdot RPT$$

dove: PA = pressione arteriosa; Gs = gettata sistolica; FC = frequenza cardiaca;
RPT = resistenze periferiche totali

Dobbiamo tuttavia considerare che i valori di pressione arteriosa variano durante il ciclo cardiaco, per cui il termine “PA” definito nella suddetta formula si riferisce alla pressione arteriosa media (PAM), quindi:

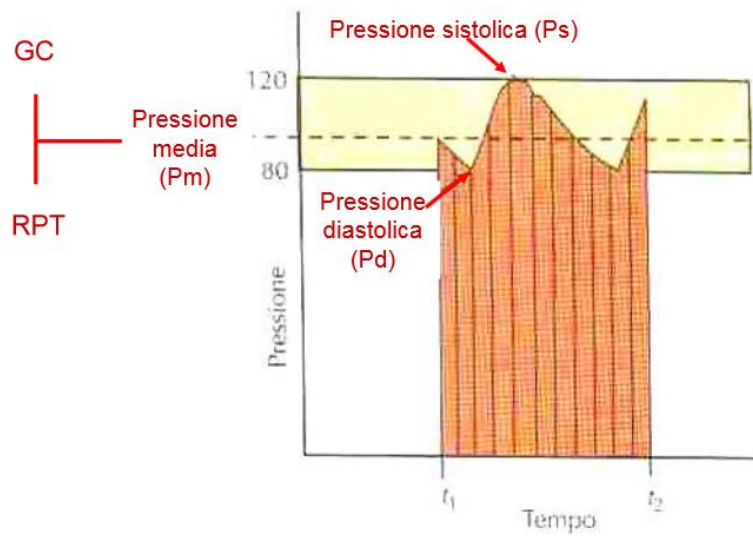
$$PAM = G_s \cdot FC \cdot RPT$$



Fattori determinanti la pressione arteriosa media.

La pressione arteriosa media è indicativa del gradiente pressorio che garantisce un continuo apporto di sangue ed ossigeno ai tessuti periferici.

La pressione arteriosa media durante un ciclo cardiaco, è la media degli infiniti valori di PA tra massimo e minimo. Si determina integrando la curva di polso pressorio nel tempo e dividendo il valore ottenuto per la durata di un ciclo cardiaco.

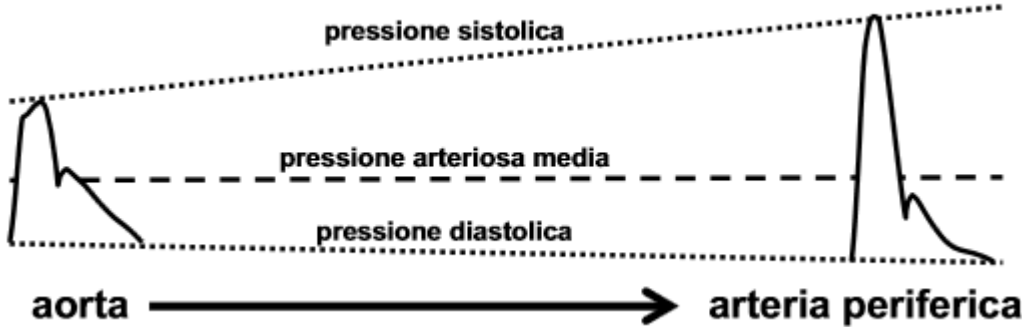


$$P_m = \frac{\int_{t_1}^{t_2} P_a dt}{t_2 - t_1}$$

Si calcola più semplicemente come:

$$P_m = P_d + \frac{1}{3} (P_s - P_d)$$

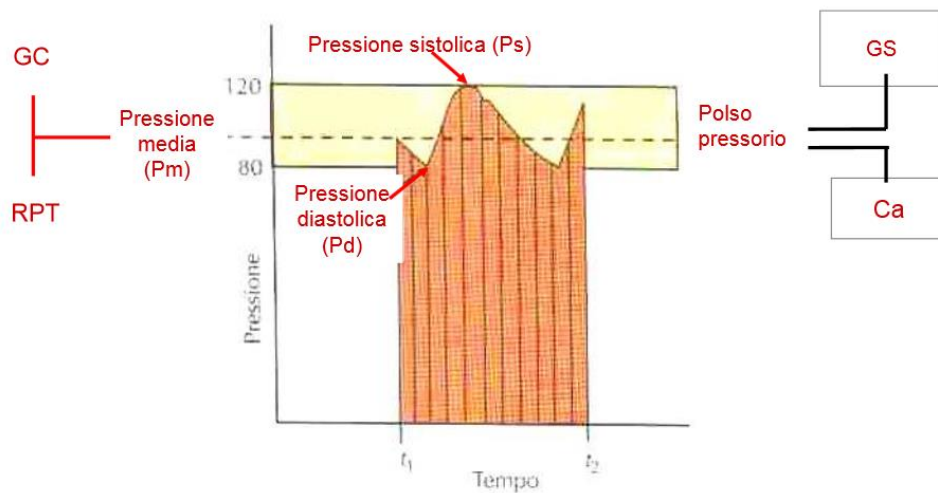
La pressione arteriosa media rimane relativamente “stabile” lungo tutto il sistema arterioso.



Modifiche dei valori pressori dal centro alla periferia del sistema arterioso.

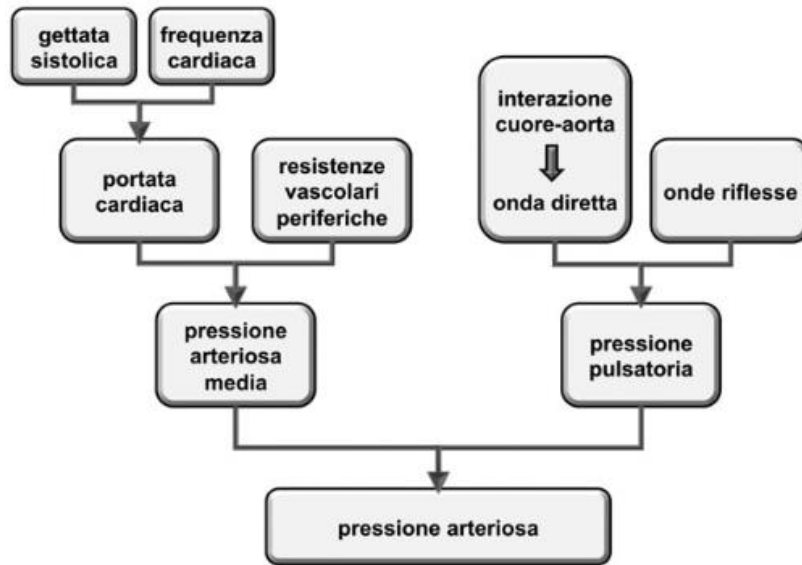
Secondo la legge di Poiseuille le RPT sono a carico sostanzialmente delle piccole arterie e per questo tradizionalmente l'ipertensione (aumento anormale della PAM) è considerata una conseguenza dell'alterazione delle arteriole. Questa visione ha fatto in modo che venisse trascurato il possibile ruolo delle grandi arterie nella genesi dell'ipertensione.

Nelle ultime decadi l'attenzione è stata focalizzata su modelli che tenessero in considerazione anche la componente pulsatile della pressione rappresentata dalla pressione pulsatoria o pressione differenziale che rappresenta la variazione dei valori pressori intorno al valore della pressione media.

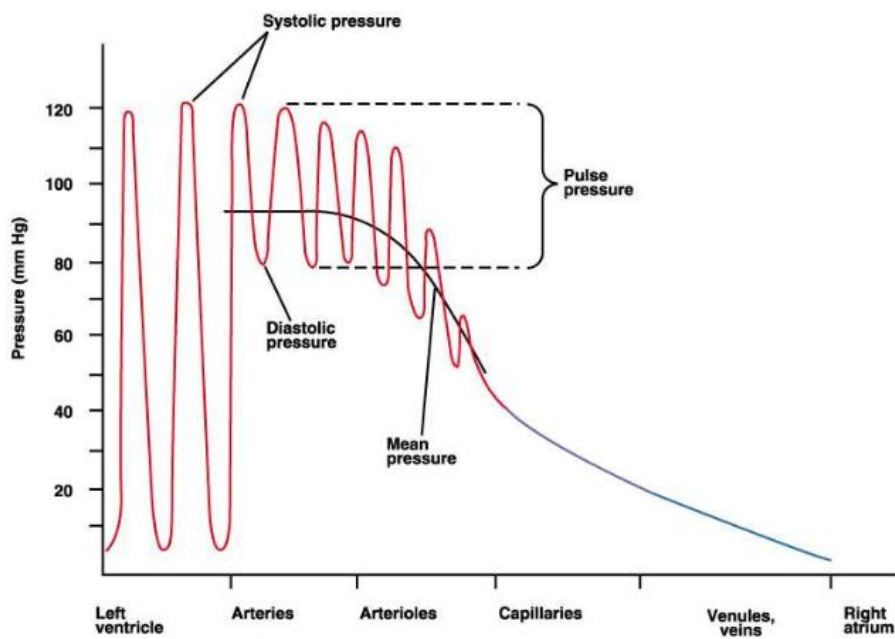


La componente pulsatoria dipende da due fattori:

- l'onda pressoria originata dall'interrelazione tra l'attività eiettiva del ventricolo sinistro e le proprietà meccaniche delle grandi arterie (onda diretta)
- le onde di riflessione.



Fattori emodinamici che determinano la pressione arteriosa



Pressione arteriosa media e pressione pulsatoria

Tale attenzione alla componente pulsatile della pressione arteriosa è stata giustificata da alcune osservazioni cliniche: in primis è stato osservato che la forma più diffusa di ipertensione è la ipertensione sistolica isolata degli

anziani (2), in secondo luogo è stato notato come anche il muscolo cardiaco e le grandi arterie di conduttanza, non solo le arteriole, siano ipertrofiche in soggetti ipertesi indipendentemente dalla formazione di placca aterosclerotica (3), infine è stato notato come una alterazione dell'accoppiamento funzionale tra l'aorta e il cuore sia un meccanismo già presente in fasi molto precoci dell'ipertensione e come abbia un ruolo importante nella fisiopatologia delle alterazioni funzionali strutturali del cuore e delle coronarie (4).

La PP, così come la pressione arteriosa sistolica (PAS) è influenzata da numerosi fattori, ma due sono quelli determinanti oltre all'andamento intermittente dell'eiezione ventricolare: la capacità delle arterie di ammortizzare queste brusche variazioni di pressione per inviare in periferia un flusso continuo di sangue ed il tempismo e l'intensità della riflessione delle onde in periferia.

La capacità di ammortizzare l'eiezione ventricolare è soprattutto a carico delle grandi arterie di conduttanza, in particolare dell'aorta ed è limitata dalla rigidità di parete di questi vasi.

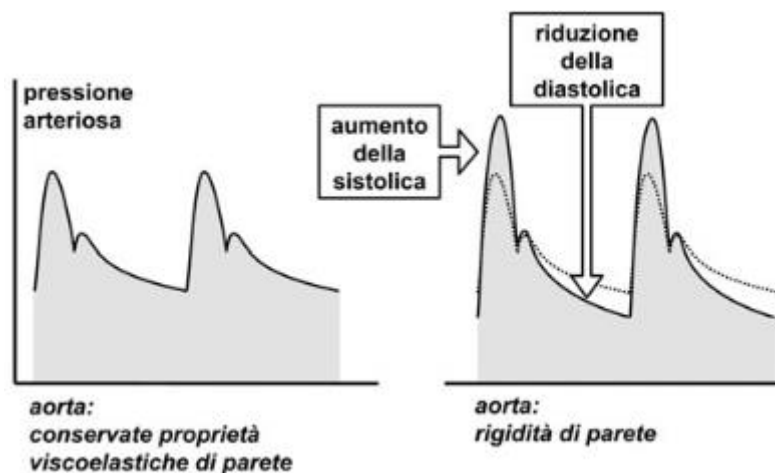
La riflessione delle onde sfigmiche dipende invece dalla somma dell'onda anterograda, generata dalla sistole ventricolare che si propaga ad una data velocità dal cuore verso le arteriole di resistenza, e dell'onda retrograda che torna verso il cuore essendo generata in particolari siti di riflessione che possono essere tutti i punti di discontinuità anatomica o funzionale dell'albero arterioso.

Possiamo pertanto schematicamente dire che le arterie hanno due funzioni principali che sono in grado di modificare la pressione arteriosa media: la funzione di ammortizzare le oscillazioni pressorie generate dall'eiezione ventricolare e la funzione di condurre il sangue a tutti gli organi periferici, e, sebbene queste due funzioni siano tipiche di tutte le arterie possiamo dire che le arterie prossimali (aorta e i suoi primi rami) hanno come funzione prevalente quella di ammortizzare, mentre le arterie ed arteriole distali contribuiscono soprattutto alla distribuzione del sangue in periferia (5).

PATOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIOSO

La distensibilità arteriosa è la capacità delle arterie di espandersi e di contrarsi in relazione alle varie fasi del ciclo cardiaco, convertendo il flusso sanguigno intermittente in un flusso più stabile, ovvero la capacità di aumentare il loro diametro dalla sistole alla diastole.

Un'arteria più rigida possiede una ridotta capacità di ammortizzare, dilatandosi, il flusso di sangue emesso ad ogni sistole dal cuore ed il risultato sono valori più alti di pressione sistolica, più bassi di pressione diastolica con il conseguente aumento della pressione pulsatoria (6).



Modifiche dei valori pressori in condizioni di rigidità vascolare

Da diversi studi è emerso che modificazioni della distensibilità arteriosa possono precedere il danno d'organo conclamato. Lo stress pulsatile generato dalla meccanica cardiaca, a cui sono sottoposte le arterie di conduttanza, causa, con il passare del tempo, una frammentazione degli elementi elastici propri della parete vasale, provocando una dilatazione ed un irrigidimento della parete stessa. Secondo la legge di Laplace, la dilatazione aggrava ulteriormente l'effetto dello

stress pulsatile, anche se la pressione permane imm modificata, generando un'ipertrofia delle cellule muscolari, un incremento delle fibre collagene ed un ulteriore irrigidimento.

Vengono così a ridursi le proprietà elastiche delle grandi arterie che dipendono dal rapporto tra elastina e collagene, dal tono e dall'ipertrofia della tonaca muscolare, dalla funzione autocrina e paracrina dell'endotelio (7).

La rigidità arteriosa o stiffness può essere, quindi, considerata come un fattore coinvolto nell'innescò e nella progressione dell'aterosclerosi e dell'ipertensione; inoltre essa è associata ad altri fattori di rischio cardiovascolari. Pertanto l'incrementata rigidità arteriosa assume il ruolo di marker precoce per scoprire le lesioni aterosclerotiche iniziali e/o le modificazioni strutturali arteriose provocate dai diversi fattori di rischio.

METODICHE DI MISURAZIONE

Sono molteplici le modalità di misurazione della rigidità di parete, le più comuni sono indicate nella seguente tabella.

<i>Distensibilità arteriosa *</i>	Variazione relativa di diametro (o area) per aumento di pressione $\Delta D/(\Delta P)$ ($1/\text{mmHg}^{-1}$)
<i>Compliance arteriosa *</i>	Variazione assoluta di diametro (o area) per un dato livello di pressione di un vaso a lunghezza fissa $\Delta D/\Delta P$ (mm/mmHg) (mm^2/mmHg)
<i>Velocità dell'onda sfigmica *</i>	Velocità di propagazione dell'onda di polso lungo un segmento di arteria Distanza/ Δt (m/sec)
<i>Pulse Pressure</i>	Differenza di pressione sistò-diaistolica PAs – PAd (mmHg)
P: pressione; D: diametro; t: tempo	
*Questi indici sono specifici per la sede e variano con la pressione di distensione	

IMPORTANZA PROGNOSTICA DELLA PULSE PRESSURE

La misurazione della PP è la più semplice misura surrogata della rigidità arteriosa. La pulse pressure è calcolata sottraendo la pressione diastolica da quella sistolica. Essa è determinata dalla portata cardiaca e dalla rigidità arteriosa (8).

Questo semplice parametro, che indica il grado di deterioramento della funzione di ammortizzatore delle grandi arterie, è stato dimostrato in diversi studi che ha valore predittivo per eventi cardiovascolari (9).

Lo studio NHANES I ha documentato un valore predittivo positivo della pulse pressure per morte per causa cardiovascolare, coronarica in un campione rappresentativo della popolazione generale degli US, ma non per la mortalità non cardiovascolare (10).

L'importanza prognostica della PP è stata dimostrata in una popolazione ad elevato rischio cardiovascolare: i dati del REACH registry evidenziano un significativo e indipendente incremento della PP su alcuni outcome cardiovascolari non fatali ma non su sulla totalità degli eventi cardiovascolari fatali e sugli stroke totali (11).

Uno studio ha inoltre dimostrato che l'elevata PP predice l'insufficienza cardiaca congestizia in individui sani anziani (12).

Miller et al. sostengono l'importanza della pulse pressure come predittore potente di eventi coronarici (13).

Secondo alcuni autori, la pulse pressure è molto più significativa, se misurata centralmente, ed è stato dimostrato che tale parametro si correla più strettamente alla funzione endoteliale rispetto alla pulse pressure misurata a livello dell'arteria brachiale (14). La ragione di ciò risiederebbe nell'assenza di una relazione lineare tra pressione-volume all'interno del vaso, dove una riduzione della pulse pressure misurata perifericamente non necessariamente si tradurrebbe in un effetto diretto sulla parete del vaso. Tuttavia i dati in letteratura non sono univoci in questo senso

in quanto una recente meta-analisi ha mostrato che la PP centrale non offre un significativo aumento della capacità predittiva sulla PP misurata in periferia (15). I dati della letteratura sull'importanza prognostica della PP risultano pertanto non univoci, per lo più derivati da studi condotti su gruppi di pazienti selezionati in base a diversi parametri clinici.

SCOPO DELLO STUDIO

Il presente lavoro si propone di studiare il parametro PP su un ampio campione di popolazione generale arruolata nello studio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) fornendone un'analisi epidemiologica in un campione non selezionato della popolazione generale del Nord Italia, caratterizzata da basso rischio cardiovascolare.

Inoltre l'accurata caratterizzazione dei soggetti, in termini di quantificazione dei fattori rilevanti nella determinazione del rischio cardiovascolare, misurati nel medesimo istante, permette una adeguata stima dell'impatto indipendente operato dalla PP non solo basata sulla misurazione clinica della pressione arteriosa, ma anche sulle misurazioni complementari di pressione domiciliare ed ambulatoria che hanno dimostrato avere un maggiore impatto prognostico (16).

Da ultimo, il valore prognostico della pressione pulsatoria viene studiato avvalendosi di una raccolta di eventi durante un follow-up di lunga durata, e tale da poter fornire informazioni importanti in merito al valore prognostico a lungo termine del parametro in esame.

MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE

Lo studio PAMELA è stato realizzato nella città di Monza, che fa parte dell'area italiana denominata Brianza, territorio densamente popolato (circa 820.000 residenti con una densità calcolata in 1750 abitanti per chilometro quadrato) e industrializzato, collocato geograficamente a nord-est di Milano.

Dal 1990 al 1993 fra i residenti della città di età compresa tra i 25 e i 74 anni (circa 70.000 persone) è stato selezionato casualmente un campione di 3200 soggetti rappresentativo della popolazione locale per genere, età e caratteristiche socioeconomiche.

Il campione è stato stratificato per decenni di età e per sesso, attenendosi ai criteri usati nel progetto MONICA dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Tutti i 3200 soggetti sono stati informati della loro selezione tramite l'invio di una lettera e sono stati quindi contattati telefonicamente per una conferma dell'appuntamento o per eventuali variazioni dello stesso. La percentuale di partecipazione è stata circa del 62%, per un totale di 2051 soggetti. A coloro che non hanno partecipato allo studio è stato somministrato telefonicamente un questionario per escludere l'eventuale presenza di bias di selezione fra coloro che avevano accettato rispetto a coloro che non avevano accettato di partecipare allo studio. In questo modo sono state escluse delle differenze significative soprattutto in termini di fattori di rischio cardiovascolare fra i due gruppi di soggetti. I medici di base operanti sul territorio di Monza sono stati informati dello studio mediante appositi incontri e tramite comunicazione scritta.

Tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato scritto di partecipazione allo studio.

PROCEDURE DIAGNOSTICHE

I soggetti partecipanti allo studio sono stati invitati a recarsi presso l'Ospedale San Gerardo di Monza.

Sono stati quindi sottoposti ad una accurata raccolta dell'anamnesi, inclusa quella farmacologica con particolare riferimento alla terapia antiipertensiva, e all'esame obiettivo, incluse le misurazioni antropometriche, utili al calcolo del body mass index (BMI), misurato come rapporto fra peso (Kg) e altezza (m) al quadrato .

Durante la visita medica iniziale è stata effettuata una valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare e delle variabili psico-sociali e ad ogni soggetto è stato prelevato un campione di sangue per l'analisi dell'assetto glicometabolico.

Durante l'anamnesi è stata posta particolare attenzione riguardo al numero di sigarette fumate, mentre per la valutazione delle variabili psico-sociali è stato somministrato un questionario compilato dal paziente.

Nel questionario venivano contemplate una serie di variabili standardizzate secondo i criteri stabiliti dal progetto WHO-MONICA (MOPSY, Psychological Study Subgroup).

La pressione arteriosa clinica (office) sistolica e diastolica è stata misurata tre volte consecutive con uno sfigmomanometro a mercurio, applicando il bracciale intorno al braccio non dominante del soggetto mantenuto per almeno cinque minuti in posizione seduta con il braccio comodamente appoggiato ad un supporto allo stesso livello del cuore. La frequenza cardiaca clinica è stata misurata con metodo palpatorio sulla arteria radiale, derivandola da un periodo di 30 secondi.

Il monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore (24h) della pressione arteriosa ambulatoria è stato effettuato con l'apparecchio Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, Washington, USA), il quale veniva applicato al termine della visita medica, dopo la misurazione della pressione arteriosa clinica. Il registratore è stato programmato in modo tale da ottenere una lettura automatica, tramite il metodo oscillometrico, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Il monitoraggio iniziava al mattino con la lettura automatica della pressione

arteriosa programmata ogni 20 minuti. I pazienti sono stati istruiti a svolgere le loro normali attività durante il periodo di monitoraggio, ma ad evitare esercizi stressanti ed a mantenere il braccio esteso ed immobile durante le misurazioni. I monitoraggi sono stati analizzati centralmente e considerati solo se, dopo l'eliminazione degli artefatti, le letture valide erano almeno il 70 % rispetto alle letture attese, con almeno una lettura valida allora per 21 ore ogni venti minuti.

La procedura veniva effettuata sempre durante un giorno lavorativo (dal lunedì al venerdì).

L'auto-misurazione (Home) veniva effettuata mediante un apparecchio per la rilevazione semi-automatica della pressione arteriosa (modello HP 5331, Philips, Tokyo, Giappone).

Il soggetto veniva istruito all'uso di tale strumento, con il quale doveva effettuare due misurazioni di pressione arteriosa e frequenza cardiaca domiciliare, la prima alla sera del giorno della visita (alle ore 19 circa), la seconda al mattino successivo (alle ore 7 circa).

È stata eseguita inoltre la valutazione ecocardiografica mediante l'utilizzo di un ecografo SONOS 5500(Philips) e una sonda piezoelettrica di 2.5 o 3.5 MHz. Sono state usate la proiezione parasternale sinistra(M-MODE) e la proiezione apicale 4 camere(B-MODE), secondo le linee-guida della Società Americana di Ecocardiografia (17).

Le variabili ecocardiografiche rilevanti sono state misurate in telediastole, ottenute sulla media di 3 cicli cardiaci, e sono le seguenti:

- Il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (LVID)
- Lo spessore del setto interventricolare (IVS)
- Lo spessore della parete posteriore (PWT)
- La massa del ventricolo sinistro indicizzata per l'area di superficie corporea calcolata con la formula di Devereux (LVM_{BSA}): (18)

$$LVM = 1.04 [(LVID + PWT + IVS)^3 - (LVID)^3] - 14 \text{ g}$$

Tutte le misurazioni sono state ripetute nello stesso modo 10 anni dopo sui soggetti che hanno accettato di ripresentarsi.

FOLLOW-UP

Ciascun partecipante è stato seguito dalla data della visita medica iniziale per un follow-up complessivo di 12 anni.

Sono stati sistematicamente raccolti gli eventi mortali totali e cardiovascolari mortali e non mortali.

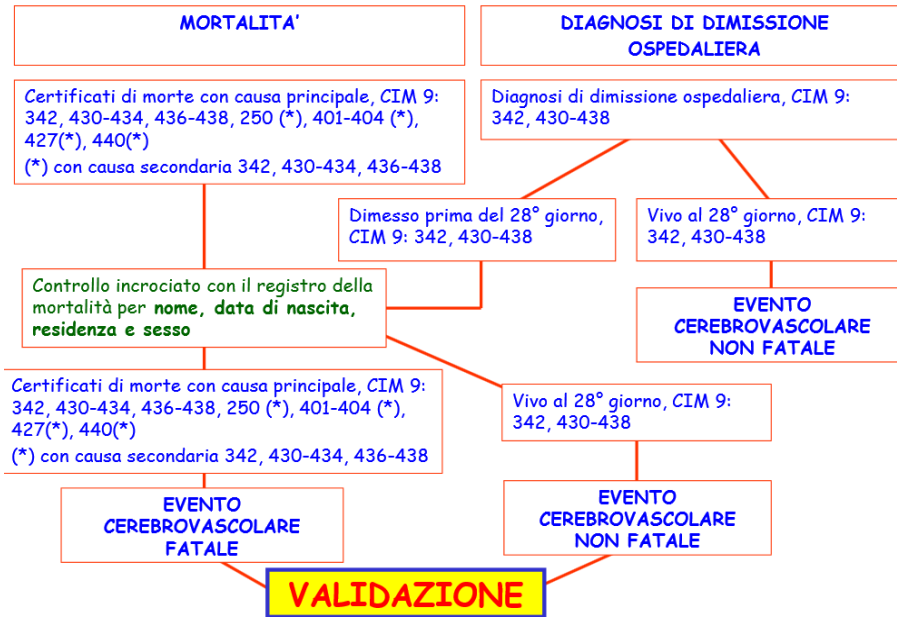
L'accertamento dello stato vitale è stato effettuato all'ufficio anagrafe della città di residenza del soggetto. In caso di trasferimento, è stato contattato il nuovo comune di residenza.

Per tutti i soggetti morti è stata successivamente richiesta una copia del certificato ISTAT di morte all'azienda sanitaria territoriale di competenza. Le cause di morte sono state classificate e codificate secondo la decima revisione della Classificazione Internazionale delle Malattie (identificando le cause cardiovascolari di morte con i codici ICD-IX da 390 a 459).

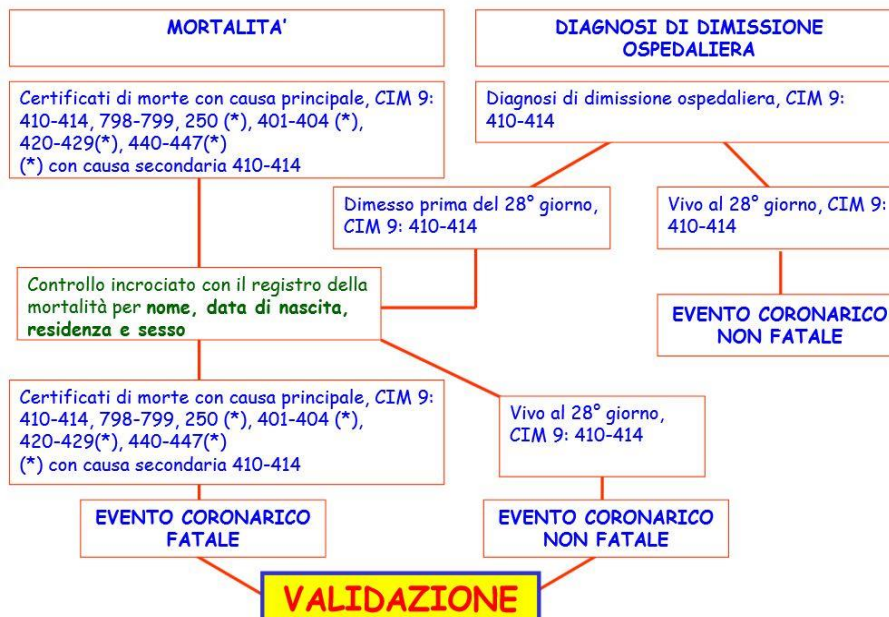
Sono stati inoltre raccolti gli eventi cardiovascolari intesi come evento coronarico (EC), accidente cerebrovascolare (ACV) e scompenso cardiaco (SCC). La regione Lombardia ha fornito gli estremi dei ricoveri ospedalieri con diagnosi di evento cardiovascolare nel DRG e tramite il codice fiscale sono stati individuati i pazienti appartenenti allo studio PAMELA.

Di ciascuno è stata poi visionata la cartella clinica per la validazione dell'evento usando i criteri MONICA per EC e ACV, i criteri Framingham per SCC.

Flow-chart: raccolta degli eventi cerebrovascolari correnti



Flow-chart: raccolta degli eventi coronarici correnti



Criteria di Framingham per la diagnosi di Scompenso Cardiaco Congestizio

CRITERI MAGGIORI

- Dispnea parossistica notturna e ortopnea
- Distensione giugulare
- Rantoli
- Cardiomegalia
- Edema polmonare acuto
- Galoppo ventricolare (S3 +)
- Pressione venosa giugulare aumentata ($> 16 \text{ cmH}_2\text{O}$)
- Tempo di circolazione $> 25 \text{ sec}$
- Reflusso epatogiugulare

CRITERI MINORI

- Edemi declivi
- Tosse notturna
- Dispnea da sforzo
- Epatomegalia
- Effusione pleurica
- Capacità vitale ridotta di $1/3$ rispetto al massimo
- Tachicardia ($> 120 \text{ bpm}$)

CRITERIO MAGGIORE E/O MINORE

- Perdita di peso $> 4.5 \text{ kg}$ in 5 giorni in risposta al trattamento

ANALISI STATISTICA

Le differenti misurazioni di PP (office, 24h e home) sono state calcolate sulla singola rilevazione e poi ne è stata fatta la media per ogni tipologia di misurazione

In particolare

- Office PP è la media di 3 Pulse pressure office
- Home PP è la media di 2 Pulse pressure home
- 24h PP è la media delle Pulse pressure di ogni singola misurazione delle 24 h
- Daytime PP è la media delle PP di ogni singola misurazione tra le ore 7.00 alle ore 22.59) e Nighttime PP è la media delle PP di ogni singola misurazione tra le ore 23.00 alle ore 6.59.

Le pressioni medie sono state calcolate come pressione arteriosa diastolica +1/3 della PP.

Le variabili quantitative continue misurate sono state espresse come media (DS), mentre le categoriche come numerosità (percentuale).

Il T-test e il test sulle proporzioni (Chi-square o test esatto di Fisher) sono stati utilizzati per valutare il confronto rispettivamente delle variabili espresse come media e come percentuale dei soggetti che hanno avuto un evento (decesso o evento CV oppure nuova insorgenza di malattia) rispetto a coloro che non l'hanno avuto.

Il modello di regressione Cox (19) a rischi proporzionali (non corretto, corretto per età, sesso e corrispondente PA media e inoltre aggiuntivamente corretto per colesterolo, glicemia, BMI, pregresso evento CV, fumo e terapia antipertensiva) è stato utilizzato per calcolare gli Hazard Ratio per la mortalità totale e per gli eventi cardiovascolari all'aumentare di 1 SD di PP.

L'analisi è stata anche eseguita separatamente per il sesso maschile e femminile. Per l'analisi riguardante l'insorgenza di nuovi casi di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) e di ipertensione (office, home e 24h), sono stati selezionati

solamente i soggetti che alla baseline non presentavano la patologia in esame, mentre la presentavano nella valutazione eseguita a 10 anni di distanza. In particolare per ciascuna analisi sono stati di volta in volta esclusi i soggetti che presentavano le seguenti caratteristiche:

- nuova LVH: LVMI BSA > 95 (F)/115 (M);
- nuova ipertensione Office: Office \geq 140/90 o farmaco antiipertensivo;
- nuova ipertensione Home: Home \geq 135/85 o farmaco antiipertensivo;
- nuova ipertensione 24h: 24h \geq 130/80 o farmaco antiipertensivo.

I nuovi casi di LVH sono stati identificati in quei soggetti che alla seconda visita presentavano ipertrofia ventricolare. I nuovi casi di ipertensione, invece erano quei soggetti che alla seconda visita avevano la pressione arteriosa sopra i cut-off sopra citati o avevano iniziato ad assumere un farmaco antiipertensivo: costoro sono stati considerati nel numero dei nuovi ipertesi office, home e 24h.

Per valutare l'associazione tra le PP e le l'insorgenza delle nuove patologie, è stato utilizzato il modello di regressione logistico. Anche in questo caso gli Odds Ratio (OR) indicati sono relativi all'aumento di 1SD.

I modelli sono stati costruiti inizialmente senza nessuna correzione e successivamente corretti per i possibili confondenti. Per la nuova insorgenza di LVH sono stati aggiustati per la relativa PA media, il sesso, l'età, la LVMI_{BSA} e l'assunzione di farmaci antiipertensivi. Per la nuova ipertensione, invece, sono stati corretti per la relativa pressione media, il sesso e l'età.

Tutte le analisi sono state eseguite con SAS 9.4 ed un p-value minore di 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Caratteristiche della popolazione

Le caratteristiche della popolazione in esame sono riportate nella tabella 1. La media dell'età della coorte era 50.9 (13.7) ed il 50,5% erano uomini. Il campione non selezionato si presentava rappresentativo della popolazione generale del Nord d'Italia caratterizzata da basso rischio cardiovascolare. La percentuale di fumatori era del 27,5% ed il 4,2% della popolazione presentava un pregresso evento cardiovascolare.

Il 19.5% del campione assumeva terapia antipertensiva. Il BMI medio era 25.6. Considerando gli eventi cardiovascolari e la mortalità totale durante i 12 anni di follow-up il tasso di incidenza per gli eventi CV è risultato pari al $7.28 \cdot 1000$ anni/persona mentre quello relativo alla mortalità totale pari al $9.08 \cdot 1000$ a-p. La tabella 2 mostra anche i tassi di incidenza per gli eventi CV e la mortalità totale distinti per sesso femminile e maschile.

Eventi cardiovascolari e mortalità

Nella tabella 3 sono declinate le tipologie di eventi durante i 12 anni di follow-up suddivisi per accidenti cerebro vascolari (ACV), eventi coronarici (EC), scompenso cardiaco (SCC) e altra causa di morte cardiovascolare. Si nota una maggiore presenza di accidenti cerebrovascolari ed eventi coronarici.

Nella tabella 4 e nella tabella 5 sono rappresentate le variabili rilevanti e il loro confronto rispettivamente tra coloro che hanno avuto un evento cardiovascolare (mortale o non) e coloro che non l'hanno avuto e fra coloro che sono morti e i sopravvissuti: sia i soggetti con evento cardiovascolare che i soggetti deceduti durante il follow up presentano una età media maggiore, una maggiore percentuale di sesso maschile, un maggiore percentuale di trattamento

antiipertensivo, valori pressori e variabili metaboliche più elevati rispetto a coloro che non avevano avuto eventi o erano sopravvissuti.

Nella tabella 6 sono rappresentati gli HR per evento cardiovascolare e mortalità totale dell'incremento di una SD di Office, Home, 24h, Daytime e Nighttime PP, rispettivamente nell'analisi senza aggiustamenti, aggiustati per età, sesso e corrispondente pressione media, e ulteriormente aggiustati per colesterolo totale, glicemia, BMI, pregresso evento cardiovascolare, uso di farmaci antiipertensivi e fumo.

L'analisi non corretta mostra che tutte le misurazioni di PP sono significativamente associate all'incidenza di eventi cardiovascolari e alla mortalità. Dopo aggiustamento dei dati parziale per età, sesso e pressione corrispondente media solo office PP 24h, daytime e nighttime PP risultano associati all'incidenza di eventi cardiovascolari ma non alla mortalità. Se consideriamo l'aggiustamento più esteso viene persa la significatività della nighttime PP sulla predizione degli eventi cardiovascolari, mentre si confermano quelle della Office, 24h e daytime PP.

L'analisi effettuata separatamente nelle donne e negli uomini (rispettivamente tabelle 7 e 8) mostra una conferma di significatività per gli eventi cardiovascolari nel gruppo degli uomini mentre le diverse misurazioni di PP nelle donne non risultano predittive.

Nuovi casi di ipertrofia ventricolare sinistra

La tabella 9 mostra le variabili rilevanti nei 254 (26.2%) soggetti che hanno sviluppato ipertrofia ventricolare sinistra rispetto ai 717 (73.8%) che non l'hanno sviluppata, e il loro confronto. Il gruppo di soggetti che ha sviluppato ipertrofia ventricolare sinistra era composto da una percentuale inferiore di uomini, un'età media maggiore, una maggior percentuale di soggetti con terapia antiipertensiva rispetto al gruppo che non ha sviluppato ipertrofia ventricolare.

La tabella 13 mostra l'associazione tra nuovi casi di ipertrofia ventricolare sinistra e l'aumento del rischio di sviluppare ipertrofia all'aumentare di 1SD della Pulse pressure. In seguito a correzione per la corrispondente PAM, sesso, età, LVMI e farmaci antipertensivi non si rileva alcuna significatività statistica considerando sia Office, Home, 24 h PP.

Nuovi casi di ipertensione arteriosa

Le tabelle 10-11-12 mostrano le variabili rilevate rispettivamente nel gruppo di soggetti che hanno sviluppato ipertensione office, home e 24 ore rispetto a coloro che non hanno sviluppato ipertensione.

La tabella 14 mostra l'associazione tra nuovi casi di ipertensione arteriosa intesa sia Office, Home o 24 ore e pulse pressure e l'aumento del rischio all'aumentare di 1SD della Pulse pressure. Si osserva significatività statistica ai limiti della significatività (0,0405) solo per la Home PP.

DISCUSSIONE

Il nostro studio fornisce un'analisi epidemiologica della variabile "pressione pulsatoria" in un ampio campione non selezionato della popolazione generale del Nord d'Italia caratterizzata da basso rischio cardiovascolare.

Gli elementi di interesse del presente studio risiedono principalmente nella accurata caratterizzazione in termine di quantificazione dei fattori rilevanti nella determinazione del rischio cardiovascolare, che permette un'adeguata stima dell'impatto indipendente operato dalla pressione pulsatoria sull'incidenza di eventi cardiovascolari. Un altro elemento peculiare del nostro studio è il fatto che le misure di pressione arteriosa non sono state eseguite solamente secondo la metodica tradizionale (Office) ma sono anche state utilizzate le sue misure complementari, ossia la pressione arteriosa domiciliare ed ambulatoria (20-21).

Inoltre il valore prognostico della pressione pulsatoria viene studiato avvalendosi di una raccolta di eventi durante un follow-up di lunga durata, senza paragoni rispetto ad analoghi studi.

La potenzialità dello studio è legata al fatto che sono stati studiati soggetti a basso rischio senza malattia aterotrombotica, pertanto le nostre considerazioni possono essere generalizzabili a coorte sane.

Analizzando i risultati possiamo affermare che l'incremento di PP conferisce un rischio maggiore per eventi avversi cardiovascolari anche dopo aver controllato diversi potenziali fattori di rischio confondenti tra cui la PA media. La significatività statistica si mantiene per i dati di PP derivati dalla misurazione tradizionale della pressione arteriosa e da quelli ottenuti mediante la registrazione delle 24 ore mentre non viene riscontrata nelle misurazioni domiciliari. Una possibile spiegazione di ciò potrebbe essere il fatto che la pressione arteriosa Home è ricavata dalla media di sole due misurazioni. Alcuni studi (18-19) hanno infatti mostrato che la predittività della PA Home aumenta all'aumentare del numero di misurazioni di cui essa è media.

Tuttavia questo limite costituisce nello stesso tempo una maggiore garanzia di attendibilità del dato in quanto l'incremento del numero di misurazioni di pressione arteriosa domiciliare avrebbe inevitabilmente ridotto la compliance. Inoltre l'estensione di un maggior numero di misurazioni di pressione arteriosa domiciliare su un arco di tempo maggiore (es più giorni) avrebbe inficiato lo schema originario dello studio, disegnato con l'importante intento di ottenere tutte le informazioni nello stesso istante temporale.

Nessun dato di PP risulta invece predittore della mortalità totale. In tale contesto occorre considerare che gli eventi mortali possono essere ricondotti a setting clinici diversi dalla malattia cardiovascolare, sui quali i fattori di rischio cardiovascolare, quali la pressione arteriosa, esercitano un minore impatto.

Un ulteriore dato fornito dal nostro studio è stata l'analisi separata per uomini e donne che ha permesso di dimostrare che la PP è predittiva di eventi cardiovascolari nel sesso maschile. Questo può essere in parte dovuto al fatto che la numerosità degli eventi nelle donne fosse particolarmente bassa (44 eventi CV nelle donne, 126 eventi CV negli uomini) e tuttavia indica che la misurazione di questo parametro è particolarmente significativa nel sesso maschile.

Relativamente agli endpoint intermedi di associazione tra nuovi casi di ipertrofia ventricolare sinistra e nuovi casi di ipertensione i risultati di significatività sono più limitati. Da segnalare unico dato marginalmente significativo è la predizione della Home PP sull'insorgenza di nuova ipertensione.

Occorre considerare che la PA domiciliare, pur misurata due volte/die, con i limiti detti prima, tuttavia è la misurazione che tra le altre si correla in modo marginalmente significativo ai nuovi casi di ipertensione. Qualora questo dato si confermasse con altri studi i valori di PP Home risulterebbero clinicamente importanti nel soggetto normoteso nella predizione di sviluppo di ipertensione arteriosa.

Un possibile limite dello studio è legato al fatto che i valori pressori sono ottenuti da semplici misurazioni brachiali di pressione arteriosa e pertanto misurazioni periferiche.

Il PP centrale potrebbe fornire informazioni fisiologicamente più rilevanti rispetto alle misurazioni periferiche, in quanto le misurazioni prossimali catturano gli effetti percepiti dal cuore e dalle arterie coronarie e carotide. Tuttavia, ottenere questi dati richiede metodologie difficilmente utilizzabili nella pratica clinica di routine. Inoltre, una recente meta-analisi ha mostrato che il PP centrale non offre un significativo aumento della capacità predittiva sul PP periferico (15).

In conclusione la pressione differenziale amplia le caratteristiche del valore clinico della misurazione della pressione arteriosa.

TABELLE

Tabella 1 – descrittiva di tutto il campione

	Tutto il campione
N	2045
Età	50.9 (13.7)
Uomini	1032 (50.5%)
BMI	25.6 (4.3)
Colesterolo totale	224 (42.8)
Glicemia	90.7 (20.7)
PA Sistolica Office	132.9 (21.4)
PA Diastolica Office	83.9 (10.6)
PA Media Office	100.2 (13.3)
Pulse P Office	48.8 (14.9)
PA Sistolica Home	124.6 (19.3)
PA Diastolica Home	76.5 (10.6)
PA Media Home	92.6 (12.4)
Pulse P Home	48.2 (14.5)
PA Sistolica 24h	120.3 (12)
PA Diastolica 24h	74.4 (7.6)
PA Media 24h	89.7 (8.6)
Pulse P 24h	45.9 (7.6)
PA Sistolica Giorno	125.3 (12.4)
PA Diastolica Giorno	79.1 (8)
PA Media Giorno	94.5 (9)
Pulse P Giorno	46.2 (7.8)
PA Sistolica Notte	110.3 (13)
PA Diastolica Notte	65 (8.3)
PA Media Notte	80.1 (9.3)
Pulse P Notte	45.2 (7.9)
Farmaci Antiipertensivi	398 (19.5%)
Fumo	563 (27.5%)
Progresso evento CV	86 (4.2%)
Eventi CV (2004)	178 (7.04*1000 a-p)
Mortalità totale (2004)	231 (9.14*1000 a-p)

media (DS) o N (%) o N (tasso * 1000 a-p)

Tabella 2 - tassi di incidenza per eventi cardiovascolari e mortalità totale (12 anni di follow-up)

	N. eventi	Tassi (x1000 persone/anno)
TUTTI		
Evento CV	170	7.284894548
Mortalità	212	9.084692025
Donne		
Evento CV	44	3.732925888
Mortalità	68	5.769067282
Uomini		
Evento CV	126	10.91007494
Mortalità	144	12.46865708

Tab 3 - Descrittiva degli eventi

tipoEv	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
ACV	64	35.96	64	35.96
EC	67	37.64	131	73.60
SCOMP	35	19.66	166	93.26
Altra causa morte cardiovascolare	12	6.74	178	100.00

Tab 4 - Descrittiva per confronto tra coloro che hanno avuto un evento CV (mortale o non) e coloro che non l'hanno avuto.

	Non evento CV	Evento CV	p-value
N	1875	170	
Età	49.8 (13.5)	63.4 (8.7)	<.0001
Uomini	906 (48.3%)	126 (74.1%)	<.0001
BMI	25.4 (4.2)	27.3 (4.2)	<.0001
Colesterolo totale	223.1 (42.6)	234.8 (43.4)	0.0006
Glicemia	89.5 (18.5)	103.7 (34.7)	<.0001
PA Sistolica Office	131.2 (20.5)	151.1 (22.1)	<.0001
PA Diastolica Office	83.4 (10.6)	88.5 (10.2)	<.0001
PA Media Office	99.4 (13)	109.4 (12.4)	<.0001
Pulse P Office	47.6 (14)	62.2 (18.3)	<.0001
PA Sistolica Home	123.1 (18.5)	141.6 (20.2)	<.0001
PA Diastolica Home	76 (10.4)	82.1 (11.2)	<.0001
PA Media Home	91.7 (12.1)	101.9 (12.3)	<.0001
Pulse P Home	47.1 (13.7)	59.6 (17.3)	<.0001
PA Sistolica 24h	119.4 (11.3)	130 (14.5)	<.0001
PA Diastolica 24h	74.1 (7.4)	77.6 (8.5)	<.0001
PA Media 24h	89.2 (8.3)	95.1 (9.7)	<.0001
Pulse P 24h	45.3 (6.9)	52.4 (10.4)	<.0001
PA Sistolica Giorno	124.4 (11.8)	134.6 (15.2)	<.0001
PA Diastolica Giorno	78.9 (7.9)	81.7 (8.9)	0.0001
PA Media Giorno	94.1 (8.7)	99.3 (10.2)	<.0001
Pulse P Giorno	45.6 (7.2)	52.9 (10.9)	<.0001
PA Sistolica Notte	109.3 (12.3)	120.8 (15.5)	<.0001
PA Diastolica Notte	64.6 (8.1)	69.4 (9.1)	<.0001
PA Media Notte	79.5 (9)	86.6 (10.5)	<.0001
Pulse P Notte	44.7 (7.3)	51.4 (10.4)	<.0001
Farmaci Antiipertensivi	318 (17%)	80 (47.1%)	<.0001
Fumo	506 (27%)	57 (33.5%)	0.0674
Pregresso evento CV	49 (2.6%)	37 (21.8%)	<.0001

media (DS) o N(%)

Tabella 5 - Descrittiva per confronto tra coloro che sono sopravvissuti e i deceduti.

	Vivo	Deceduto	p-value
N	1833	212	
Età	49.5 (13.4)	63.4 (9)	<.0001
Uomini	888 (48.4%)	144 (67.9%)	<.0001
BMI	25.4 (4.2)	26.8 (4.4)	<.0001
Colesterolo totale	223.2 (42.8)	231.3 (42.3)	0.0092
Glicemia	89.6 (18.7)	99.8 (31.7)	<.0001
PA Sistolica Office	131.2 (20.6)	148 (21.8)	<.0001
PA Diastolica Office	83.4 (10.6)	87.5 (10.5)	<.0001
PA Media Office	99.3 (13)	107.7 (12.8)	<.0001
Pulse P Office	47.5 (14)	60.2 (17.3)	<.0001
PA Sistolica Home	123.1 (18.5)	139.6 (20.1)	<.0001
PA Diastolica Home	76 (10.5)	81.7 (10.7)	<.0001
PA Media Home	91.7 (12.1)	101 (12.4)	<.0001
Pulse P Home	47.1 (13.9)	58 (16.1)	<.0001
PA Sistolica 24h	119.6 (11.6)	126.4 (13.3)	<.0001
PA Diastolica 24h	74.2 (7.5)	76.3 (7.9)	0.0001
PA Media 24h	89.3 (8.4)	93 (9)	<.0001
Pulse P 24h	45.4 (7.1)	50.1 (9.6)	<.0001
PA Sistolica Giorno	124.6 (12.1)	131 (13.7)	<.0001
PA Diastolica Giorno	78.9 (8)	80.5 (8.2)	0.0059
PA Media Giorno	94.2 (8.9)	97.4 (9.3)	<.0001
Pulse P Giorno	45.7 (7.4)	50.5 (9.8)	<.0001
PA Sistolica Notte	109.4 (12.3)	117.5 (15.7)	<.0001
PA Diastolica Notte	64.7 (8.1)	67.9 (9)	<.0001
PA Media Notte	79.6 (9.1)	84.4 (10.5)	<.0001
Pulse P Notte	44.7 (7.4)	49.4 (10.1)	<.0001
Farmaci Antiipertensivi	310 (17%)	88 (41.5%)	<.0001
Fumo	500 (27.3%)	63 (29.7%)	0.4516
Pregresso evento CV	51 (2.8%)	35 (16.5%)	<.0001

media (DS) o N(%)

Tab 6- HR di Mortalità o evento CV per l'aumento di 1 SD di Pulse Pressure

1SD	HR	Eventi CV			HR	Mortalità totale		
		IC95%	p-value	IC95%		p-value		
<i>Non corretti</i>								
Office PP	1.975	1.78	2.193	<.0001	1.801	1.635	1.984	<.0001
Home PP	1.782	1.607	1.976	<.0001	1.671	1.508	1.851	<.0001
24h PP	1.919	1.733	2.125	<.0001	1.577	1.426	1.744	<.0001
Daytime PP	1.875	1.699	2.069	<.0001	1.549	1.403	1.711	<.0001
Nighttime PP	1.855	1.665	2.068	<.0001	1.561	1.407	1.731	<.0001
<i>Corretti per la relativa PA media, sesso ed età</i>								
Office PP	1.314	1.095	1.576	0.0034	1.184	0.999	1.402	0.0508
Home PP	1.121	0.955	1.316	0.1608	1.053	0.904	1.226	0.5056
24h PP	1.298	1.123	1.5	0.0004	1.086	0.942	1.252	0.2532
Daytime PP	1.306	1.136	1.501	0.0002	1.085	0.944	1.247	0.2533
Nighttime PP	1.255	1.075	1.465	0.0041	1.073	0.927	1.242	0.345
<i>Corretti per la relativa PA media, sesso, età, colesterolo, glicemia, BMI, pregresso evento cv, farmaci antipertensivi e fumo</i>								
Office PP	1.241	1.034	1.489	0.0205	1.115	0.938	1.324	0.217
Home PP	1.131	0.962	1.329	0.135	1.047	0.897	1.223	0.5575
24h PP	1.171	1.005	1.364	0.0426	1.011	0.873	1.171	0.8869
Daytime PP	1.196	1.031	1.388	0.0180	1.012	0.875	1.169	0.8761
Nighttime PP	1.116	0.952	1.309	0.1767	1.005	0.865	1.168	0.9447

Tab 7- HR di Mortalità o evento CV per l'aumento di 1 SD di Pulse Pressure nelle donne

Donne 1SD	HR	Eventi CV			HR	Mortalità totale		
		IC95%	p-value	IC95%		p-value		
<i>Non corretti</i>								
Office PP	2.097	1.725	2.55	<.0001	1.922	1.634	2.261	<.0001
Home PP	1.847	1.473	2.317	<.0001	1.652	1.353	2.016	<.0001
24h PP	1.937	1.591	2.359	<.0001	1.725	1.469	2.025	<.0001
Daytime PP	1.973	1.611	2.416	<.0001	1.703	1.44	2.015	<.0001
Nighttime PP	1.801	1.477	2.197	<.0001	1.713	1.464	2.004	<.0001
<i>Corretti per la relativa PA media ed età</i>								
Office PP	1.133	0.789	1.628	0.4979	1.244	0.924	1.676	0.1506
Home PP	1.107	0.788	1.555	0.5586	1.032	0.776	1.371	0.8297
24h PP	1.102	0.809	1.501	0.5386	1.145	0.892	1.469	0.2889
Daytime PP	1.181	0.871	1.6	0.2842	1.143	0.895	1.461	0.2847
Nighttime PP	0.996	0.735	1.348	0.9775	1.118	0.874	1.431	0.3739
<i>Corretti per la relativa PA media, età, colesterolo, glicemia, BMI, pregresso evento cv, farmaci antipertensivi e fumo</i>								
Office PP	0.978	0.673	1.42	0.9056	1.186	0.872	1.615	0.2773
Home PP	0.924	0.65	1.313	0.6589	0.949	0.701	1.285	0.7364
24h PP	0.915	0.656	1.275	0.5984	1.121	0.866	1.451	0.3864
Daytime PP	0.961	0.693	1.334	0.8139	1.106	0.857	1.429	0.4390
Nighttime PP	0.903	0.662	1.231	0.5192	1.133	0.881	1.457	0.3311

Tab 8 - HR di Mortalità o evento CV per l'aumento di 1 SD di Pulse Pressure negli uomini

Uomini 1SD	Eventi CV			Mortalità totale				
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value		
				<i>Non corretti</i>				
Office PP	1.947	1.72	2.204	<.0001	1.75	1.549	1.978	<.0001
Home PP	1.649	1.465	1.855	<.0001	1.579	1.398	1.782	<.0001
24h PP	1.871	1.662	2.107	<.0001	1.464	1.284	1.67	<.0001
Daytime PP	1.775	1.588	1.983	<.0001	1.43	1.26	1.623	<.0001
Nighttime PP	1.967	1.71	2.263	<.0001	1.469	1.273	1.695	<.0001
				<i>Corretti per la relativa PA media ed età</i>				
Office PP	1.366	1.11	1.679	0.0031	1.153	0.941	1.413	0.1685
Home PP	1.117	0.938	1.331	0.2148	1.06	0.891	1.261	0.5088
24h PP	1.349	1.152	1.581	0.0002	1.056	0.889	1.254	0.5347
Daytime PP	1.338	1.147	1.561	0.0002	1.056	0.893	1.25	0.5234
Nighttime PP	1.355	1.137	1.615	0.0007	1.039	0.869	1.244	0.6728
				<i>Corretti per la relativa PA media, età, colesterolo, glicemia, BMI, pregresso evento cv, farmaci antipertensivi/e fumo</i>				
Office PP	1.321	1.074	1.623	0.0083	1.098	0.894	1.348	0.3711
Home PP	1.152	0.969	1.370	0.1081	1.085	0.911	1.292	0.3596
24h PP	1.271	1.075	1.503	0.0050	0.981	0.82	1.173	0.8318
Daytime PP	1.287	1.092	1.518	0.0026	0.99	0.83	1.181	0.909
Nighttime PP	1.231	1.029	1.473	0.0233	0.956	0.795	1.15	0.6332

Tabella 9 - Descrittiva per confronto tra coloro che non hanno sviluppato ipertrofia ventricolare sinistra e coloro che hanno sviluppato ipertrofia ventricolare sinistra

	No nuova LVH (95/115)	Nuova LVH (95/115)	p-value
N	717	254	
Età	44 (12.3)	54.2 (11.6)	<.0001
Uomini	376 (52.4%)	126 (49.6%)	0.4373
BMI	24.2 (3.5)	26.6 (3.9)	<.0001
Colesterolo totale	214.5 (40)	230.6 (45.1)	<.0001
Glicemia	87.5 (17.7)	93.1 (22.7)	0.0005
PA Sistolica Office	123.5 (16)	135.7 (19.1)	<.0001
PA Diastolica Office	80.3 (9.5)	86.2 (9.1)	<.0001
PA Media Office	94.7 (10.9)	102.7 (11.5)	<.0001
Pulse P Office	43.1 (10.6)	49.6 (14)	<.0001
PA Sistolica Home	117.2 (15.7)	125.7 (15.6)	<.0001
PA Diastolica Home	73.1 (9.3)	78.3 (10.4)	<.0001
PA Media Home	87.8 (10.5)	94.1 (10.6)	<.0001
Pulse P Home	44 (11.4)	47.6 (14.5)	0.0019
PA Sistolica 24h	116.4 (9.4)	120.7 (10.4)	<.0001
PA Diastolica 24h	72.8 (6.4)	75 (6.9)	<.0001
PA Media 24h	87.3 (7.1)	90.3 (7.5)	<.0001
Pulse P 24h	43.6 (5.8)	45.7 (7.2)	<.0001
PA Sistolica Giorno	121.4 (10)	125.9 (10.9)	<.0001
PA Diastolica Giorno	77.5 (7)	79.9 (7.6)	<.0001
PA Media Giorno	92.1 (7.6)	95.3 (8.1)	<.0001
Pulse P Giorno	43.9 (6.1)	46 (7.4)	<.0001
PA Sistolica Notte	106.3 (10.1)	110.5 (11.7)	<.0001
PA Diastolica Notte	63.2 (6.9)	65.5 (7.3)	<.0001
PA Media Notte	77.6 (7.6)	80.5 (8.3)	<.0001
Pulse P Notte	43.1 (6.1)	45 (7.7)	0.0005
LVMI	76.8 (13.8)	87.9 (13.4)	<.0001
Farmaci Antiipertensivi	52 (7.3%)	55 (21.7%)	<.0001
Fumo	195 (27.2%)	63 (24.8%)	0.458

media (DS) o N(%)

Tabella 10 – Descrittiva per confronto tra normotesi e coloro che hanno sviluppato nuova ipertensione (Office)

	No nuova ipertensione Office	Nuova ipertensione Office	p-value
N	498	341	
Età	40.2 (10.3)	48.8 (11.6)	<.0001
Uomini	219 (44%)	181 (53.1%)	0.0095
BMI	23.4 (3.2)	25.4 (3.8)	<.0001
Colesterolo totale	209.2 (40.9)	222.1 (41.7)	<.0001
Glicemia	84.1 (10)	89.5 (21.2)	<.0001
PA Sistolica Office	114.6 (9.6)	123.6 (8.4)	<.0001
PA Diastolica Office	75.3 (6.7)	80.7 (5.5)	<.0001
PA Media Office	88.4 (6.9)	95 (5.6)	<.0001
Pulse P Office	39.2 (7.3)	42.7 (7)	<.0001
PA Sistolica Home	111.1 (12.3)	118.8 (13.2)	<.0001
PA Diastolica Home	69.8 (8.6)	74.7 (8.7)	<.0001
PA Media Home	83.6 (8.8)	89.4 (9.2)	<.0001
Pulse P Home	41.1 (9.8)	44.1 (10.1)	<.0001
PA Sistolica 24h	113 (7.8)	117.3 (7.9)	<.0001
PA Diastolica 24h	70.4 (5.5)	73.8 (5.7)	<.0001
PA Media 24h	84.6 (5.9)	88.3 (6.1)	0.008
Pulse P 24h	42.6 (5)	43.5 (5.3)	<.0001
LVMI	76.8 (15.3)	83.1 (18)	<.0001
Fumo	160 (32.1%)	93 (27.3%)	0.1322

media (DS) o N(%)

Tabella 11 - Descrittiva per confronto tra normotesi e coloro che hanno sviluppato nuova ipertensione (Home)

	No nuova ipertensione Home	Nuova ipertensione Home	p-value
N	568	259	
Età	41.5 (10.6)	49.5 (10.8)	<.0001
Uomini	253 (44.5%)	142 (54.8%)	0.006
BMI	23.7 (3.5)	25.9 (4)	<.0001
Colesterolo totale	210.8 (41.9)	229.7 (41.7)	<.0001
Glicemia	84.9 (10.5)	91.2 (20.2)	<.0001
PA Sistolica Office	117.5 (11.5)	131.5 (12.9)	<.0001
PA Diastolica Office	77.5 (7.8)	85.5 (7.8)	<.0001
PA Media Office	90.8 (8.3)	100.8 (8.5)	<.0001
Pulse P Office	40 (7.9)	45.6 (9.9)	<.0001
PA Sistolica Home	110.5 (10.6)	120.1 (8.5)	<.0001
PA Diastolica Home	69.5 (7.2)	75.3 (5.9)	<.0001
PA Media Home	83.2 (7.6)	90.2 (5.6)	<.0001
Pulse P Home	41 (8)	44.7 (8.3)	<.0001
PA Sistolica 24h	113.2 (7.3)	119.8 (7.8)	<.0001
PA Diastolica 24h	70.7 (5.3)	75.4 (5.9)	<.0001
PA Media 24h	84.9 (5.6)	90.2 (6.1)	<.0001
Pulse P 24h	42.5 (4.5)	44.4 (5.5)	<.0001
LVMI	77.6 (15.3)	86.1 (18.4)	<.0001
Fumo	149 (26.2%)	69 (26.6%)	0.9016

media (DS) o N(%)

Tabella 12 – Descrittiva per confronto tra normotesi e coloro che hanno sviluppato nuova ipertensione (24 ore)

	No nuova ipertensione 24h	Nuova ipertensione 24h	p-value
N	600	341	
Età	42.9 (11.7)	48.9 (11.8)	<.0001
Uomini	245 (40.8%)	191 (56%)	<.0001
BMI	23.8 (3.5)	25.6 (3.8)	<.0001
Colesterolo totale	212.9 (41.9)	225 (42.1)	0.0002
Glicemia	84.7 (10.2)	91.3 (22.8)	<.0001
PA Sistolica Office	118.1 (12.4)	129.1 (14.2)	<.0001
PA Diastolica Office	77.3 (7.9)	83.5 (7.6)	<.0001
PA Media Office	90.9 (8.6)	98.7 (8.8)	<.0001
Pulse P Office	40.7 (8.6)	45.6 (11.1)	<.0001
PA Sistolica Home	111.7 (12.9)	121.8 (12.1)	<.0001
PA Diastolica Home	70 (8.9)	75.6 (7.5)	<.0001
PA Media Home	83.9 (9.2)	91 (7.9)	<.0001
Pulse P Home	41.4 (10.5)	46.1 (10.6)	<.0001
PA Sistolica 24h	112.6 (6.8)	117.5 (6.3)	<.0001
PA Diastolica 24h	70 (4.6)	73.4 (4.4)	<.0001
PA Media 24h	84.2 (4.9)	88.1 (4.5)	<.0001
Pulse P 24h	42.5 (4.9)	44.1 (5.2)	<.0001
LVMI	78 (16.6)	84.2 (16.7)	<.0001
Fumo	161 (26.8%)	90 (26.4%)	0.8833

media (DS) o N(%)

Tabella 13 - Aumento del rischio di sviluppare ipertrofia ventricolare sinistra all'aumentare di 1SD della Pulse pressure

New LVH				
1SD	OR	IC95%		p-value
<i>Non corretti</i>				
Office PP	1.691	1.46	1.957	<.0001
Home PP	1.323	1.147	1.526	0.0001
24h PP	1.377	1.193	1.589	<.0001
Daytime PP	1.376	1.193	1.587	<.0001
Nighttime PP	1.324	1.148	1.527	0.0001
<i>Corretti per la relativa PA media, sesso, età, LVMI e farmaci antiipertensivi</i>				
Office PP	0.936	0.757	1.157	0.5426
Home PP	0.849	0.7	1.029	0.0958
24h PP	1.027	0.854	1.235	0.7806
Daytime PP	1.004	0.838	1.202	0.9672
Nighttime PP	1.086	0.899	1.311	0.3933

Tabella 14 – Aumento del rischio di sviluppare nuova ipertensione all'aumentare di 1SD della Pulse pressure

new ipertensione Office o Home o 24h*				
1SD	OR	IC95%		p-value
<i>Non corretti</i>				
Office PP	1.641	1.415	1.903	<.0001
Home PP	1.586	1.357	1.853	<.0001
24h PP	1.369	1.196	1.568	<.0001
<i>Corretti per la relativa PA media, sesso ed età</i>				
Office PP	1.082	0.908	1.289	0.3800
Home PP	1.214	1.008	1.462	0.0405
24h PP	1.062	0.909	1.24	0.4484

BIBLIOGRAFIA

1. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. Proc R Soc Lond (Biol) 1922; 93: 298-306
2. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
3. Dzau VJ, Gibbons GH. Cell biology of vascular hypertrophy in systemic hypertension. Am J Cardiol. 1988 Oct 5;62(11):30G-35G. Review.
4. Langille BL. Arterial remodeling: relation to hemodynamics. Can J Physiol Pharmacol. 1996 Jul;74(7):834-417
5. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005
6. Paolo Salvi. Onde di polso: Come l'emodinamica vascolare determina la pressione arteriosa. Springer-Verlag Italia 2012: 5-7
7. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factors? Am J Epidemiol 1994;140:669-82.
8. Dart, A. M. and Kingwell, B. A. (2001) Pulse pressure: a review of mechanisms and clinical relevance. J. Am. Coll. Cardiol. 37, 975–984
9. Paolo Verdecchia, Pressione arteriosa sistolica, diastolica e differenziale: implicazioni prognostiche. Ital Heart J Suppl 2001; 2 (4): 369-374
10. Michael Domanski, James Norman, Michael Wolz, Gary Mitchell, Marc Pfeffer Cardiovascular Risk Assessment Using Pulse Pressure in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) Hypertension 2001;38:793-797
11. Senthil Selvaraj, Gabriel Steg, Yedid Elbez, Emmanuel Sorbets, Laurent J. Feldman, Kim A. Eagle, Magnus Ohman, Jacques Blacher, Deepak L. Bhatt, MPH, on behalf of the REACH Registry Investigators. Pulse Pressure and Risk for Cardiovascular Events

in Patients With Atherothrombosis. From the REACH Registry Journal of the American College of Cardiology vol. 67, NO. 4, 2016 392-403

12. Chae, C. U., Pfeffer, M. A., Glynn, R. J., Mitchell, G. F., Taylor, J. O. and Hennekens, C. H. (1999) Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. JAMA, J. Am. Med. Assoc. 281, 634–639
13. J. Alasdair Millara,b, Anthony F. Leverc and Valerie Burkea. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial Journal of Hypertension 1999, 17:1061-1072
14. I.J. Kullo, A.R. Malik Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. J Am Coll Cardiol, 49 (2007) 1413-1426
15. C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M.F. O'Rourke, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis Eur Heart J, 31 (2010), pp. 1865-1871
16. Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from PAMELA study. Hypertension 2002; 39:710-14
17. American society of echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms: recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. Am Soc of Echoc 1998; 2(5): 358-67
18. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977; 55: 613-661
19. Wiley Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). J Royal Stat Soc Ser B 1972; 34: 187-220
20. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. J Hypertens 1995;13:1377-90
21. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. Hypertension 2000;36(5):894-900