

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MILANO-BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato in Ipertensione e prevenzione del rischio cardiovascolare



**VARIAZIONI DI PULSE WAVE VELOCITY DURANTE
QUATTRO ANNI DI FOLLOW UP IN UNA COORTE DI
IPERTESI ESSENZIALI**

Relatore: Prof. Giuseppe MANCIA

Correlatore: Prof.ssa Cristina GIANNATTASIO

Tesi di dottorato di:
Francesca **CESANA**
Matricola 581890

Anno Accademico 2010-2011

ai miei bambini

INDICE

I. INTRODUZIONE.....	pag 5
1. FISILOGIA DEL SISTEMA ARTERIOSO.....	pag 6
1.1 Distensibilità delle arterie.....	pag 7
1.2 Modelli del sistema arterioso e fenomeno della riflessione.....	pag 8
1.3 Indicatori di funzione del sistema arterioso.....	pag 12
1.3.1 <i>Morfologia dell'onda sfigmica</i>	
1.3.2 <i>Velocità dell'onda di polso</i>	
2. PATOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIOSO.....	pag 16
2.1 Fattori meccanici: invecchiamento.....	pag 16
2.1.1 <i>Modificazioni strutturali</i>	
2.1.2 <i>Modificazioni funzionali</i>	
2.1.3 <i>Conseguenze sul cuore</i>	
2.1.4 <i>Conseguenze sul microcircolo</i>	
2.2 Alterazioni molecolari.....	pag 20
3. IPERTENSIONE E DISTENSIBILITA' ARTERIOSA.....	pag 22
3.1 Funzione vascolare nei differenti stadi dell'ipertensione.....	pag 22
3.1.1 <i>Ipertensione giovanile</i>	
3.1.2 <i>Ipertensione sisto-diastolica negli adulti</i>	
3.1.3 <i>Ipertensione sistolica nell'anziano</i>	
3.2 Alterazioni molecolari della parete delle arterie nell'ipertensione.....	pag 26
4. FATTORI IN GRADO DI MODIFICARE LA RIGIDITA' ARTERIOSA.	pag 28
4.1 Rigidità arteriosa ed ipertensione.....	pag 28
4.2 Rigidità arteriosa e diabete mellito.....	pag 30
4.3 Rigidità arteriosa e funzione endoteliale.....	pag 31
4.4 Rigidità arteriosa e PCR.....	pag 32
4.5 Rigidità arteriosa e sistema nervoso simpatico.....	pag 33
5. ARTERIAL STIFFNESS, ONDA DI RIFLESSIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE.....	pag 35
5.1 Distensibilità aortica: predittore indipendente di eventi cardiovascolari.....	pag 35
5.2 Prospettive: riduzione dell'arterial stiffness e del rischio cardiovascolare.....	pag 38
6. METODICHE DI MISURAZIONE DELLA RIGIDITA' ARTERIOSA..	pag 39
6.1 Indici di rigidità della parete arteriosa.....	pag 39
6.1.1 <i>Pulse Pressure</i>	
6.1.2 <i>Velocità dell'onda di polso (Pulse Wave Velocity – PWV)</i>	
6.1.3 <i>Indice di stiffness (β)</i>	

6.1.4 <i>Elastic Modulus (Peterson)</i>	
6.1.5 <i>Modulo elastico di Young's o modulo elastico incrementale</i>	
6.1.6 <i>Valutazione della funzione endoteliale</i>	
6.1.7 <i>Ambulatory Arterial Stiffness Index</i>	
6.2 Metodi e strumenti per determinare l'arterial stiffness.....	pag 46
6.2.1 <i>Misurazione regionale della arterial stiffness(PWV)</i>	
6.2.2 <i>Misurazione della stiffness locale</i>	
6.3 Determinazione non invasiva delle onde di riflessione.....	pag 53
6.3.1 <i>Analisi dell'onda di polso centrale</i>	
II. SCOPO.....	pag 56
III. MATERIALI E METODI.....	pag 57
1. POPOLAZIONE.....	pag 57
2. METODI.....	pag 58
2.1 Protocollo di studio T0.....	pag 58
2.2 Protocollo di studio T1.....	pag 61
3. ANALISI DEI DATI.....	pag 61
IV. RISULTATI.....	pag 62
1. ANALISI DESCRITTIVA DELLA POPOLAZIONE E VARIAZIONI NEL TEMPO.....	pag 62
1.1 Popolazione a T0.....	pag 62
1.2 Variazioni dei parametri nel tempo.....	pag 62
2. PREDITTORI DELLA VARIAZIONE DI PWV NELLA POPOLAZIONE IN STUDIO.....	pag 63
3. CONTROLLO PRESSORIO E VARIAZIONI DI PWV.....	pag 63
V. DISCUSSIONE.....	pag 66
VI. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.....	pag 69
VII. TABELLE.....	pag 70
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	pag 75

I. INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è una delle principali cause di malattia sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo, sia per l'ampia prevalenza della malattia che per gli effetti (1). E' stato calcolato infatti che nel 2000 il 26.4% della popolazione mondiale era affetto da ipertensione e la percentuale di soggetti ipertesi è destinata a crescere fino a 29.2% nel 2025 (2). Nella pratica clinica si ottengono due valori che sono ritenuti indicativi dell'omeostasi pressoria: la pressione di picco sistolica (PAS) e la pressione di fine diastole (PAD). Tradizionalmente si poneva particolare attenzione ai valori di pressione diastolica ritenendo che predicesse in maniera più indicativa della PAS la morbilità e mortalità cardiovascolari. Una ampia metanalisi condotta su 61 studi ed oltre un milione di individui senza patologia cardiovascolare conclamata, ha dimostrato come sia la PAS che la PAD siano entrambe predittori indipendenti della mortalità per IMA ed ictus (3).

I valori della pressione di picco sistolica e della pressione di fine diastole misurati con metodica non invasiva sono stati quindi assunti come indicativi del processo continuo che conduce dalla presenza di fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione, diabete, fumo, obesità) allo scompenso cardiaco terminale attraverso la formazione della placca aterosclerotica e l'infarto del miocardio (4,5). Più di recente è stata dimostrata l'esistenza di un altro processo lesivo legato all'aumento della pressione arteriosa, ed indipendente da quello *aterosclerotico*, tale processo è caratteristico dell'invecchiamento e non coinvolge tanto le cellule quanto le componenti inanimate responsabili delle caratteristiche meccaniche della parete vasale, denominato *arteriosclerosi* (6).

Argomento di questa tesi sarà ampliare l'approccio al paziente iperteso non limitandoci alla misurazione dei valori sisto-diastolici di PA ma aggiungendo a questa valutazione tradizionale un dato sul funzionamento meccanico dei grandi vasi arteriosi stimando la rigidità aortica attraverso la misurazione della velocità della onda di polso (PWV), ed ipotizzando che variazioni del valore di questo parametro in misurazioni ripetute possano avere un'utilità clinica.

1. 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).

La pressione arteriosa media è indicativa del gradiente pressorio che garantisce un continuo apporto di sangue ed ossigeno ai tessuti periferici ed è tradizionalmente rappresentata dalla seguente equazione:

$$PAM - PVC = GC \times RPT$$

Dove PVC è la pressione venosa centrale il cui valore può essere trascurato rispetto a PAM che pertanto risulta essere pari alla gittata cardiaca (GC) moltiplicata per le resistenze periferiche totali (RPT). 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 due decadi l'attenzione è stata focalizzata su modelli che tenessero in considerazione anche la componente pulsatile della pressione rappresentata dalla pressione pulsatoria conseguenza della intermittente eiezione ventricolare. Tale attenzione alla componente pulsatile della PA è stata giustificata da alcune osservazioni cliniche: in primis è stato osservato che la forma più diffusa e maggiormente responsiva ai farmaci di ipertensione è la ipertensione sistolica isolata degli anziani (7), 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 (8), 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 (9).

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 legata alla rigidità di parete di questi vasi, generalmente espressa in termini di compliance e distensibilità. La riflessione delle onde sfingiche dipende invece dalla somma dell'onda anterograda, generata dalla sistole ventricolare che si propaga ad una data velocità (pulse wave velocity, PWV) 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 PAM: 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 (10).

1.1 DISTENSIBILITA' DELLE ARTERIE

La distensibilità arteriosa è la capacità delle arterie di espandersi e di 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 il flusso di sangue emesso ad ogni sistole dal cuore dilatandosi ed il risultato sono valori più alti di pressione sistolica e più bassi di pressione diastolica.

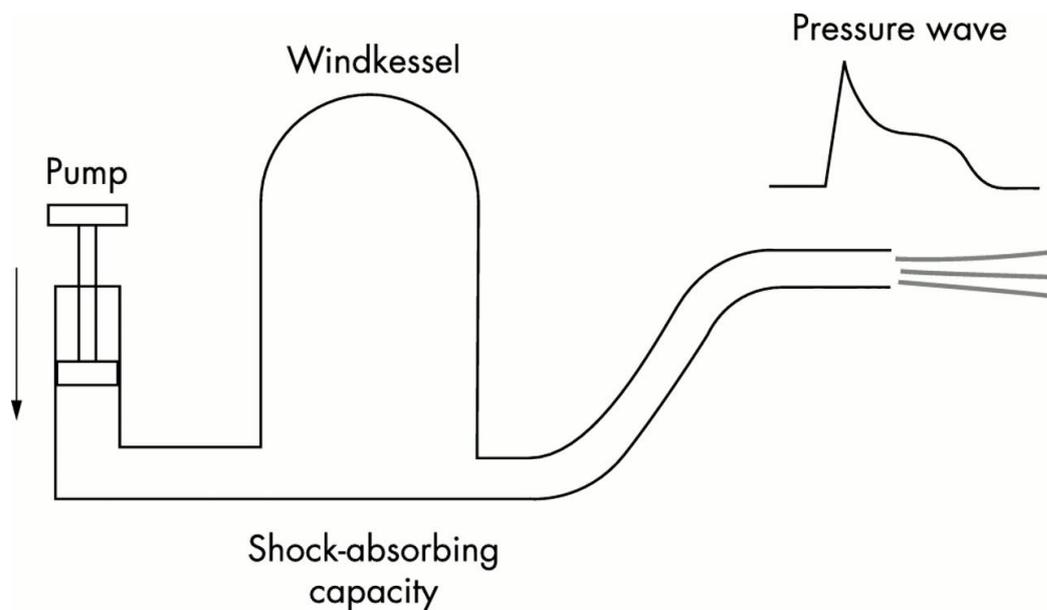
Da diversi studi è emerso che modificazioni della distensibilità arteriosa possono precedere il danno d'organo conclamato. Lo stress pulsatile generato dalla

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. La rigidità arteriosa o stiffness può essere, quindi, considerata come un fattore potenziale di inizio e progressione dell'aterosclerosi, così come 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.

1.2 MODELLI DEL SISTEMA ARTERIOSO E FENOMENO DELLA RIFLESSIONE DELL'ONDA SFIGMICA

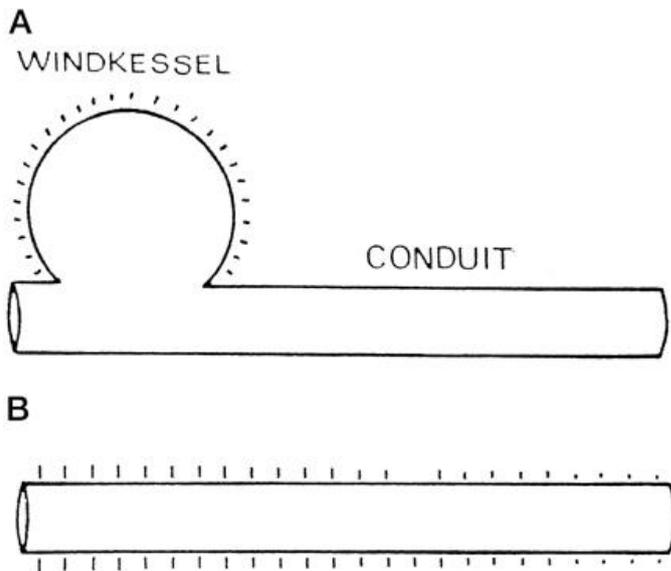
La comprensione della meccanica del sistema arterioso è complicata dal fatto che esso presenta proprietà visco-elastiche non lineari e potenti meccanismi adattativi, ed inoltre nessun singolo segmento dell'arteria ha proprietà viscoelastiche identiche ed è impossibile estrapolare le proprietà del segmento all'intero albero arterioso.

Steven Hales, il primo ad avere misurato la pressione arteriosa in vivo, aveva riconosciuto le due funzioni di ammortizzatore e condotto delle arterie e ha pertanto paragonato il sistema arterioso ad una autopompa dei suoi tempi in cui il boccaglio rappresentava le resistenze periferiche, la manichetta il condotto arterioso e la camera d'aria (detta Windkessel) le arterie prossimali.



Questo modello ha il pregio della semplicità ed è stato la base per le seguenti analisi ma ha anche importanti limitazioni che lo rendono non utilizzabile nella pratica clinica: in questo modello la pressione è la stessa lungo tutto il sistema con una media elevata, un picco sistolico ed una caduta diastolica esponenziale e dipendente dalla distanza dalla pompa al boccaglio. Nella realtà vi è un ritardo dettato dal tragitto che l'onda compie dal centro alla periferia che reca modificazioni secondarie all'onda che non subisce un semplice declino dopo il picco, ma l'ampiezza dell'onda pulsatoria è invece maggiore in periferia. L'albero arterioso, infatti, non ha le funzioni ammortizzatrici e di condotto separate; entrambe le caratteristiche sono funzioni dell'aorta e delle sue maggiori diramazioni, che sono condotti distensibili. Inoltre, procedendo in direzione centrifuga si ha una progressiva riduzione della funzione ammortizzatrice, dall'aorta ascendente (la più importante arteria elastica) alle più muscolari e meno elastiche arterie periferiche, e di una sempre più predominante funzione di condotto svolta dalle arteriole periferiche. Il modello di Windkessel inoltre assume che la velocità dell'onda di polso (PWV) abbia un valore costante ed infinito; questo non può essere il nostro caso perché ci sono velocità dell'onda pressoria differenti lungo l'albero arterioso. I rispettivi aumenti della funzione di condotto e di ammortizzatore in segmenti arteriosi adiacenti, determinano questa diversità, le arteriole di resistenza hanno una

rigidità maggiore rispetto a quelle centrali nei soggetti sani e questo fatto fa aumentare le onde di pressione nei vasi, dal cuore alla periferia, ed è conosciuto come *fenomeno di amplificazione*. Inoltre la stiffness delle arterie di media taglia è mediata dal tono vasomotore che dipende sia dalla funzione dell'endotelio che dal sistema nervoso simpatico (12) o dal sistema renina-angiotensina. Per questo è meglio applicare i modelli propagativi al sistema circolatorio i quali assumono che la velocità con la quale l'onda di polso viaggia lungo le arterie ha un valore definito. Quindi, piuttosto che il modello di Windkessel più realistico potrebbe essere il modello propagativo, cioè quello di un tubo distensibile che termina con una resistenza periferica, ma le cui proprietà elastiche distribuite consentono la generazione di un'onda di pressione che viaggia lungo il tubo.



L'impulso generato dal flusso al capo del tubo viaggia in esso ad una velocità che dipende dalle caratteristiche del fluido e del tubo. La velocità di transito in particolare è direttamente dipendente dalla rigidità del tubo stesso: l'impulso procede molto velocemente quando il tubo è rigido ed è più lento se il tubo è elastico. Frank nel 1920 e Bramwell ed Hill nel 1922 derivarono l'equazione di Moens-Korteweg come:

$$C_0 = \sqrt{V \cdot dP / \rho \cdot dV}$$

dV è la variazione del volume (V) arterioso

C₀ rappresenta la velocità delle onde

ρ la densità del fluido

dP è il cambiamento di pressione durante il cambiamento del volume

Questa equazione è molto utilizzata nella ricerca clinica e mostra come la propagazione di un'onda di polso sia indirettamente correlata alla distensibilità del tubo arterioso, espresso come $dV/V \cdot dP$.

O'Rourke e altri hanno suggerito che, poichè la fine del tubo ha un elevato livello di resistenza, le onde vengono riflesse e si generano delle onde retrograde (10). Questo è importante per le fluttuazioni secondarie dell'onda di pressione nella diastole e spiega la differenza di ampiezza dell'onda pressoria tra il centro e la periferia. Il fenomeno della riflessione rende ragione anche dell'incremento della PP legato alla stiffness arteriosa.

La velocità del flusso a livello del cuore è normalmente intorno a 1 m/sec ed arriva a 2 m/sec con l'esercizio, ma a livello dell'aorta nei giovani misuriamo una velocità di almeno 3-5 m/sec che indica la somma dell'onda riflessa a quella incidente. L'onda parte dal cuore ed attraversa le arterie di conduttanza fino a giungere a livello delle arterie di resistenza dove vi è una differenza di impedenza e una componente dell'onda viene riflessa e torna al cuore, l'onda riflessa è pertanto più dispersa ma comunque chiaramente riconoscibile, rappresentando una conseguenza inevitabile della conformazione dell'albero arterioso. Le proprietà elastiche dei condotti arteriosi variano lungo l'albero arterioso: quelle prossimali sono elastiche quelle distali più rigide. L'eterogeneità dipende dalle cellule, dalle molecole e dalla struttura istologica della parete arteriosa che differisce nelle varie parti dell'albero arterioso. Per esempio, la PWV si incrementa da 4-5m/sec nell'aorta ascendente a 5-6m/sec nell'aorta addominale, per diventare poi 8-9m/sec nelle arterie iliache e femorali. Nei soggetti di mezza età, normotesi, la distensibilità nelle sezioni calcolata con l'echotracking system diminuiva da 40kPa- 1×10^{-3} nell'aorta toracica a 10-20kPa- 1×10^{-3} nella carotide, fino a 5kPa- 1×10^{-3} nell'arteria radiale (13). Questo modello in cui si ha la riflessione in periferia dell'onda pressoria spiega anche il "fenomeno dell'amplificazione" secondo cui in periferia l'ampiezza dell'onda è maggiore a causa di una maggiore vicinanza ai siti di riflessione. Quindi,

a causa dell'amplificazione della pressione pulsatoria tra le regioni centrali e quelle periferiche è inadatto l'utilizzo della pressione brachiale come surrogato della pressione aortica o carotidea, soprattutto nel soggetto giovane.

In condizioni fisiologiche il ritorno a livello del cuore avviene proprio al termine della fase di sistole cardiaca in modo che l'onda retrograda va ad incrementare la pressione diastolica avvantaggiando così il flusso coronarico. Una funzione arteriosa ottimale si ha quando si raggiunge lo sviluppo corporeo completo e si ha una adeguata compliance delle grandi arterie che consente un tempismo adeguato dell'onda riflessa oltre ad una appropriata durata dell'eiezione ed una FC compresa tra 60 e 150 bpm. Alterazioni della funzione arteriosa ottimale dovute ad un aumento della rigidità dei vasi e/o ad un alterato tempismo delle onde riflesse sono fenomeni tipici dell'invecchiamento e della ipertensione (10).

Riassumendo, il modello più accettato dell'albero arterioso è quello propagativo che consiste in un tubo le cui proprietà viscoelastiche distribuite permettono la generazione di un'onda pressoria anterograda, che viaggia lungo il tubo e le cui numerose diramazioni e gli alti livelli di resistenza alla fine del tubo favoriscono la genesi di onde retrograde. Tanto più è elevata la rigidità arteriosa tanto più aumenta la velocità di transito delle onde dirette e retrograde.

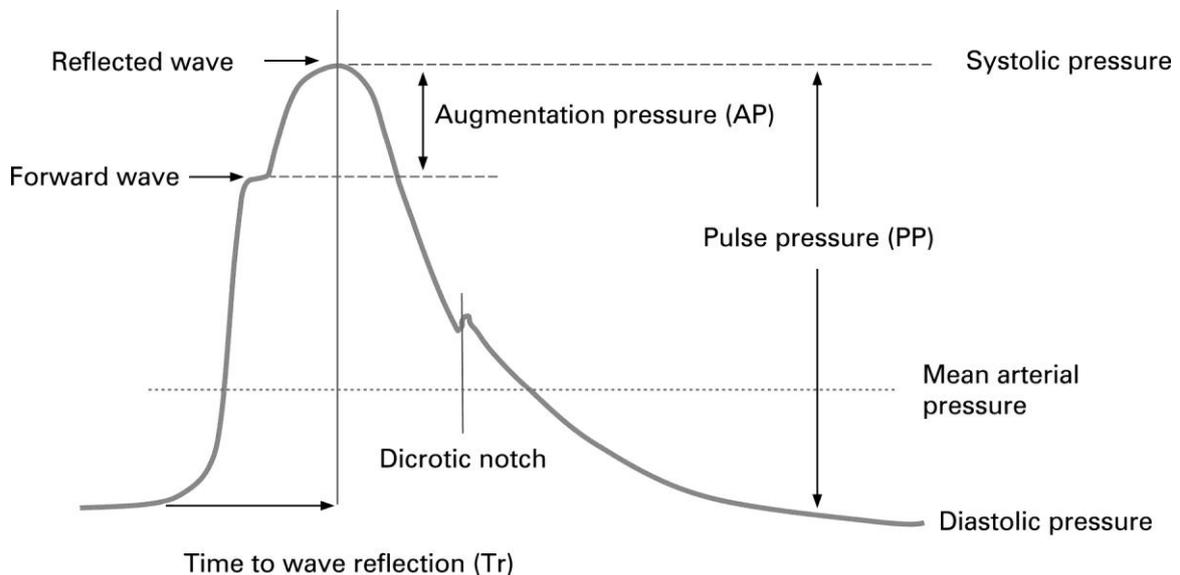
1.3 INDICATORI DI FUNZIONE DEL SISTEMA ARTERIOSO:

1.3.1 *Morfologia dell'onda sfigmica*

Da quanto fin qui esposto si può facilmente intuire come la morfologia dell'onda sfigmica possa essere indicativa dello stato funzionale delle arterie e come possa quindi essere interessante approfondirne le caratteristiche fisiologiche e le modificazioni con il tempo e in differenti condizioni patologiche, in particolare nell'ipertensione arteriosa.

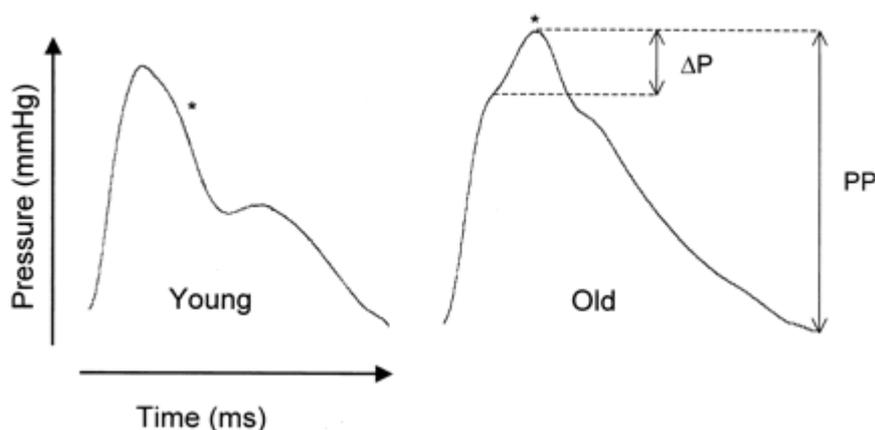
L'analisi dell'onda sfigmica, si basa sul fenomeno della riflessione determina l'incremento (augmentation) della pressione arteriosa centrale, cioè in aorta ascendente. Si definisce "augmentation" dell'onda sfigmica l'incremento pressorio che si verifica tra il primo picco sistolico dello sfigmogramma arterioso,

corrispondente al massimo flusso in aorta, e il secondo picco sistolico causato dall'arrivo dell'onda riflessa. Tale incremento si esprime come frazione della pressione differenziale centrale (indice di augmentation aortica o aortic augmentation index).



Fisiologicamente, in soggetti giovani con arterie distensibili, l'onda riflessa tende a ritornare in aorta ascendente tardivamente, cioè nella parte finale della sistole e durante la diastole, di conseguenza la velocità dell'onda sfigmica è bassa.

Invece l'avanzare dell'età si associa tipicamente a una riflessione progressivamente più precoce in sistole, che è responsabile appunto del fenomeno dell'*augmentation*, dovuto in larga misura all'irrigidimento dell'aorta e delle principali arterie.



Lo studio di Saba et al (14) ha dimostrato come tali modificazioni della forma dell'onda sfigmica possano influenzare sfavorevolmente la geometria ventricolare sinistra. Alcuni fattori rendono tuttavia problematica la misurazione

dell'augmentation: in particolare, la forma d'onda non è uguale in tutto l'albero arterioso, ma la pressione differenziale tende ad aumentare procedendo dall'aorta ai vasi periferici per il citato effetto di *amplificazione*; inoltre, l'*augmentation* è sistematicamente maggiore in aorta ascendente che nelle arterie più periferiche come la carotide o la radiale. La tonometria ad appianazione è una tecnica semplice e riproducibile per l'analisi dell'onda sfigmica, che consiste nella lieve compressione (appianazione) di un'arteria superficiale contro il piano osseo sottostante per mezzo di un sensore pressorio (tonometro). La forma d'onda ottenuta con un tonometro ad alta fedeltà è virtualmente identica a quella registrata con trasduttore intra-arterioso. Dal profilo d'onda registrato in arterie periferiche (es. radiale) è possibile ricavare la forma d'onda centrale (in aorta ascendente) per mezzo di una funzione matematica di trasferimento che è stata validata sia in condizioni di riposo che di esercizio fisico. Questa tecnica permette di stimare indirettamente e in maniera non invasiva la pressione aortica e la forma

dell'onda sfigmica a livello centrale. Alcuni Autori hanno tuttavia messo in discussione la validità della funzione di trasferimento e va osservato come l'identificazione del primo picco pressorio non sia sempre facile, specie quando esso si verifica in prossimità del piede dell'onda riflessa.

Risulta evidente, da quanto sopra ricordato, che un elevato *augmentation index* può essere espressione di rigidità aortica. Va specificato che tuttavia l'*augmentation* aortica non è semplicemente un indice di rigidità aortica. Esso dipende infatti da molte variabili, tra le quali un ruolo cruciale è rivestito dall'entità dell'onda sfigmica riflessa, nonché dall'altezza corporea e dalla frequenza cardiaca.

L'interesse nei confronti della pressione arteriosa centrale è ulteriormente aumentato dopo la pubblicazione dei risultati dello studio Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) (15). In questo studio è stato osservato che, a parità di riduzione della pressione arteriosa a livello brachiale, un trattamento basato su perindopril e amlodipina ha prodotto una più significativa riduzione della pressione arteriosa centrale rispetto ad un trattamento con atenololo e diuretico tiazidico. In

questo stesso studio i valori di pressione centrale sono risultati predittivi della successiva morbilità cardiovascolare.

L'analisi dell'onda sfigmica e la misurazione della pressione arteriosa centrale appaiono pertanto strumenti potenzialmente utili sia per la stratificazione del rischio cardiovascolare che per monitorare l'efficacia del trattamento antipertensivo.

1.3.2 *Velocità dell'onda di polso*

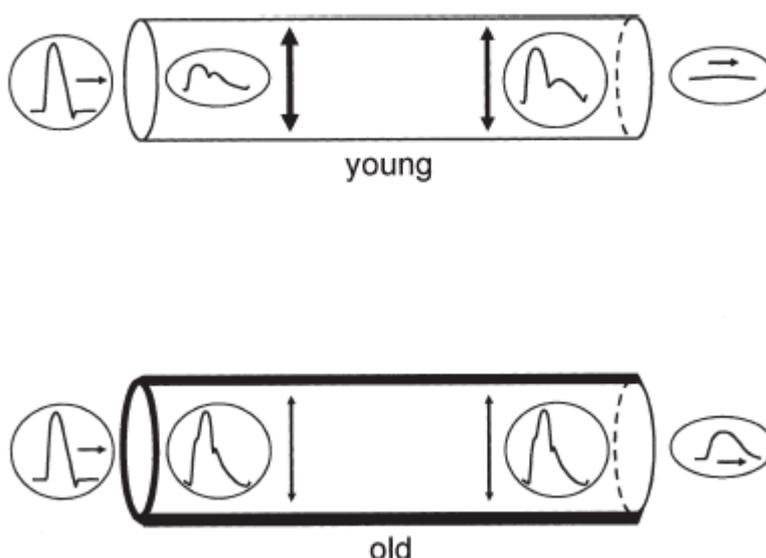
La misura della velocità dell'onda di polso, come indice delle alterazioni morfofunzionali della parete delle grandi arterie, ha acquisito sempre più popolarità negli ultimi anni. È stato messo a punto uno strumento, la Pulse Pen (16), in grado di rilevare il profilo dell'onda di polso, sfruttando il principio della tonometria, e di misurare la velocità dell'onda di polso, calcolando il ritardo della registrazione del piede dell'onda da quello dell'onda R dell'ECG, in punti diversi dell'albero arterioso. Utilizzando questo ed altri strumenti simili (Sphygmocor e/o Complior) si sono effettuati numerosi studi; in particolare in soggetti anziani è stato possibile confermare che i maggiori determinanti della velocità di propagazione dell'onda di polso sono l'età, ed i valori della pressione arteriosa media (17). Ma non solo l'età e l'ipertensione causano un aumento della velocità dell'onda di polso; molte altre condizioni di rischio cardiovascolare o di patologie sono in grado di accelerare la velocità dell'onda di polso. Se da tempo era noto che l'ipertensione e il diabete fossero delle cause di alterazione della struttura delle grandi arterie, recentemente è stato dimostrato che la sindrome metabolica causa un aumento della velocità dell'onda di polso a livello aortico, ma non a livello degli arti superiori (18); inoltre, in questa condizione l'aumento della PWV è correlato alla presenza di microalbuminuria. Ciò è verosimilmente indicativo di danno diffuso a livello vascolare. Schillaci et al (19) hanno dimostrato che in pazienti ipertesi con normale funzione renale vi è una correlazione inversa tra l'entità del filtrato glomerulare e la PWV, sia aortica che brachiale. Ma l'aumento della PWV è stato anche associato all'aumento del grasso addominale e alla presenza di aumentati indici di flogosi sistemica in pazienti ipercolesterolemici, nonché al deterioramento cognitivo

dell'anziano (20), indipendentemente dall'effetto degli altri fattori di rischio cardiovascolare.

2. PATOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIOSO

2.1 FATTORI MECCANICI: INVECCHIAMENTO

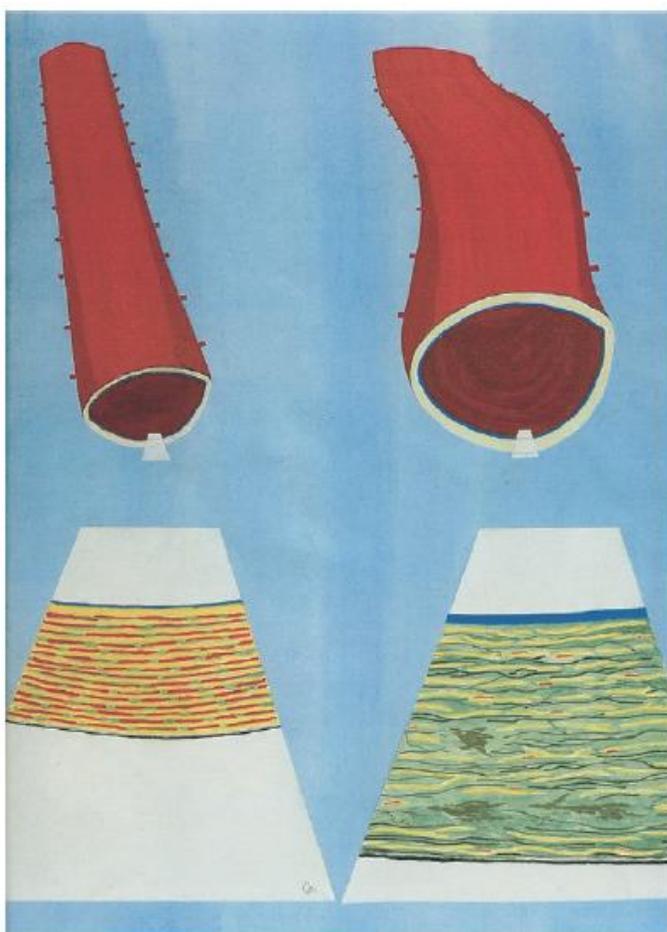
E' stato dettagliato nel capitolo precedente come fisiologicamente, in soggetti giovani, l'onda pressoria riflessa arrivi a livello del cuore al termine della sistole ventricolare andando così ad implementare la pressione diastolica a favore della perfusione coronarica. L'efficienza di questo sistema che prevede una concordanza tra il cuore ed il sistema arterioso è influenzata dalla distensibilità delle arterie prossimali, dalla dispersione dei siti di riflessione periferici, dalla posizione del cuore nella parte alta del torace e dalla relazione inversa tra la frequenza cardiaca e l'altezza corporea. Questo equilibrio è però fragile, con l'invecchiamento infatti l'aorta si irrigidisce, aumenta la PWV e l'onda retrograda arriva precocemente al cuore andando a sommarsi al picco sistolico ed incrementando così la pressione sistolica ed il postcarico nonché il consumo di O₂ del ventricolo sinistro a fronte di una riduzione della pressione diastolica e quindi di un impoverimento dell'apporto di O₂ da parte del flusso coronario (21).



2.1.1 Modificazioni strutturali

L'invecchiamento mostra i suoi maggiori effetti sulle strutture non viventi nell'organismo umano come i denti, le articolazioni, il vitreo, e questi effetti risultano più marcati sulle strutture meccaniche, non cellulari dell'organismo.

Numerosi studi hanno identificato l'ispessimento vascolare come fattore determinante nel processo di invecchiamento (22), in realtà tale processo è principalmente confinato all'intima (23) mentre la media non si ispessisce nel tempo, al contrario le lamelle di elastina si assottigliano e vengono separate da materiale non portante (24).



Le arterie elastiche vanno dunque incontro principalmente a due cambiamenti delle loro proprietà fisiche: si dilatano e poi si irrigidiscono. Queste modificazioni sono massime in aorta e nelle sue prime diramazioni dove maggiore è la componente elastica (10). L'aorta e le arterie elastiche si dilatano circa del 10% ad ogni battito nel soggetto giovane e sano, mentre le arterie muscolari solo del 2-3% (26) e questo spiega le diverse conseguenze dell'invecchiamento in queste due parti del sistema

arterioso. Applicando alle fibre di elastina le leggi valide per la gomma naturale, è stato calcolato che la rottura di tali fibre si ha dopo 30 anni di cicli di distensione del 10% alla frequenza media di 70 battiti al minuto (la gomma si rompe dopo 8×10^8 cicli di distensione). La frattura delle lamelle elastiche nell'aorta è infatti proporzionale all'invecchiamento e si può considerare responsabile sia della dilatazione (viene a mancare la componente portante della parete) che dell'irrigidimento (lo stress pulsatorio è trasferito non più a queste componenti elastiche ma al collagene che ha una rigidità maggiore). La minore dilatazione consentita alle arterie muscolari periferiche spiega il loro più lento processo di invecchiamento, confermato da studi istologici che rilevano un grossolano rimaneggiamento della tonaca media nell'aorta prossimale a fronte di piccoli cambiamenti nella costituzione di parete delle arterie periferiche.

2.1.2 *Modificazioni funzionali*

L'effetto dell'invecchiamento sulla funzione delle grandi arterie è stato in passato sottostimato facendo riferimento alle modificazioni della pressione brachiale sfigmomanometrica. A livello periferico-brachiale infatti per il detto fenomeno della *amplificazione* la pressione nei giovani è sovrastimata perciò il suo aumento con l'età è parzialmente mascherato. Tra i 20 e gli 80 anni in condizioni fisiologiche la PWV raddoppia (passa da 5 a 12 m/sec) e lo stesso accade per l'impedenza caratteristica del vaso (pressione pulsatoria/ flusso pulsatorio in assenza di riflessione) nella aorta prossimale. L'impedenza della aorta ascendente aumenta nello stesso lasso di tempo di almeno 4 volte grazie all'aumento della impedenza caratteristica e al precoce ritorno dell'onda riflessa. Pertanto mentre tra i 20 e gli 80 anni la PAS cresce da 120 a 145mmHg (20%) e la PAD si riduce da 80 a 75 mmHg, la PP brachiale cresce maggiormente ad esempio da 35 a 60 mmHg (70%) ed ancor più si alza la PP aortica da 22 a 65mmHg (200%) (10,21). L'aumento della rigidità aortica ed il conseguente anticipo nel ritorno dell'onda riflessa sono quindi due fenomeni associati tra loro nel processo di invecchiamento.

2.1.3 *Conseguenze sul cuore*

L'invecchiamento ed il conseguente irrigidimento delle grandi arterie condizionano un aumento del postcarico a causa del precoce ritorno a livello del cuore dell'onda riflessa che induce un aumento della pressione sistolica. Questo nel tempo porta all'ipertrofia del ventricolo sinistro condizionante un aumento del consumo di ossigeno (26, 27) che pone le basi per lo sviluppo di scompenso cardiaco. Il cuore ipertrofico si contrae e rilascia più lentamente causando un allungamento della sistole a scapito della diastole. In queste condizioni l'onda riflessa giunge in ritardo al compartimento centrale causando un aumento della pressione in telesistole ed un conseguente aumento dell'indice tensione-tempo e della richiesta di ossigeno del miocardio. A fronte di questo aumentato consumo di ossigeno si ha una riduzione del flusso coronario causata dalla riduzione della pressione diastolica centrale e dall'accorciamento della diastole. Questa insufficienza del flusso coronario si sviluppa in modo indipendente dal restringimento aterosclerotico dei vasi, ma è ovviamente aggravato da qualsiasi restringimento dei vasi oltre che dal danno ischemico alla parete cardiaca che aumenta ulteriormente il tempo di contrazione (28).

2.1.4 *Conseguenze sul microcircolo*

Le piccole arterie (<400 μ m), le arteriole (<100 μ m) ed i capillari compongono il microcircolo, in cui si ha la completa trasformazione del flusso pulsatorio in un flusso stabile. Negli organi con un elevato flusso a riposo quali l'encefalo ed i reni, la pulsatilità del flusso può estendersi fino ai capillari. Gli studi sull'invecchiamento che hanno analizzato i vasi del sottocute e della pelle non hanno rilevato la presenza delle caratteristiche alterazioni strutturali ed anche le modificazioni funzionali erano minori, relative soprattutto alla dilatazione mediata dall'endotelio (29). Tuttavia lo stress pulsatorio precedentemente assorbito dai vasi più prossimali una volta che questi si irrigidiscono viene scaricato sulle arteriole, portando conseguenze soprattutto a livello del rene e del cervello dove questi vasi sono già più dilatati. Si possono avere lesioni endoteliali con microtrombosi, edema della tonaca media, emorragie ed infiammazione (30). Questo meccanismo fisiopatologico fornisce una

spiegazione plausibile allo stretto rapporto intercorrente tra l'irrigidimento delle grandi arterie e la disfunzione del microcircolo cerebrale e renale nonché con le patologie a queste correlate. Infine anche la pulsazione della carotide e del seno sagittale superiore aumentano con l'età.

2.2 ALTERAZIONI MOLECOLARI

Fisiologicamente, la stiffness delle grandi arterie dipende da tre fattori principali: gli elementi strutturali all'interno della parete arteriosa, come collagene ed elastina, tono della muscolatura liscia vascolare e componenti cellulari.

La rigidità vascolare si sviluppa a partire da complesse interazioni tra cambiamenti stabili e dinamici, coinvolgendo elementi strutturali e cellulari della parete vasale i cui equilibri variano percorrendo l'albero vascolare, infatti essa si sviluppa soprattutto nei vasi di conduttanza centrali, risparmiando le arteriole più periferiche.

L'aorta è l'arteria elastica di conduttanza principale dell'organismo umano. Il suo diametro è di circa 35mm all'arco, per diventare mediamente di 15-20mm a livello addominale. La sua parete è costituita da fibre elastiche e fibre muscolari: le prime sono maggiormente concentrate nel tratto toracico, le seconde a livello addominale.

Le componenti strutturali delle arterie, quali endotelio, muscolo liscio e connettivo, sono disposte in tonache concentriche: intima, media e avventizia.

Come in tutte le arterie elastiche, nell'aorta l'intima consiste di un singolo strato di cellule endoteliali rivolte verso il lume del vaso; tra l'intima e la media si frappone la lamina elastica interna, composta da un foglietto fenestrato di fibre elastiche, con interposte cellule muscolari lisce e vari componenti della matrice connettivale extracellulare. La matrice extracellulare della parete arteriosa è formata da collagene, elastina, glicoproteine e proteoglicani. Collagene ed elastina sono gli elementi portanti della parete ed il loro turn-over è regolato dalle metalloproteinasi, endopeptidasi zincodipendenti in grado di degradare l'elastina ed il collagene ed indurre nuova deposizione. In condizioni di alterato equilibrio, le metalloproteinasi sono in grado di alterare la struttura di queste molecole e la loro concentrazione

relativa, creando un collagene meno efficace e molecole di elastina frammentate e poco resistenti.

La tonaca media è il luogo in cui principalmente risiedono le proprietà meccaniche delle arterie elastiche periferiche, la sua componente portante è costituita da un certo numero di strati di lamelle elastiche. La zona interlamellare consiste di cellule muscolari lisce e connettivo, formato principalmente da mucopolisaccaridi. Le cellule muscolari lisce rappresentano una popolazione alquanto eterogenea, includendo fenotipi contrattili, proliferativi, sintetici o apoptotici. La quantità relativa di ciascun fenotipo dipende dall'età, dalla localizzazione nell'albero vascolare e dalle condizioni patologiche eventualmente presenti, ad esempio un lieve stato infiammatorio cronico.

Il terzo strato è costituito dall'avventizia, abbondante soprattutto nelle arterie più centrali, costituita principalmente da collagene e fibroblasti. La quantità di collagene viene determinata nelle fasi precoci dello sviluppo. Esso ha un turnover molto lento, pur essendo costantemente soggetto a modificazioni chimiche, come la rottura di legami crociati o la glicazione importanti ai fini delle modificazioni delle proprietà meccaniche di queste arterie.

Le componenti strutturali della parete vascolare sono il determinante principale della compliance arteriosa, costituite da collagene ed elastina. Il contenuto relativo di queste molecole è normalmente reso stabile da un lento, ma dinamico processo di produzione e degradazione che, se viene alterato, porta all'irrigidimento vascolare. La perdita di questo equilibrio, che conduce all'iperproduzione di collagene anomalo e a diminuite quantità di elastina, è influenzata da forze emodinamiche, come la pressione endoluminale, ma anche da fattori "estrinseci", come ormoni, natriemia, glicemia e stimoli infiammatori.

L'elastina è una proteina con un'emivita misurabile in decenni; la rottura delle sue fibre porta all'irrigidimento e alla dilatazione dell'aorta con l'invecchiamento, proprio perché la sua funzione principale è quella di sopportare e attutire gli stress e gli stiramenti dei vasi elastici centrali.

L'intima dei vasi rigidi si presenta istologicamente costituita da cellule endoteliali disposte in modo disordinato, eccesso di collagene, molecole di elastina interrotte, infiltrati di cellule muscolari lisce, macrofagi e cellule mononucleate, metalloproteinasi della matrice, TGFbeta, molecole di adesione intracellulare e citochine.

Per quanto riguarda le componenti cellulari l'arterial stiffness viene determinata non solo da alterazioni strutturali, ma anche dai segnali delle cellule endoteliali e dal tono delle cellule muscolari lisce, influenzate dall'attività del sistema nervoso autonomo, ormoni, sostanze vasoattive prodotte localmente e farmaci.

Lo stress di parete e sostanze, come l'angiotensina II, endoteline, plasmina, trombina, radicali liberi, rappresentano uno stimolo lesivo, al quale l'endotelio risponde liberando citochine, diminuendo l'NO, stimolando l'ipertrofia e il tono delle cellule muscolari lisce e i processi di fibrosi. Le cellule vascolari, infatti, così come i macrofagi e polimorfonucleati, producono collagenasi (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ed elastasi (MMP-7 e serino-proteasi) che vanno ad alterare il pattern connettivale e a rimodellare le componenti della matrice, aumentando la quota di condroitin solfato, eparansolfato, proteoglicani e fibronectina.

3. IPERTENSIONE E RIGIDITA' ARTERIOSA

3.1 FUNZIONE VASCOLARE NEI DIFFERENTI STADI DELL'IPERTENSIONE

I diversi stadi della patologia ipertensiva sono caratterizzati da peculiari alterazioni della meccanica arteriosa, tali stadi sono schematicamente riassunti di seguito (31).

3.1.1 Ipertensione giovanile

Gli studi sulle modificazioni emodinamiche nell'ipertensione hanno enfatizzato il ruolo causale della gittata cardiaca nelle prime fasi di malattia, questi sono stati condotti su pazienti con valori pressori occasionalmente elevati (pressione borderline o ipertensione giovanile). In questi soggetti si ha un aumento della gittata e della frequenza cardiaca associati ad un aumento della contrattilità, inoltre il

volume ematico intravascolare viene ridistribuito verso il compartimento cardiopolmonare (31). In questi pazienti si verifica cioè un comportamento del sistema cardiovascolare analogo a ciò che avviene durante l'esercizio, con la differenza che le RPT non vengono ridotte, anzi si ha un aumento delle resistenze periferiche mediato da una costrizione delle venule e delle arteriole. Si può parlare di "resistenze periferiche inappropriatamente normali", uno di questi studi ha seguito questi pazienti per 20 anni e ha rilevato nei pazienti con ipertensione un ulteriore aumento delle resistenze con un ripristino di normali valori di gittata (32). Altri studi hanno preso in considerazione anche pazienti giovani con ipertensione sistolica isolata (33) in cui si è documentata un aumento della PWV, una alterata discesa della pressione diastolica e rapporto tra PP e gittata pulsatoria a conferma della presenza di un deficit nella compliance delle grandi arterie e di un aumento del tono delle arteriole già nei primi stadi della malattia ipertensiva.

3.1.2. *Ipertensione sisto-diastolica negli adulti*

- *Diametro delle arterie:* in individui ipertesi il diametro diastolico della aorta e dei vasi arteriosi prossimali è maggiore a quello dei normotesi ed è significativamente correlato alla pressione arteriosa media. Non vi sono differenze invece nel diametro delle arterie muscolari periferiche tra ipertesi e normotesi (34). Allo stesso modo le arterie centrali dei soggetti ipertesi si distendono meno a parità di pressione, mentre la pulsatilità è mantenuta nelle arterie periferiche muscolari (radiale, brachiale, femorale) determinando una maggiore rigidità centrale causata forse dalle modificazioni della composizione di parete in seguito dettagliate. Le alterazioni delle grandi arterie riportate in pazienti ipertesi sono simili a quelle causate dall'invecchiamento, essendo accomunate anche dall'eterogeneità di comportamento tra il centro e la periferia.

- *PP e riflessione delle onde sfimiche:* il comportamento della pressione pulsatoria ed il fenomeno di riflessione delle onde in periferia è strettamente dipendente dall'età come discusso nel precedente paragrafo.

≤ 50 anni: in soggetti normotesi si ha il fenomeno dell'amplificazione dettagliato in precedenza che causa un significativo aumento della PP dal centro alla periferia.

Mediante la tonometria è stato possibile registrare la PP in carotide (approssimabile alla PP aortica) e nella brachiale constatando un aumento in periferia di 12 mmHg (10). Tale gradiente di PP tra il centro e la periferia è simile in soggetti ipertesi e normotesi.

50 anni: sia in soggetti normotesi che ipertesi si perde l'amplificazione periferica di PP che rimane identica in tutto l'albero arterioso, con la differenza che in soggetti ipertesi la PP è più alta. Questa assenza di gradiente è dovuta principalmente ad un aumento della PP centrale con l'età causata dall'irrigidimento dei grandi vasi ed al ritorno precoce dell'onda retrograda nel compartimento centrale. Negli ipertesi l'innalzamento della PP è dovuto soprattutto ai fenomeni di riflessione delle onde che comunque possono essere modulati da diversi fattori e non solo dall'innalzamento di PAM.

- *Indici di rigidità arteriosa*: in diversi studi è stato dimostrato che l'elasticità "globale" delle arterie nel soggetto iperteso è ridotta, indipendentemente dalla metodica di misurazione. La metodica più usata per stimare la stiffness del sistema arterioso è la misurazione della PWV che risulta aumentata nei soggetti ipertesi indipendentemente dall'età (10). Liu ha dimostrato che a parità di pressione la compliance aortica era inferiore negli ipertesi e cresceva durante l'infusione di nitroprussiato, ad indicare che l'aumento della rigidità arteriosa non era dovuto solo all'aumentato tono delle cellule muscolari lisce di parete ma i fenomeni di riflessione possono prendere parte al processo (36). Per la determinazione della stiffness locale sono state utilizzate le tecniche di echotracking e tonometrica. Alle rispettive PAM la compliance e la distensibilità dei grandi vasi risultavano ridotte nelle arterie centrali (aorta addominale, carotide) degli ipertesi rispetto agli stessi distretti nei normotesi, mentre non vi era differenza per le arterie periferiche (radiale, brachiale e femorale). In condizioni isobariche invece la compliance della carotide e della radiale non erano diverse in ipertesi e controlli ma si osservava una ridotta elasticità femorale negli ipertesi (37). Tuttavia questi risultati ottenuti in passato in condizioni isobariche sono di difficile interpretazione in quanto le misurazioni oggi sono

ottenute in vivo in condizioni di flusso e pressione pulsatili e con il mantenimento della funzione endoteliale.

3.1.3 *Ipertensione sistolica nell'anziano*

In soggetti con ipertensione sistolica isolata ($PAS \geq 140$ e $DBP \leq 90$ mmHg) la PAM e le resistenze periferiche possono essere paragonabili a quelle di controlli normotesi appaiati per sesso ed età, differenziandosi invece da questi per un aumento della rigidità vascolare ed alterazioni nel tempismo e nell'entità delle onde riflesse. Al contrario nella stessa popolazione le resistenze periferiche sono aumentate in soggetti con marcato aumento della PAS ma con $PAD \geq 90$ mmHg (38).

- Rigidità arteriosa: il quadro emodinamico dell'ipertensione sistolica isolata negli anziani prevede un aumento della PAS e della PP molto più pronunciato rispetto alla crescita di PAD che anzi spesso si riduce. In queste condizioni la compliance e l'impedenza non correlano in modo significativo con la PAM (39). Questo pattern emodinamico si associa ad una degenerazione "sclerotica" della parete delle grandi arterie per il processo "arteriosclerotico" legato all'età che è stato precedentemente dettagliato. La differenza tra il processo di invecchiamento "fisiologico" e quello riportato nell'ipertensione sistolica dell'anziano è che in quest'ultima condizione la dilatazione arteriosa è limitata o assente e si ha un marcato aumento nella deposizione di collagene, mentre nel tempo si danneggia e riduce soprattutto l'elastina contenuta nella parete dei vasi (40).

- PP e riflessione delle onde sfingiche: l'aumentata stiffness aortica causa un più rapido ritorno dell'onda di riflessione che giunge a livello cardiaco durante la sistole andando ad aumentare la PAS e causando la riduzione di PAD caratteristiche dell'ipertensione sistolica isolata. In questi pazienti la riflessione delle onde è anticipata non solamente per l'aumento della rigidità dei grandi vasi ma anche per un cambiamento delle proprietà di riflessione arteriose dato da variazioni nella geometria, nel numero, nella struttura e funzione delle arterie di calibro minore e delle arteriole. Taylor (41) ha dimostrato che un aumento della sezione delle biforcazioni periferiche produce un ritardo nella riflessione delle onde riducendo PAS e PP. Al contrario una riduzione dell'area di riflessione causa un aumento di

PAS e PP che può essere utile nei giovani ma è senz'altro deleterio negli anziani ipertesi. In questa popolazione tale cambiamento è dovuto soprattutto ad una ipertrofia e al rimodellamento delle arteriole, oltre ad un diverso modo di rigenerazione dei vasi e a numerosi altri fattori. L'architettura del letto vascolare ha una parte importanza nella genesi e nel mantenimento degli elevati valori pressori in questi pazienti.

In conclusione possiamo affermare che in tutti gli stadi dell'ipertensione sono riconoscibili variazioni della stiffness arteriosa che viene modulata da diversi fattori. Nei giovani ipertesi si ha un ruolo fondamentale delle resistenze periferiche, negli ipertesi adulti è predominante l'aumento PAM, mentre nell'anziano il ruolo predominante è assunto dall'irrigidimento di parete causato dal processo arteriosclerotico e dal rimodellamento delle arteriole periferiche.

3.2 ALTERAZIONI MOLECOLARI DELLA PARETE DELLE ARTERIE NELL'IPERTENSIONE

Una caratteristica chiave delle arterie ipertensive è l'incremento della stiffness vascolare, che determina un aumento della Pulse Wave Velocity, predittore indipendente del rischio cardiovascolare. L'accumulo di collagene contribuisce probabilmente a questo fenotipo, come l'incremento di collagene di tipo I, III e IV che è stato quantificato nei pazienti ipertesi (42) così come nei modelli animali con ipertensione (43). Si è poi trovato che la sintesi di collagene è correlata con l'ipertrofia vascolare e con il carico pressorio nei soggetti ipertesi. Tuttavia in uomini giovani con lieve o moderata ipertensione, l'incremento della deposizione del collagene è associata a una riduzione dell'arterial stiffness, fenomeno inizialmente attribuito al reclutamento di fibre collagene pressione dipendente o a cambiamenti nella matrice extracellulare di ancoraggio con il progredire dell'ipertensione. E' stato invece dimostrato che un'elevata pressione intraluminare induce la produzione di metallo-proteinasi (MMP-9) nell'arteria carotide contribuendo all'aumento della distensibilità arteriosa nei primi stadi del rimodellamento vascolare ipertensivo (44). In un altro studio sono state dosate

MMP-2, MMP-9, TIMP-2 (inibitore tissutale delle metalloproteinasi) e l'attività dell'elastasi sierica in pazienti con ipertensione sistolica isolata. Il livello delle MMP-9 è risultato essere correlato con la PWV aortica e brachiale e anche nei soggetti sani l'attività dell'elastasi sierica e delle MMP-9 erano correlate indipendentemente con la PWV. L'attivazione delle MMP e la maggiore distensibilità che caratterizzano le fasi iniziali dell'ipertensione potrebbero rappresentare un processo di rimodellamento precoce, volto a permettere ai vasi di espandersi alle nuove pressioni, fenomeno che potrebbe rispecchiare l'aumento di diametro delle arterie centrali probabilmente responsabile della ridotta compliance dei grandi vasi in soggetti con ipertensione sisto-diastolica. La concomitante sintesi di proteine della matrice extracellulare potrebbe contribuire a un più tardivo irrigidimento della parete vascolare principale responsabile della ipertensione sistolica isolata. NF-KB regola e aumenta la trascrizione di numerose MMPs che comprendono MMP-1, MMP-2 ed MMP-9 (45). Dall'altra parte, la proliferazione delle cellule del muscolo liscio richiede ERK1/2 (46). È interessante notare come nell'ipertensione le pareti vascolari si rimodellano per adattarsi ad un ambiente con un elevato stress di parete. Le cellule muscolari lisce sono sottoposte a ipertrofia/iperplasia e alla sintesi di matrice proteica extracellulare per incrementare lo spessore di parete e per normalizzare lo stress. NF-KB e le MAP Kinasi regolano questo processo. I vasi arteriosi hanno meccanismi di regolazione autocrina e paracrina che consentono una reazione immediata a modificazioni emodinamiche, come le forze tangenziali meccaniche (che aumentano con la pressione) o lo shear stress (che si incrementa con la gittata sistolica). Il tono vascolare è modificato quasi immediatamente per compensare i cambiamenti dell'ambiente e in molti casi questa efficienza ripristina le forze meccaniche a un normale livello. Eccezionalmente la variazione del tono vasomotore non è sufficiente a compensare i nuovi vincoli meccanici e il fenotipo delle cellule vascolari si altera, causando modificazioni locali del trofismo. Nel lungo periodo questi cambiamenti adattativi tendono a far ritornare le forze meccaniche ai loro fisiologici valori. Il rimodellamento vascolare è osservato in diverse situazioni

dove la pressione locale e il flusso sono modificati, come nell'ipertensione arteriosa, aterosclerosi, fistole arterovenose, stenosi e aneurismi.

Molti recettori presenti sulle superficie delle cellule endoteliali e sulle cellule muscolari lisce consentono ai vasi di individuare lievi cambiamenti nel loro ambiente. Da questo punto di vista diverse cascate di attivazione di segnali intracellulari possono essere iniziate secondo la natura del meccanismo di stimolo.

All'interno delle cellule vascolari le proteine del citoscheletro trasmettono e modulano la tensione tra i siti di adesione focale, le integrine e la matrice extracellulare. Oltre alle modificazioni strutturali indotte dalle forze meccaniche si assiste al cambiamento della composizione ionica delle cellule mediante i canali ionici, stimolati da vari recettori di membrana che inducono la risposta del complesso biochimico. Molti pathways intracellulari, come la cascata delle MAP-kinasi e NF κ B, sono attivati dal flusso da cui ha inizio la via della fosforilazione, dell'attivazione dei fattori di trascrizione e dell'espressione genica.

4. FATTORI IN GRADO DI MODIFICARE LA RIGIDITA' ARTERIOSA

4.1 RIGIDITA' ARTERIOSA ED IPERTENSIONE .

Abbiamo fin qui dettagliato le alterazioni della compliance vascolare riscontrate nell'ipertensione, ma rimane dibattuto se sia l'ipertensione a causare queste alterazioni o se viceversa la perdita di una ottimale funzione arteriosa, anche fisiologicamente indotta nel processo di invecchiamento, sia causa dell'innalzamento dei valori di pressione. Nella stragrande maggioranza dei casi infatti non è possibile identificare una causa del patologico innalzamento dei valori di PA che colpisce circa il 90% dei soggetti di età superiore ai 70 anni, perciò l'ipertensione viene denominata *essenziale* e la sua genesi è attribuita alle interazioni di un insieme di fattori di rischio tra cui hanno un ruolo di spicco proprio l'età e la familiarità (possibilmente coinvolta nella determinazione delle caratteristiche anatomiche del sistema cardiovascolare). L'approccio tradizionale prevede che le complicanze vascolari tipicamente riscontrate negli organi detti "bersaglio"

dell'ipertensione (cuore, reni, cervello) siano conseguenza degli elevati valori di PA. Tuttavia, il paradigma dell'elevata pressione del sangue con conseguente vasculopatia continua ad essere oggetto di discussione (47). È stato dimostrato infatti che le alterazioni della struttura e della funzione cardiovascolare in alcuni casi precedono il ritrovamento di un'elevata pressione arteriosa, ad esempio bambini e giovani adulti parenti di ipertesi hanno aumentati spessori del ventricolo sinistro (anche se non si può escludere il ruolo della pressione arteriosa come causa del rimodellamento cardiovascolare negli studi in cui le misurazioni della pressione sono state effettuate solo a riposo o in modo occasionale), inoltre alcuni studi hanno rilevato un alterato rilasciamento diastolico in individui normotesi predisposti per l'ipertensione, la presenza di disfunzione endoteliale come precursore del riscontro di ipertensione, e dell'incremento dell'arterial stiffness in soggetti normotesi predisposti a sviluppare ipertensione. Recentemente è stato riportato che in soggetti con preipertensione, lo spessore miointimale è incrementato nell'arteria carotide comune, se comparato con soggetti che rimangono normotesi.

Nell'Atherosclerosis Risk in Communities analysis i soggetti che si trovavano nel quartile più elevato dei valori di rigidità arteriosa erano predisposti a sviluppare ipertensione. In questo studio 6992 soggetti normotesi (uomini e donne di età dai 45 ai 64 anni), hanno eseguito un Doppler carotideo per valutare l'elasticità arteriosa, e sono stati poi rivalutati a distanza di 3 anni per verificare lo sviluppo di ipertensione (definita come PA > 160/95mmHg o che necessita di terapia farmacologica). Per ogni decremento di 1 SD nell'elasticità si assisteva a un incremento del 15% di sviluppo di ipertensione. Nell'analisi del Minnesota Children's Blood Pressure Study sono stati seguiti bambini normotesi di età scolare tra i 10 e i 14 anni, dal '77 al '78, e un campione è stato selezionato per valutare l'incidenza dell'ipertensione. Dei 1207 studenti seguiti, a 179 è stata misurata la distensibilità arteriosa tramite una tecnica non invasiva. La pressione arteriosa sistolica era inversamente correlata alla compliance delle grandi arterie prima e dopo

l'aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolari (sesso, peso, altezza, insulinoresistenza, iperlipidemia).

Questi reperti non possono essere attribuiti solo all'effetto di stretching dovuto all'aumentata pressione arteriosa, ma devono essere considerati anche come modificazioni adattative strutturali e funzionali intrinseche della parete, in risposta al cronico aumento della pressione o a lesioni primariamente a carico del vaso.

Sono stati effettuati studi su giovani pazienti con ipertensione borderline, valutando la pulse wave velocity (PWV) carotido-femorale e carotido-radiale. I risultati hanno mostrato un aumento della velocità dell'onda di polso nei pazienti con ipertensione borderline rispetto ai controlli sani e significative correlazioni con la pressione arteriosa media.

Questi dati suggeriscono che l'aumento della PWV presente nell'ipertensione borderline non sia dovuto solo all'elevazione della pressione arteriosa, ma rispecchi un danno già presente nelle pareti arteriose.

4.2 RIGIDITA' ARTERIOSA E DIABETE MELLITO

Utilizzando una varietà di tecniche, si è dimostrato che le alterazioni vascolari sono presenti anche in soggetti affetti da diabete mellito. McVeigh et al hanno dimostrato che la compliance vascolare è significativamente ridotta nei soggetti diabetici, indipendentemente dalla presenza o assenza di complicanze fisiche della malattia. Tuttavia, come per gli ipertesi, anche per i soggetti diabetici si pensava che la modificazione vascolare fosse il risultato dell'aterosclerosi associata. Oxlund et al hanno dimostrato che le alterazioni della compliance arteriosa non sono correlate con il grado di aterosclerosi e che i soggetti diabetici sviluppano alterazioni nel tessuto connettivo arterioso indipendentemente dalla presenza di aterosclerosi. In un'altra analisi, Atherosclerosis Risk in Communities analysis, l'associazione della rigidità arteriosa con l'insulino resistenza è stata valutata in 4701 soggetti che erano prediabetici. I loro risultati suggerivano una associazione tra lo stato prediabetico e l'incremento dell'arterial stiffness ed una assenza di correlazione della rigidità arteriosa con lo spessore della parete del vaso. Giannattasio et al (48) hanno

studiato 54 soggetti normoglicemici, normotesi, figli sani di 2 genitori con diabete mellito di tipo 2 e soggetti di età e sesso corrispondenti, come controlli sani. Nei due gruppi non si riportavano differenze nei livelli pressori, glicemici e di emoglobina glicata, era simile anche la sensibilità all'insulina. Tuttavia, nei soggetti con genitori diabetici, la rigidità arteriosa era aumentata. Questo suggerisce che nel diabete le alterazioni delle proprietà meccaniche delle arterie rappresentano un fenomeno precoce che accade in assenza di alterazioni metaboliche o pressorie.

4.3 RIGIDITA' ARTERIOSA E FUNZIONE ENDOTELIALE

Sia la funzione endoteliale che la stiffness arteriosa sono considerate misure surrogate del rischio cardiovascolare e della morbilità futura. Diversi fattori conosciuti compromettono la funzione vasomotoria endoteliale e sono anche associati all'incremento dell'arterial stiffness (49, 50). Uno studio di Sharon et al (51) mostra che la funzione vasomotoria endotelio dipendente decresca nei soggetti con ipertensione sistolica isolata, confrontati con controlli normotesi, e come la PWV aortica sia associata in modo indipendente alla funzione endoteliale.

Si è confermato che l'ipertensione sistolica isolata è associata a maggiore rigidità aortica indipendentemente dai valori pressori medi e che l'età è, di per sé, associata con il decremento della funzione endoteliale e l'incremento dell'arterial stiffness, anche in individui sani, normotesi. La pulse pressure è spesso considerata un "surrogato" della misurazione della rigidità arteriosa. La risposta all'iperemia reattiva nell'arteria brachiale è significativamente ridotta nei soggetti con ipertensione sistolica isolata rispetto ai controlli sani, normotesi, anziani. Ciò suggerisce che l'ipertensione sistolica isolata è associata a disfunzioni vasomotorie endoteliali. I soggetti giovani ipertesi possono invece presentare funzione endoteliale sia normale che alterata (52).

La risposta reattiva all'iperemia si è mostrata essere inferiore nei soggetti anziani sani rispetto ai più giovani controlli normotesi, confermando da una parte il calo della funzione endoteliale correlato all'età (53), e suggerendo dall'altra che

l'ipertensione sistolica isolata potrebbe rappresentare una amplificazione dell'usuale processo di invecchiamento.

Si è inoltre riscontrata una significativa correlazione inversa tra la funzione endoteliale e la PWV aortica, che rimaneva significativa anche dopo la correzione per i potenziali fattori confondenti, tra cui età e pressione arteriosa media. La funzione endoteliale è stata anche inversamente correlata sia con la pulse pressure brachiale che aortica. Tale legame può essere spiegato dal fatto che la rigidità del condotto vascolare è in parte regolata dal tono del muscolo liscio che è sotto l'influenza di numerosi mediatori locali, incluso l'NO e l'endotelina-1.

4.4 RIGIDITA' ARTERIOSA E PCR

L'infiammazione subclinica, di cui i valori ematici di PCR sono il più comunemente accettato indicatore, ha un ruolo nello sviluppo del processo aterogeno e nel rimodellamento strutturale della matrice della parete vasale nonché nella perdita di funzione dell'endotelio, fattori coinvolti nell'irrigidimento della parete vascolare. Così come per l'ipertensione, la PCR può avere una relazione sia di causa che di effetto nei confronti della stiffness (54).

In alcuni studi condotti su pazienti affetti da arteriti, vasculiti ed artrite reumatoide, in cui è indiscutibile lo stato flogistico cronico, hanno riportato un'aumentata PWV rispetto ai controlli sani (55).

L'ipertensione può determinare, secondo la legge di Laplace, un aumento della tensione e dello stress di parete che sono alla base della disfunzione endoteliale che si manifesta incrementando l'espressione di fattori di adesione, chemochine, citochine, metalloproteinasi e, quindi, del marker PCR (56). La PCR e la stiffness sono intimamente correlate ed è difficile stabilire chi detenga il ruolo promotore dell'intero processo. E' stato proposto che a legare tutti i fattori trattati precedentemente con l'incremento della stiffness sia proprio la PCR, sia in qualità di "marker" di flogosi cronica, sia come "marker" della disfunzione endoteliale alla base dell'irrigidimento vascolare e dell'ipertensione.

Ci sono inoltre condizioni comuni che, indipendentemente, contribuiscono all'incremento di entrambe, come l'obesità, il fumo, la sedentarietà, l'insulinoresistenza, l'ipercolesterolemia, e i farmaci che, come le statine, diminuiscono sia il grado di infiammazione che di PWV. In ogni caso si può affermare che la PCR costituisce un marcatore di rigidità arteriosa in passato proposto anche nell'uso clinico in aggiunta alla PWV come determinante nella stratificazione del rischio CV e nel monitoraggio terapeutico, tuttavia attualmente dalle ultime linee guida ESH-ESC tale uso non è più indicato (57).

4.5 RIGIDITA' ARTERIOSA E SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

Diversi studi hanno mostrato che un aumento puntuale dell'attività del sistema nervoso simpatico è accompagnato da un'immediata riduzione della distensibilità arteriosa. In uno studio condotto da Giannattasio et al **67**, si è visto che l'infusione di fenilefrina nell'arteria brachiale si associa ad un'immediata riduzione della distensibilità dell'arteria radiale, valutata dal cambiamento del diametro del vaso, battito dopo battito (tramite il dispositivo Echotracking). Boutouyrie (59) e Perret (60) hanno descritto con una tecnica simile una marcata riduzione della distensibilità arteriosa in risposta al "cold pressure test", manovra utile ad incrementare in modo diffuso l'attività simpatica per via riflessa e tramite meccanismi centrali. Si è poi ulteriormente notata una riduzione della distensibilità arteriosa nella radiale e nella carotide che avviene durante il fumo di sigaretta, situazione che è accompagnata dall'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, provocata dall'effetto stimolatore del sistema simpatico della nicotina e di altri componenti del fumo; ed è dimostrata la sua abolizione secondaria al bloccaggio dei recettori α e β (61). E' inoltre noto che la stimolazione simpatica incrementa la rigidità arteriosa. L'effetto è ben definito nelle arterie di tipo muscolare come l'arteria radiale, ma sono implicate anche le arterie elastiche, estendendone l'effetto a tutto l'albero arterioso.

L'incremento dell'attività del simpatico agisce sulla distensibilità arteriosa attraverso diversi meccanismi. In primo luogo se l'attività simpatica causa un incremento della

pressione arteriosa, la distensibilità si riduce a causa del conseguente aumento del diametro vascolare che stira gli elementi meno distendibili della parete vasale (come il collagene). In secondo luogo la distensibilità potrebbe essere ridotta anche per l'incremento istantaneo della frequenza cardiaca, supponendo che questo incremento sia associato all'irrigidimento delle grandi e medie arterie elastiche che avviene sia nei modelli animali che nell'uomo. Inoltre, altri meccanismi potrebbero essere coinvolti, poiché il simpatico riduce la distensibilità arteriosa anche in assenza dell'incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Possiamo speculare che questi meccanismi consistono in una modificazione cronica della struttura della parete arteriosa che ne incrementano la rigidità, come mostrato in studi su animali, comparando la parete dell'arteria carotide innervata o denervata. Altro meccanismo coinvolto è la contrazione della muscolatura liscia vascolare influenzata dal sistema simpatico.

Tutto ciò implica che le malattie caratterizzate dall'incremento dell'attività del simpatico, dovrebbero portare a una riduzione della distensibilità arteriosa.

L'invecchiamento, per esempio, è accompagnato da un progressivo incremento sia dell'attività del simpatico che da una progressiva riduzione della distensibilità arteriosa.

Nell'ipertensione e negli individui anziani la distensibilità arteriosa è ridotta, mentre l'attività simpatica si ritrova aumentata. La distensibilità arteriosa e l'attività simpatica sono rispettivamente ridotta ed aumentata anche nell'insufficienza renale e nel diabete (62). Infine una diffusa riduzione della distensibilità arteriosa si verifica nello scompenso cardiaco nel quale l'attività simpatica è molto aumentata e il grado di incremento ha un preciso valore prognostico. Inoltre, interventi terapeutici che indirettamente o direttamente riducono l'attività del simpatico sono accompagnati da un aumento della distensibilità arteriosa.

5. ARTERIAL STIFFNESS, ONDA DI RIFLESSIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

La distensibilità arteriosa e la riflessione d'onda sono stati largamente utilizzati negli studi osservazionali al fine di analizzare i determinanti delle modificazioni emodinamiche presenti in molteplici situazioni cliniche e per capire la patogenesi delle loro complicanze cardiovascolari. Per contro, le anomalie genetiche e molecolari riscontrate nelle malattie dei vasi hanno permesso di studiare da un nuovo punto di vista la stiffness arteriosa. Nel complesso, questi approcci hanno fatto emergere nuove ipotesi a riguardo della farmacologia e dei mezzi terapeutici atti a prevenire complicanze cardiovascolari. Una delle maggiori ragioni per valutare la distensibilità e la riflessione d'onda in modo routinario nella pratica clinica giunge dalle recenti dimostrazioni riguardanti la distensibilità arteriosa: essa ha un valore predittivo indipendente per gli eventi cardiovascolari.

5.1 DISTENSIBILITA' AORTICA: PREDITTORE INDIPENDENTE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

Studi longitudinali epidemiologici hanno dimostrato un valore predittivo indipendente della stiffness arteriosa, della Pulse Pressure carotidea e dell'augmentation index per gli eventi CV. La maggior parte delle evidenze riguardano la stiffness aortica misurata attraverso la PWV carotido-femorale: più di 10.000 soggetti sono stati inclusi in 11 studi (64). La stiffness aortica ha mostrato un valore predittivo indipendente di tutte le cause di mortalità e della mortalità cardiovascolare, eventi coronarici fatali e non, e stroke mortali in pazienti con ipertensione arteriosa non complicata, diabete di tipo II e alterazioni renali complicate.

La ridotta distensibilità carotidea si è dimostrato essere predittiva di eventi cardiovascolari in un piccolo numero di pazienti con malattia renale agli ultimi stadi o con trapianto renale, ma tale valore non è stato confermato in gruppi più ampi di pazienti. Questo potrebbe essere spiegato da influenze metodologiche. Proprio

nello studio SMART, la stiffness carotidea non è appropriatamente determinata, perché i calcoli includono la Pulse Pressure brachiale invece della Pulse Pressure centrale. Un'altra spiegazione potrebbe essere che le arterie degli arti non possono essere considerate indicative del danno aortico, cerebrale e coronario. La PWV misurata in compartimenti differenti da quello aortico, è incapace di predire l'outcome nei pazienti con malattia renale in fase terminale (ESRD). La PWV femoro-poplitea e la stiffness carotidea forniscono simili informazioni sull'impatto dell'età sulla stiffness delle grandi arterie in soggetti normali; anche se questo non è il caso di ipertesi o dei diabetici. In questi casi l'aorta si irrigidisce molto di più che l'arteria carotide con l'età e altri fattori di rischio CV. Inoltre, la stiffness aortica e la stiffness carotidea non possono essere usate come indicatori predittivi intercambiabili nei pazienti ad alto rischio.

L'Augmentation index (AIx) e la Pulse Pressure, misurati direttamente tramite un tonometro, hanno dimostrato di essere predittori indipendenti di tutte le cause di mortalità nei pazienti con malattia renale negli stadi finali. Questo si è dimostrato valido anche per i pazienti ipertesi dello studio CAFE' (15) e per i pazienti sottoposti a intervento coronarico per cutaneo (65), nei quali la Pulse Pressure centrale e l'augmentation index, stimati tramite un tonometro, predicevano gli eventi CV. Tuttavia, i dati concernenti i valori predittivi di entrambi questi parametri nella popolazione generale sono piuttosto scarsi. Nelle donne ipertese anziane i dati raccolti nello studio ANBP2 non mostrano benefici prognostici nell'uso di un tonometro per la carotide (Augmentation index o compliance arteriosa) come prognosi oltre al bracciale sfigmomanometrico per la pressione arteriosa. Tuttavia, il metodo di questo studio è stato messo in discussione; la mancanza del valore predittivo positivo dovrebbe essere spiegato dalla mancanza dell'amplificazione della Pulse Pressure. Il valore predittivo positivo della Pulse Pressure e dell'augmentation index dovrebbe piuttosto riguardare i soggetti più giovani. A conferma di ciò, nello studio ACCT (50) si mostra come in individui sani, normotesi, i cambiamenti correlati all'età per AIx e la PWV aortica non siano lineari, con un maggior incremento dell'AIx negli individui giovani, mentre i

cambiamenti della PWV sono molto accentuati negli individui più anziani. Questi dati suggeriscono che l'AIx potrebbe essere un marker molto sensibile della stiffness arteriosa e del rischio negli individui più giovani, ma la PWV aortica è verosimilmente una migliore misura in individui più anziani. Nello studio condotto da Hansen et al (66) è stato indagato il valore prognostico indipendente della PWV aortica nella popolazione generale. È stata presa in considerazione una popolazione di 1678 danesi, è stata utilizzata una regressione Cox per investigare il valore prognostico della AoPWV, della Pulse Pressure clinica e quella nelle 24 ore (MAP) ed i risultati sono stati corretti per pressione arteriosa media e ad altre covariate. Il follow up è durato 9,4 anni e dopo aver corretto per età, sesso, BMI, fumo e alcool, l'AoPWV ha aumentato il suo valore prognostico, mentre la Pulse Pressure clinica e quella nelle 24 ore hanno perso il loro valore predittivo, eccetto per la relazione della Pulse Pressure clinica con la coronaropatia. Per ogni incremento di 1-SD dell'AoPWV il rischio di eventi CV aumenta dal 16% al 20%. L'AoPWV è in grado di predire gli eventi cardiovascolari anche dopo la standardizzazione della frequenza cardiaca a 60 battiti per minuto, dopo l'aggiustamento della pressione arteriosa media, del colesterolo totale e della glicemia basale. Choi et al (67) hanno valutato l'associazione tra AoPWV, misurata tramite un metodo diretto intrarterioso e futuri eventi CV, in pazienti con dolore toracico. Arterial stiffness (AoPWV), misurata tramite un metodo invasivo, è risultata essere un fattore di rischio indipendente per nuovi eventi cardiovascolari e per coronaropatia in pazienti con dolore toracico. È stato proposto di misurare l'aortic stiffness in pazienti con dolore toracico così da poter identificare pazienti ad alto rischio di eventi CV che dovrebbero beneficiare di un trattamento più aggressivo.

La distensibilità carotidea è un fattore predittivo per eventi cardiovascolari nei pazienti con ESRD e dopo trapianto renale, mentre non ha valore predittivo indipendente nei pazienti con arteriopatia periferica manifesta (68). Come già ampiamente discusso le lesioni dell'albero vascolare dell'arto superiore ed inferiore, in virtù della particolare patofisiologia propria di questi territori, possono non riflettere lo stato del danno aortico, cerebrale e coronarico; infatti le arterie di tipo

centrale subiscono modificazioni delle componenti elastiche maggiori rispetto a quelle dei distretti periferici, inoltre le arterie centrali risentono molto di più delle variazioni pressorie rispetto alle arterie periferiche.

5.2 PROSPETTIVE: RIDUZIONE DELL'ARTERIAL STIFFNESS E DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Quello che risulta interessante è poter determinare se la riduzione della PWV o dell'onda di riflessione è associata ad una concomitante riduzione degli eventi cardiovascolari, indipendentemente dai noti fattori di rischio.

Questo dovrebbe avvenire probabilmente perché il decremento dell'arterial stiffness riflette la reale riduzione del danno della parete arteriosa, mentre la riduzione della pressione arteriosa, della glicemia, della lipemia no. Infatti la pressione arteriosa e i lipidi plasmatici possono essere normalizzati in poche settimane tramite una terapia adeguata, portando ad una consistente riduzione del rischio cardiovascolare, ma senza alcun miglioramento delle lesioni aterosclerotiche e dell'arterial stiffness, che dovrebbero richiedere una più durevole correzione delle anomalie biochimiche. Ci si aspetta una dissociazione temporale tra il miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolari ed il ripristino di una normale distensibilità arteriosa. Una diretta risposta alla questione del valore predittivo dell'attenuazione dell'arterial stiffness per la riduzione del rischio cardiovascolare è stata data ancora una volta nei pazienti con ESRD (69), ma non in altre popolazioni di pazienti, particolarmente in quelli con un rischio un po' inferiore, ma comunque elevato, per esempio con ipertensione, dislipidemia o diabete. Allo stesso modo rimane ancora da dimostrare se la riduzione della Pulse Pressure centrale è associata a una concomitante riduzione degli eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla normalizzazione dei classici fattori di rischio. Poiché l'incremento dell'arterial stiffness e della Pulse Pressure centrale provoca danno d'organo (misurato come ipertrofia ventricolare sinistra, microalbuminuria, riduzione della filtrazione glomerulare renale ed ispessimento dell'intima-media della carotide) e poiché il danno d'organo è considerato un end point intermedio per gli eventi cardiovascolari, appare

conseguenziale affermare che una riduzione dell'arterial stiffness e della pulse pressure porti ad una più elevata riduzione degli eventi cardiovascolari, mancano tuttavia dati solidi in questo campo.

6 METODICHE DI MISURAZIONE DELLA RIGIDITÀ ARTERIOSA

6.1 INDICI DI RIGIDITÀ DELLA PARETE ARTERIOSA

In Figura sono elencati i principali indici di rigidità di parete e gli strumenti che ne consentono la misurazione (64):

Table 1 Device and methods used for determining regional, local, and systemic arterial stiffness and wave reflections

	Device	Methods	Measurement site	Reference
Regional Stiffness	Complior [®]	Mechanotransducer	Aortic PWV ^a	44
	Sphygmocor [®]	Tonometer	Aortic PWV ^a	82
	WallTrack [®]	Echotracking	Aortic PWV ^a	45
	Artlab [®]	Echotracking	Aortic PWV ^a	5
	Ultrasound systems	Doppler probes	Aortic PWV ^a	164
Local stiffness	WallTrack [®]	Echotracking	CCA ^b , CFA, BA	57
	NIUS [®]	Echotracking	RA	58
	Artlab [®]	Echotracking	CCA ^b , CFA, BA	5
	Various vascular ultrasound syst.	Echotracking	CCA ^b , CFA, BA	5
	MRI device	Cine-MRI	Ao	5
Systemic stiffness (waveform shape analysis)	Area method	Diastolic decay		72
	HDI PW CR-2000 [®]	Modif. Windkessel		68
	SV/PP	Stroke volume and pulse pressure		73
Wave reflections	Sphygmocor [®]	Alx	All superficial art.	79
	Pulse Trace [®]	Finger photoplethysmography		50

Ao., aorta; CCA, common carotid artery; CFA, common femoral artery; BA, brachial artery; RA, radial artery; SV/PP, stroke volume/pulse pressure.
^aAorta, carotid-femoral, also carotid-radial and femoro-tibial PWV.
^bAll superficial arteries, including particularly those mentioned.

6.1.1 Pulse Pressure

La misurazione della PP è la più semplice misura surrogata della rigidità arteriosa. La PP si calcola sottraendo la pressione diastolica da quella sistolica. Essa è determinata dalla portata cardiaca e dalla rigidità arteriosa (70). Questo semplice parametro, che indica il grado di deterioramento della funzione di ammortizzatore delle grandi arterie, è stato dimostrato in diversi studi avere valore predittivo per eventi cardiovascolari. La pulse pressure risulta avere un valore predittivo per le malattie cardiovascolari nella popolazione generale, in individui sani, nei pazienti

ipertesi non trattati, nei pazienti ipertesi trattati e in quelli con diabete mellito di tipo 2. In pazienti con diabete mellito di tipo I, l'età è significativamente associata alla pulse pressure, soprattutto in pazienti con albuminuria o con retinopatia. L'elevata pulse pressure può anche prevedere l'insufficienza cardiaca congestizia in individui sani anziani(71). Secondo alcuni autori, la pulse pressure è molto più significativa, se misurata centralmente: la PP centrale ha una correlazione più stretta con la funzione endoteliale rispetto alla PP dell'arteria brachiale. Poiché nel condotto arterioso non vi è una lineare relazione tra pressione-volume ed essendo la pulse pressure direttamente correlata alla pressione arteriosa media, abbassando la pressione arteriosa si riduce PP senza necessariamente esercitare un effetto diretto sulla parete arteriosa.

Per questo, un indice più raffinato che coinvolge la pulse pressure è il rapporto tra SV/PP (stroke volume/pulse pressure). Questo indice dovrebbe dimostrare che l'utilità della pulse pressure dipende dalla sua capacità di fornire una stima del rapporto pressione-volume, mentre l'incremento di volume durante la sistole è determinato dallo stroke volume e dalla sistole. Il rapporto SV/PP è stato dimostrato essere un predittore di eventi cardiovascolari nella popolazione generale e in pazienti ipertesi. La PP si può ottenere attraverso metodiche ultrasonografiche Doppler (72) con l'utilizzo della tonometria ad appianazione (73).

6.1.2 *Velocità dell'onda di polso (Pulse Wave Velocity – PWV)*

La velocità dell'onda sfigmica, specialmente in aorta, è risultata essere un importante fattore predittivo di eventi cardiovascolari. La PWV si misura in metri al secondo e rappresenta la velocità con cui l'impulso generato dalla meccanica cardiaca si propaga all'interno dell'albero arterioso. Valori normali di questo parametro sono intorno ai 9-10 m/s, valore che aumenta con l'incremento della stiffness e che risente dell'influenza soprattutto dell'età e della pressione arteriosa (17).

Vi sono differenti metodi per misurare la PWV. L'arrivo dell'onda sfigmica è registrato in una arteria prossimale, come la carotide comune, e contemporaneamente in una distale, come la radiale o la femorale. La posizione

superficiale di queste arterie rende possibile la valutazione dell'onda in maniera non invasiva e, se valutata laPWV carotido-femorale, si rileva la progressione d'onda attraverso l'aorta, sito particolarmente rappresentato dallo sviluppo di atero- ed arterio-sclerosi. Il tempo di ritardo tra l'arrivo di una parte dell'onda, ad esempio il piede, nei due siti e la distanza misurata tra essi permette la valutazione della PWV. La distanza misurata è una stima della reale lunghezza del letto arterioso esplorato, infatti l'aorta addominale si può generalmente considerare rettilinea, mentre tende a divenire tortuosa con l'invecchiamento, generando una potenziale sottostima della PWV.

La PWV aortica può essere studiata anche tramite risonanza magnetica (74). La metodica ha il vantaggio di descrivere la reale lunghezza del vaso, anche se i costi e le difficoltà tecniche nell'eseguire studi con dei forti campi magnetici ne hanno limitato l'utilizzo.

La PWV è considerata il gold standard tra gli indici di stiffness, in quanto mantiene il suo valore predittivo e prognostico anche dove altri indici di stiffness si rivelano inaffidabili. In numerose patologie sono stati rilevati valori di PWV variati, in particolare:

- nell'ipertensione conclamata e borderline la PWV aumenta in modo costante, anche negli stadi precoci.
- nel diabete mellito tipo 1 e tipo 2 la variazione di PWV è diversa. Nel diabete di tipo 1 si assiste all'aumento della PWV fin dai primi stadi della malattia, nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 la PWV si modifica e varia in relazione alla durata della malattia ed ai livelli di insulina circolante
- nelle dislipidemie si è notato un netto aumento della PWV, in particolare nei pazienti con ipercolesterolemia familiare; significative alterazioni dei valori sono presenti anche nei soggetti con dislipidemia di grado lieve e moderato
- nell'aterosclerosi la PWV è correlata in maniera diretta all'estensione della malattia aterosclerotica
- nella coronaropatia è stato dimostrato un aumento della PWV. L'entità dell'incremento della velocità è proporzionale al numero di vasi colpiti da malattia,

- nella patologia cerebrovascolare sia su base aterosclerotica che ipertensiva pare evidente, anche se sono stati effettuati pochi studi a riguardo, che nei pazienti con infarto cerebrale la stiffness aortica è aumentata; rimane da valutare l'influenza della paralisi della muscolatura vasale nelle sedi colpite da plegia

- nell'insufficienza renale cronica, nell'end stage renal disease (ESRD) e nei pazienti in dialisi, la PWV aumenta in maniera indipendente dall'età, sesso e pressione arteriosa. I distretti maggiormente colpiti sono quello aortico e dell'arto inferiore. L'incremento di PWV è un fattore prognostico indipendente per la mortalità cardiovascolare e globale nei pazienti con nefropatia.

La PWV è inoltre modificata nei pazienti affetti da aritmia cardiaca (fibrillazione atriale), da aneurismi aortici, nei soggetti fumatori, nei distiroidismi, nell'ipotensione posturale e nell'ipermocisteinemia.

6.1.3 *Indice di stiffness (β)*

L'indice di stiffness rappresenta il rapporto logaritmico tra la differenza pressoria sistole-diastolica e la modificazione relativa del diametro del vaso. Aumenta con l'irrigidimento del vaso.

$\beta = \ln (\text{differenza pressoria sistole-diastolica}) / [(\text{differenza di diametro sistole-diastolico}) / \text{diametro diastolico}]$

6.1.4 *Elastic Modulus (Peterson)*

Rappresenta l'inverso della distensibilità, infatti indica la pressione necessaria per un ipotetico aumento del diametro del 100%.

Peterson = $A \cdot \Delta P / \Delta A$ (kPa)

A = lume dell'area

6.1.5 *Modulo elastico di Young's o modulo elastico incrementale*

Indica la tensione di parete per centimetro di spessore di parete nell'incremento del 100% del diametro, rappresenta la pendenza della curva stress-tensione. Lo stress è una misura valutabile con la pressione radiale, la pressione profonda ottenuta con il tonometro ad appianazione e lo spessore dell'arteria radiale.

$E_{inc} = [3(1 + A/WCSA)] / DC$ (kPa)

WCSA = Wall cross-sectional area

$WCSA = \pi (D_e^2 - D_i^2) / 4$ (mm²) D_e, D_i = diametro esterno, interno misurati in diastole

DC= coefficiente di distensibilità

$DC = \Delta A / A \cdot \Delta P$ ΔP = pulse pressure locale

6.1.6 *Valutazione della funzione endoteliale*

Lo studio della funzione endoteliale è stato condotto negli anni con metodiche sempre più raffinate. Tramite l'infusione di sostanze che stimolano la reattività vascolare si attivano cellule endoteliali di particolari distretti con agonisti specifici (acetilcolina, metacolina, bradichinina, serotonina, sostanza P) oppure si blocca la produzione di NO con antagonisti dell'enzima NO sintetasi, non potendo utilizzare direttamente NO in vivo, data la sua elevata instabilità. In genere si utilizzano i distretti del circolo coronarico o dell'avambraccio in quanto permettono di infondere le sostanze a dosi che non producono modificazioni dell'emodinamica sistemica. In queste condizioni qualsiasi variazione di flusso è indice di variazione delle resistenze vascolari locali, così un aumento di flusso indica vasodilatazione e viceversa.

L'entità della vasodilatazione viene valutata con varie metodiche tra cui la pletismografia e l'ultrasonografia Doppler. L'endotelio è di estrema importanza per il mantenimento del tono vascolare, infatti partecipa alla regolazione del flusso sanguigno in risposta alle diverse richieste di ossigeno e nutrienti dei tessuti. Quando il flusso sanguigno aumenta all'interno di un vaso, il vaso si dilata. Questo fenomeno è stato definito flow-mediated dilatation (FMD) e viene utilizzato per studiare la funzione dell'endotelio stesso. Per avere una buona flow-mediated dilatation è necessario che l'endotelio sia intatto. Nel circolo sanguigno dell'avambraccio la risposta endoteliale al flusso sanguigno dipende dalle caratteristiche dello stimolo di flusso. Dopo brevi episodi di iperemia la FMD è dovuta quasi esclusivamente all'NO, mentre durante un'iperemia sostenuta essa non risente dell'inibizione della sintesi di NO.

La FMD non solo dipende dalla formazione di NO, ma anche dall'inattivazione di NO e dalla sensibilità della sottostante muscolatura liscia all'NO. Un esercizio

regolare induce simultaneamente una up-regulation della NOS endoteliale e dell'espressione della superossido dismutasi. Questo meccanismo può prevenire l'inattivazione dell'NO dovuto alla superossido dismutasi e così aumenta la FMD causata dallo shear stress. Un'alterata FMD riflette la presenza di disfunzione endoteliale.

Celermajer et al introdussero una tecnica innovativa per studiare la FMD in modo non invasivo e riproducibile a livello del circolo dell'avambraccio.

Notarono infatti che, in seguito ad uno stimolo ischemico indotto, nel letto vascolare a valle si verifica una FMD. L'ischemia viene indotta attraverso l'utilizzo di un manicotto posto a valle e gonfiato ad una pressione sovrastolica. Rilasciando il manicotto si nota un incremento improvviso del flusso sanguigno e una dilatazione nel segmento vascolare considerato. L'incremento dello shear stress indotto dall'ischemia causa una dilatazione nell'arteria brachiale, dilatazione che può essere visualizzata con una sonda ultrasonografica.

La misurazione della FMD permette così di conoscere lo stato di funzionalità dell'endotelio vasale. La FMD risulta essere quindi un metodo di valutazione della disfunzione endoteliale in presenza dei maggiori fattori di rischio. Inoltre la sua misurazione è sensibile e riproducibile e ne permette l'utilizzazione nella routine clinica e negli studi di follow up terapeutico.

Negli adulti, la disfunzione endoteliale è considerata evento chiave nella patogenesi dell'aterosclerosi. Giovani adulti sani con una storia familiare di patologia aterosclerotica a livello coronarico manifestano un'alterazione prematura della FMD, anche in assenza di altri fattori di rischio. Essa infatti ci permette di identificare precocemente i pazienti a rischio di aterosclerosi e di poterne fare uno screening.

6.1.7 *Ambulatory Arterial Stiffness Index*

Uno dei limiti all'applicazione delle nuove tecniche di misurazione delle proprietà funzionali delle grandi arterie è costituito dal fatto che è necessaria la disponibilità di strumentazioni dedicate, spesso costose e di non larga diffusione, e di operatori opportunamente addestrati, con relative implicazioni in termini di costi e di

riproducibilità. Questo ha stimolato diversi ricercatori a ottenere stime della rigidità arteriosa basate su altri parametri, derivati ad esempio dai valori pressori o dall'ecocardiografia. Li et al (75) hanno proposto un indice derivato dal monitoraggio automatico della pressione arteriosa nelle 24 ore, che consentirebbe di ottenere una stima della stiffness arteriosa senza ricorrere a misurazioni specifiche. Tale indice, definito Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI), è basato sul principio teorico che, in un determinato vaso, all'aumentare della pressione di riempimento i valori di pressione sistolica e diastolica tenderanno ad aumentare consensualmente, se il vaso ha una buona distensibilità. Al contrario, in un vaso rigido, all'aumentare della pressione sistolica corrisponderà un aumento modesto o addirittura una diminuzione della diastolica. Per questo si è proposto che la pendenza della retta di regressione (coefficiente di regressione) dei valori di pressione diastolica sulla sistolica sia un indice di distensibilità ed il suo complemento (AASI) un indice di rigidità. È una misura semplice di rigidità arteriosa, ma si tratta pur sempre di un surrogato di misure più dirette di rigidità (76). In particolare nel Dublin Outcome Study elevati valori di AASI predicevano un'elevata mortalità cardiovascolare, anche dopo correzione per i principali fattori di rischio cardiovascolari (77). Questa misurazione ha, però, dei limiti, in quanto è stato dimostrato come AASI dipenda in maniera determinante dalla caduta della pressione arteriosa notturna, un fattore che non era stato considerato in nessuno dei precedenti studi. Una riduzione o l'assenza della caduta della pressione diastolica notturna, che è la variabile dipendente nel modello di regressione su cui si basa il valore di AASI, tende ad attenuare inevitabilmente il valore del coefficiente di regressione e, quindi, ad aumentare artificialmente il valore di AASI. Infatti, una volta tenuto conto della riduzione pressoria notturna, l'AASI perde ogni relazione sia con gli indicatori di danno d'organo, quali la massa ventricolare sinistra, sia con una misura diretta di rigidità aortica, quale la velocità dell'onda sfigmica carotideo-femorale. Sono necessari, perciò, numerosi altri studi per chiarire sia il significato fisiologico dell'AASI che il reale impatto clinico e prognostico indipendente di questo nuovo parametro.

6.2 METODI E STRUMENTI PER DETERMINARE L'ARTERIAL STIFFNESS.

In contrasto con la rigidità arteriosa sistemica che può essere stimata solo con modelli della circolazione, la rigidità locale può essere stimata direttamente e in modo non invasivo in diversi punti lungo l'albero arterioso. Il vantaggio della valutazione locale della rigidità arteriosa sta nella misurazione diretta di parametri che sono fortemente collegati alla rigidità della parete arteriosa.

Nella tabella riportata all'inizio del capitolo vengono mostrati Metodi e Device utilizzati per la determinazione dell'arterial stiffness regionale, locale, sistemica e dell'onda di riflessione.

L'aorta è un vaso di grande interesse per la determinazione dell'arterial stiffness regionale per almeno due motivi: l'aorta toracica e addominale danno il più grande contributo per la funzione di immagazzinamento dello stroke volume, e l'aortic PWV è un predittore indipendente della mortalità e morbilità cardiovascolare nella popolazione.

Ciononostante, tutti i siti hanno un interesse potenziale. Proprio a livello della circolazione brachiale, dove la PA è misurata comunemente e a livello delle arterie degli arti inferiori, vi sono significative alterazioni per aterosclerosi.

Misurazioni della rigidità arteriosa carotidea possono fornire importanti informazioni prognostiche, dal momento che l'arteria carotide è un'importante e frequente sede di

formazione dell'ateroma.

Ci sono raccomandazioni (64) che è necessario seguire per standardizzare le condizioni delle misurazioni. In primo luogo la temperatura dell'ambiente deve essere di circa 22C°, il paziente deve rimanere per almeno 10 minuti in posizione supina e le misurazioni dovrebbero essere effettuate tutte allo stesso orario. I pazienti devono essere a digiuno da bevande che contengono caffeina da almeno 3 ore, o dal fumo di sigaretta, o digiuno da 10 ore, per quanto riguarda gli alcolici. I pazienti non dovrebbero né parlare né assopirsi durante la misurazione.

6.2.1 Misurazione regionale della arterial stiffness (PWV)

La misurazione della PWV è generalmente accettata come il metodo più semplice non invasivo, solido e riproducibile per determinare l'arterial stiffness.

La PWV carotido-femorale è una misura diretta e corrisponde al modello propagativo del sistema arterioso, misurato lungo la via aortico-iliaca ed è la misura più rilevante dal momento che l'aorta e le sue prime diramazioni sono ciò che il ventricolo sinistro 'vede' e sono in tal modo responsabili della maggior parte degli effetti a livello cardiaco della rigidità arteriosa. La PWV carotido femorale è stata utilizzata negli studi epidemiologici che hanno dimostrato il valore predittivo di una riduzione della distensibilità del sistema arterioso. In contrasto le misure di PWV f aortica, al di sopra (PWV brachiale) o al di sotto (PWV femoro-tibiale) che non hanno alcun valore predittivo in pazienti con ESRD (78). La PWV è solitamente misurata usando il metodo della velocità battito dopo battito, che è ottenuto in modo transcutaneo nella carotide comune e nell'arteria femorale destra, e il tempo di ritardo è misurato tra i due piedi delle due forme d'onda.

La distanza (D) coperta dalle onde di solito può essere assimilata alla distanza superficiale tra i due siti di registrazione. La PWV è calcolata come:

$$PWV = D(\text{metri}) / \Delta t (\text{secondi}).$$

Tuttavia, la distanza deve essere misurata precisamente proprio perché piccole imprecisioni possono influenzare il valore assoluto della PWV (79).

Alcuni investigatori raccomandano di usare la distanza totale tra la carotide e il sito di registrazione della femorale, altri di sottrarre la distanza tra la carotide e lo sterno dalla distanza totale oppure sottrarre la distanza tra la carotide e lo sterno dalla distanza tra lo sterno e la femorale, tutte queste procedure sono approssimazioni. Tuttavia, quando si comparano due popolazioni o un pool di dati per metanalisi, le differenze usate nei metodi possono risultare importanti. La forma d'onda della pressione a livello femorale è difficile da rilevare accuratamente nei pazienti obesi, con sindrome metabolica, con diabete e alterazione delle arterie periferiche. In presenza di stenosi aortiche, iliache o femorali l'onda pressoria può essere attenuata e ritardata. Negli uomini e nelle donne con obesità addominale la misurazione della

distanza può risultare inaccurata. Il piede dell'onda è definito alla fine della diastole, quando incomincia il forte incremento del fronte d'onda.

Il tempo di transito è il tempo di ritardo del piede dell'onda su una distanza nota. Gli errori che si possono introdurre nella determinazione della PWV sono di due tipi (80): può essere scorretta la valutazione della distanza tra i due siti di valutazione dei polsi oppure quella del tempo impiegato per l'onda di polso a viaggiare tra i due siti. Per misurare la distanza tra i due siti arteriosi come ad esempio la carotide e l'arteria femorale, nessuna differenza viene fatta per le diversità nella forma del corpo tra i soggetti. Questa distanza sarà ovviamente maggiore in un soggetto con obesità centrale piuttosto che in un soggetto magro con la stessa altezza. La misura della distanza può anche essere inesatta, dal momento che è un postulato che l'aorta sia dritta. Il software fornito con alcuni sistemi richiede la distanza tra i sensori in centimetri, mentre altri dispositivi richiedono precisione millimetrica, in genere vengono richiesti anche parametri antropometrici (peso ed altezza) in base a cui il software predice la lunghezza carotido-femorale, tale stima sarà poi corretta dall'operatore. Quando si misura il tempo necessario per l'onda di polso per viaggiare tra i due punti di interesse, è di cruciale importanza l'individuazione dell'inizio del ciclo nella registrazione della forma d'onda. Simili punti tra le forme d'onda devono essere identificati per consentire la sincronizzazione della velocità dell'onda viaggiante. Tuttavia, la determinazione del fronte d'onda è difficile a causa dei cambiamenti nel contorno della Pulse Pressure che si manifestano appena l'onda si propaga, a causa delle proprietà visco-elastiche del percorso e della riflessione dell'onda. Tipicamente, quattro diversi punti possono essere scelti per segnare l'inizio della Pulse Pressure. Questi sono: (i) quando l'altezza del polso è a una determinata percentuale del limite massimo degli impulsi di altezza (e.g. 10%), (ii) quando la prima derivata della forma d'onda di pressione è massima; (iii) quando la seconda derivata della forma d'onda di pressione è massima, e (iv) quando il punto formato dall'intersezione di una linea tangente al punto iniziale dell'eiezione sistolica della forma d'onda pressoria è una linea orizzontale attraverso il punto

minimo. Chiu et al. (81) hanno studiato gli effetti dell'utilizzo di questi quattro metodi simili di identificazione di un fronte d'onda per il calcolo della PWV. La PWV ottenuta utilizzando la seconda derivata e il metodo della tangente sono risultati ben correlati, con un coefficiente di correlazione di 0,90. Tuttavia, quando è stato utilizzato il punto di minimo della pressione diastolica correlato con la prima derivata, la concordanza è stata debole a 0,09. In un soggetto, la PWV è stata calcolata come 14,11m/sec usando il metodo precedente e 7,00 m/sec usando questi ultimi: con una differenza di oltre il 50%. Sarebbe utile pertanto stabilire un metodo per identificare l'inizio di un fronte d'onda, e più cautela dovrebbe essere applicata quando vi è il confronto tra i risultati di più studi in cui sono state utilizzate tecniche diverse.

Metodo basato su sensori pressori

La forma dell'onda di pressione può essere registrata simultaneamente per fornire misurazioni automatiche della PWV, usando diversi congegni. Il *Complior System*® (Colson, Les Lilas, Francia) impiega meccanotransduttori dedicati, che si applicano direttamente sulla cute (82). Il tempo di transito è determinato per mezzo di un algoritmo di correlazione di traduzione simultanea tra ogni onda registrata.

L'operatore è in grado di visualizzare la forma dell'onda arteriosa registrata per convalidarla. Tre principali siti arteriosi possono essere valutati, soprattutto il tronco aortico (carotide-femorale) e a livello superiore (carotide-brachiale) e inferiore (femorale-dorsale del piede). Il sistema è stato usato in diversi studi epidemiologici dimostrando il valore predittivo della PWV per gli eventi CV.

L'onda pressoria può essere registrata sequenzialmente da diversi siti e il tempo di transito può essere calcolato usando anche una registrazione elettrocardiografica.

Nel sistema *SphygmoCor*® (ArtCor, Sydney, Australia) viene utilizzato un unico tonometro di appianazione ad alta fedeltà (Millar®) per ottenere a livello prossimale (della carotide) e a livello distale (radiale o femorale) una registrazione in sequenza di un breve periodo di tempo e si calcola la PWV dal tempo di transito tra i due siti arteriosi, determinata in relazione alle onde R-R dell'ECG. Per ottenere il tempo di transito si sottrae il tempo tra l'ECG e la pulsazione prossimale dal tempo tra

l'ECG e la pulsazione distale. La parte iniziale della forma dell'onda pressoria è usata come punto di riferimento. E' anche possibile verificare la variabilità della misura su una gamma di impulsi, secondo ogni algoritmo. Dal momento che le misurazioni sono fatte su un breve periodo di tempo, il cambiamento nel periodo isovolumetrico del ventricolo sinistro o della variabilità della frequenza ha poco o nessun effetto sulla misurazione del tempo di transito dell'onda.

Metodi basati sul Doppler e altri metodi

L'onda di distensione ottenuta dall'Ecotracking può essere usata per calcolare la PWV. Come descritto prima per lo SphygmoCor, la PWV è calcolata da onde successive ottenute in un breve intervallo di tempo tra due punti arteriosi (carotide e femorale), usando l'onda R dell'ECG per calcolare il ritardo di tempo. Il tempo di transito richiesto per la determinazione della PWV può essere misurato tra due pulsazioni registrate simultaneamente dal Doppler continuo (83) o con l'ECG. Le misure sono solitamente fatte all'origine dell'arteria sottoclaveare (come la sovra sternale) e vicino alla biforcazione dell'aorta addominale (a livello ombelicale). Il tempo di transito è automaticamente calcolato seguendo il riconoscimento del piede della pulsazione. Questo metodo è stato usato per mostrare il valore predittivo della PWV aortica per eventi CV in pazienti diabetici e fornisce una valutazione più accurata per la valutazione dell'aortic PWV, quando si confronta con la carotido-femorale, anche se un vantaggio specifico deve essere ancora visto.

6.2.2 Misurazione della stiffness locale

La rigidità arteriosa locale delle arterie superficiali può essere determinata utilizzando dispositivi ad ultrasuoni. La rigidità carotidea può essere di particolare interesse, poiché in questa arteria l'arteriosclerosi è frequente. Tutti i tipi di sistemi a ultrasuoni possono essere utilizzati per determinare il diametro in diastole e cambiamenti di diametro durante la sistole, definiti come la differenza tra il diametro sistolico e diastolico in mm, ma la maggior parte di queste però sono limitatamente precise nelle misurazioni perché in generale si usano immagini di analisi-video. La rigidità arteriosa locale di arterie profonde come l'aorta, è stata invece studiata tramite la RMN.

Tuttavia, la maggior parte degli studi di fisiopatologia e di farmacologia hanno usato tecniche di echotracking. Uno dei principali vantaggi è che la rigidità arteriosa locale è direttamente determinata dal cambiamento della pressione rispetto al cambiamento in termini di volume, non implica cioè l'utilizzo di alcun modello di circolazione.

Tuttavia, poiché richiede un elevato grado di competenza tecnica e richiede più tempo della misurazione della PWV, la misurazione locale della rigidità arteriosa è indicata solo per analisi meccanicistiche di fisiopatologia e di farmacologia piuttosto che per studi epidemiologici. Tuttavia, l'ecografia è attualmente l'unico mezzo per determinare, in modo non invasivo, le proprietà elastiche della parete arteriosa (modulo elastico di Young) (84), il rapporto tra lo spessore intima-media (IMT) e le proprietà elastiche (85), o il rimodellamento ventricolare con la distensibilità arteriosa.

I dispositivi di Echotracking sono stati sviluppati per misurare il diametro in fine diastole e i rapidi cambiamenti del diametro con un sistema ad alta precisione. I primi due dispositivi sono stati il Wall Track System e il NIUS-02 (86). Questi apparecchi utilizzano un segnale a radiofrequenza per ottenere una precisione 6-10 volte superiore a quella con l'immagine dei sistemi video, che sono limitati dalla risoluzione spaziale dell'analisi pixel. Infatti, la precisione nel determinare il cambiamento istantaneo del diametro è inferiore ad $1\mu\text{m}$ (87) per il sistema Echotracking, ed intorno ai $150\mu\text{m}$ (vale a dire la dimensione dei pixel) con gli analizzatori dell'immagine video. Per la misurazione di distanze assolute, la deviazione standard va da 9 a $25\mu\text{m}$ per il sistema Echotracking e da 54 a $60\mu\text{m}$ con gli analizzatori dell'immagine video (88).

I sistemi Echotracking hanno altri importanti vantaggi rispetto ai sistemi video: dagli stessi dati degli ultrasuoni si può ricavare l'IMT, e consente di determinare il modulo di Young's; è possibile determinare la curva pressione-diametro dell'arteria così da determinare la stiffness del vaso per ogni pressione arteriosa (89); dal periodo di tempo tra due forme d'onda adiacenti è possibile calcolare la PWV locale e i cambiamenti patofisiologici e terapeutici possono essere relazionati ai

cambiamenti nella geometria (area del lume e IMT). La maggior parte di questi parametri richiedono la misurazione della pressione arteriosa. Questa dovrebbe essere la pressione locale, che è di solito ottenuta da tonometri di appianazione del vaso in questione (90), mentre la calibrazione della forma d'onda per la pressione brachiale media è ottenuta mediante l'integrazione della forma d'onda brachiale o radiale o da un calcolo automatico con funzione di trasferimento (SphygmoCor, AtCor, Sydney Australia).

L'Echotracking messo a punto da Aloka nel 2003, è stato migliorato tecnologicamente così da poter sviluppare nuove metodologie per poter studiare la funzionalità arteriosa attraverso indici sempre più eloquenti. Questa tecnica usa la frequenza di risonanza eco dei vasi sanguigni e registra automaticamente i loro movimenti, misurando la distensione arteriosa in modo continuo con margini di errore prossimi a 0,01 mm.

L'Echotracking, come strumento di misurazione delle variazioni nel diametro delle arterie, può quindi essere applicato al rilevamento della FMD e della compliance arteriosa mediante una serie di misurazioni della profondità di una determinata interfaccia tissutale ecogenica, che deriva dagli echi ottenuti da pulsazioni periodiche e ricevuti da una data direzione (91), cioè da un unico senso.

Questa metodica, di norma utilizzata nello studio dell'arteria carotide o della radiale, è in grado di rilevare cambiamenti di diametro anche di pochi micrometri, "tracciando" la distanza tra due strutture "ecogene" (cioè tra i due muri della parete arteriosa).

Attraverso l'echo-tracking è possibile calcolare diversi indici: la stiffness arteriosa, la compliance, la PWV derivata dalla stiffness e l'augmentation index.

È, inoltre, possibile valutare la funzione endoteliale in virtù del livello di vasodilatazione causato da una ischemia indotta. Una disfunzione endoteliale è considerata il primo step nello sviluppo dell'aterosclerosi e, quindi, il miglioramento dell'echo-tracking ha permesso di rivelare la malattia aterosclerotica fin dai suoi prodromi, grazie alla misurazione degli indici di stiffness vascolare. Le rilevazioni permettono di individuare in questo modo le alterazioni ancora in stadio subclinico,

ovvero prima che la malattia si manifesti con ispessimento miointimale o con la formazione di placche.

Tutte le arterie superficiali sono adatte per le indagini, in particolare la carotide comune, la femorale comune e l'arteria brachiale. Si può concludere che per misurare l'arterial stiffness locale:

1. il sistema di Echotracking prevede una condizione ottima per la determinazione della rigidità arteriosa locale, che è determinata direttamente e non richiede assunzione dei modelli della circolazione;
2. la rigidità locale dovrebbe essere determinata da misurazioni del cambiamento del diametro e della pressione locale di polso, preferenzialmente in modo simultaneo;
3. i sistemi di echotracking prevedono misure addizionali dell'IMT, che consentono il calcolo del modulo elastico di Young's;
4. la determinazione, sia della rigidità carotidea che dello spessore, è ottimale;
5. le misure locali della rigidità sono indicate nelle indagini meccanicistiche in patofisiologia, farmacologia e terapia, più che per studi epidemiologici;

6.3 DETERMINAZIONE NON INVASIVA DELLE ONDE DI RIFLESSIONE

6.3.1 *Analisi dell'onda di polso centrale*

La pressione centrale è importante per diversi motivi (92). Innanzitutto perché è la pressione sanguigna vista dal ventricolo sinistro, dai reni e dal cervello, perciò è il valore presso rio più indicativo nella valutazione del danno d'organo. In secondo luogo, la riflessione delle onde sfigmiche influenza direttamente il lavoro del ventricolo sinistro e la sua perfusione. Da ultimo, quando si studia la rigidità arteriosa locale, è obbligatorio definire la pressione arteriosa locale al fine di ottenere la corretta rigidità. La forma dell'onda pressoria deriva dalla pressione anterograda, dovuta alla contrazione ventricolare, e dall'onda di riflessione. Le onde sono riflesse dalla periferia, principalmente nei punti di diramazione o nei siti di impedenza. Nei vasi elastici, poiché la PWV è bassa, le onde riflesse tendono a tornare indietro nella radice aortica durante la diastole, nelle arterie resistenti la

PWV cresce e le onde tendono a tornare in tempi minori nell'arterie centrali, aggiungendosi all'onda anterograda e aumentando la pressione sistolica. Questo fenomeno può essere quantificato tramite l' Augmentation Index:

$$AIx = (P2-P1) / \text{Pulse Pressure}$$

definito come la differenza tra il secondo e il primo picco sistolico, ed espresso come la percentuale della pressione pulsatoria.

L'Augmentation Index può venire influenzato sia da variazioni della PWV che delle resistenze periferiche. Nelle ricerche cliniche, non solo la pressione diastolica e l'altezza, che sono relazionate ai siti di riflessione, ma anche l'età e la PWV aortica sono i maggiori determinanti dell'AIx (93). La forma dell'onda pressoria dovrebbe essere analizzata a livello centrale, nell'aorta ascendente, dato che rappresenta il vero carico imposto al ventricolo sinistro e alle pareti delle grandi arterie elastiche. In genere il profilo dell'onda di pressione aortica può essere stimata sia dalla forma d'onda dell'arteria radiale, usando una funzione di trasferimento, che dalla forma d'onda della carotide comune (94). In tutte le arterie la forma d'onda della pressione può essere misurata in modo non invasivo tramite una penna, che contiene un trasduttore Millar ad alta definizione (SPT-301, Millar Instruments). L'approccio più diffuso è quello di eseguire una tonometria radiale e poi applicare una funzione di trasferimento (SphygmoCor, AtCor, Sydney Australia) per calcolare la pressione aortica dalla forma d'onda della radiale(95). L'arteria radiale è ben supportata da tessuto osseo e ciò permette un'ottima appianazione. Le funzioni di trasferimento inverse vengono utilizzate per ricostruire la forma d'onda aortica dalla fonometria radiale, la stima della pressione aortica centrale è accertata come più accurata rispetto alla stima dell'AIx (96) inoltre la pressione nell'arteria brachiale è usata come surrogato della pressione dell'arteria radiale per calibrare la pressione centrale e questo può introdurre alcuni errori.

Nonostante queste limitazioni, la tonometria radiale è popolare ed è semplice da applicare. La tonometria carotidea richiede un alto grado di esperienza tecnica, ma non richiede una funzione di trasferimento, perché la carotide è assimilabile alla aorta per la vicinanza anatomica e le forme d'onda sono simili (97). L'AIx centrale e

la pressione pulsatoria centrale hanno mostrato un indipendente valore predittivo per tutte le cause di mortalità nei pazienti con ESRD, e per eventi cardiovascolari in pazienti sottoposti a intervento per cutaneo coronarico e nei pazienti ipertesi dello studio CAFE’.

In conclusione, vari parametri arteriosi possono essere calcolati per valutare in modo non invasivo la rigidità arteriosa e l’onda di riflessione e molti metodi sono più indicati per la pratica clinica, altri per la ricerca.

II. SCOPO

- Il danno di parete delle grandi arterie legato all'età e alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare rappresenta un passaggio intermedio sia nello sviluppo di aterosclerosi che di arteriosclerosi, processi responsabili della mortalità cardiovascolare
- Tradizionalmente si ritengono indicativi della pressione nelle arterie (principale responsabile del danno arterioso) il valore di picco sistolico e quello di fine diastole secondo l'approccio di Korotkov, ed è normalmente impossibile stimare l'effettivo andamento della pressione nei vasi ed il danno prodotto dagli elevati valori pressori e dai fattori di rischio sulle arterie.

Scopo del nostro studio è stata la valutazione dell'evoluzione nel tempo della stiffness arteriosa, misurata come PWV carotido-femorale, in una coorte di pazienti ipertesi essenziali. Tale valutazione si pone come obiettivo di indagare se l'andamento della PWV misurata in due controlli ambulatoriali a distanza di quattro anni abbia un valore aggiuntivo rispetto alla semplice valutazione della PA brachiale, nella stratificazione dei pazienti ipertesi.

III. MATERIALI E METODI

1. POPOLAZIONE

Sono stati valutati 348 soggetti afferenti al Day Service del Centro Ipertensione dell'Ospedale San Gerardo di Monza nell'arco di tre anni (settembre 2006-ottobre 2008) e rivalutati circa 4 anni dopo (giugno 2010-ottobre 2011). Tutti i pazienti sono giunti all'osservazione al fine di valutare il danno d'organo e stimare il rischio cardiovascolare totale in ipertesi noti ed in un minor numero di casi al primo riscontro di ipertensione.

I soggetti dovevano soddisfare i seguenti criteri di inclusione per essere reclutati nello studio:

- Uomini o donne di età compresa tra i 18 e gli 80 anni, affetti da ipertensione arteriosa essenziale ($PAS \geq 140$ mmHg e/o $PAD \geq 90$ mmHG, pazienti già in trattamento farmacologico ipotensivo e/o pazienti nei quali si sono riscontrati valori pressori oltre i limiti di norma al Monitoraggio Pressorio delle 24h)
- Pazienti che hanno accordato a sottoscrivere un consenso informato per l'esecuzione dello studio ed all'uso dei dati personali.

I criteri di esclusione, invece sono stati:

- Pazienti affetti da ipertensione arteriosa di natura secondaria (opportune indagini bioumorali e strumentali sono state eseguite a questo scopo)
- Pazienti con aritmia cardiaca
- Donne in stato di gravidanza
- Pazienti colpiti da eventi acuti cerebrovascolari nel mese precedente lo studio
- Pazienti affetti da condizioni mediche tali da interferire con la corretta esecuzione dello studio

Prima del reclutamento allo studio veniva ottenuto un consenso informato da ciascun soggetto in accordo con le raccomandazioni della Dichiarazione di Helsinki (98) e approvato preventivamente dal comitato etico dell'Ospedale San Gerardo.

5. METODI

I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad una prima visita a T0 e ad una visita di follow up in media 3 anni e mezzo dopo (3.7 ± 0.5 anni, T1).

2.1 PROTOCOLLO DI STUDIO T0:

Visita Medica

Durante la visita medica sono state ottenute le seguenti informazioni:

- valutazione dei criteri di inclusione/esclusione.
- luogo e data di nascita.
- rilevazione dei parametri antropometrici: peso corporeo, altezza , BMI (Kg/m²), misurazione circonferenza vita e fianchi.
- familiarità per malattie cardiovascolari, ictus o diabete mellito.
- abitudine al fumo di sigaretta, distinguendo i soggetti in non fumatori, fumatori ed ex fumatori; nel caso in cui il paziente riferisse di essere fumatore attivo, è stata anche indagata la quantità di sigarette fumate ogni giorno.
- abitudine al consumo di alcol; nel caso il paziente riferisse di consumare alcol, è stata anche indagata la quantità assunta/die.
- abitudine al consumo di caffè.
- epoca di comparsa di Ipertensione Arteriosa.
- storia di TIA o ictus, cardiopatia ischemica, diabete mellito.
- terapia medica in atto.

E' stato poi eseguito l'esame obiettivo.

Infine è stata misurata la pressione arteriosa ottenuta con metodica sfigmomanometrica e con metodica semiautomatica.

Esami bioumorali

Un campione di sangue è stato prelevato a ciascun paziente per ottenere una misurazione dell'emocromo, del profilo lipidico, della funzionalità renale (creatininemia, azotemia), secondo le metodiche standard. Inoltre, su un campione di urine, è stata quantificata la microalbuminuria.

Esami strumentali

Valutazione della PWV

Nel nostro studio abbiamo deciso di quantificare la stiffness arteriosa mediante misurazione della velocità dell'onda di polso nel percorrere il tratto arterioso compreso tra la carotide e la femorale (cf-PWV) gold standard per la valutazione della stiffness aortica. a PWV è stata calcolata dal rapporto tra la distanza dei due punti di rilevazione a livello della carotide e della femorale (in metri) e la misura del tempo di transito dell'onda sfigmica (in secondi), ottenendo la velocità (in metri/secondo) con cui l'onda di polso progredisce in aorta (64).

Abbiamo scelto di misurare la cf-PWV con la metodica descritta (sistema Complior) in quanto, oltre ad essere stata ampiamente validata, permette grande semplicità e velocità di rilevazione. L'onda di polso può infatti essere facilmente registrata dai meccanocettori in questi due punti di rilevazione "centrali" in cui però si ha il passaggio in superficie di queste prime diramazioni dell'aorta e perché la distanza tra questi due siti è sufficientemente ampia per permettere un calcolo accurato dell'intervallo temporale tra l'arrivo dell'onda nei due siti. Infine è stato dimostrato con studi di comparazione a tecniche invasive che PWV riflette il livello di elasticità aortica.

Il sistema Complior richiede prima dell'inizio della misurazione l'introduzione di dati antropometrici quali altezza, peso, circonferenza vita e fianchi del soggetto, oltre ad un valore attuale di pressione sistolica e diastolica. Una volta forniti questi valori si fa sdraiare il paziente in posizione supina su apposito lettino e lo si lascia a riposo per circa 5 minuti. Nel frattempo si rilevano i due polsi superficiali carotideo e femorale (in genere a destra) e si misura con un metro rigido la distanza (D) superficiale tra tali punti che è integrata dai dati forniti e che approssima la distanza interna, poi manualmente si posizionano e mantengono in sede i sensori, chiedendo al paziente di non deglutire e di non muoversi per circa 10 secondi. Sul monitor vengono visualizzati contemporaneamente i profili dell'onda sfigmica nelle due sedi esaminate, in alto l'onda di polso carotideo, più in basso quella del polso femorale; i dati vengono acquisiti quando gli operatori e il dato di tolleranza della macchina

valutano la forma dell'onda di qualità adeguata. La manovra è stata ripetuta per due volte per ciascun paziente, ottenendo un numero variabile (12-15) di onde sfigmiche per sessione.

Lo strumento ha misurato poi il delta di tempo (Δt) intercorrente tra i due piedi dell'onda, identificabili dall'inizio degli "upstrokes" (a fine diastole nella fase protosistolica di salita rapida) delle onde rilevate e, dividendo automaticamente la distanza tra i due siti (come precedentemente impostata) per tale valore, ha fornito la PWV carotido-femorale.

La PWV è calcolata come $PWV = D \text{ (metri)} / \Delta t \text{ (secondi)}$.

La forma d'onda della pressione a livello femorale è difficile da rilevare accuratamente nei pazienti obesi, con sindrome metabolica, con diabete e alterazione delle arterie periferiche. In presenza di stenosi aortiche, iliache o femorali l'onda pressoria può essere attenuata e ritardata. Gli errori che si possono introdurre nella determinazione della PWV sono di due livelli: la valutazione della distanza tra i due polsi e il tempo impiegato per l'onda di polso a viaggiare tra i due siti. Per misurare la distanza tra i due siti arteriosi come ad esempio la carotide e l'arteria femorale, nessuna differenza viene fatta per le diversità nella forma del corpo tra i soggetti. La misura della distanza può anche essere inesatta, dal momento che è un postulato che l'aorta sia dritta. Per facilitare in ogni caso una misurazione corretta è opportuno misurare lateralmente al soggetto evitando di seguire la morfologia del profilo del singolo individuo. Quando si misura il tempo necessario per l'onda di polso per viaggiare tra i due punti di interesse, un settore controverso riguarda l'individuazione dell'inizio del ciclo nella registrazione della forma d'onda. Simili punti tra le forme d'onda devono essere identificati per consentire la sincronizzazione della velocità dell'onda viaggiante. Tuttavia, la determinazione del fronte d'onda è difficile a causa dei cambiamenti nel contorno della Pulse Pressure che si manifestano appena l'onda si propaga, a causa delle proprietà visco-elastiche del percorso e della riflessione dell'onda.

EchocolorDoppler Tronchi SovraAortici:

Attraverso un apparecchio ad ultrasuoni (Philip Sonos 5500, USA) è stato calcolato lo spessore miointimale della carotide comune a livello della parete posteriore dell'arteria, misurato 2 cm sotto la biforcazione carotidea. Le misurazioni si ottengono in M-Mode: i punti di repere sono lo strato interno, corrispondente all'intima vasale, che appare ipoecogeno, mentre lo strato medio, corrispondente alla tonaca media, appare anecogeno (99).

2.2 PROTOCOLLO DI STUDIO T1:

Dopo il primo controllo a T0 i pazienti sono stati trattati in base alle necessità cliniche.

A T1 sono stati ripetuti con le stesse metodiche sopra-riportate:

- visita medica
- misurazione della cf-PWV

6. ANALISI DEI DATI

I dati raccolti sono espressi come media \pm deviazione standard, abbiamo assunto che la distribuzione fosse lineare in base alla numerosità del campione. Qualora la distribuzione fosse invece asimmetrica abbiamo normalizzato la variabile mediante funzione logaritmica (microalbuminuria). Abbiamo poi confrontato le medie delle variabili raccolte mediante T-test per campioni indipendenti in sottogruppi di pazienti e per campioni appaiati per confronti degli stessi pazienti nel tempo. Qualora i gruppi da confrontare fossero più di due abbiamo utilizzato l'ANOVA e abbiamo successivamente applicato la correzione di Bonferroni. Le variabili nominali sono state confrontate mediante test del Chi-quadro. Infine per individuare i predittori delle variazioni di PWV abbiamo impostato due regressioni una lineare considerando la variabile continua ed una logistica binaria considerando come variabile dipendente sempre la variazione di PWV ma resa dicotomica.

IV. RISULTATI

1. ANALISI DESCRITTIVA DELLA POPOLAZIONE E VARIAZIONI NEL TEMPO:

1.1 POPOLAZIONE A T0 (vedi Tabella 1)

Sono stati inclusi nel nostro studio 348 soggetti ipertesi con una età media di 55 ± 13 anni, ed una prevalenza di soggetti di sesso maschile (57%). La pressione sistolica media (PAsm) era 141 ± 18.5 mmHg, mentre la diastolica media (PADm) era 86 ± 10.5 mmHg, il 63% dei pazienti aveva valori pressori non controllati (PAsm ≥ 140 mmHg OPPURE PADm ≥ 90 mmHg). Il BMI era nel range del soprappeso (27 ± 4 Kg/m²) ma erano ampie le oscillazioni (min 18, max 41 Kg/m²). La PWV media era 10.7 ± 2.4 m/sec, il 22% dei soggetti studiati aveva un valore di PWV > 12 indicativo di danno d'organo vascolare secondo le linee guida per il trattamento dell'ipertensione ESH-ESC 2007 (57). Lo spessore miointimale medio era 0.65 mm, il 22% dei pazienti presentava valori di IMT > 0.9 indicativi di danno d'organo. La microalbuminuria non è stata misurata in tutti i pazienti e la sua distribuzione era molto asimmetrica pertanto è stata normalizzata per essere considerata nei test, il 7% dei pazienti presentavano valori di microalbuminuria > 30 mcg/min significativi di danno d'organo. La creatinina serica media del campione era 0.86 ± 0.18 mg/dl. La colesterolemia era lievemente superiore ai limiti di normalità (199 ± 33 mg/dl), così come il colesterolo LDL (120 ± 31 mg/dl). La maggioranza dei pazienti al momento dell'arruolamento assumeva già una terapia specifica per l'ipertensione (83%), trattandosi soprattutto di pazienti ipertesi noti, infine 32 pazienti (9%) erano diabetici.

1.2 VARIAZIONI DEI PARAMETRI NEL TEMPO (vedi Tabella 2)

Rivalutando la nostra popolazione a T1, dopo una media di 3 anni ed 8 mesi, abbiamo notato un significativo miglioramento nel controllo medio dei valori pressori sia sistolici che diastolici ($141 \pm 18.5 / 86 \pm 10.5$ mmHg a T0 vs

132±18/79±11 mmHg a T1, $p<0.0001$ sia per PASm che per PADm). Al contrario nello stesso periodo la PWV media è significativamente aumentata (10.7±2.4 m/sec a T0 vs 11.7±2.7 m/sec a T1). Il BMI medio non è variato nel tempo come la percentuale di soggetti fumatori. A T1 un numero maggiore di soggetti (83% a T0 e 94% a T1) assumeva terapia specifica per l'ipertensione.

2. PREDITTORI DELLA VARIAZIONE DI PWV NELLA POPOLAZIONE IN STUDIO:

Infine abbiamo indagato se e quali variabili a T0 mostravano una correlazione con la variazione di PWV nel tempo ($\Delta\text{PWV}=\text{PWV a T1}-\text{PWV a T0}$), considerata come variabile continua (Tabella 3). La differenza media di PWV tra la misurazione a T1 e quella a T0 era di 0.93 ± 2.71 ($n=329$).

Abbiamo poi impostato una regressione lineare per stimare i possibili predittori delle variazioni di PWV nel tempo. Abbiamo cioè adottato il ΔPWV come variabile dipendente continua e immesso nel modello i possibili predittori, considerando come variabili indipendenti quelle significativamente correlate a ΔPWV a T0: età, PASm, PADm, FC, BMI valore di PWV a T0. Unico predittore indipendente dell'incremento di PWV è risultata l'età ($p<0.0001$, $\beta=0.08$), mentre valori iniziali più elevati di PWVm condizionavano una maggior probabilità di mantenere PWV al livello di T0 o di ridurla ($p<0.0001$, $\beta=-0.68$), con un R^2 del modello di 0.344.

3. CONTROLLO PRESSORIO E VARIAZIONI DI PWV

Abbiamo diviso la nostra popolazione in 4 gruppi di pazienti in base al controllo pressorio registrato a T0 e T1, considerando PA controllata se $\text{PAS}<140$ E $\text{PAD}<90$ e PA non controllata se $\text{PAS}\geq 140$ OPPURE $\text{PAD}\geq 90$. Il primo gruppo (G1) di pazienti erano quelli con PA controllata a T0 e T1, G2 comprendeva quelli con PA non controllata a T0 e controllata a T1, G3 comprendeva soggetti con PA controllata a T0 e non controllata a T1, ed infine G4 raggruppava pazienti con PA

non controllata ad entrambe le rilevazioni. Il gruppo più numeroso era G2 (37%), quello che comprendeva pazienti che miglioravano il controllo pressorio tra T0 e T1 seguito dai gruppi di pazienti in cui la pressione era e rimaneva non controllata (28%, G4) e quello in cui era e rimaneva controllata (28%, G4), infine una minoranza di pazienti aveva PA controllata a T0 e non controllata a T1 (7%, G3) vedi *Figura 2*. Abbiamo confrontato con ANOVA le medie della variazione di PWV (PWVm a T1 – PWVm a T0) nei gruppi ed applicato il test post-hoc di Bonferroni. Come si vede in *Tabella 4* in tutti i gruppi PWV aumenta, e la variazione di PWV era significativamente inferiore nel gruppo di pazienti che hanno raggiunto un buon controllo della PA al follow up, cioè i soggetti in cui si riduce la pressione hanno un incremento minore di PWV, anche dopo correzione per sesso ed età.

Abbiamo poi preso in considerazione solo G2, cioè i pazienti con PA inizialmente elevata in cui a seguito di un intervento di miglioramento delle cure, a T1 i valori pressori si sono normalizzati. Abbiamo quindi reso dicotomica la variabile che indica le variazioni di PWV indicando come sottogruppo 0 (SG0) il gruppo di pazienti G2 in cui nel tempo di follow up PWV si è ridotta, e come sottogruppo 1 (SG1) il sottogruppo di pazienti G2, in cui PWV è aumentata nonostante l'ottenimento del controllo pressorio. Più della metà dei pazienti è risultata inclusa in SG1 (n=67, 54%), mentre 57 pazienti raggiungendo valori pressori target hanno mantenuto invariata o ridotto la loro PWV.

Abbiamo poi confrontato le variabili raccolte a T0 in SG0 ed SG1 (*Tabella 5*).

I due gruppi non erano statisticamente diversi per età, BMI, colesterolo totale, LDL, microalbuminuria, creatininemia, e frequenza cardiaca. Il gruppo che al follow up avrebbe mostrato un minor incremento di PWV presentava a T0 PWVm e pressione sistolica più basse, mentre lo spessore miointimale e la pressione diastolica non erano statisticamente differenti. Mediante test del Chi-quadrato abbiamo verificato che anche la ripartizione dei sessi (p=0.32), la prevalenza di soggetti fumatori (p=0.62), di soggetti affetti da diabete mellito (p= 0.81), o quella di soggetti che assumevano farmaci anti-ipertensivi non fossero statisticamente diverse nei due sottogruppi.

Infine abbiamo impostato una regressione logistica binaria considerando come variabile dipendente la variazione di PWV resa dicotomica e assumendo come variabili indipendenti quelle risultate differenti nei due gruppi con P di almeno 0.2: PAsm, PWVm, IMT destro, e sesso, abbiamo forzato nella regressione anche PADm ed età note per avere un rapporto con il valore di PWV. Unico predittore indipendente dell'incremento di PWV nonostante il buon controllo di PA raggiunto è risultata l'età ($p= 0.009$, $\beta=0.06$), mentre una PWVm più alta è risultata essere predittiva della riduzione di PWV al follow up ($p<0.0001$, $\beta=-0.52$), con un R2 del modello di 0.235.

V. DISCUSSIONE

Nel nostro studio abbiamo arruolato pazienti ipertesi afferenti agli ambulatori specialistici dell'ospedale San Gerardo di Monza sottoposti ad una valutazione per problematica ipertensiva già nota o d'esordio. Tutti i pazienti in seguito a questa valutazione hanno ricevuto indicazioni per il trattamento della malattia in atto, che li ha condotti per la maggioranza a migliorare nell'arco di quasi 4 anni i loro valori di pressione arteriosa. Nella nostra popolazione il trattamento, nonostante un significativo decremento della PA non ha però impedito l'aumento della PWV e tale incremento della rigidità arteriosa era predetto in modo indipendente dall'età, mentre elevati valori di PWV alla prima valutazione predicevano un minore incremento della rigidità. Poiché tale osservazione è stata fatta su tutta la popolazione, in cui la PA risultava mediamente controllata alla seconda visita, abbiamo poi affinato la nostra analisi andando a selezionare il gruppo di pazienti che, partendo da elevati valori di pressori, al follow up presentavano $PA < 140/90$ mmHg. In questo gruppo la metà dei pazienti andava incontro ad un miglioramento della stiffness mentre negli altri si verificava un peggioramento della rigidità e tale andamento era ancora una volta predetto dall'età e dal valore di partenza di PWV.

Il peggioramento di PWV indipendentemente dall'ottenimento di valori pressori controllati conferma il valore di questo parametro come indicatore di un processo lesivo mascherato dai valori di PAS e PAD, ad esempio del processo di arteriosclerosi il cui principale responsabile è l'invecchiamento (6). E' stato infatti ipotizzato che il danno funzionale della parete delle arterie abbia inizio con la rottura delle lamelle elastiche presenti nella tonaca media a seguito delle continue sollecitazioni causate dalla pressione pulsatoria che ogni vaso arterioso, ma particolarmente le arterie elastiche centrali, ha il compito di attutire per permettere un flusso continuo in periferia. Questo danneggiamento della componente elastica di parete dipende dunque dal numero di volte che le fibre elastiche hanno dovuto stirarsi e perciò dall'età del soggetto, e a tutt'oggi non può essere contrastato in

maniera efficace. Nei nostri pazienti sembra essere evidente il procedere e l'accentuarsi dell'arteriosclerosi con l'età, in quanto la PWV aumenta maggiormente in soggetti con età superiore. L'età media della nostra popolazione si colloca intorno ai 50 anni, momento in cui abbiamo visto essere collocato l'acmé di questa degenerazione. L'interessante ipotesi formulata da O'Rourke che il processo di arteriosclerosi conduca in maniera indipendente dall'aterosclerosi allo sviluppo di malattia cardiovascolare e alla morte, e le numerose evidenze del valore predittivo indipendente di questo parametro (64), ha fatto nascere l'ipotesi che il valore della variazione di PWV in due misurazioni possa essere indicativo del punto di progressione di tale processo nocivo, e che tale indicazione sia particolarmente significativa quando i valori pressori e gli altri fattori di rischio sono mediamente controllati. Abbiamo infatti riportato come l'ipertensione e molti dei fattori di rischio per l'aterosclerosi, nonché le loro combinazioni, abbiano sulle grandi arterie l'effetto di invecchiamento precoce andando ad accelerare le fasi del processo di sclerosi della parete. In questo senso ci sembra di particolare interesse l'evidenza che nella nostra popolazione il controllo del più importante dei fattori di rischio non impedisca l'avanzamento di questo processo, ma tuttavia lo renda probabilmente meno aggressivo. La differenza di PWV media nel gruppo che ha migliorato la pressione è inferiore a quella degli altri gruppi. In particolare a parità di pressione ed in seguito all'intervento di trattamento in alcuni soggetti i valori di PWV migliorano ed in altri peggiorano. Il miglioramento si ha soprattutto in soggetti più giovani e con valori di PWV di partenza più elevati essendo probabilmente indicativo dell'effetto del trattamento sulle resistenze periferiche. Un aumento inappropriato delle resistenze periferiche è la principale causa dell'aumento della pressione arteriosa media e dell'incremento della stiffness nei giovani (31). Pertanto il trattamento dell'ipertensione è probabilmente in grado di modulare soprattutto la componente della riflessione delle onde da parte delle arterie periferiche, mentre il processo di frattura delle lamine elastiche continua venendo probabilmente influenzato maggiormente da altri fattori quali il drive simpatico (58) e la funzione endoteliale (51), la cui influenza sulla stiffness è stata

chiaramente dimostrata. Un aumento del tono catecolaminergico infatti oltre alla costrizione periferica causa un aumento della frequenza cardiaca che condiziona il numero di distensioni nel tempo della parete arteriosa potendo in questo modo accelerare il processo di danno di parete. Anche il decadimento della funzione endoteliale è fisiologicamente legato all'invecchiamento e pertanto in soggetti di età superiore esplica maggiormente il suo contributo (53). I giovani ipertesi infine inizialmente in concomitanza all'aumento dei valori di PA migliorano la stiffness nonostante un provato aumento nella deposizione del collagene. Tale fenomeno è stato interpretato come un rimodellamento precoce che permette un mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare nonostante l'aumento del diametro delle grandi arterie. Questa ipotesi è supportata dall'evidenza di una maggiore espressione delle metalloproteinasi nelle arterie di questi soggetti.

Questo studio ha alcune limitazioni. In primo luogo limita la nostra comprensione del fenomeno la scarsa definizione del carico farmacologico. Possiamo infatti grossolanamente dire che a T0 e T1 il numero dei farmaci assunti dai nostri pazienti non era differente, ma sarà compito di una successiva analisi la definizione del tipo di trattamento in atto e del possibile ruolo delle diverse classi farmacologiche nel processo. Tuttavia noi sappiamo che a tutti i pazienti a T0 sono state date indicazioni per il controllo del rischio cardiovascolare che sono state complessivamente efficaci. Altro limite può essere l'assenza di completa fenotizzazione a T1, ma il nostro scopo era quello di vedere nel tempo i cambiamenti di PWV.

VI. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

In conclusione i nostri dati ci conducono ad affermare che in pazienti ipertesi essenziali il raggiungimento del target pressorio non rappresenta l'unico indicatore di miglioramento dell'omeostasi cardiovascolare, ma la stima della rigidità arteriosa attraverso la semplice misura della PWV ci può dare una indicazione aggiuntiva. Riteniamo interessante in futuro andare a verificare la possibile correlazione delle variazioni di PWV con gli eventi cardiovascolari in modo da poter chiarire l'effettiva indicazione prognostica delle variazioni di questo parametro. Ci sembra cioè una prospettiva interessante quella di monitorare nel tempo se i soggetti con riduzione di PWV in seguito all'ottimizzazione del trattamento dell'ipertensione hanno effettivamente rallentato il processo che conduce allo sviluppo di malattia cardiovascolare, mentre invece chi aumenta PWV a parità di controllo pressorio ha una accelerazione dello stesso. In letteratura non ci sono molti studi sull'andamento di PWV nel tempo, soprattutto nel lungo termine. In particolare è stato dimostrato in un gruppo di pazienti dializzati che la dialisi è in grado di modificare i valori di PWV secondariamente alle modificazioni della volemia e che tali modificazioni sono predittive della mortalità (100). In particolare la popolazione era suddivisa in 3 gruppi omogenei per sesso, valori pressori ed età in base al comportamento di PWV in seguito alla dialisi, la mortalità era più alta nel gruppo di pazienti in cui la PWV era alta prima e dopo la dialisi. Il nostro prossimo obiettivo sarà dunque l'analisi degli eventi nei prossimi anni.

VII. TABELLE

	N tot	Media	Dev std	Minimo	Massimo
Età (anni)	348	55	13	18	83
PASm (mmHg)	346	141	18.5	100	200
PADm (mmHg)	346	86	10.5	60	120
BMI (kg/m2)	348	27	4	18	41
Vita (cm)	348	95	11.5	66	130
PWVm (m/sec)	348	10.7	2.4	6.55	24.45
IMT destro (mm)	329	0.65	0.18	0.35	1,5
col TOT (mg/dl)	325	199	33	131	313
Hdl (mg/dl)	297	53	13	26	101
Ldl (mg/dl)	293	120	30	11	219
Glicemia (mg/dl)	323	89	22	48	250
Microalbuminuria (mcg/min)	229	21	74	0.01	812
Creatinina (mg/dl)	309	0.86	0.18	0.5	1.6
	N tot			N (%)	
Sesso femminile	348			150 (43)	
Fumo	348			138 (40)	
Diabete Mellito	346			32 (9)	
Farmaci	348			288 (83)	

Tabella 1: popolazione a T0. PASm=pressione sistolica media, PADm=pressione diastolica media, PWVm= pulse wave velocity media, IMT destro= spessore miointimale della carotide comune destra, colTOT= colesterolo totale

	Variabili a T0					Variabili a T1					p-value
	N	Media	DS	Minimo	Massimo	N	Media	DS	Minimo	Massimo	
Età	340	55	13	18	83	340	58	12	22	87	<0.0001
PASm	338	141	18.5	100	200	338	132	18	90	202.5	<0.0001
PADm	338	86	10.5	60	120	338	79	11	50	125	<0.0001
BMI	340	27	4	18	41	340	27	4	18	39	0.0647
Vita	332	95	11.5	66	130	332	96.5	12.5	66	135	<.0001
PWVm	335	10.7	2.4	6.5	24.4	335	11.7	2.7	6.6	22	<.0001
Farmaci	348	288 (83%)				348	329 (94%)				
Fumo	339	132 (38.94%)				339	136 (40.12%)				0.5862

Tabella 2: confronto delle variabili a T0 e T1 in tutta la popolazione. PASm=pressione sistolica media, PADm=pressione diastolica media, PWVm= pulse wave velocity media.

	Delta-PWV		
	R	p-value	n
Età	0.15	0.005	329
PASm	-0.12	0.02	327
PADm	-0.17	0.002	327
ColTOT	-0.18	0.76	310
LDL	-0.002	0.97	280
BMI	0.10	0.06	329
FC	-0.13	0.021	329
log(microalb+1)	-0.11	0.10	218
IMTdx	0.09	0.13	311
PWVm	-0.46	<.0001	329

Tabella 3: correlazioni di delta-PWV (PWV a T1- PWV a T0) con variabili misurate a T0.

PASm=pressione sistolica media, PADm=pressione diastolica media, PWVm= pulse wave velocity media, IMT destro= spessore miointimale della carotide comune destra, colTOT= colesterolo totale

		PA follow_up	
		controllata	non controllata
PA to	controllata	N=91 PWVm_FU-PWVm 1.192±2.282	N=25 PWVm_FU- PWVm 1.191±2.766
	non controllata	N=127 PWVm_FU-PWVm 0.122±2.742	N=95 PWVm_FU- PWVm 1.303±3.867

Tabella 4: confronto di deltaPWV nei quattro gruppi divisi in base al controllo pressorio. Le frecce rappresentano le differenze significative $p < 0.05$. con l'ANOVA e la correzione di Bonferroni. La freccia rossa resta significativa anche dopo la correzione per sesso ed età.

	SG0			SG1			p-value
	N	Media	DS	N	Media	DS	
Età (anni)	57	54	14	67	54	13	0.76
PASm (mmHg)	57	150	14	67	145	15	0.056
PADm (mmHg)	57	89	11	67	90	9	0.75
BMI (kg/m2)	57	27	4	67	27	4	0.74
PWVm (m/sec)	57	12.07	2.99	67	10.25	1.81	<.0001
IMT destro(mm)	51	0.62	0.19	65	0.67	0.18	0.13
col TOT (mg/dl)	56	200	31	65	196	30	0.41
LDL (mg/dl)	51	116	36	60	118	29	0.76
Microalbuminuria* (mcg/min)	40	48	143	53	14	26	0.81
Creatinina (mg/dl)	56	0.87	0.2	61	0.86	0,15	0.58
FC (bpm)	57	65	11	67	65	9.5	0.84

Tabella 5: Confronto delle variabili a T0 in soggetti che nel follow up hanno raggiunto target pressorio e mantenuto o ridotto il valore di PWV (SG0) vs soggetti che hanno aumentato PWV (SG1). PASm=pressione sistolica media, PADm=pressione diastolica media, PWVm= pulse wave velocity media, IMT destro= spessore miointimale della carotide comune destra, colTOT= colesterolo totale, FC= frequenza cardiaca. * = T-test eseguito su variabile normalizzata mediante trasformazione in Log10.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360:1347–1360.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217–223.
3. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
4. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850–2870.
5. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation* 2006; 114: 2871–2891.
6. Michael F O'Rourke, Michel E Safar and Victor Dzau. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med* 2010 15: 461-468
7. 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.
8. Dzau VJ, Gibbons GH. Cell biology of vascular hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1988 Oct 5;62(11):30G-35G. Review.
9. Langille BL. Arterial remodeling: relation to hemodynamics. *Can J Physiol Pharmacol*. 1996 Jul;74(7):834-417
10. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005.
11. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10:327-335
12. Mancia G, Giannattasio C. Arterial distensibility and the sympathetic nervous system. *Handbook of Hypertension*. 2006; Vol 23: 213-221.
13. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, Boutouyrie P, Waeber B, Ombroni S, Brunner H, Mancia G, Safar M. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:89–98
14. Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB: Relation of arterial pressure wave form to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1873-80
15. William B, Lacy PS, Thom SM, et al: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006;113:1213-5
16. Salvi P, Lio G, Laba C, Ricci E, et al: Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the Pulse Pen Device. *J Hypertens* 2004; 22:2285-93

17. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009;54:1328-1336
18. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al: Metabolic Syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45:1078-8
19. Schillaci G, Pirro M, Mannarino MR, et al: Relationship between renal function within the normal range and central and peripheral arterial stiffness in hypertension. *Hypertension* 2006;48: 616-21
20. Scuteri A, Brancati T, Gianni W, Assisi A, Volpe M: Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005; 23:1211-6
21. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1–13
22. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98:1504 –9.
23. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991;139:1119-29.
24. Avolio AP, Lauren PD, Yong J, O'Rourke MF. Structural and morphological changes in aging and human thoracic aorta. *Aust NZ Med* 1986;16:567.
25. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, et al. Opposing effects of aging on distal and proximal large arteries on hypertensives. *J Hypertens* 1992;10 Suppl 6:S87–91.
26. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related change in blood pressure. *Circulation* 1997;96; 308 –15.
27. Katz A. Cardiomyopathy of overload. *N Engl J Med* 1990;322: 100 –10.
28. Ferro G, Duilio C, Spinelli L, et al. Relationship between diastolic perfusion pressure time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:342–7.
29. Christensen KL, Mulvany MJ. Location of resistance arteries. *J Vasc Res* 2001;38:1–12.
30. Cullen KM, Kocsi Z, Stone J. Pericapillary haem-rich deposits: evidence for microhaemorrhages in aging human cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1656–67.
31. Safar ME, O'Rourke MF. Arterial stiffness in hypertension. In: Birkenhager WH, Reid JL (eds). *Handbook of hypertension*, Vol. 23. London: Elsevier, 2006, p. 379–458.31
32. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Clinical-physiological correlations in the development of hypertensive heart disease. *Circulation*. 1971 Sep;44(3):446-55
33. Lund-Johansen P. Haemodynamic effects of nifedipine in essential hypertension at rest and during exercise. *J Hypertens*. 1983 Aug;1(2):159-63.
34. Adamopoulos PN, Chrysanthakopoulos SG, Frohlich ED. Systolic hypertension: nonhomogeneous diseases. *Am J Cardiol*. 1975 Oct 31;36(5):697-701

35. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, Boutouyrie P, Waeber B, Ombroni S, Brunner HR, Mancia G, Safar M. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1993 Jan;11(1):89-98.
36. Liu ZR, Ting CT, Zhu SX, Yin FC. Aortic compliance in human hypertension. *Hypertension*. 1989 Aug;14(2):129-36
37. Armentano R, Megnien JL, Simon A, Bellenfant F, Barra J, Levenson J. Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans. *Hypertension*. 1995 Jul;26(1):48-54
38. Safar ME, Laurent S. Large arteries and veins in hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G eds *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier, 1997: 339-383.
39. Stella ML, Failla M, Mangoni AA, Carugo S, Giannattasio C, Mancia G. Effects of isolated systolic hypertension and essential hypertension on large and middle-sized artery compliance. *Blood Press*. 1998 May;7(2):96-102
40. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2864-9.
41. Taylor MG. Wave travelling in arteries and the design of the cardiovascular system. In Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York: McGraw Hill, 1964; 343-347
42. Intengan HD, Deng L, Li J, et al: Mechanics and composition of human subcutaneous resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33:569-74
43. Intengan HD, Thibault G, Li J, et al: Resistance artery mechanics, structure, and extracellular components in spontaneously hypertensive rats: effects of angio-tensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 100:2267-75
44. Lehoux S, Lemarie C, Esposito B, et al: Pressure induced matrix metalloproteinase-9 contributes to early hypertensive remodeling. *Circulation* 2004; 109: 1041-47
45. Bond M, Chase A, Baker AH, Newby AC: Inhibition of transcription factor Nf-kB reduces matrix metalloproteinase-1,-3 and-9, production by vascular smooth muscular cells. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 556-565
46. Tsuda S, Okazaki M, Uesono Y, et al: Activation of extracellular signal-regulated kinase is essential for pressure-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2002; 446:15-24
47. Stephen P, Glasser and Donna K. Arnett. Vascular Stiffness and the "Chicken-or-the-Egg" Question. *Hypertension* 2008;51;177-178.
48. Giannattasio C, Failla M, Capra A, Scanziani E, Amigoni M, Boffi L, Whistock C, Gamba P, Paleari F, Mancia G. Increased arterial stiffness in normoglycemic normotensive offspring of type 2 diabetic parents. *Hypertension*. 2008;51:182–187.
49. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women
50. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1753–1760.
51. Sharon ML, Wallace, Yasmine, Carmel M, McEniery, Kaisa M, Cockcroft, Ian B Wilkinson: Isolated systolic hypertension characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2007; 50: 228-233

52. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Benjamin N, Ritter JM. Preserved endothelium- dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1994;330:1036 –1040.
53. Lind L. Systolic and diastolic hypertension impair endothelial vasodilatory function in different types of vessels in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *J Hypertens.* 2006;24:1319 –1327.
54. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K Association between serum C-Reactive Protein levels and Pulse Wave Velocity: a population-based cross-sectional study in a general population Atherosclerosis 2005; 180:189-195.
55. Kampus P, Muda P, Kals J, Ristimae T, Fischer K, Teesalu R, Zilmer M The relationship between inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension *International Journal of Cardiology* 2006; 112:46-51
56. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB C-Reactive Protein is associated with Arterial Stiffness in apparently healthy individuals *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2004; 24:969
57. Mancia G and The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007, 25:1105–1187
58. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, Zazzeron C, Scotti V, Capra A, Viscardi L, Bianchi F, Vitale G, Lanzetta M, Mancia G. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension* 2005;45:608–611.
59. Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M, Laurent S. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Heart Circ Physiol* 1994; 36: H1368-H1376
60. Perret F, Mooser V, Tardy Y, Meister JJ, Mooser E, et al. Effect of cold pressor test on internal diameter of the radial artery. *Am J Hypertens* 1989; 2:727-728
61. Failla M, Grappiolo A, Cargo S, Calchera I, Giannattasio C, Mancia G. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertens* 1997;15:1659-1664.
62. Randall OS, Esler MD, Bulloch EG, Maisel AS, Ellis CN, Zweifler AJ, et al. Relationship of age and blood pressure to baroflex sensivity and arterial compliance in man. *Clin Sci Mol Med Suppl* 1976;3:357s-360ss
63. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F et al. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(8):1275-1282.
64. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588 –2605.
65. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J.* 2005;26:2657–2663.
66. Hansen T, Staessen JA, et al: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006;113; 664-670
67. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW et al: Impact of Aortic Stiffness on cardiovascular disease in patient with chest pain. *Am J Hypertens* 2007; 20:1163-1169.

68. Dijk, Algra, van der GY et al Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J.* 2005; 26:1213-1220
69. Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:105-110.
70. Dart, A. M. and Kingwell, B. A. (2001) Pulse pressure: a review of mechanisms and clinical relevance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 975-984
71. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO and Hennekens CH. (1999) Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 281, 634-639
72. Sutton-Tyrell K, Mackey RH, Holubkov R, Vaitkevicius PV, Spurgeon HA, Lakatta EG, Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly; *Am J Hypertens* 2001; 14:463-468.
73. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Crockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens.* 1998; 16:2074-2084.
74. Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. Age related changes of human aortic flow wave velocity measured noninvasively by magnetic resonance imaging. *J Appl Physiol.* 1993; 74:492-497.
75. Li Y, Wang J, Dolan E, et al: Ambulatory arterial stiffness index derived from 24 hours ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006; 47:359-64
76. Benetos S, Lacolley R: From 24-hour blood pressure measurements to arterial stiffness. A valid short cut? *Hypertension* 2006; 47:327-8
77. Dolan E, Thijs L, et al: Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006, 47:365-70
78. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592-596.
79. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J* 1991;121:1460-1470.
80. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE and McVeigh GE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clinical Science* (2007) 113, 157-170
81. Chiu, Y. C., Arand, P.W., Shroff, S. G., Feldman, T. and Carroll, J. D. (1991) Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am. Heart J.* 121, 1460-1470
82. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy B. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-490.
83. Burton AC: Relation of structure to function of the tissue of the wall to blood pressure. *Am J Physiol* 1947; 149: 389-99
84. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid artery wall material in essential hypertensives. *Hypertension* 2000;35:1049-1054.
85. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:355-362.

86. Tardy Y, Meister JJ, Perret F, Brunner HR, Arditi M. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. *Clin Phys Physiol Meas* 1991;12:39–54.
87. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FA, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:121–128.
88. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long term antihypertensive treatment: the Pericles study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1064–1073.
89. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid artery wall material in essential hypertensives. *Hypertension* 2000;35:1049–1054.
90. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke MF. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652–1659
91. R.V. Stadler, W.C. Karl and R.S. Lees “The application of echo-tracking methods to endothelium-dependent vasoreactivity and arterial compliance measurements” *Ultrasound in Med. & Biol.*, 1996; 22: 35-42
92. P. Boutouyrie. New techniques for assessing arterial stiffness. *Diabetes & Metabolism* 34 (2008) S21-S26
93. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang S-P, Chang M-S, Yin FCP. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
94. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
95. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004;9:115–121.
96. Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienzyk. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse. Is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003;41:1016–1020.
97. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang S-P, Chang M-S, Yin FCP. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
98. World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Medical Doctors in Biomedical Research Involving Human Subjects Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964 and as revised by the World Medical Assembly in Tokyo, Japan in 1975, in Venice, Italy in 1983, and in Hong Kong in 1989
99. Salonen R, Haapden A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high resolution B mode ultrasonography: inter and intra- observer variability. *Ultrasound med Biol*. 1991 ; 17: 225-230
100. Torraca S, Sirico ML, Guastaferrò P, Morrone LF, Nigro F, Blasio AD, Romano P, Russo D, Bellasi A, Di Iorio B. Variability of pulse wave velocity and mortality in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2011 Jul;15(3):326-33.