

Quale componente pressoria influenza maggiormente il danno d'organo?

Giuseppe Schillaci, Gianpaolo Reboldi*, Gaetano Vaudo

Sezione di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Perugia

Key words:

Blood pressure;
Hypertension;
Intima-media thickness;
Left ventricular hypertrophy;
Pulse pressure;
Target organ damage.

In a given hypertensive patient, clinically overt cardiovascular disease is often preceded by a number of signs of target organ damage at the cardiac, arterial and renal levels. These changes have been collectively defined "pre-clinical cardiovascular disease", and carry a substantially increased risk for future cardiovascular complications. The present article examines the relationship between blood pressure components and target organ damage in essential hypertension. Arterial pressure can be split into a steady component (represented by the mean arterial pressure), which is a measure of the average level of pressure in a given artery, and a pulsatile component (represented by the pulse pressure), which estimates the cyclic oscillations around the mean. All blood pressure components show a positive, linear correlation with left ventricular mass, both in the general population and in patients with essential hypertension. However, the association is significantly stronger for the steady blood pressure components (systolic and mean arterial pressure) than for the pulse pressure. Available data regarding arterial changes suggest that the association is partly different. The majority of available studies show that large-artery intima-media thickening and discrete atherosclerotic plaques are better predicted by pulse pressure than by other blood pressure components, particularly in the elderly. After the age of 60, there is clear-cut evidence for a J-shaped relationship between diastolic blood pressure and arterial thickening or plaques, while for younger age groups the relationship appears to be linear. These data might offer an explanation for the observed superior prognostic value of pulse pressure in the elderly. The relationship between the different blood pressure components and renal damage is more controversial.

In summary, pulsatile, cyclic stress (as represented by pulse pressure) appears to be more important in determining arterial changes in hypertensive patients, while steady blood pressure components play a dominant role in the development of hypertensive left ventricular hypertrophy.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (4): 363-368)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 7 febbraio 2001; accettato il 12 febbraio 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Schillaci

Medicina Interna,
Angiologia e Malattie
da Arteriosclerosi
Dipartimento di Medicina
Clinica e Sperimentale
Università degli Studi
Via Brunamonti, 51
06122 Perugia
E-mail: skill@unipg.it

La tecnica di misurazione sfigmomanometrico-auscultatoria della pressione arteriosa (PA), messa a punto negli anni a cavallo tra '800 e '900 per opera dell'italiano Riva-Rocci e del russo Korotkoff, rimane – a distanza di oltre un secolo – la più utilizzata nella pratica clinica. È tale tecnica che ci ha permesso di acquisire la quasi totalità delle conoscenze che oggi abbiamo sul fenotipo PA, sia da un punto di vista fisiopatologico che prognostico e terapeutico. Il fenotipo PA è stato a lungo espresso esclusivamente dai due valori numerici che si ottengono dalla misurazione auscultatoria, ossia la PA sistolica e la PA diastolica. In realtà, come è mostrato in figura 1, PA sistolica e PA diastolica non sono che due valori istantanei nell'ambito di uno sfigmogramma arterioso che è più fisiologico considerare costituito da una componente stabile, rappresentata dalla PA media (che viene usualmente calcolata per approssimazione come PA diastolica + un terzo della

PA differenziale), e da una componente dinamica, rappresentata dalle oscillazioni cicliche che si verificano attorno al valore medio e che vanno sotto il nome di pressione di polso o differenziale.

Lo scopo del presente articolo è di passare brevemente in rassegna l'impatto clinico delle differenti componenti della PA nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, analizzandone il grado di correlazione con alcuni tra i più importanti indicatori di danno d'organo.

Massa ventricolare sinistra

L'ipertrofia ventricolare sinistra è un importante fattore di rischio indipendente per tutte le principali complicazioni cardiovascolari dell'ipertensione arteriosa, comprese la cardiopatia ischemica¹⁻³, la morte improvvisa⁴, l'insufficienza cardiaca⁵ e gli eventi cerebrovascolari⁶. La massa ventri-

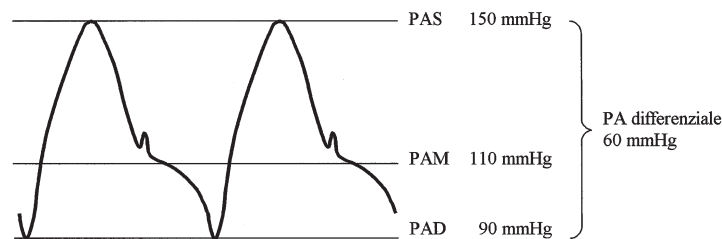


Figura 1. Sfigmogramma arterioso. PAD = pressione arteriosa diastolica; PAM = pressione arteriosa media; PAS = pressione arteriosa sistolica.

colare sinistra e le sue modificazioni nel tempo sono oggi considerate un surrogato relativamente accurato del futuro rischio di eventi cardiovascolari in un determinato soggetto o in una determinata popolazione^{7,8}.

Una metanalisi di 19 studi clinici condotti su un totale di 1443 soggetti⁹ ha mostrato che vi è un'associazione diretta tra massa ventricolare sinistra e valori pressori sia sistolici che diastolici, con coefficienti di correlazione pari a 0.35 per la PA sistolica e 0.32 per la PA diastolica. Il grado di associazione migliora significativamente ($p < 0.01$) se al posto della PA convenzionale, che è la media di poche misurazioni eseguite in ambiente clinico, si utilizza la media della PA nelle 24 ore ottenuta tramite il monitoraggio automatico non invasivo. La PA delle 24 ore è infatti più rappresentativa della "vera" PA di un soggetto, essendo la media di molte decine di misurazioni e non essendo soggetta al cosiddetto "effetto camice". Utilizzando la media della PA nelle 24 ore il coefficiente di correlazione migliora sensibilmente; inoltre, il grado di associazione con la massa ventricolare sinistra risulta lievemente ma significativamente migliore ($p < 0.05$) per la PA sistolica ($r = 0.50$) che per la diastolica ($r = 0.44$).

In un'analisi preliminare del Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA), un osservatorio epidemiologico di pazienti adulti con ipertensione arteriosa essenziale realizzato in tre ospedali umbri, abbiamo valutato l'associazione esistente tra le differenti componenti della PA e la massa ventricolare sinistra in 2252 soggetti ipertesi non complicati di ambo i sessi, mai trattati (70%) o con trattamento sospeso da almeno 4 settimane (30%). I risultati, riportati in figura 2, mostrano che la componente pressoria che più

strettamente si associa alla massa ventricolare sinistra è la PA sistolica ($r = 0.43$), seguita dalla PA media ($r = 0.38$).

L'associazione risulta meno stretta, per quanto rimanga comunque significativa, con la PA differenziale ($r = 0.33$) e la PA diastolica ($r = 0.29$). Questi dati sono in accordo con quelli ottenuti in una popolazione giovanile americana, nella quale l'intensità dell'associazione con la massa ventricolare sinistra ha mostrato il seguente ordine: PA sistolica > PA differenziale > PA diastolica¹⁰. Solo un piccolo studio¹¹, le cui conclusioni sono state però ampiamente criticate¹², sembra deporre per un maggiore ruolo della PA differenziale.

In conclusione, vi è una relazione diretta tra tutte le componenti pressorie e la massa ventricolare sinistra. Tuttavia, la maggioranza dei dati ad oggi disponibili mostra che tale correlazione è più stretta se si considera la componente pressoria statica (PA sistolica e media) che non quella pulsatile (PA differenziale). Vi sono, d'altronde, solidi elementi fisiopatologici in grado di spiegare questa relativa superiorità della PA sistolica nel predire i valori di massa ventricolare sinistra. È infatti proprio la PA sistolica, e non la PA differenziale, una componente essenziale dello stress parietale telesistolico del ventricolo sinistro, che a sua volta costituisce uno stimolo fondamentale all'aumento della massa miocardica, che ha a sua volta lo scopo di proteggere il miocardio da un'eccessiva tensione parietale¹³.

Come si può osservare inoltre dalla figura 2, i nostri dati confermano che quando si considerano i valori pressori misurati in ambulatorio il grado di correlazione con la massa ventricolare sinistra è costantemente inferiore rispetto a quando si prendono in considerazione

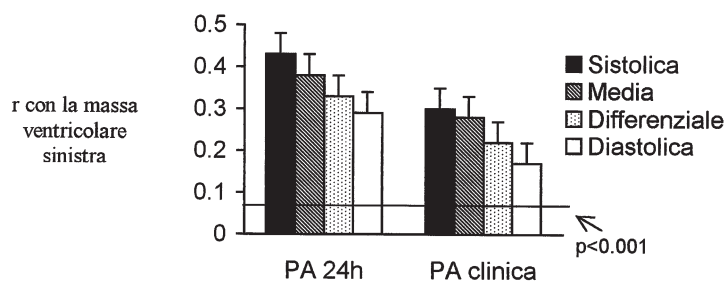


Figura 2. Correlazione tra differenti componenti della pressione arteriosa (PA) e massa ventricolare sinistra in 2252 soggetti ipertesi non trattati del Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale. Le barre a sinistra si riferiscono alla media delle 24 ore, quelle a destra alla PA misurata in ambulatorio dal medico. La linea orizzontale rappresenta il limite di significatività della correlazione con la massa ventricolare sinistra ($p < 0.001$).

ne i valori medi nelle 24 ore. È significativo tuttavia notare come, pur considerando i valori medi ottenuti da un monitoraggio pressorio per 24 ore, la correlazione tra PA e massa ventricolare sinistra è comunque relativamente modesta (un coefficiente di correlazione pari a 0.50 significa che non più del 25% della variabilità della massa ventricolare sinistra è spiegata dai valori pressori). Numerosi studi sperimentali ed epidemiologici mostrano infatti che vari fattori non emodinamici possono giocare un ruolo nel determinare l'ipertrofia ventricolare sinistra¹⁴.

Alterazioni della parete arteriosa

La disponibilità su larga scala dell'ecografia ad alta risoluzione ha permesso di ottenere una misurazione non invasiva, ripetibile e accurata dello spessore del complesso intima-media delle grandi arterie. Tale spessore è un indicatore precoce di arteriosclerosi, e l'interesse clinico nei confronti di questo parametro è cresciuto dopo la recente dimostrazione che esso costituisce un predittore degli eventi cardiovascolari nella popolazione generale¹⁵⁻¹⁷. Non è tuttavia stato dimostrato se il valore prognostico dello spessore medio-intimale rimanga significativo anche in un'analisi multivariata che tenga conto di un importante fattore confondente, quale l'ipertrofia ventricolare sinistra, la quale conferisce un importante rischio aggiuntivo di morbidità cardiovascolare¹⁻⁶ e tende ad associarsi in maniera significativa all'ispessimento medio-intimale anche nel soggetto iperteso mai trattato di prima diagnosi¹⁸.

Quando si analizza la relazione tra le diverse componenti pressorie e lo spessore medio-intimale della parete arteriosa, la situazione appare differente rispetto a quella analizzata più sopra a proposito dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Un'analisi del Rotterdam Study, uno studio di popolazione olandese condotto su soggetti di età ≥ 55 anni¹⁹, ha mostrato che lo spessore medio-intimale della carotide comune ha una relazione positiva lineare con la PA differenziale, mentre la relazione con la PA diastolica è chiaramente a forma di J. Infatti, mentre lo spessore medio-intimale aumenta linearmente all'aumentare della PA differenziale, esso aumenta sia per bassi che per elevati valori di PA diastolica. È da notare come, in questo studio, il fenomeno della curva a J sia particolarmente evidente nei soggetti con elevata PA differenziale, ossia con ipertensione sistolica isolata. Un dato simile è stato osservato anche nei soggetti anziani (≥ 65 anni) arruolati nel Cardiovascular Health Study²⁰. La relazione tra PA diastolica e spessore medio-intimale è risultata invece lineare nella popolazione, più giovane, dello studio Atherosclerosis Risk in Communities²¹. La differenza fondamentale in questo caso sembra pertanto risiedere nell'età. Nell'anziano, o comunque dopo i 55-60 anni, è sicuramente la PA differenziale il più importante determinante dello spessore medio-intimale, e questo è testimoniato dalla chia-

ra esistenza di una curva a J per la PA diastolica in questa fascia di età. Al contrario, nei soggetti più giovani, il ruolo della PA differenziale non è più preponderante, e la relazione con lo spessore medio-intimale è lineare sia per la PA sistolica che per la PA diastolica. Questi dati hanno importanti implicazioni cliniche e prognostiche, e potrebbero in parte fornire una spiegazione del fatto che la PA differenziale costituisce un fattore prognostico preponderante rispetto alle altre componenti pressorie solo al di sopra dei 60 anni, mentre al di sotto di tale limite di età la PA media ha un significato predittivo maggiore²².

Il limite di questi studi di associazione è la loro natura trasversale e non longitudinale, per cui non si può concludere direttamente da essi se la PA differenziale sia di per sé uno stimolo aterogeno o sia una conseguenza dell'aumento della rigidità del vaso arteriosclerotico. Tuttavia, una recente analisi prospettica del Kuopio Ischemic Heart Disease Study²³ ha correlato i valori di PA sistolica e diastolica con le modificazioni spontanee dello spessore medio-intimale della carotide comune nei successivi 4 anni di osservazione (Fig. 3). Mentre, ad ogni livello di PA diastolica, un aumento della PA sistolica comportava un incremento progressivo dell'ispessimento medio-intimale nei 4 anni successivi, al contrario valori più elevati di PA diastolica a parità di valori di PA sistolica si associavano ad una riduzione dell'incremento dello spessore medio-intimale. Questi dati sono a favore di un ruolo causale della PA differenziale nel determinare l'ispessimento medio-intimale. È d'altronde noto che le alterazioni cicliche a carico della parete arteriosa costituiscono il principale stimolo per il rimodellamento vascolare nel soggetto iperteso²⁴, e che è la riduzione locale della PA differenziale, e non della PA media, il principale fattore che determina la riduzione dello spessore medio-intimale in corso di trattamento antipertensivo²⁵.

Anche per ciò che riguarda le lesioni arteriose più avanzate, rappresentate dalle placche arteriosclerotiche, la PA differenziale sembra giocare un ruolo determinante²⁶⁻²⁸. In 366 soggetti dell'età media di 74 anni

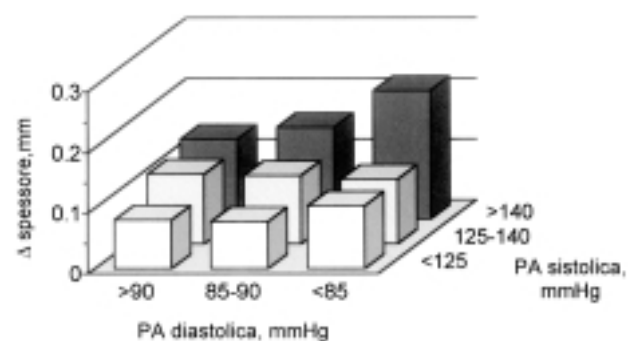


Figura 3. Incremento dello spessore medio-intimale dell'arteria carotide comune durante 4 anni di follow-up in 1026 soggetti di sesso maschile suddivisi in base ai valori di pressione arteriosa (PA) sistolica e diastolica misurati all'inizio dello studio. Da Lakka et al.²³, modificata.

con PA diastolica < 90 mmHg, Franklin et al.²⁶ hanno osservato che la PA differenziale era il principale predittore di una stenosi carotidea > 50% all'esame Doppler. Quando nel modello multivariato venivano incluse anche la PA sistolica o la diastolica, la prima non risultava significativa, mentre la seconda mostrava un'associazione negativa con la presenza di stenosi. Inoltre, la PA differenziale ottenuta al monitoraggio intrarterioso per 24 ore è risultata la componente pressoria più strettamente correlata con la presenza di placche carotidee ad un esame eco-Doppler eseguito dopo 10 anni²⁷. Quindi, almeno nel soggetto anziano, e soprattutto in presenza di valori di PA diastolica < 90 mmHg, la PA differenziale costituisce la componente pressoria più importante nel determinare le placche arteriosclerotiche carotidee, indipendentemente dai valori di PA sistolica.

Alcuni autori hanno indagato la relazione esistente tra differenti componenti pressorie e alterazioni delle arterie di resistenza. L'insieme dei risultati mostra che un aumento del carico pressorio pulsatile, rappresentato dalla PA differenziale, si associa ad un rimodellamento concentrico delle arterie di resistenza^{29,30} e ad un aumento delle resistenze vascolari minime dell'avambraccio³¹. Tuttavia, studi di più grandi dimensioni sono necessari per trarre conclusioni definitive sull'argomento.

Proteinuria

La microalbuminuria, definita come un'escrezione di albumina nelle urine in quantità superiori ai limiti della norma ma non identificabili con le usuali strisce reattive, si associa ad un aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi^{32,33}. Il differente impatto delle diverse componenti pressorie sulla microalbuminuria è stato oggetto di alcuni recenti studi. In 779 soggetti giovani con ipertensione borderline o lieve la PA sistolica nelle 24 ore, ma non la PA diastolica, si è associata in maniera indipendente alla presenza di albuminuria³⁴. Altri studi, eseguiti anch'essi con il monitoraggio pressorio per 24 ore, non hanno tuttavia mostrato differenze a tale riguardo tra PA sistolica, media e diastolica^{35,36}. Pedrinelli et al.³⁷ hanno indagato la microalbuminuria e le diverse componenti pressorie che ad essa si associano in una popolazione maschile non diabetica (n = 211) costituita da normotesi, ipertesi non complicati e pazienti affetti da arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Ad un'analisi univariata, tutte le componenti pressorie si sono associate in maniera positiva alla microalbuminuria (tutte le $p < 0.05$); tuttavia, il grado di correlazione è risultato più stretto per la PA differenziale e la PA sistolica (entrambe le $r = 0.38$) che per la PA media ($r = 0.28$) e diastolica ($r = 0.18$). Dopo correzione per l'età, la PA differenziale ha mantenuto un'associazione indipendente con la microalbuminuria; dopo inclusione della PA differenziale, l'aggiunta

nel modello della PA sistolica o media non è risultata significativa, mentre la PA diastolica si è associata in maniera negativa alla presenza di microalbuminuria. Questi dati trasversali suggeriscono l'esistenza di una correlazione tra PA differenziale e microalbuminuria in soggetti non diabetici. Bisogna tuttavia tenere presente che un terzo dei soggetti di questo studio (n = 64) era affetto da arteriopatia obliterante degli arti inferiori clinicamente evidente, e proprio in questo sottogruppo erano presenti i valori più elevati sia di PA differenziale che di microalbuminuria. Non è quindi noto fino a che punto questi risultati si possano applicare ad una popolazione ipertesa non complicata.

In un'analisi preliminare del Progetto Umbria Diabete (Reboldi G., dati non pubblicati), uno studio osservazionale di pazienti diabetici umbri, l'associazione tra differenti componenti pressorie (sistolica, diastolica, media e differenziale) e proteinuria è stata valutata in 3514 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. I dati ottenuti mostrano che tutte le componenti risultano predittive nei confronti della proteinuria (tutte le $p < 0.01$). È stato inoltre elaborato un modello multivariato che includeva età, durata del diabete, sesso, livello di emoglobina glicata, colesterolemia totale, presenza di malattia cardiovascolare clinicamente manifesta e trattamento antipertensivo. In tale modello, le differenti componenti pressorie sono state aggiunte separatamente, e il valore predittivo dei diversi modelli è stato confrontato tramite la stima della quota di variabilità (espressa come -2 log likelihood) della variabile dipendente (proteinuria) che non veniva spiegata da ogni singolo modello. In questa analisi, la presenza di proteinuria veniva predetta in maniera significativamente migliore ($p < 0.01$ per tutti i confronti) dalla PA sistolica e dalla PA media (-2 log likelihood = 2936.8 e 2937.6, rispettivamente) che non dalla PA differenziale e dalla PA diastolica (-2 log likelihood = 2944.7 e 2945.0, rispettivamente).

In sintesi, non esiste allo stato attuale una univoca dimostrazione di una differenza significativa tra PA sistolica, differenziale e media in termini di correlazione con la proteinuria nei pazienti ipertesi. Alcuni studi^{34,37}, ma non altri^{35,36}, suggeriscono a tale riguardo una superiorità della PA sistolica su quella diastolica. Bisogna considerare che PA sistolica e PA differenziale sono, per definizione, variabili assai correlate tra loro, e pertanto la valutazione comparativa dell'intensità della loro associazione con qualsiasi parametro biologico, sia esso la massa ventricolare sinistra, lo spessore medio-intimale o l'albuminuria, risente della collinearità esistente tra di esse, e necessita di studi di grandi dimensioni.

Conclusioni

È possibile distinguere nella PA una componente statica (rappresentata dalla PA media), che è una misu-

ra del valore pressorio medio vigente in una data arteria, ed una componente pulsatile (rappresentata dalla PA differenziale), che stima le oscillazioni cicliche attorno al valore medio. Per quanto la massa ventricolare sinistra mostri un'associazione diretta con tutte le componenti pressorie, la maggioranza dei dati disponibili mostra una correlazione più stretta con la componente pressoria statica (PA sistolica e media) che non con quella pulsatile (PA differenziale). La relazione tra le diverse componenti pressorie e le alterazioni della parete arteriosa appare invece parzialmente differente. Sia lo spessore medio-intimale sia le placche arteriosclerotiche si associano in maniera più stretta con la PA differenziale che con le altre componenti pressorie, specie nel soggetto anziano. Infatti, dopo i 60 anni di età, vi è chiara dimostrazione dell'esistenza di una curva a J tra PA diastolica e alterazioni della parete arteriosa, mentre tale relazione appare lineare nei soggetti più giovani, nei quali il ruolo della PA differenziale non sembra essere preponderante. Questi dati sono in accordo con gli studi longitudinali che documentano come la PA differenziale abbia, nel soggetto anziano, un valore prognostico superiore a quello delle altre componenti pressorie.

Riassunto

La pressione arteriosa (PA) è costituita da una componente statica, rappresentata dalla PA media, e da una componente pulsatile, rappresentata dalla PA differenziale. Il presente articolo esamina le relazioni che le differenti componenti pressorie hanno con i principali indici di danno d'organo nell'ipertensione arteriosa. La massa ventricolare sinistra si correla in maniera diretta con tutte le componenti pressorie; tuttavia, la maggioranza dei dati disponibili mostra una correlazione più stretta con la componente pressoria statica (PA sistolica e media) che non con quella pulsatile (PA differenziale). Lo spessore medio-intimale delle arterie carotidi mostra invece una relazione con le componenti pressorie parzialmente differente. Infatti, sia lo spessore medio-intimale sia le placche arteriosclerotiche si associano in maniera più stretta alla PA differenziale che alle altre componenti pressorie, specie nel soggetto anziano. Dopo i 60 anni di età, infatti, vi è una relazione a "J" tra la PA diastolica e le suddette alterazioni della parete arteriosa; tale relazione appare invece di tipo lineare nei soggetti più giovani, nei quali il ruolo della PA differenziale non sembra essere preponderante. Questi dati sono in accordo con gli studi longitudinali che documentano come la PA differenziale abbia, nel soggetto anziano, un valore prognostico superiore a quello delle altre componenti pressorie.

Parole chiave: Danno d'organo; Ipertensione arteriosa; Ipertrofia ventricolare sinistra; Pressione arteriosa; Pressione differenziale; Spessore intima-media.

Bibliografia

1. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
2. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
4. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-9.
5. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1628-37.
6. Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *JAMA* 1994; 272: 33-6.
7. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091-5.
8. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
9. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring. A meta-analysis of comparative studies. *Am J Hypertens* 1995; 8: 533-40.
10. Flack JM, Gardin JM, Yunis C, Liu K. Static and pulsatile blood pressure correlates of left ventricular structure and function in black and white young adults: the CARDIA study. *Am Heart J* 1999; 138: 856-64.
11. Brahimi M, Dahan M, Dabiré H, Levy BI. Impact of pulse pressure on degree of cardiac hypertrophy in patients with chronic uraemia. *J Hypertens* 2000; 18: 1645-50.
12. Schillaci G, Vaudo G, Mannarino E. Pulse pressure and left ventricular hypertrophy. (letter) *J Hypertens* 2001, in press.
13. Weber KT, Brilla CG. Structural basis for pathologic left ventricular hypertrophy. *Clin Cardiol* 1993; 16 (Suppl 2): II10-II14.
14. Schillaci G, Verdecchia P, de Simone G, et al. Persistence of increased left ventricular mass despite optimal blood pressure control in hypertension. *Ital Heart J* 2000; 1: 354-60.
15. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
16. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
17. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478-87.
18. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 324-31.

19. Bots ML, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT, Grobbee DE. Low diastolic blood pressure and atherosclerosis in elderly subjects: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 843-8.
20. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly: initial findings from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1992; 268: 1287-91.
21. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-6.
22. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension* 2000; 36: 801-7.
23. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1999; 34: 51-6.
24. Baumbach GL. Is pulse pressure a stimulus for altered vascular structure in chronic hypertension? *Hypertension* 1991; 18: 728-9.
25. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601-6.
26. Franklin SS, Sutton-Tyrrell K, Belle SH, Weber MA, Kuller LH. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *J Hypertens* 1997; 15: 1143-50.
27. Khattar RS, Acharya DU, Kinsey C, Senior R, Lahiri A. Longitudinal association of ambulatory pulse pressure with left ventricular mass and vascular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 737-43.
28. Muiesan ML, Pasini GF, Salvetti M, et al. Cardiac and vascular structural changes: prevalence and relation to ambulatory blood pressure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno study. *Hypertension* 1996; 27: 1046-52.
29. James MA, Watt PAC, Potter JF, Thurston H, Swales JD. Pulse pressure and resistance artery structure in the elderly. *Hypertension* 1995; 26: 301-6.
30. Baguet JP, Mallion JM, Moreau-Gaudry A, Noirclerc M, Péoc'h M, Siché JP. Relationships between cardiovascular remodelling and the pulse pressure in never treated hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 23-30.
31. Stella M, Vailati S, Magnoni M, Seravalle G, Grassi G, Mancia G. Pulse pressure and vascular hypertrophy in essential hypertension. (abstr) *J Hypertens* 2000; 18: S192.
32. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors: a population-based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 727-32.
33. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33.
34. Palatini P, Graniero GR, Canali C, et al, on behalf of the HARVEST Study Group. Relationship between albumin excretion rate, ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1796-800.
35. Cerasola G, Cottone S, Mulè G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 915-20.
36. Clausen P, Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in clinically healthy subjects. *Hypertension* 1998; 32: 71-7.
37. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension* 2000; 35: 48-54.