

# L'ipertensione in funzione dell'età

Gian Franco Gensini, Francesco Corradi

*Istituto di Clinica Medica Generale e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze*

*Key words:*

**Hypertension; Age;  
Cardiovascular disease;  
Sex; Elderly.**

Hypertension is one of the main risk factors for cerebrovascular disease (stroke), coronary artery disease (acute myocardial infarction), congestive heart failure (both systolic and diastolic dysfunction), and renal dysfunction. The risk is related to blood pressure level and to the presence of target organ damage. Together with hypertension, other cardiovascular risk factors, such as hyperlipidemia and/or diabetes, also contribute to the chain of events leading to atherosclerosis, vascular complications and death. Three-quarters of middle-aged, urban population show at least one cardiovascular risk factor and 91.3% of all hypertensives show at least one cardiovascular risk factor in addition to hypertension itself. In most populations, the risk of cardiovascular disease rises steeply with age. This powerful effect of age on disease risk has important consequences for the risk of cardiovascular disease related to blood pressure and other risk factors. At most ages the risk for cardiovascular diseases is higher in men than in women, although this difference declines with increasing age and is greater for coronary heart disease than for stroke; in the United States from age 34 to 74 the risk of death from coronary heart disease is 2- to 3-fold greater in men; the risk of death from stroke is 30% higher in men than in women; after age 75 the risk of death from stroke and from coronary heart disease is similar in men and women. Postmenopausal women share the same risk with men for cardiovascular disease. For many years the study and treatment of hypertension has been largely directed toward diastolic blood pressure; the importance of elevated systolic blood pressure in the management of cardiovascular disease is being largely underrecognized. Convincing evidence is presently available indicating that elevated systolic blood pressure is even a stronger predictor than diastolic blood pressure for progression of cardiovascular disease and adverse outcomes. The clinical and laboratory evaluation and drug treatment of the hypertension is related to age. The elderly benefit from treatment of elevated systolic blood pressure as much or even more than middle-aged hypertensive subjects. Two large clinical trials on treatment of isolated systolic hypertension, the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) and the Systolic Hypertension in Europe Study (Syst-Eur), have demonstrated that antihypertensive drug therapy in elderly patients with isolated systolic hypertension effectively reduces the risk of stroke and other major cardiovascular events.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 23-31)

*Per la corrispondenza:*

Prof. Gian Franco Gensini

*Istituto di Clinica Medica  
Generale e Cardiologia  
Università degli Studi  
Viale Morgagni, 85  
50134 Firenze  
E-mail:  
g.gensini@dfc.unifi.it*

## Introduzione ed epidemiologia

Il controllo della pressione arteriosa rappresenta un obiettivo fondamentale, sostenuto da forti evidenze, della prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari; la necessità di un forte impegno per il mantenimento di valori pressori adeguati viene ulteriormente giustificato dal frequente rilievo, nei pazienti ipertesi, di un addensamento di più fattori di rischio. Nello studio di Framingham<sup>1</sup>, circa un terzo degli ipertesi presentavano livelli di colesterolo > 240 mg/dl, un quarto livelli di colesterolo HDL < 35 mg/dl, un terzo erano fumatori e il 50% era in sovrappeso corporeo.

Le malattie cardiovascolari si collocano, attualmente, tra le cause principali di morte; nel 1996 le malattie cardiovascolari

sono state responsabili di circa 15.3 milioni di morti, che rappresenta il 30% della mortalità complessiva in quello stesso anno. In particolare, le patologie cardiovascolari sono state responsabili in quell'anno del 45.6% delle morti nei paesi occidentali e del 24.5% nei paesi in via di sviluppo<sup>2</sup>. Tra le cause di mortalità giocano un ruolo preminente la cardiopatia ischemica, e subito dopo le malattie cerebrovascolari, responsabili rispettivamente, in quell'anno di circa 7.2 e 4.6 milioni di decessi. Secondo una stima recente<sup>3,4</sup>, è previsto che la cardiopatia ischemica rimanga la prima causa di morte anche nel 2020. Negli anni sta aumentando anche il grado di disabilità dei pazienti con malattie cardiovascolari, con conseguente peggioramento della loro qualità della vita. Le malattie cardiovascolari, infatti, oltre a ri-

manere la principale causa di morte saliranno, nel 2020, in termini di anni corretti per la disabilità perduti, dal quinto al primo posto.

Diviene quindi prioritario l'impegno ad un corretto trattamento dell'ipertensione sia per "dare anni alla vita" che per "dare vita agli anni". Tale affermazione, apparentemente elementare, rappresenta un obiettivo fondamentale per il futuro in termini di prevenzione, per tutta la categoria medica.

L'ipertensione rappresenta uno dei principali fattori di rischio di cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, disfunzione renale e malattie cerebrovascolari; il rischio proporzionale ai valori pressori, alla coesistenza di altri elementi di rischio cardiovascolari e alla presenza di manifestazioni cliniche a carico degli organi bersaglio<sup>5</sup>.

Il rischio connesso con la presenza di elevati valori pressori si modifica in relazione al grado di ipertensione arteriosa e all'eventuale coesistenza di ulteriori fattori di rischio quali diabete, dislipidemie, fumo o familiarità per cardiopatia ischemica; uomini e donne con età rispettivamente < 55 e < 65 anni con ipertensione arteriosa di grado 1, in assenza di altri fattori di rischio, possono essere considerati a basso rischio (con un rischio di eventi pari a circa il 15% nei 10 anni successivi); in presenza di fattori di rischio aggiuntivi o di ipertensione di grado moderato-grave senza o con pochi fattori associati il rischio aumenta al 20% in 10 anni; in soggetti con ipertensione di grado 1 o 2 con tre o più fattori di rischio risulta compreso fra 20 e 30%, fino ad essere > 30% in presenza di ipertensione di grado 3 con uno o più fattori di rischio aggiuntivi o con patologia cardiovascolare clinicamente manifesta<sup>6</sup>.

Una condizione particolare, degna di nota, è rappresentata dall'associazione della sindrome da insulino-resistenza (sindrome X), sindrome metabolica in cui coesistono insulino-resistenza, iperinsulinemia compensatoria nei confronti della frequente presenza, in questi soggetti, alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio, obesità addominale o viscerale, dislipidemia (ipertrigliceridemia e bassi valori di HDL) e ipertensione arteriosa; essa è dunque caratterizzata da diversi fattori in grado di accrescere il rischio cardiovascolare globale; l'alterata glicemia a digiuno e la ridotta tolleranza al glucosio costituiscono dei fattori di rischio associati pur non essendo direttamente coinvolti nella patogenesi del rischio<sup>7</sup>.

### Il rischio oltre la cardiopatia ischemica

L'ipertensione e l'età si sono, quindi, rivelati come i due fattori più significativamente correlati anche con la patologia vascolare dei vasi extracranici<sup>8</sup>.

Nella popolazione generale il Chicago Heart Association Cohort Study mostra come l'ipertensione arteriosa sisto-diastolica si correli con un aumento significativo del rischio di ictus<sup>9</sup>; una metanalisi condotta nel 1990 da MacMahon et al.<sup>8</sup> dimostrava la correlazione

fra un aumento della pressione arteriosa diastolica pari a circa 7.5 mmHg e un incremento di incidenza di ictus pari a circa il 46%.

Nello studio di Framingham è stato rilevato un aumento del rischio cardiovascolare generale di malattie cardiovascolari pari al 20% per un incremento della pressione arteriosa sistolica pari a 10 mmHg; l'ipertensione è risultata in questo studio un fattore favorente il processo aterosclerotico anche a livello dei tronchi sovraortici ed intracranici. Il 7% delle donne e il 9% degli uomini con età compresa fra 66 e 93 anni mostravano una stenosi carotidea > 50%; si riscontrava inoltre un aumento del rischio di arteriopatie periferiche degli arti inferiori, con un rischio di claudicatio del 30% circa per donne di età  $\leq$  50 anni.

### Pressione arteriosa e ipertensione in funzione dell'età

La pressione arteriosa sistolica e diastolica variano in funzione dell'età e del sesso. Alla nascita la pressione sistolica media è circa 75 mmHg, nella prima settimana di vita aumenta ogni giorno di 1-2 mmHg; un aumento ulteriore di 1 mmHg si verifica ogni settimana fino alla sesta e da quel momento in poi l'incremento della pressione continua fino all'età di 4 anni<sup>10</sup>. Valori di pressione arteriosa sistolica > 120 mmHg in neonati con età < 1 anno, valori di pressione sisto-diastolica > 130/80 mmHg per bambini di età compresa fra 2 e 5 anni, > 130/85 mmHg per età compresa fra 6 e 11 anni o valori > 140/90 mmHg durante il periodo adolescenziale richiedono un approfondimento diagnostico. L'ipertensione arteriosa in questo periodo della vita interessa circa l'1-3% della popolazione generale; la maggior parte di questi casi è costituita da forme di ipertensione arteriosa primitiva di grado moderato che rappresentano il 90-95% di tutte le forme di ipertensione; il restante 5-10% è rappresentato, invece, da forme diverse di ipertensione arteriosa secondaria tra cui la più comune è l'ipertensione renoparenchimale (glomerulonefrite acuta e cronica, pielonefrite cronica)<sup>11</sup>.

Nel soggetto adulto, secondo le ultime linee guida sull'ipertensione arteriosa World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) 1999, è da considerare ottimale una pressione arteriosa sistolica < 120 mmHg e una diastolica < 80 mmHg, normale una pressione con valori rispettivamente < 130 e < 85 mmHg e normale alta per valori compresi rispettivamente fra 130-139 e 85-89 mmHg; per valori superiori si parla, invece, di ipertensione di grado 1, 2 o 3 anche identificabili in lieve, moderata e grave (Tab. I)<sup>6</sup>.

In un'analisi di coorte del Framingham Heart Study, è stato evidenziato come la pressione sistolica aumenti in maniera graduale con l'età indipendentemente dai valori pressori iniziali; la pressione diastolica, che mostra una distribuzione secondo una curva di tipo gaussiano nella popolazione generale, tende ad aumentare an-

**Tabella I.** Definizioni e classificazione dei valori di pressione ar-

| Categoria                          | Sistolica (mmHg) | Diastolica (mmHg) |
|------------------------------------|------------------|-------------------|
| Ottimale                           | < 120            | < 80              |
| Normale                            | < 130            | < 85              |
| Normale-alta                       | 130-139          | 85-89             |
| Ipertensione di grado 1 (lieve)    | 140-159          | 90-99             |
| Sottogruppo borderline             | 140-149          | 90-94             |
| Ipertensione di grado 2 (moderata) | 160-179          | 100-109           |
| Ipertensione di grado 3 (grave)    | 180              | 110               |
| Ipertensione sistolica isolata     | 140              | < 90              |
| Sottogruppo borderline             | 140-149          | < 90              |

Da linee guida WHO-ISH<sup>6</sup>, modificata.

ch'essa fino all'età di 55-60 anni per poi scendere progressivamente<sup>12</sup>. In età avanzata il comportamento dei valori pressori si modifica ulteriormente, con aumento continuo della pressione arteriosa sistolica che non trova una corrispondenza nell'andamento della pressione arteriosa diastolica dopo i 60 anni; tale tendenza cresce progressivamente nella popolazione al di sopra dei 75 anni identificando una precisa condizione definita ipertensione sistolica isolata, per valori di pressione sistolica > 140 mmHg e diastolica < 90 mmHg, la cui prevalenza aumenta in età geriatrica<sup>13</sup> (Fig. 1)<sup>12</sup>.

### Ipertensione e sesso

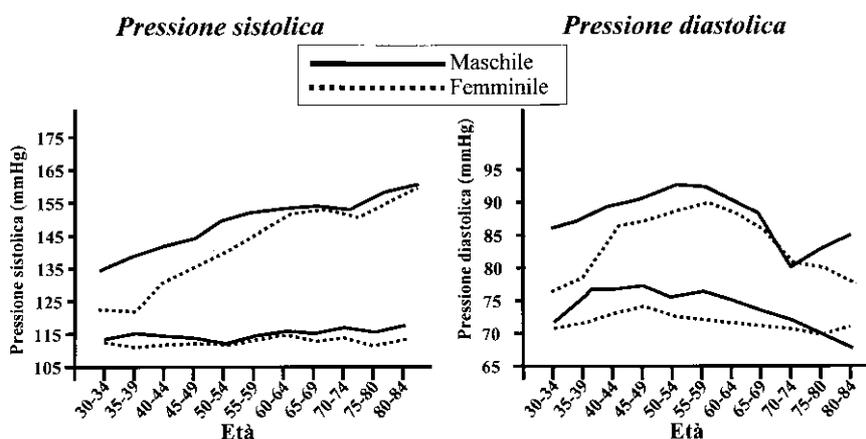
Le modificazioni dei livelli pressori descritte mostrano un comportamento diverso in relazione al sesso del soggetto. Nella donna fino a 40 anni i livelli pressori sono mediamente inferiori rispetto all'uomo; questo comportamento, tuttavia, si modifica nettamente, nel sesso femminile, in età peri e postmenopausale in cui si raggiungono valori pressori medi superiori a quelli di soggetti di pari età ma di sesso maschile (Fig. 2).

Il rischio, in questo periodo della vita, almeno dopo i 75 anni di età, diviene nella donna dello stesso ordine rispetto al sesso maschile annullando il vantaggio tipico del sesso femminile in età giovanile<sup>14</sup>.

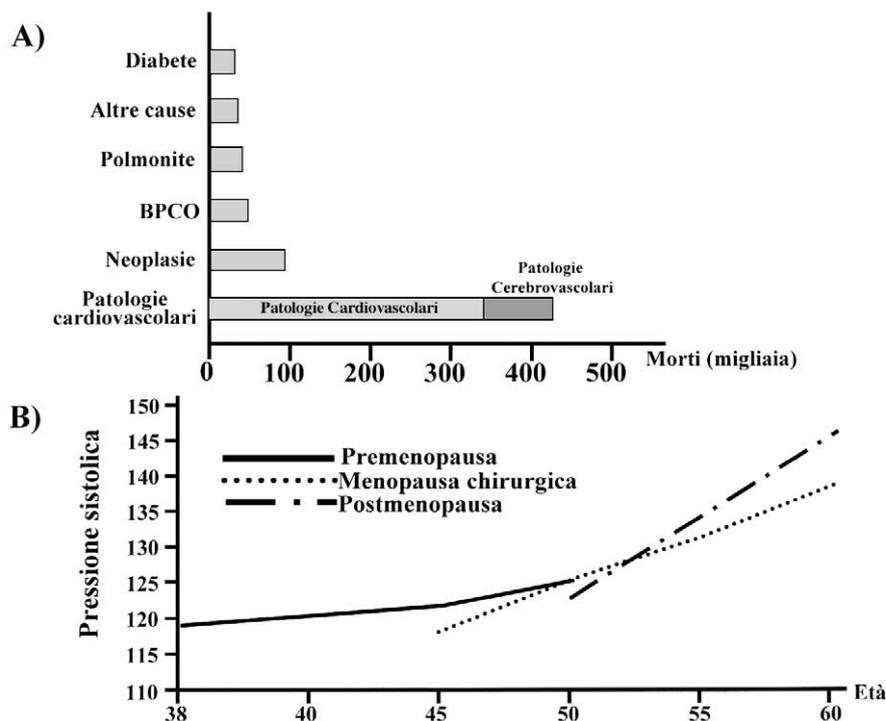
Ogni anno muoiono per malattie cardiovascolari negli Stati Uniti circa 500 000 donne ovvero circa 1 su 9 donne in età compresa fra 45 e 64 anni e 1 su 3 dopo i 65 anni. Nel complesso la mortalità cardiovascolare nel sesso femminile diviene circa pari a quella del sesso maschile<sup>15</sup>; anche i dati epidemiologici già emersi dallo studio di Framingham su 5029 soggetti di entrambi i sessi ad un follow-up di circa 20 anni indicano chiaramente una netta prevalenza per le malattie cardiovascolari nel sesso maschile se si confrontano popolazioni di donne in età fertile e uomini di pari età, con un rapporto di circa 6 a 1; tale tasso di mortalità si mostra tuttavia equivalente per entrambi i sessi qualora si vogliano confrontare donne in età peri e postmenopausale e uomini della medesima classe di età<sup>16</sup>.

Il fattore di rischio ipertensione è ancora attualmente sottovalutato nella donna in periodo postmenopausale e questo nonostante che circa il 50% della popolazione ipertesa nel mondo occidentale sia composta da donne e che più del 70% delle donne vada incontro a ipertensione proprio nel periodo del climaterio o dopo qualche anno dall'inizio della menopausa. In Europa lo studio MONICA ha mostrato come la prevalenza di ipertensione sia variabile fra il 13.4 e il 36.2% in donne di età compresa fra 35 e 64 anni; i valori pressori permangono meno elevati rispetto alla popolazione maschile per età comprese fra 40 e 50 anni mentre tendono ad essere più elevati fra 50 e 60 anni<sup>17</sup>.

La carenza estrogenica sembra giocare un ruolo centrale nella comparsa di ipertensione arteriosa essenziale nella donna in questo periodo della vita in cui si registra un incremento pressorio pari a circa 0.5 mmHg l'anno per quanto riguarda la pressione sistolica e a circa 2.3 mmHg per la pressione diastolica<sup>17</sup>. Esistono precise evidenze sul ruolo di tali fattori di rischio sulla mortalità per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari.



**Figura 1.** La pressione arteriosa in rapporto all'età: dati medi dei gruppi in rapporto al sesso. Livelli medi di pressione desunti da tutti i dati disponibili per ciascun soggetto con intervalli di 5 anni di età (da 30-34 fino a 80-84) per gruppi di pressione sistolica 1 vs 4. Da Franklin et al.<sup>12</sup>, modificata.



**Figura 2.** A: tasso di mortalità per 100 000 persone negli Stati Uniti, 1994. Da Center for Disease Control and Prevention, modificata. B: valori medi per la pressione sistolica. BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva. Da Lindquist, *Prev Med* 1982; 11: 162-72, modificata.

Lo studio di Framingham ha mostrato una stretta correlazione tra ipertensione e insufficienza cardiaca nelle donne; su 5070 soggetti, 85 donne di età fra 35 e 64 anni e 144 con età > 65 anni sono andate incontro a scompenso cardiaco congestizio e il rischio si è rivelato di circa 7 volte maggiore in donne con pressione sistolica > 180 mmHg rispetto a donne con valori < 120 mmHg; la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra determina un aumento di 17 volte del rischio di scompenso nella popolazione femminile con età compresa fra 35 e 64 anni e di circa 7 volte in quella di età > 65 anni.

L'ipertensione nel sesso femminile contribuisce ad aumentare anche l'incidenza di patologia cerebrovascolare, con un rischio di ictus che si è dimostrato proporzionale al livello di pressione arteriosa sisto-diastolica.

Oltre all'aumento della pressione arteriosa che si realizza in concomitanza della menopausa, nella donna, il periodo del climaterio può comportare un'alterazione del metabolismo generale simile a quella della "sindrome metabolica" classica, definita come "sindrome metabolica menopausale", che prevede tra i suoi elementi principali anche un aumento dei valori pressori che contribuisce a rendere la donna più vulnerabile sotto il profilo del rischio cardiovascolare globale predisponendola così alla malattia<sup>17</sup>. La "sindrome metabolica menopausale" sembra riconoscere una patogenesi comune a quella della forma classica, probabilmente dipendente da un unico disturbo metabolico, identificabile con tutta probabilità nell'insorgenza di insulino-resistenza<sup>17,18</sup>, prodotta a sua volta dal calo fisiologico degli ormoni sessuali.

Nella popolazione femminile il fattore di rischio ipertensione gioca un ruolo di primo piano nell'aumento del rischio di malattia coronarica insieme e prima di altri fattori quali l'ipercolesterolemia e il fumo di sigaretta; in una metanalisi di nove studi epidemiologici condotta su una casistica di 14 611 donne si osservava una relazione stretta di tipo logaritmico-lineare fra i diversi quintili di distribuzione della pressione diastolica e l'aumento del rischio di cardiopatia ischemica (aumento del rischio pari al 30% per un incremento di circa 7.5 mmHg della pressione arteriosa diastolica).

La forte associazione di fattori di rischio cardiovascolari nella donna giustifica, allo stato attuale, l'impiego e il ruolo protettivo in prevenzione cardiovascolare del trattamento sostitutivo con estrogeni<sup>19-21</sup>.

Alcuni studi importanti quali il Nurses Health Study<sup>22</sup> condotto negli Stati Uniti su 121 700 infermiere di età compresa fra 30 e 55 anni di cui 21 726 in menopausa mostrano un'associazione fra trattamento sostitutivo con estrogeni e riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori, indipendentemente dall'associazione o meno con i progestinici, con un rischio relativo corretto, in donne in corso di trattamento, di eventi pari a 0.60 (intervallo di confidenza 95% compreso fra 0.47 e 0.76) rispetto a donne mai sottoposte a trattamento e 0.85 (intervallo di confidenza 95% 0.70-1.01) rispetto a coloro che ne avevano fatto uso in passato; per contro lo studio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)<sup>23</sup>, prospettico randomizzato, controllato con placebo, di prevenzione secondaria e ancora attualmente in corso, condotto su 2763 donne in menopausa con do-

cumentazione di cardiopatia ischemica, valuta l'effetto della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di nuovi eventi coronarici; dopo 4 anni di follow-up i dati preliminari dello studio, che terminerà nel 2001, non mostrano una riduzione di eventi ischemici in donne in trattamento mentre si osserva un incremento precoce e significativo del numero di eventi coronarici rispetto ai controlli; questi risultati, quindi, non confermano, allo stato attuale, la stretta necessità di iniziare un trattamento sostitutivo in donne con dimostrazione clinico-strumentale di cardiopatia ischemica, ma sulla base degli effetti favorevoli di tale terapia sul rischio di coronaropatia a lungo termine, non risulta comunque appropriato interrompere un eventuale trattamento sostitutivo con estrogeni-progestinici già in corso.

### L'ipertensione nell'età avanzata

L'importanza del fattore età sull'ipertensione arteriosa si rende particolarmente evidente analizzando la popolazione di soggetti con età avanzata; in questo periodo della vita, infatti, la prevalenza e l'incidenza dell'ipertensione arteriosa aumentano rapidamente con l'aumentare dell'età; negli Stati Uniti in soggetti di età > 60-65 anni la prevalenza di ipertensione sisto-diastolica è di oltre il 60%, raggiungendo il 70% in età > 85 anni<sup>24,25</sup>. Negli anziani, tuttavia, è frequente il rilievo di un'altra forma di ipertensione arteriosa che, per anni, ha rappresentato un ostacolo al riconoscimento dell'ipertensione arteriosa quale fattore di rischio cardiovascolare, rendendo difficile non solo l'inquadramento nosologico e la valutazione diagnostica ma anche l'attuazione di un corretto trattamento farmacologico sia per il tipo che per la dose dei farmaci da impiegare.

In questa particolare popolazione si assiste, infatti, ad un progressivo aumento della pressione arteriosa non accompagnato da un contemporaneo aumento dei valori diastolici che, anzi, si arrestano alla quinta-sesta decade per poi mantenersi sostanzialmente invariati o, eventualmente, iniziare una discesa lenta e progressiva.

Tale condizione, nota come ipertensione sistolica isolata, può essere considerata un meccanismo di "compenso" alla progressiva perdita dell'elasticità delle arterie di grosso calibro, definita anche come "cuore periferico", che si verifica tipicamente in questo periodo della vita. La sua prevalenza è, quindi, molto elevata nella popolazione senile e aumenta con il trascorrere degli anni passando dallo 0.8% a 50 anni fino al 23.6% all'età di 80 anni<sup>25-27</sup>. Nel sesso femminile la prevalenza dell'ipertensione sistolica isolata è particolarmente elevata, superiore del 43% rispetto alla popolazione maschile; nello studio di Staessen et al.<sup>27</sup> del 1990 l'incremento del rischio coronarico legato all'ipertensione sistolica isolata è apparso marcato con un rischio relativo rispetto ai normotesi di 2.7 volte la mortalità totale e di 7.9 per quella cardiovascolare.

La reale rilevanza clinica dell'ipertensione sistolica isolata è stata apprezzata appieno dallo studio di Framingham, che ha documentato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari maggiori al crescere dei livelli di pressione arteriosa sia sistolica che diastolica, sia nell'uomo che nella donna, con un rapporto particolarmente stretto in età senile<sup>28</sup>.

Questi dati confermano quindi l'attuale tendenza a non considerare più l'ipertensione sistolica isolata come una semplice condizione fisiologica o para-fisiologica del processo di invecchiamento, ma a tutti gli effetti un vero e proprio fattore di rischio cardiovascolare maggiore.

Negli anziani, quindi, l'ipertensione sistolica rappresenta un fattore predittivo di eventi cardiovascolari di assoluta rilevanza<sup>29</sup>. In effetti, lo US Hypertension, Detection and Follow-up Program<sup>30</sup> e il Multiple Risk Factor Intervention Trial<sup>31</sup> hanno mostrato un aumento della mortalità dell'1% per incrementi di circa 1 mmHg della pressione arteriosa sistolica; Nielsen et al.<sup>32</sup>, nel 1995, hanno documentato un aumento del rischio di infarto del miocardio nei soggetti con ipertensione sistolica isolata superiore a quelli con ipertensione sisto-diastolica anche per valori compresi fra 140 e 159 mmHg.

Recentemente è stato posto in risalto il ruolo della pressione differenziale, indice di ridotta compliance vascolare delle grandi arterie, quale indicatore ancora più preciso del rischio di eventi cardiovascolari<sup>33</sup>.

### La diagnosi di ipertensione

Il razionale diagnostico è comune e prevede un rilievo anamnestico accurato, la dimostrazione di valori pressori elevati mediante misurazioni precise e ripetute, anche nelle 24 ore, in ambiente clinico e il preciso inquadramento in una delle classi previste dalle ultime linee guida WHO-ISH, esami di laboratorio e strumentali che identifichino l'eziologia dell'ipertensione e il rischio globale di questi soggetti<sup>6</sup>. Le procedure diagnostiche di ipertensione nel bambino e nell'adolescente non si discostano molto da quelle impiegate per il soggetto adulto, tenendo presente che un aumento improvviso dei valori pressori identifica con molta probabilità una secondarietà dell'ipertensione in questo periodo della vita in cui è più frequente il rilievo di ipertensione di grado lieve-moderato<sup>11</sup>. Nel paziente anziano, si pone diagnosi di ipertensione utilizzando la stessa metodica del giovane-adulto, tenendo, tuttavia ben presenti alcune peculiarità ovvero il rilievo, durante la misurazione dei livelli pressori, del cosiddetto "gap auscultatorio" o lacuna auscultatoria caratterizzato dalla scomparsa e ricomparsa dei toni di Korotkoff durante la deflazione del bracciale dello sfigmomanometro che è di per sé indice diretto dell'aumentata rigidità della parete arteriosa nei soggetti anziani<sup>34</sup>, la possibilità di pseudoipertensione ovvero una rilevazione sfigmomanometrica più alta di

quella reale intrarteriosa causata da un'eccessiva rigidità conseguente alla sclerosi dell'albero arterioso che quindi riduce la deformabilità dell'arteria da parte del bracciale<sup>35</sup>. Nel paziente anziano è importante la misurazione dei livelli pressori in ortostatismo a causa della possibile presenza di condizioni cliniche quali il diabete che a loro volta possono determinare un'aumentata frequenza di ipotensione ortostatica.

### Trattamento dell'ipertensione

Chiariti gli obiettivi è necessario individuare i mezzi più idonei con cui intervenire.

Nel periodo adolescenziale il trattamento non farmacologico e farmacologico non si discosta da quello impiegato nel soggetto adulto; restano le stesse, inoltre, le classi di farmaci impiegati quali betabloccanti, diuretici, calcioantagonisti, ACE-inibitori e alfa<sub>1</sub>-bloccanti<sup>6</sup>.

Lo scopo fondamentale del trattamento del paziente iperteso giovane-adulto è raggiungere la massima riduzione possibile del rischio globale cardiovascolare mediante la correzione dei fattori di rischio, la terapia specifica di malattie concomitanti e il trattamento farmacologico della pressione arteriosa; in questo senso la stratificazione del rischio in questi pazienti assume, come già suddetto, un'importanza prioritaria non solo allo scopo di identificare una soglia di trattamento farmacologico ma anche per stabilire un valore obiettivo di pressione arteriosa da raggiungere e l'impegno con cui tale obiettivo debba essere perseguito. Gli studi randomizzati e controllati condotti fino ad oggi hanno mostrato come una riduzione dei livelli di pressione arteriosa sistolica di 10-14 mmHg e di diastolica di 5-6 mmHg consentano di ridurre di circa il 40% il rischio di ictus, del 15% di cardiopatia ischemica e del 35% di morbosità cardiovascolare globale<sup>36</sup>. Le modificazioni dello stile di vita, ovvero la riduzione del peso corporeo, l'abolizione del fumo di sigaretta solo per fare alcuni esempi, possono rivelarsi sufficienti laddove il livello di rischio non sia particolarmente elevato, ovvero fino a un grado 1 di rischio; un'ipertensione di grado 2 e 3, la presenza di danno d'organo o di alterazioni cliniche già presenti o di diabete, induce ad iniziare subito un trattamento farmacologico. Se consideriamo i fattori che influenzano la prognosi, al di là, ovviamente, dei valori di pressione arteriosa, quali l'età – nell'uomo i 55 anni sono una soglia al di sopra della quale si deve ritenere che il rischio tende ad aumentare, nelle donne sono i 65 anni –, la dislipidemia, il fumo di sigaretta o la microalbuminuria nei diabetici, il ruolo, ancora da chiarire in parte del fibrinogeno ma anche l'ipertrofia ventricolare sinistra, la presenza di prove ecografiche o radiologiche di placche aterosclerotiche già presenti, è facile notare come, nelle linee guida WHO-ISH esista una particolare attenzione a questi elementi del rischio che le rende di fatto sostanzialmente coerenti con quelle europee o con le altre linee guida.

Nel soggetto adulto, così come anche nell'adolescente la scelta del trattamento farmacologico ideale per il singolo paziente viene quindi ad essere una conseguenza non solamente degli specifici benefici dei singoli farmaci o del livello di pressione arteriosa, ma soprattutto di un'analisi ponderata del rischio cardiovascolare globale e delle sue caratteristiche cliniche, da individuare mediante un periodo di osservazione clinica di alcune settimane.

Il grave impatto della morbosità e della mortalità connesse all'ipertensione sulla popolazione generale, anche in soggetti asintomatici, giustifica l'attuale tendenza ad iniziare un trattamento farmacologico precoce. La scelta di trattare un soggetto implica alcune scelte basate sul tipo di ipertensione (sistolica isolata o sisto-diastolica), sulla gravità, sull'eventuale presenza di manifestazioni degli organi bersaglio e, infine, ma non ultimo per importanza, in base all'età; pazienti ipertesi ad alto rischio, ovvero i più anziani, quelli con ipertensione da moderata a grave o con presenza di manifestazioni degli organi bersaglio rappresentano i primi candidati al trattamento.

Le modificazioni dello stile di vita rappresentano una parte fondamentale della terapia dell'ipertensione ma spesso, non sufficiente ad un adeguato controllo dei valori pressori.

In una recente metanalisi<sup>37</sup> sono state valutate le attuali evidenze, derivate da 18 studi clinici controllati a lungo termine (per una media di 5 anni) condotti su una casistica totale di 48 220 pazienti, sul trattamento antiipertensivo; tali studi venivano classificati secondo la strategia di trattamento primario.

La terapia con betabloccanti o con diuretici (50-100 mg di idroclorotiazide al giorno) si è mostrata efficace nella prevenzione dell'ictus e dello scompenso cardiaco congestizio, tuttavia entrambi, rispetto ai controlli, pur mostrando una riduzione media della pressione sistolica di 5-6 mmHg, non determinavano una riduzione significativa degli eventi coronarici. L'impiego di diuretici a basse dosi mostrava un'efficacia non solo nella prevenzione dell'ictus e dello scompenso cardiaco congestizio ma anche sulla mortalità cardiovascolare totale; la dimostrata efficacia, la sicurezza e il basso costo di una terapia diuretica a basse dosi rende tale categoria farmacologica un possibile trattamento di primo impiego per l'ipertensione arteriosa. Gli studi sull'impiego di diuretici a basse dosi sono stati svolti principalmente su casistiche di soggetti anziani; per questo essi rappresentavano un valido trattamento in questa categoria di età. I betabloccanti rappresentano una possibile alternativa, come farmaco di prima linea, all'impiego dei diuretici per la loro provata efficacia nella riduzione dell'incidenza di ictus e scompenso cardiaco. Con molta probabilità, tuttavia, la sola riduzione dei valori pressori ottenuta con tali categorie di farmaci non è sufficiente a predire l'effetto di un trattamento antiipertensivo sulla mortalità cardiovascolare totale.

Le attuali linee guida WHO-ISH collocano invece

diuretici e betabloccanti tra le sei diverse categorie farmacologiche di possibile impiego per il trattamento di prima linea dell'ipertensione.

La valutazione dell'efficacia dei farmaci antipertensivi sulla base della loro capacità di ridurre i valori pressori non è stata seguita da una valutazione adeguata mediante studi clinici controllati a lungo termine per altre categorie di farmaci quali gli ACE-inibitori, i calcioantagonisti, i bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o gli alfabloccanti; esistono tuttavia evidenze selettive convincenti sul loro impiego per particolari indicazioni; gli ACE-inibitori, ad esempio, mostrano un'efficacia nella riduzione del rischio di morbosità e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare o sulla progressione della malattia renale in soggetti con diabete mellito di tipo II. La scelta sull'impiego di una determinata categoria farmacologica in pazienti di giovane età (infanzia-adolescenza) segue fondamentalmente le stesse indicazioni e le stesse basi razionali sull'utilizzo di questi farmaci nei soggetti adulti-anziani; il loro dosaggio, tuttavia, deve essere sempre valutato sulla base del peso corporeo.

La mole di dati attualmente disponibili indica chiaramente la necessità di un migliore trattamento dell'ipertensione nella popolazione di soggetti con età > 60 anni; in particolare alcuni studi randomizzati, controllati<sup>38-40</sup> indicano che una riduzione di 12-13 mmHg della pressione arteriosa sistolica per 4 anni si associa ad una riduzione del rischio di malattia coronarica del 21%, di stroke del 37% e di mortalità cardiovascolare globale del 25% con una diminuzione pari al 13% di tutte le cause di mortalità. Questi dati indicano, qualora ve ne fosse ancora la necessità, la pressione sistolica come fattore di rischio indipendente del rischio di malattie cardiovascolari.

Gli studi fino ad oggi condotti hanno dimostrato un netto beneficio per i pazienti anziani affetti da ipertensione sisto-diastolica, ma resta da stabilire con maggiore precisione il ruolo del trattamento nel sottogruppo di pa-

zienti con ipertensione sistolica isolata (Tab. II). Gli studi che comprendono questo sottogruppo, non forniscono, infatti, ancora prove sicuramente attendibili sull'efficacia delle terapie antipertensive e questo particolarmente a causa della scarsa numerosità delle casistiche in esame con età > 80 anni; tra essi lo Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)<sup>38</sup> riporta una riduzione marcata di eventi cardiovascolari con terapia farmacologica particolarmente in pazienti con età compresa fra 70 e 84 anni; non mostra invece dati certi per età > 80 anni a causa dell'esiguo numero di pazienti di questa classe di età arruolati nello studio.

Questo studio, condotto con un follow-up di 4 anni, ha dimostrato come il trattamento con betabloccanti in pazienti anziani (atenololo 50 mg/die, metoprololo 100 mg/die o pindololo 5 mg/die) o con diuretici (idroclorotiazide 25 mg/die), in associazione in circa i due terzi dei pazienti, induca una riduzione della morbosità per ictus (p = 0.0081), eventi cardiovascolari e una riduzione della mortalità (p = 0.007) in soggetti con età compresa fra 70 e 84 anni con una riduzione dei valori pressori che sono passati da 195/102 a 166/85 mmHg nel gruppo trattato con betabloccante o diuretico.

Anche lo studio Syst-Eur<sup>39</sup> d'altro canto ha rilevato una riduzione statisticamente significativa del rischio di ictus e ha mostrato la tendenza alla riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori e di scompenso cardiaco congestizio<sup>40,41</sup>.

Alcune delle osservazioni epidemiologiche già considerate hanno rappresentato la logica premessa di studi di trattamento farmacologico verso placebo sempre più ampi, quali lo studio del Medical Research Council<sup>42</sup> o lo studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)<sup>26</sup> sull'ipertensione sistolica isolata, che hanno mostrato una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari legata alla riduzione farmacologica dei livelli pressori nella popolazione in età avanzata; tale riduzione, inoltre, appariva più netta rispetto alle categorie

|                             | Studi che includono solo pazienti con ipertensione sistolica isolata |                          | Studi che includono un sottogruppo di pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata |                |   |
|-----------------------------|--|--------------------------|---|----------------|---|
|                             | SHEP   | Syst-Eur                 | STOP  | MRC-1          | MRC-2                                   |
| Doppio cieco                | Sì   | Sì                       | Sì  | Sì             | No                                      |
| N. pazienti                 | 4736   | 4695                     | 1627  | 17 354         | 17 354                                  |
| Criteria di selezione       |  |                          |   |                |   |
| Età (anni)                  | 60   | 60                       | 70-84   | 35-64          | 35-64                                   |
| Pressione sistolica (mmHg)  | 160-219  | 160-219                  | 180   | > 200          | > 200                                   |
| Pressione diastolica (mmHg) | < 90   |                          | 90  | 90-109         | 90-109                                  |
| Trattamento                 |  |                          |   |                |   |
| Farmaci di prima linea      | Tiazidico  | DHP                      | Tiazidico o βB  | Tiazidico o βB | Tiazidico o βB                          |
| Altro                       | βB o reserpina   | ACE-inibitore, tiazidico | βB o tiazidico  | α-MD, GU       | βB tiazidico, Ca <sup>++</sup> -ant. Dp |

α-MD = alfa-metildopa; βB = betabloccante; Ca<sup>++</sup>-ant. Dp = calcioantagonista diidropiridinico; GU = guanetidina. Da Staessen et al., Eur Heart J 2000; Suppl 2: D13-D16, modificata.

di soggetti ipertesi in età giovane-adulta<sup>27,43</sup>. Nei pazienti più anziani l'associazione fra betabloccanti e diuretici ha dimostrato di essere in grado di ridurre sia la morbosità che la mortalità cardiovascolare; nello studio SHEP, condotto con clortalidone, con un follow-up di 4.5 anni dove è stata dimostrata una riduzione significativa dell'incidenza di stroke (36% con  $p = 0.0003$ , numero di pazienti necessario da trattare per evitare un evento = 33) e cardiopatia ischemica (27%), circa il 30% dei pazienti era in trattamento con betabloccanti (atenololo 25 mg/die); in questo studio, tuttavia, il betabloccante era considerato un farmaco di seconda scelta ed era somministrato solo ai pazienti che non rispondevano al diuretico. Lo studio del Medical Research Council, che confrontava il propranololo con un diuretico tiazidico, non ha mostrato con chiarezza la superiorità di uno dei due trattamenti rispetto all'altro nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti ipertesi, ma da esso, emerge comunque l'efficacia del betabloccante nel ridurre la morbosità dovuta all'ipertensione per ictus o insufficienza cardiaca congestizia.

Resta ancora incerto, quindi, il capitolo dell'efficacia del trattamento antipertensivo in pazienti con età > 80 anni.

L'importanza dell'ipertensione sistolica isolata, così come comunemente viene identificata tale realtà patologica dell'età senile, viene ribadita proprio dalle ultime linee guida WHO-ISH 1999 che nel contempo pongono in risalto il vantaggio ottenibile da un trattamento preciso e tempestivo di tale condizione almeno pari per efficacia rispetto alla più "classica" ipertensione sisto-diastolica.

Se esistono quindi chiare evidenze<sup>43,44</sup> del beneficio del trattamento ipertensivo in pazienti fino a circa 80 anni non appare chiaro invece se gli effetti relativi di tali terapie siano diversi nella popolazione giovanile rispetto a quella di età più avanzata; appaiono, tuttavia, sicuri i maggiori effetti assoluti nei pazienti più anziani in relazione al loro più alto rischio cardiovascolare<sup>45</sup>.

La valutazione clinica e la scelta di un adeguato trattamento deve necessariamente tenere conto dell'età del paziente considerato e ciò deve avvenire nell'ambito di un più generale inquadramento del soggetto che implichi la valutazione del suo rischio cardiovascolare globale, delle sue prospettive di vita, della qualità della sua vita e del gradiente clinico, cioè della riduzione del rischio assoluto, ottenibile con il trattamento. In questo senso le linee guida WHO-ISH del 1999 rappresentano un utile strumento di valutazione fornendo al medico di base delle indicazioni e suggerimenti in grado di guidare opportunamente la modulazione dell'approccio al trattamento.

## Riassunto

L'ipertensione rappresenta uno dei principali fattori di rischio per le patologie cerebrovascolari, cardio-

vascolari, lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale. Il rischio si correla direttamente con i livelli pressori e con l'eventuale presenza di manifestazioni d'organo. Altri fattori di rischio, associati all'ipertensione, come l'iperlipidemia o il diabete possono incrementare il rischio cardiovascolare globale, contribuendo a sviluppare quella catena di eventi che dall'aterosclerosi conduce alle complicanze cardiovascolari e alla morte. In circa tre quarti della popolazione generale di mezza età si riconosce la presenza di almeno un fattore di rischio cardiovascolare e il 91.3% della popolazione di soggetti ipertesi mostra almeno un fattore di rischio aggiuntivo oltre all'ipertensione arteriosa. Il rischio cardiovascolare si incrementa con l'aumentare dell'età del soggetto; il fattore età induce, quindi, importanti conseguenze sui livelli di pressione arteriosa e sugli altri fattori di rischio. In un'età compresa fra 34 e 74 anni il rischio di morte per malattie cerebrovascolari o cardiovascolari è complessivamente maggiore nell'uomo che nella donna; tale differenza tende però progressivamente a ridursi con l'avanzare dell'età fino all'età di 75 anni, quando il rischio diviene simile in entrambi i sessi. La donna in periodo postmenopausale mostra un rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari pari a quello dell'uomo. Per molti anni gli studi sull'ipertensione e sul trattamento antipertensivo sono stati focalizzati essenzialmente sull'ipertensione diastolica e hanno trascurato l'ipertensione sistolica isolata, una forma di ipertensione particolarmente comune nella popolazione anziana. Le evidenze attuali indicano che l'aumento della pressione sistolica incide sulla progressione delle patologie cardiovascolari quanto quella diastolica. Il beneficio derivante dal trattamento dell'ipertensione sistolica isolata nel paziente anziano risulta poi almeno pari a quello del trattamento dell'ipertensione sisto-diastolica nel soggetto adulto; due tra i più importanti studi sul trattamento dell'ipertensione sistolica isolata, il Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) e il Systolic Hypertension in Europe Study (Syst-Eur) hanno dimostrato un'evidente riduzione del rischio di ictus o eventi cardiovascolari maggiori con il controllo accurato dei valori della pressione sistolica.

*Parole chiave:* Ipertensione; Età; Malattia cardiovascolare; Sesso; Anziano.

## Bibliografia

1. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, et al. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1972; 287: 781-7.
2. The World Health Report 1997. Geneva: World Health Organization, 1997.
3. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
4. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a com-

- prehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: World Health Organization, 1996.
5. Alderman MH. Blood pressure management: individualized treatment based on absolute risk and the potential for benefit. *Arch Intern Med* 1993; 119: 329-35.
  6. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
  7. Chrislieb AR, Krolewski AS, Warram JH, et al. Is insulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 1985; 7: II54-II57.
  8. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
  9. Heart and Stroke Facts Statistics. Dallas, TX: American Heart Association, 1992.
  10. Schienken RM. New perspectives in childhood blood pressure. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 87-91.
  11. Stimpel M. Arterial hypertension. Berlin, New York, NY: Eds de Gruyter, 1996: 78-82.
  12. Franklin SS, Gustin IVW, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-15.
  13. Furberg CD, Psaty BM, Cutler JA. Blood pressure and cardiovascular disease. In: Yusuf S, Cairns JA, Camm JA, eds. Evidence Based Cardiology. London: BMJ, 1998: 226-38.
  14. The World Health Report. World Health Statistics Annual. Geneva: World Health Organization, 1995.
  15. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, et al. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999-2009.
  16. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al, and the Framingham Study. Menopause and risk of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-52.
  17. Modena MG, Origliani G, Molinari R, Rossi R. Il rischio cardiovascolare nella donna. *La Cardiologia nella Pratica Clinica* 1998; 4: 242-53.
  18. Syvanne M, Taskinen MR. Lipids and lipoproteins as coronary risk factor in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Suppl 1): 20-3.
  19. Psaty BM. A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1421-7.
  20. Writing Group. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
  21. Medical Research Council's General Practice Research Framework. Randomised comparison of estrogen versus estrogen plus progesterone hormone replacement therapy in women with a hysterectomy. *BMJ* 1996; 312: 473-8.
  22. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
  23. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
  24. Satish S, Stroup-Benham CA, Espino DV, et al. Undertreatment of hypertension in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 405-10.
  25. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation* 1980; 61: 1179-82.
  26. 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; 265: 3255-64.
  27. Staessen J, Ameri A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393-405.
  28. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly. The Framingham Study. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl 1): 53-9.
  29. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994; 23: 275-85.
  30. Hypertension, Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five year findings of the Hypertension, Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-71.
  31. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
  32. Nielsen WB, Vestbo J, Jensen GB. Isolated systolic hypertension as a major risk factor for stroke and myocardial infarction and an unexploited source of cardiovascular prevention: a prospective population-based study. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 175-80.
  33. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395-401.
  34. Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 877-83.
  35. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med* 1985; 312: 1548-51.
  36. Psaty BM, Smith NS, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
  37. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999; 138: S211-S219.
  38. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. STOP-Hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
  39. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
  40. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1681-91.
  41. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
  42. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
  43. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 967-78.
  44. MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1994. *Journal of Vascular Medical Biology* 1993; 4: 265-71.
  45. WHO-ISH Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure lowering treatments. *J Hypertens* 1998; 16: 127-37.