



UNIVERSITÀ DI PISA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

“L'accoppiamento ventricolo-arterioso nel
paziente iperteso”

RELATORE

Chiarissimo Prof. Stefano Taddei

CANDIDATO

Fatayer Mohammad

ANNO ACADEMICO

2012/2013

INDICE

Riassunto	pg 4
Introduzione	pg 7
1 - L'accoppiamento ventricolo-arterioso e le sue componenti :	
1.1 - L'elastanza telesistolica ventricolare sinistra come indice di contrattilità cardiaca	
1.2 - L'elastanza arteriosa	
2 - L' accoppiamento ventricolo-arterioso in funzione di età e sesso	
3 - L' accoppiamento ventricol-arterioso nello scompenso cardiaco sistolico e scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata	
4 - L' accoppiamento ventricolo-arterioso nel paziente iperteso	
Scopo dello studio	pg 21
Materiali e Metodi	pg 22
Risultati	pg 33
Discussione	pg 41

Conclusioni

pg 46

Bibliografia

pg 48

RIASSUNTO

Come noto, le alterazioni strutturali e funzionali a livello arterioso legate all'età sono rappresentate da ispessimento medio-intimale, da modificazioni della stiffness parietale, da disfunzione endoteliale; questi contribuiscono ad un progressivo aumento dell'elastanza arteriosa a riposo. In corrispondenza, a livello cardiaco le alterazioni legate al rimodellamento ventricolare (processi di ipertrofia dei miociti e aumentato turn-over del collagene a livello della matrice extracellulare) provocano una progressiva disfunzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro (che può arrivare fino alla fase dello scompenso cardiaco conclamato) e ad un conseguente incremento dell'elastanza cardiaca.

Le alterazioni cardio-vascolari sia strutturali che funzionali legate all'età risultano essere accelerate in presenza dei diversi fattori di rischio, ad esempio di ipertensione arteriosa.

Scopo: il presente lavoro ha avuto lo scopo di indagare la correlazione tra elastanza ventricolare ed arteriosa in una popolazione di soggetti con ipertensione arteriosa e se esistano variazioni legate all'età dei parametri esaminati di valutazione di rigidità aortica e carotidea in relazione agli indici di rimodellamento strutturale e funzionale del ventricolo sinistro.

Popolazione e Metodi: Sono stati studiati complessivamente 65 pazienti

ipertesi essenziali di cui 40 uomini e 25 femmine, afferenti agli ambulatori del Centro Regionale dell' Ipertensione della U.O. di Medicina Generale I Universitaria.

Ciascun paziente ha eseguito un'anamnesi, una valutazione clinica ambulatoriale ed una serie di esami utili per la stratificazione del rischio cardiovascolare, tra cui un elettrocardiogramma, ed esami emato-chimici di routine (creatinina, colesterolo, glicemia).

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti ad un esame ecocardiografico trans-toracico, che prevedeva una valutazione standard bidimensionale, monodimensionale e color-Doppler .

La valutazione ecocardiografica ha compreso lo studio del rimodellamento ventricolare sinistro e della funzione sisto-diastolica attraverso le seguenti misure: volume ediametrie del VS, massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie corporea (LVMI) e per l'altezza (LVM/H), spessore relativo di parete (RWT), FE, rapporto E/A del flusso trans mitralico e studio del Doppler tissutale (TDI) a livello laterale (onda E' laterale) e mediale (onda E' mediale) dell'anulus mitralico.

Per quanto riguarda lo studio della rigidità arteriosa e' stata misurata la pulse wave velocity carotido-femorale (cfPWV), tramite la registrazione tonometrica sequenziale delle forma d'onda al sito carotideo e femorale;

per far ciò si è adoperato un dispositivo *SphygmoCor*® (Atcor Medical, Sydney, Australia).

Lo studio della rigidità carotidea è stato valutato tramite l'impiego di un apparecchio ecografico ad alta risoluzione; nei pazienti sono state valutate le variazioni sisto-diastoliche di diametro dell'arteria carotide comune, che sono state stimate con un sistema automatico ed è stata fatta la misurazione simultanea dell'IMT sulla stessa sequenza di immagini B-mode (*Carotid Studio*, Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa, Italia).

Risultati: I pazienti dello studio avevano un'età media di $59,9 \pm 9,9$ anni, con una prevalenza di sesso maschile (che raggiungeva il 62%). Nella popolazione totale l'elastanza ventricolare (ELVI) correlava direttamente in maniera significativa con l'elastanza arteriosa ($r=0.708$, $p<0.0001$). Inoltre, nella popolazione con meno di 65 anni, ELVI correleva in maniera significativa con il coefficiente di compliance carotidea (CC) e in maniera non significativa con la velocità dell'onda sfigmica (PWV), e viceversa nella popolazione con più di 65 anni.

Conclusioni: dai risultati ottenuti in questa tesi si è evidenziato come nella popolazione totale esaminata l'elastanza ventricolare correli in maniera significativa e diretta con l'elastanza arteriosa e che i meccanismi di adattamento cardio-vascolare siano diversi in relazione all'età.

INTRODUZIONE

1- L'accoppiamento ventricolo-arterioso e le sue componenti

Il ventricolo sinistro può essere esemplificato come un generatore di energia idraulica che trasferisce l'energia meccanica, prodotta dalla contrazione delle fibre muscolari, al sangue accumulato all'interno della camera stessa.

Dall'eguaglianza tra lavoro ed energia, che costituisce uno dei fondamenti della fisica classica, risulta che la pompa cardiaca deve svolgere un lavoro per assicurare al sangue l'energia necessaria alla sua circolazione.

Uno dei parametri utilizzabili per la valutazione funzionale della performance cardiaca è la “contrattilità” definita come la capacità intrinseca del muscolo cardiaco di generare una forza dall'accorciamento della fibra muscolare indipendentemente dalle condizioni di pre-carico e post-carico a una determinata frequenza cardiaca. Tuttavia, in vivo, la risultante in termini di lavoro del sistema cardiocircolatorio, a parità di volume telediastolico e energia contrattile, dipende in maniera inscindibile dall'impedenza totale del sistema circolatorio.

Tale concetto è ben esemplificato in numerosi lavori sperimentali fra cui quello di K.Sunagawa ⁽¹⁾ dove utilizzando preparati cardiaci isolati si dimostra che la gittata sistolica del ventricolo sinistro è influenzata sia dalla

caratteristiche “intrinseche” del cuore che dalle variabili proprie del sistema cardiocircolatorio esemplificabili dal modello di Windkessel (compliance arteriosa , resistenze periferiche , impedenza aortica) ⁽¹⁾ .

Da un punto di vista fisico pertanto l'efficienza del sistema è massima quando sussiste un accoppiamento fra le due componenti (cuore-arterie) che permette il maggior trasferimento di energia dalla “fonte” al “sistema”. Si può pertanto affermare che la performance del ventricolo sinistro è influenzata dal carico arterioso e le caratteristiche delle arterie sono, allo stesso modo, dipendenti dalla performance cardiaca^(1,2)

Lo studio delle due componenti appare tuttavia complesso anche perché tradizionalmente il carico di lavoro arterioso veniva analizzato sottoforma di spettro di impedenza mentre la performance cardiaca dall'indice pressione-volume. Variabili così concepite non esprimono però il “cross-talk” reciproco; appare dunque necessario un approccio diverso allo studio del “lavoro cardiaco” e del “carico arterioso”.

Tra i parametri proposti grande rilievo è stato attribuito alla misura dell'accoppiamento ventricolo-arterioso a sua volta ricavato da altri due parametri : elastanza arteriosa (Ea) ed elastanza ventricolare (Elv).

1.1 - L'elastanza telesistolica ventricolare sinistra come indice di contrattilità cardiaca

.La contrattilità cardiaca è una proprietà intrinseca del muscolo cardiaco legata alla quantità e alla velocità di attivazione dei legami fra le molecole di actina e miosina al momento della sistole cardiaca.

In condizioni sperimentali, utilizzando una fibra muscolare isolata, può essere concepita come la velocità massima di contrazione della fibra stessa in situazione di assenza di carico. Tale approccio, sebbene concettualmente valido, non è applicabile a modelli cardiaci in vivo dove sono sempre presenti variabili intrinseche cardiache (come ad esempio proprietà ultrastrutturali del miocardio, grado di fibrosi, geometria della camera ventricolare) oltreché variabili emodinamiche di pre-carico, post-carico.

Pertanto lo studio della contrattilità cardiaca sebbene semplice da un punto di vista teorico appare, in realtà, molto complesso in vivo poiché i parametri tradizionalmente utilizzati per la sua quantizzazione (come ad esempio la frazione di eiezione del ventricolo sinistro) sono dipendenti da variabili emodinamiche ed anatomo-funzionali dell'apparato cardocircolatorio.

E' risultato pertanto necessario individuare nuovi parametri che permettessero la quantizzazione della contrattilità cardiaca sia in condizioni sperimentali che in vivo.

Tra i numerosi parametri proposti grande rilievo è stato attribuito all'elastanza ventricolare, una grandezza tempo-dipendente impiegata per definire lo stato inotropo del ventricolo sinistro indipendentemente dalle condizioni pre-carico e dal post-carico.

Tale parametro può essere ricavato direttamente dalla rappresentazione grafica dei valori istantanei di pressione e volume del ventricolo sinistro (ovvero dalla curva pressione-volume la cui area corrisponde al lavoro cardiaco) come pendenza della retta fra l'asse delle ascisse ($P = 0$ mmHg) e il massimo valore telesistolico della curva stessa.

Le variazioni dell'inotropismo (con le conseguenti modificazioni della contrattilità cardiaca) sono causa di modificazioni nell'inclinazione della retta; in altre parole le modifiche dell'elastanza ventricolare rappresentano le consensuali modifiche della contrattilità del ventricolo.

Suga^(3,4) osservò infatti, utilizzando un preparato cardiaco isolato di cane, che durante la contrazione ventricolare il rapporto istantaneo tra pressione e volume è indipendente dal volume telediastolico e dalla pressione arteriosa mentre si modifica con le variazioni inotrope ⁽⁵⁾ (Figura 1).

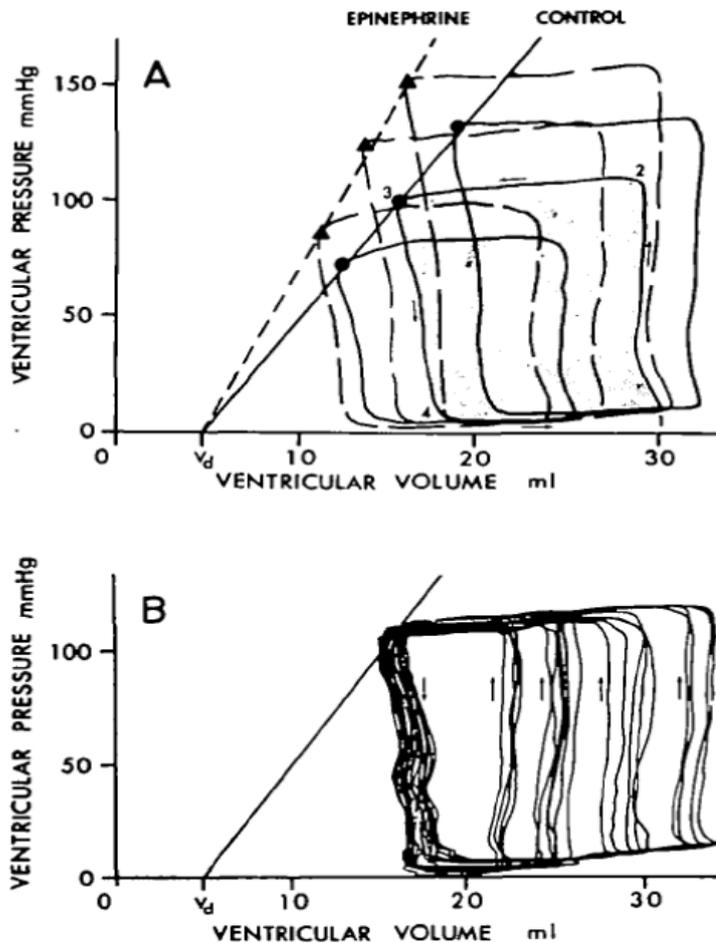


Figura 1. Rapporto pressione -volume del ventricolo di un cane isolato. 1A. La pressione arteriosa è stata fissata a tre livelli differenti durante il controllo (linea continua) e durante l'aumento della contrattilità ventricolare utilizzando l'epinefrina (linee tratteggiate) che è più in alto mentre la gittata cardiaca è costante. 1B. La pressione arteriosa è fissata in un punto mentre la gittata cardiaca è variabile. Tratta da "Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the Ratio". Hiroyuki Suga, Kiichi Sagawa and Artin A. Shoukas.

Sulla base di questi presupposti teorici sono state ricercate metodologie che, in vivo ed in maniera non invasiva, potessero condurre allo studio della contrattilità cardiaca.

L'ecocardiografia Doppler consente di acquisire misure lineari, volumetriche e misure di velocità dalle quali è possibile ricavare gli elementi per il calcolo delle grandezze fisiche necessarie ad una compiuta descrizione della dinamica del cuore e del flusso ematico nella circolazione. Grazie a questo approccio l'elastanza telesistolica può essere approssimata grazie all'uso dell'ecocardiografia bidimensionale (per la determinazione del volume telesistolico) integrata con il carotidogramma calibrato con la pressione omerale (per la misura della pressione telesistolica).

1.2 - L'elastanza Arteriosa

L'elastanza arteriosa (E_a) rappresenta una misura del “carico arterioso” che deve affrontare il ventricolo sinistro⁽⁶⁾. L'elastanza arteriosa non è concepita come misura che quantifica una proprietà specifica del sistema circolatorio; ma è piuttosto un indice integrato dei principali elementi che compongono il lavoro che si oppone al ventricolo sinistro (come la resistenza vascolare periferica, la compliance arteriosa totale, l'impedenza aortica)⁽⁷⁾.

L'elastanza arteriosa può essere misurata in modo invasivo tramite procedure di cateterizzazione arteriosa^(8,9) o in modo non invasivo tramite l'utilizzo di metodiche Doppler a livello vascolare periferico e cardiaco.

2 - L'accoppiamento ventricolo-arterioso in funzione di età e sesso

L'età influenza le proprietà strutturali e funzionali nel sistema circolatorio e del ventricolo sinistro. È stato dimostrato che il processo di invecchiamento determina la progressiva dilatazione delle grandi arterie unitamente all'ispessimento e all'irrigidimento delle loro pareti⁽¹⁰⁾ con conseguente perdita di elasticità e compliance.

Le principali alterazioni istologiche che si verificano nel processo di invecchiamento riguardano sia la tonaca media che la tonaca intima⁽¹¹⁾ con fenomeni di iperplasia, ipertrofia a livello cellulare ed alterazioni della struttura e funzione della matrice extracelulare. Tali modificazioni età-correlate portano ad un progressivo irrigidimento delle grandi arterie elastiche^(12,13) che risulta accentuato in presenza di fattori di rischio cardiovascolare (come ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, iperuricemia).

Conseguentemente l'elastanza arteriosa aumenta con l'aumentare dell'età anche in soggetti sani cioè in assenza di patologie cardiovascolari^(14,15,16).

Nel lavoro di Redfield et al.⁽¹⁷⁾ basato su una popolazione di oltre 2000 soggetti è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra l'aumento dell'età e l'aumento di Ea sia negli uomini che nelle donne. Risultati analoghi sono emersi anche da un'altro lavoro di Redfield et al.

basato su una corte di 623 individui di ambo i sessi in assenza di patologia cardiovascolare⁽¹⁷⁾.

Andamento analogo rispetto ad Ea è presente anche per l'elastanza ventricolare sia nel sesso maschile che nel sesso femminile anche se tale associazione presenta una maggiore significatività nel sesso femminile⁽¹⁷⁾

Con il processo di invecchiamento si verificano infatti modificazioni ultrastrutturali del ventricolo sinistro come, ad esempio, la riduzione del numero di miociti e le alterazioni della struttura e composizione della matrice extracellulare^(18,19) che spiegano l'aumento di Elv con l'aumento dell'età^(14,15,17).

E' importante altresì notare che nei maschi il rapporto Ea\Elv rimane relativamente costante con l'aumentare dell'età (nonostante l'incremento di ambo i suoi determinanti : Ea ed Elv)^(14,15,20). In contrasto, nei soggetti di sesso femminile, il rapporto tende alla riduzione per un aumento proporzionalmente maggiore di Elv rispetto Ea⁽¹⁷⁾.

3 - L'accoppiamento ventricolo-arterioso nello scompenso cardiaco sistolico e compenso cardiaco con funzione sistolica conservata

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica complessa in cui il cuore non risulta in grado di pompare sangue in quantità sufficiente a soddisfare i bisogni metabolici dell'organismo o è in grado di farlo solo a spese di un aumento della pressione di riempimento. L'incapacità del cuore a soddisfare i fabbisogni tissutali può essere dovuta a riempimento inefficace e insufficiente e/o ad una anomala contrazione e svuotamento.

I pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro presentano, per definizione, e una diminuzione della frazione di eiezione che esprime in realtà un fenomeno più complesso : una riduzione della contrattilità cardiaca ⁽²¹⁾ .

Nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico è dimostrabile una alterazione dell'accoppiamento ventricolo-arterioso risultante dalla diminuzione dell'elastanza ventricolare e dall'aumento dell'elastanza arteriosa .

In questi soggetti si verifica infatti uno spostamento verso il basso e verso destra della pendenza della curva pressione-volume telesistolico (quindi una riduzione dell'elastanza ventricolare)⁽²¹⁾ ; ed un aumento della frequenza cardiaca e della resistenza arteriosa periferica (che conduce all'aumento dell'elastanza arteriosa) ⁽²¹⁾ . La conseguenza di tali alterazioni è

un incremento sino a quattro volte, rispetto ai soggetti normali, del rapporto $Ea/Elv^{(21,22)}$ che esprime la non ottimale performance cardiaca ed il tentativo di compenso del sistema circolatorio.

Nei pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica preservata, il rapporto EA /Elv si riduce rispetto ad individui più giovani, ma risulta simile a quello che si riscontra in pazienti anziani affetti da ipertensione arteriosa (in assenza di patologie cardiovascolari) ^(23,24,25) .

Interessante notare, tuttavia, che mentre il rapporto si riduce, il valore assoluto di entrambe le componenti risulta significativamente aumentato.

Pertanto, i pazienti affetti da scompenso cardiaco diastolico presentano un incremento della rigidità vascolare e ventricolare sia in sistole e diastole ^(23,24,26) . Queste modificazioni sono sufficienti ad alterare il rapporto pressure-volume o in termini più generali il lavoro cardiaco che risulta incrementato a parità di gittata sistolica ⁽²⁷⁾ .

4 - L'accoppiamento ventricolo-arterioso nei pazienti ipertesi

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa aumenta significativamente con l'avanzare dell'età, colpendo circa il 66% della popolazione ultrasessantenne (28) .

Come già sopra accennato le modificazioni età-correlate della struttura (ma anche della funzione) del ventricolo sinistro e del sistema arterioso risultano accelerate in presenza di fattori di rischio di cardiovascolare tra cui appunto l'ipertensione arteriosa.

I pazienti ipertesi presentano infatti uno spessore medio intimale carotideo significativamente maggiore rispetto a controllo normotesi (29) , una maggiore rigidità della parete arteriosa centrale (30) ed un aumento della velocità delle onde riflesse (31). Allo stesso tempo l'ipertensione è associata al processo di rimodellamento ventricolare sinistro e al processo di fibrosi miocardica (32) .

L'invecchiamento (33) e l'ipertensione arteriosa (34) sono infatti i principali determinanti della pulse wave velocity (una misura della stiffness arteriosa).

Pochi studi hanno esaminato gli effetti dell'ipertensione sull'elastanza arteriosa e sull'elastanza ventricolare sinistra.

In uno lavoro di Cohen-Solal ⁽³⁵⁾, è stato dimostrato che gli individui ipertesi hanno un valore superiore, rispettivamente del 60 % el 95%, di Ea e Elv rispetto ad individui normotesi. Risultati analoghi sono emersi da un lavoro di Saba ⁽³⁶⁾ anche se con percentuali lievemente inferiori sebbene ancor statisticamente significative (rispettivamente del 23 e del 29%)

Interessante tuttavia notare che il rapporto Ea/Elv non differisce tra gli individui di sesso maschile affetti da ipertensione arteriosa ed i soggetti normotesi ^(35,36).

Al contrario il rapporto Ea /Elv risultava ridotto nelle donne ipertese se confrontate alle donne normotese ⁽³⁷⁾ proprio in virtù di un incremento maggiore del parametro Elv rispetto Ea (figura 2).

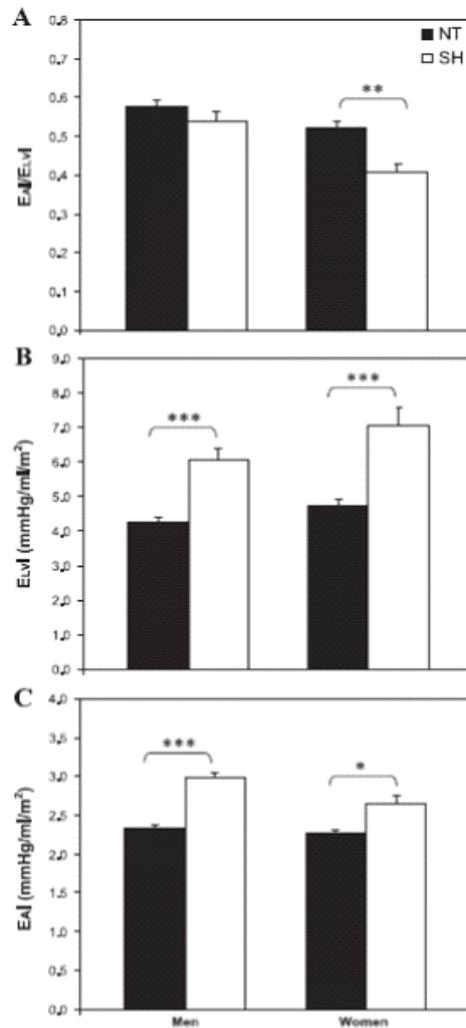


Figura 2. A. Ea/Elv, B. Elv. C. Ea, misurati allo stato di riposo sia negli uomini a sinistra e nelle donne a destra. negli uomini normotesi (sinistra in alto- nero) il rapporto EAI/ELVI è uguale a quelli ipertesi, mentre il rapporto EAI/ELVI diminuisce nelle donne ipertese (destra in alto-bianco). Ea elastanza arteriosa, Elv elastanza ventricolare sinistra., NT pazienti normotesi, SH pazienti ipertesi. Tratta da “Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise” Paul D. Chantler, Edward G. Lakatta and Samer S. Najjar.

SCOPO DELLO STUDIO

Il presente lavoro ha avuto lo scopo di indagare la correlazione tra elastanza ventricolare ed arteriosa in una popolazione di soggetti con ipertensione arteriosa e se esistano variazioni legate all'età dei parametri esaminati di valutazione di rigidità aortica e carotidea in relazione agli indici di rimodellamento strutturale e funzionale del ventricolo sinistro. Tale valutazione è stata basata sullo studio di elastanza ventricolare ed elastanza arteriosa ottenute tramite metodiche ecocolorDoppler cardiaco e vascolare periferico.

MATERIALI E METODI

Popolazione

Sono stati studiati complessivamente 65 pazienti ipertesi essenziali di cui 40 uomini e 25 donne, afferenti presso gli ambulatori del Centro Regionale di Riferimento per la diagnosi e cura dell'Ipertensione Arteriosa della U.O. di Medicina Generale I Universitaria.

I criteri di inclusione stabiliti nell'arruolamento sono stati:-

- . età superiore ai 18 anni;
- . diagnosi di ipertensione arteriosa secondo le Linee Guida per il Management dell'Ipertensione arteriosa ESH-ESC del 2007;

I criteri di esclusione sono stati :-

- . assenza di forme secondarie di ipertensione.
- . assenza di valvulopatie di severa entità o emodinamicamente significative
- . alterazioni della funzione renale (definite da un eGFR<60 mL/min/1.73 mq), , epatica
- . assenza di neoplasia note

Tutti i pazienti dopo un approfondita raccolta anamnestica hanno eseguito accertamenti strumentali e laboristici volti a verificare l'eleggibilità nello studio in oggetto e stratificare il rischio cardiovascolare secondo le Linee Guida⁽³⁸⁾.

Tali esami comprendevano: elettrocardiogramma a riposo, ecodoppler cardiaco e dei vasi cerebro-afferenti, esami emato-chimici (creatinina, uricemia, acido urico, proteine totali ed elettroforesi siero-proteica, ALT, AST, GGT, LDH, PCHE, att. protrombinica, INR, aPTT, colesterolo totale e HDL, trigliceridi, glicemia).

Nella valutazione anamnestica dei pazienti sono stati considerati: età; sesso; fumo di sigaretta in atto o pregresso;attività fisica abituale;peso, altezza, BMI, circonferenza della vita e dei fianchi ,durata dell'ipertensione; DM, diagnosticato secondo le Linee Guida ADA del 2012 o in base al trattamento antidiabetico in atto; Ipercolesterolemia, diagnosticata secondo le Linee Guida (ATP III) o in base al trattamento ipolipemizzante in atto;pregressi eventi cardiovascolari (cardiopatía ischemica acuta, interventi di rivascolarizzazione coronarica, attacco ischemico transitorio,ictus);familiarità per DM, HT, ipercolesterolemia, eventi cardiovascolari o cerebrovascolari precoci,. terapia farmacologica completa in atto, numero e classe di farmaci anti-ipertensivi.

Tutte le misurazioni della PA sono state condotte con pazienti in posizione supina, in una stanza tranquilla, a una temperatura di 24 °C. La pressione arteriosa è stata misurata, dopo 10 minuti di riposo, per tre volte a intervalli di tre minuti con un dispositivo automatico validato (OMRON-950 CP), al braccio dominante. La pressione brachiale è stata calcolata come valore medio delle ultime due misurazioni.

.

METODI

EcocolorDoppler cardiaca

Tutti i pazienti arruolati nello studio sono stati ad un esame ecocardiografico trans-toracico, che prevedeva una valutazione standard bidimensionale, monodimensionale e color-Doppler (apparecchio Vivid 7-GE)

La valutazione ecocardiografica ha compreso lo studio del rimodellamento ventricolare sinistro attraverso misure standard delle camere cardiache, volumi e misurazioni monodimensionali della camera ventricolare sinistra della massa ventricolare sinistra indicizzata per la superficie corporea (LVMI) e per l'altezza (LVM/H), dello spessore relativo di parete (RWT).

La funzione sistolica del ventricolo sinistro è stata studiata tramite il calcolo della frazione di eiezione (FE) secondo il metodo Simpson biplano.

Lo studio della funzione diastolica è stato effettuato valutando i seguenti parametri: rapporto E/A del flusso trans mitralico; studio del Doppler tissutale (TDI) a livello laterale (onda E' laterale) e mediale (onda E' mediale) dell'anulus mitralico, considerando ai fini statistici il rapporto E/E'm tra l'onda E del flusso transmitralico e l'onda E'm (media tra le onde E' laterale ed E' mediale). Tutte le misurazioni sono state ottenute

attenendosi alle attuali linee guida della Società Americana di Ecocardiografia⁽³⁹⁾.

Studio della rigidità arteriosa

È stata misurata la pulse wave velocity carotido-femorale (cfPWV), tramite la registrazione tonometrica sequenziale delle forma d'onda al sito carotideo e femorale; per far ciò si è adoperato un dispositivo *SphygmoCor*® figura 3 (Atcor Medical, Sydney, Australia)

In breve, è stata posizionata una piccola sonda *pencil-type* a livello della cute sovrastante l'arteria in esame e sono stati registrati 10-15 cicli di onde successive. La cfPWV è automaticamente calcolata dal software come il rapporto tra la distanza superficiale tra i due siti di misurazione e il tempo di transito dell'onda, misurato grazie alla registrazione elettrocardiografica simultanea. In questo studio, è stata impiegata la misura sottratta per la valutazione della distanza superficiale, in modo tale da ottenere dati omogenei a quelli ottenuti al primo controllo e consentire la comparazione tra i risultati.

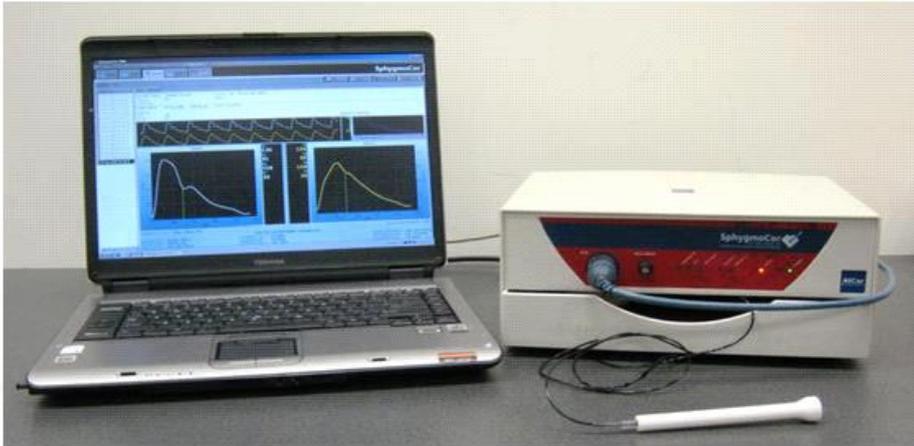


Figura-3- Dispositivo SphygmoCor®

Mediante tonometria dell'arteria radiale, effettuata anch'essa col dispositivo *SphygmoCor®*, è stata eseguita la *pulse wave analysis* centrale. Questa ha consentito di valutare i parametri di riflessione d'onda (AIx , $AIx@75$, *augmentation pressure*), la durata d'eiezione ventricolare (ED), la *subendocardial viability ratio* (SEVR), il *round-trip travel time* (Tr) e le pressioni centrali aortiche, tramite funzione matematica di trasferimento. A partire da MBP e DBP aortiche è stato possibile calcolare sulla forma d'onda carotidea la PP locale.

Tutte le registrazioni sono state ripetute per tre volte; per la PWA è stata selezionata la forma d'onda dotata del maggior indice di qualità, mentre come valore di PWV è stata scelta la mediana delle tre misurazioni o la media laddove presenti solo due misurazioni accettabili.

Studio della rigidità carotidea

Le variazioni sisto-diastoliche di diametro dell'arteria carotide comune sono state stimate con un sistema automatico ed è stata fatta la misurazione simultanea dell'IMT sulla stessa sequenza di immagini B-mode (*Carotid Studio*, Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa, Italia).

Le immagini della sezione longitudinale della carotide comune destra e sinistra sono state acquisite da un singolo operatore esperto, tramite l'impiego di un apparecchio ecografico ad alta risoluzione dotato di una sonda lineare da 7.5-12 MHz (MyLab25; ESAOTE). Sono state acquisite due sequenze di immagini della durata di 20 secondi ciascuna, sia a livello della carotide destra che sinistra; l'analisi delle immagini è stata quindi condotta off-line con un sistema di rilevazione automatica dei bordi. Durante l'analisi delle immagini ecografiche, l'operatore ha identificato la regione d'interesse (ROI) a una distanza di 1-2 cm dalla biforcazione carotidea; mediante il software di analisi sono state calcolate automaticamente il valore medio della distensione, del diametro diastolico e dello spessore medio-intimale, nell'arco di 10 secondi.

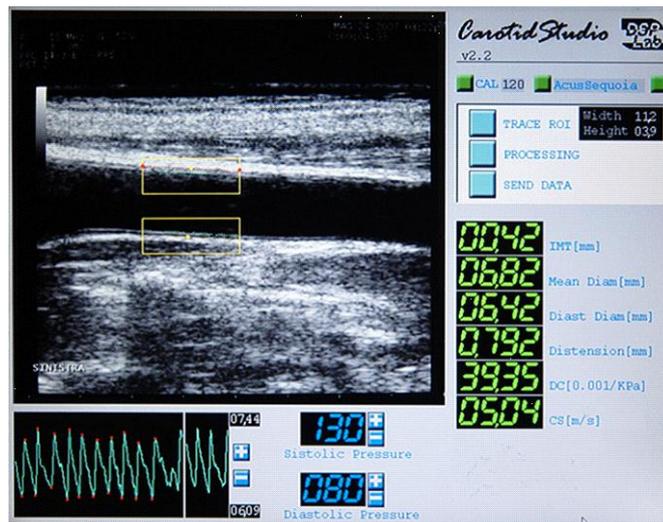


Figura-4- Interfaccia grafica del sistema *Carotid Studio*

Sono stati calcolati i seguenti parametri di rigidità carotidea: distensione (ΔD), compliance (CC), distensibilità (DC) e rigidità (CS), secondo le formule presentate nella tabella 1.

Tabella-1- I Parametri di rigidità carotidea misurabili

Parametro	Definizione
Distension (ΔD)	Variatione del diametro durante la sistole, $\Delta D = D_s - D_d$, Con $D_s =$ diametro sistolico, $D_d =$ diametro diastolico
Variatione dell' area luminale (ΔA)	Variatione dell' area luminale durante la sistole, $\Delta A = 2\pi (D_s - D_d)/4$

Coefficiente compliance carotidea (CC)	$CC = \Delta A / \Delta P$ <i>Con $\Delta P =$ pressione di pulsazione locale</i>
Coefficiente distensibilità carotidea (DC)	Cambiamento relativo dell'area trasversale durante la sistole per una data variazione pressoria, $DC = \Delta A / (A_1 \times \Delta P)$ <i>Con $A_1 =$ area diastolica</i>
Rigidità carotidea (Carotid Stiffness, CS)	$CS = (DC) \cdot 1/2\rho$ <i>Con $\rho =$ densità ematica</i>
Modulo elastico incrementale di Young ()	$= [3 \times (1 + A/WCSA)] / DC$ <i>Con $WCSA =$ area della sezione trasversa parietale</i>

La distension (ΔD) è stata calcolata come la differenza fra il diametro arterioso sistolico e diastolico. Il coefficiente di distensibilità carotidea (DC) è stato calcolato, assumendo il lume carotideo come circolare, attraverso le variazioni dell'area di sezione trasversa della carotide e la PP locale, misurata mediante tonometria. DC è stato quindi calcolato come $\Delta A / A_1 \cdot PP$, dove A_1 è l'area della sezione trasversa del lume carotideo in diastole, ΔA la differenza tra area sistolica e diastolica. Infine, DC è stato convertito in rigidità carotidea (CS) utilizzando l'equazione di Moens-Korteweng, $CS = (DC)^{-1/2} \rho$ (dove $\rho =$ densità ematica); questo parametro,

essendo espresso in m/s, può essere confrontato con i valori di PWV aortica.

La pressione locale carotidea è stata calcolata dalle pressioni centrali aortiche (derivate dalla tonometria dell'arteria radiale mediante funzione di trasferimento validata, utilizzando il sistema SpygmoCor®), considerando MBP e DBP costanti lungo l'albero arterioso. La PP locale carotidea è stata ricavata a partire dalla forma d'onda di pulsazione carotidea, dopo calibrazione con i valori di MBP e DBP centrale.

ANALISI STATISTICA

I risultati sono stati espressi come media +/- deviazione standard. Le differenze tra le medie delle variabili continue considerate tra V0 e V1 sono state paragonate mediante t-test per dati appaiati, mentre le variabili discrete sono state analizzate mediante χ^2 . Le differenze sono state considerate statisticamente significative con $p < 0.05$. Per valutare le associazioni tra le variabili è stata utilizzata l'analisi di regressione lineare univariata e multivariata. Per tutte le procedure statistiche è stato utilizzato il programma NCSS 2008.

RISULTATI

I pazienti dello studio avevano un'età media di $59,9 \pm 9,9$ anni, con una prevalenza di sesso maschile (che raggiungeva il 62%), di questi il 53% è risultato fumatore; I valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica di tutti i pazienti aveva una media rispettivamente di $140,5 \pm 17,8$ e $78,7 \pm 9,9$. Per quanto riguarda il trattamento anti-ipertensivo, l'85% di pazienti effettuava terapia antiipertensiva e il 16% erano in terapia ipolipolimezzante (Tabella 2).

La popolazione studiata presenta un'elevata massa ventricolare sinistra (LVMI) con un valore medio di $121,32 \pm 16,87$ negli uomini e $108 \pm 17,28$ nelle donne; il valore medio del RWT era di $0,40 \pm 0,04$, per quanto riguarda la velocità delle onde E' laterale e mediale e il ratio E' è medio presentavano un valore medio rispettivamente di ($9,0 \pm 2,8$ cm/s, $7,6 \pm 2,3$ cm/s, $10,0 \pm 3,1$).

Per quanto riguarda la funzionalità sistolica abbiamo valutato la frazione di eiezione (FE) di questi pazienti ed avevano un valore medio di $57,5 \pm 2,1$, che ci indica l'assenza di una disfunzione sistolica.

Tabella -2- Caratteristiche cliniche della popolazione esaminata

(Parametro)	(Media ± deviazione standard)
Sesso maschile (%)	61, 53%
Età (anni)	59,9± 9,9
Fumo (%)	27%
Peso (Kg)	83,3± 14,4
Altezza (cm)	171± 8,7
BMI (Kg/m²)	28,3± 4,3
SBP brachiale (mmHg)	140,5± 17,8
DBP brachiale (mmHg)	78,7± 9,9
PP brachiale (mmHg)	61,8± 15,3
HR (bpm)	74,4± 10,7
Tp anti-ipertensiva in atto (%)	85,71%
Numero anti-ipertensivi	1,55±1,01
Tp ipolipemizzante in atto(%)	16%

Tabella -3- Parametri cardiaci della popolazione esaminata

(Parametro)	(media±deviazione standard)
Diametro Atrio sinistro (mm)	39,2± 3,9
Diametro Ventricolo destro (mm)	24,4±2
Diametro Ventricolo telediastolico EDD(mm)	50,1± 3,1
Setto interventricolare ,SIV (mm)	10,8± 1,3
Pressione pulsatile, PP (mm)	61,80± 15,32
Onda E cm/s	0,73± 0,25
Onda A cm/s	0,83± 0,35
E/A	1,1± 2,2
E' med cm\s	7,6± 2,3
E' lat cm\s	9,0± 2,8
E/e'medio	10,0± 3,1
Volume telediastolico ventricolare VTD (mm)	108± 22,4
Volume telesistolico ventricolare VTS(mm)	49,3± 10,3
LVMI (g\m²)	116,67±17,96
LVMI/h	53,63± 9,78
RWT	0,40± 0,041
FE (%)	57,5± 2,1
Escursione tricuspide anulare sistolico ,Tapse (mm)	23,0± 2,7

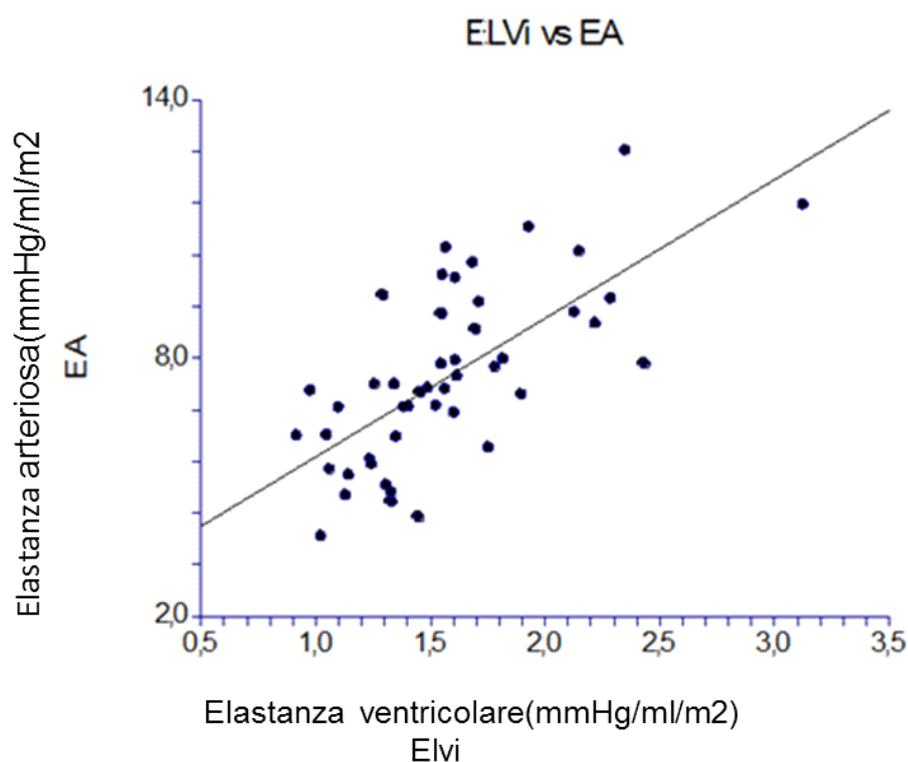
Area atriale sx (cm²)	18,6± 3,9
E' medio (cm\s)	1,4± 3,3
ELVi (mmHg/ml/m)	1,6± 0,49
EA (mmHg/ml/m²)	7,5± 2,1
Stroke volume (ml)	17,9± 4,5
EA/ELVI	4,9± 1,2

Tabella-4- Parametri di rigidità carotidea riscontrata nella popolazione studiata

(Parametro)	Parametro (media ± deviazione standard)
C-IMT (mm)	0,785± 0,357
Diametro medio, Dm (mm)	7,56± 0,92
Diametro diastolico, Dd (mm)	7,29± 0,99
Distension, ΔD (mm)	0.51 ± 0.14
Coefficiente di compliance, CC (mm²/KPa)	0.91 ± 0.61
Coefficiente di distensibilità, DC (0,001/KPa)	22,04± 7,17
Rigidità carotidea, CS (m/s)	7,18± 2,19
PP carotidea (mmHg)	42,52± 26,11

Abbiamo eseguito l'analisi di correlazione univariata nella popolazione totale. Nella popolazione totale l'elastanza ventricolare correlava direttamente in maniera significativa con l'elastanza arteriosa ($r=0.708$, $p<0.0001$), figura (3)

Figura (3) Rappresentazione grafica del rapporto fra Elastanza arteriosa ed elastanza ventricolare nella popolazione dei pazienti ipertesi oggetto dello studio



ELVI tendeva ad essere correlata con PWV, ma la correlazione non raggiungeva la significatività statistica ($r=0.269$ $p=0.077$), figura (4) . Inoltre ELVI correlava inversamente in maniera significativa con il coefficiente di compliance carotidea ($r=-0.486$, $p<0.0007$), figura (5)

Figura 4 Rappresentazione grafica del rapporto fra Elastanza ventricolare e PWV nella popolazione dei pazienti ipertesi di oggetto dello studio

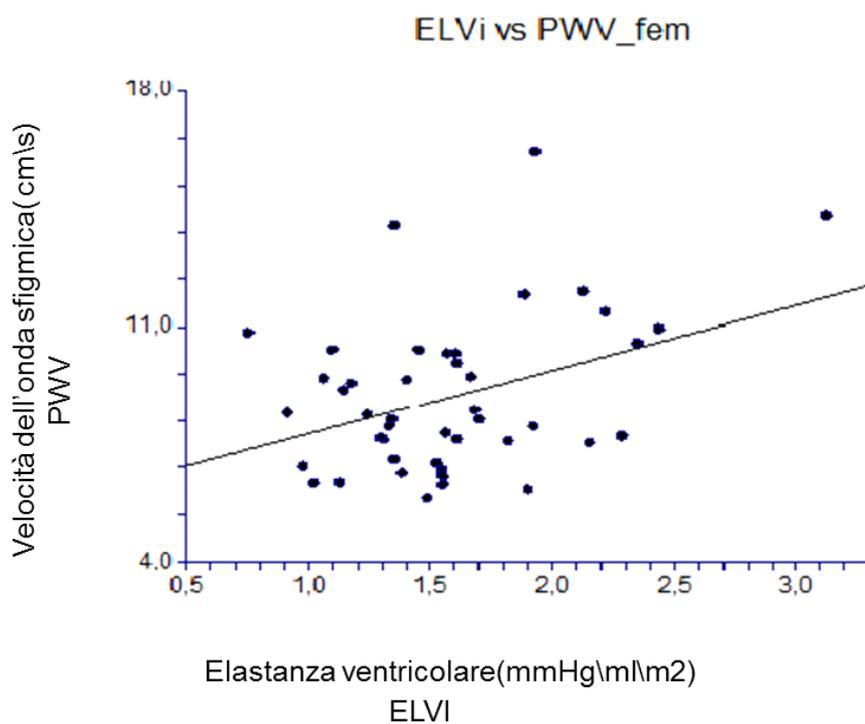
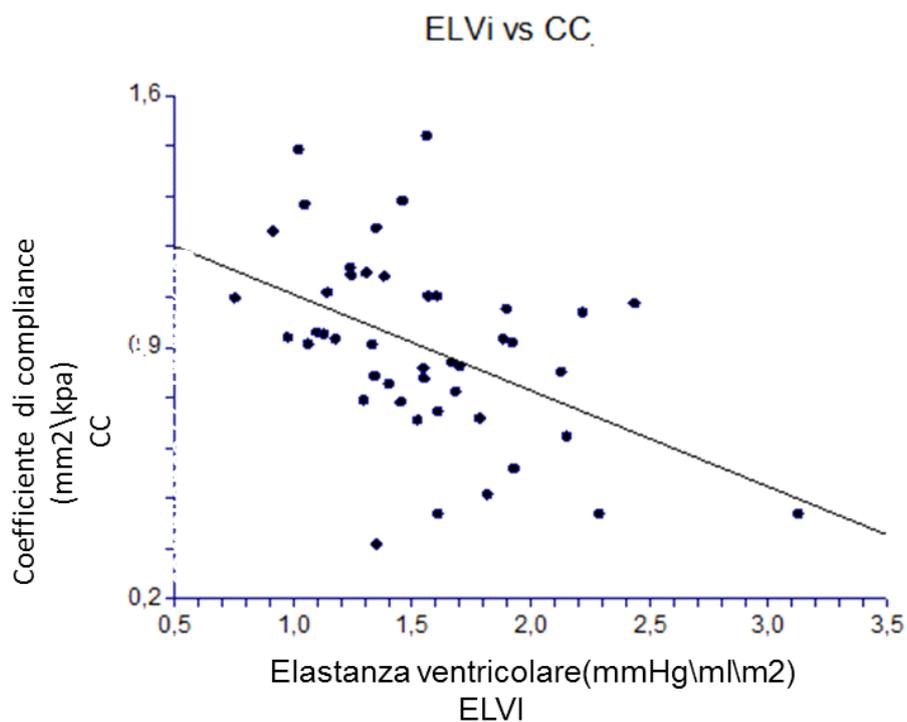


Figura (5) Rappresentazione grafica del rapporto fra Elastanza ventricolare e coefficiente di compliance nella popolazione dei pazienti ipertesi oggetto dello studio



Infine, abbiamo suddiviso la popolazione in base all'età. Nella popolazione con meno di 65 anni , ELVI correleva in maniera significativa con la coefficiente di compliance carotidea (CC) e in maniera non significativa con la velocità dell'onda sfingmica , e viceversa nella popolazione con più di 65 anni. (Figure 6,7).

Figura (6) Elastanza ventricolare sinistra e PWV nei pazienti con meno di 65 anni (a sinistra) e con più di 65 anni (a destra).

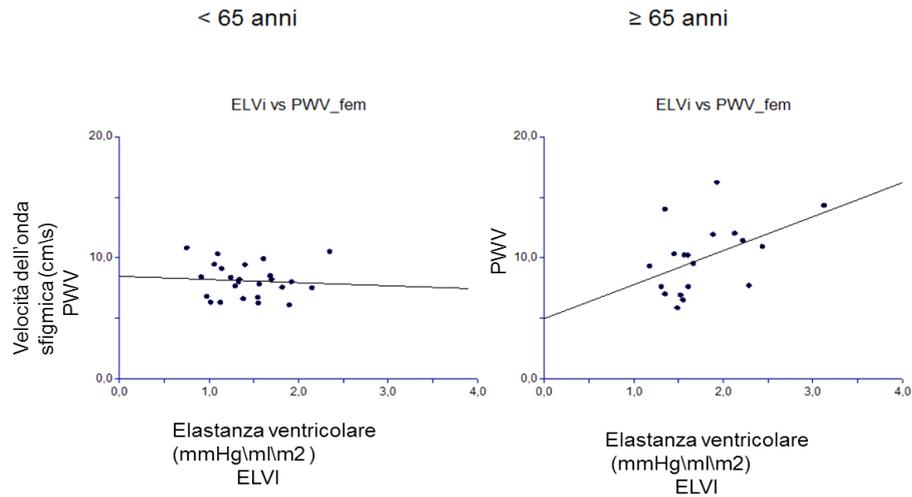
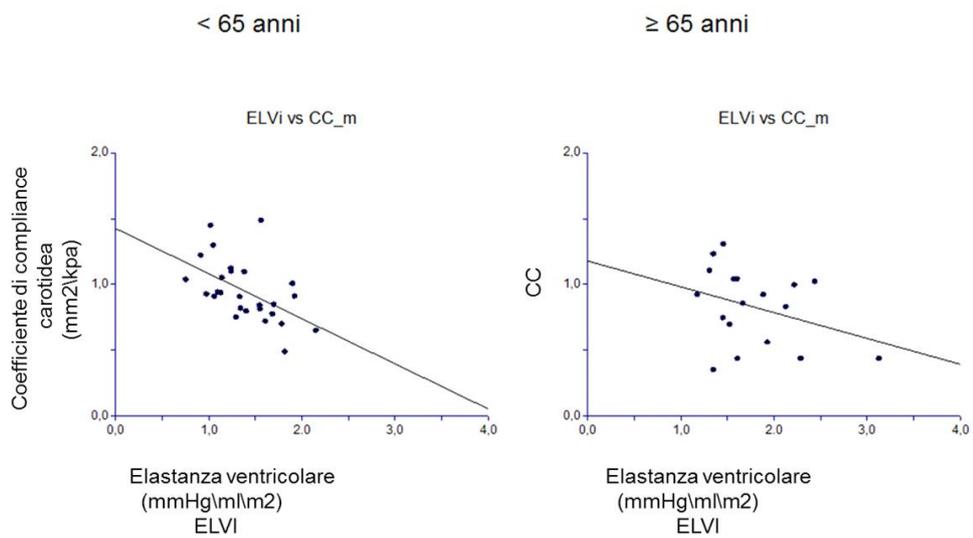


Figura (7) Elastanza ventricolare e compliance carotidea nei pazienti con meno di 65 anni (a sinistra) e con più di 65 anni (a destra).



DISCUSSIONE

Al momento attuale i dati sull'accoppiamento ventricolo-arterioso sono ancora poco numerosi per cui risulta utile eseguire studi più approfonditi al fine di fornire evidenze più precise sull'adattamento che si verifica a livello cardio-vascolare in presenza di fattori di rischio non modificabili (sesso, età, storia familiare) e modificabili come l'ipertensione arteriosa, il fumo, le alterazioni glico-metaboliche.

Come noto, le alterazioni strutturali e funzionali a livello arterioso legate all'età sono rappresentate da ispessimento medio-intimale, da modificazioni della stiffness parietale, da disfunzione endoteliale; questi contribuiscono ad un progressivo aumento dell'elastanza arteriosa a riposo. In corrispondenza, a livello cardiaco le alterazioni legate al rimodellamento ventricolare (processi di ipertrofia dei miociti e aumentato turn-over del collagene a livello della matrice extracellulare) provocano una progressiva disfunzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro (che può arrivare fino alla fase dello scompenso cardiaco conclamato) e ad un conseguente incremento dell'elastanza cardiaca.

Le alterazioni cardio-vascolari sia strutturali che funzionali legate all'età risultano essere accelerate in presenza dei diversi fattori di rischio, ad esempio di ipertensione arteriosa.

L'accoppiamento ventricolo-arterioso a riposo è quindi mantenuto a livello ottimale non solo in presenza degli adattamenti strutturali e funzionali legati all'età, ma anche in condizioni in cui si associano fattori di rischio cardio-vascolare come l'ipertensione arteriosa.

Il presente lavoro si è occupato di una popolazione di pazienti ipertesi essenziali afferenti al Centro Regionale dell'Ipertensione Arteriosa dell'U.O. di Medicina Generale Universitaria I di Pisa. Dai risultati ottenuti si è evidenziato come nella popolazione totale esaminata l'elastanza ventricolare correli in maniera significativa e diretta con l'elastanza arteriosa.

Il principale risultato di questa tesi è che nella popolazione ipertesa con più di 65 anni l'elastanza ventricolare sinistra risultava significativamente correlata con la rigidità aortica, misurata come PWV, ma non col coefficiente di compliance carotidea. Dopo i 65 anni il processo di invecchiamento arterioso e di irrigidimento ventricolare sono massimali⁽⁴⁰⁾. Questi dati suggeriscono che irrigidimento arterioso e ventricolare procedono di pari passo negli ipertesi anziani. Questo può avvenire per

varie ragioni. Una prima ipotesi suggerisce che i meccanismi fibrotici alla base dello sviluppo della stiffening ventricolare ed aortica con l'età siano comuni e procedano in parallelo nei due distretti. L'altra ipotesi, più accreditata in letteratura, suggerisce che la presenza di un'umentata rigidità aortica sia la causa dell'aumento dell'elastanza ventricolare e inneschi una serie di meccanismi in grado di favorire lo sviluppo di rigidità ventricolare e disfunzione diastolica⁽⁴¹⁾. L'aumento di rigidità aortica comporta un carico aumentato a livello del ventricolo sinistro, causando un aumento di stress di parete sistolico. Il cuore risponde a questo sovraccarico aumentando la sua rigidità, che può essere o meno accompagnata dallo sviluppo di ipertrofia ed è alla base dello sviluppo di disfunzione diastolica e di mancata capacità di tollerare gli incrementi di precarico: questi due fenomeni sono la base fisiopatologica dello scompenso cardiaco diastolico, di cui infatti età e ipertensione sono i principali determinanti⁽⁴²⁾. Un'ulteriore conferma proviene dagli studi sull'animale da esperimento, in cui è stato dimostrato come la disfunzione diastolica sia correlata alla fibrosi ventricolare piuttosto che ad altri parametri di struttura cardiaca⁽⁴³⁾.

Chen e coautori hanno valutato l'elastanza ventricolare e arteriosa in modo invasivo mediante cateterismo cardiaco. Essi hanno studiato 578 soggetti di età compresa tra 19 e 93 anni e nessuna evidenza di ipertrofia ventricolare

sinistra, dimostrando un incremento parallelo di elastanza ventricolare e arteriosa nell'intera popolazione, con un accoppiamento ventricolo-arterioso conservato con l'invecchiamento⁽¹⁴⁾. La discrepanza tra i risultati di questa tesi e quelli di Chen e coautori può essere spiegata dalle caratteristiche diverse della popolazione reclutata, che nel nostro caso consiste in pazienti ipertesi con una percentuale non trascurabile di ipertrofia ventricolare sinistra. Un'altra possibile differenza tuttavia è correlata al tipo di tecniche utilizzate. Ricordiamo che la pulse wave velocity rimane la metodica gold standard per la valutazione della rigidità aortica, mentre l'elastanza arteriosa, calcolata con metodi invasivi o ecografici, rappresenta una misura derivata di postcarico globale (Laurent 2006 Consensus document).

E' interessante notare come l'elastanza ventricolare sia correlata alla PWV ma non alla rigidità carotidea nella popolazione anziana. Questo conferma precedenti studi in cui si dimostra che l'invecchiamento arterioso è più rapido a livello aortico che a livello carotideo e che la discrepanza tra irrigidimento aortico e carotideo con l'età è ancora più marcata in presenza di fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito⁽⁴⁴⁾.

Al contrario all'interno della popolazione studiata, la rigidità carotidea, ma non quella aortica, risultava significativamente associata alla elastanza ventricolare sinistra solo nei soggetti con meno di 65 anni. L'elastanza ventricolare sinistra è un indice di contrattilità ventricolare come pure di rigidità ventricolare sinistra⁽⁴⁰⁾. L'irrigidimento arterioso, soprattutto a livello aortico, subisce solo lievi modificazioni prima dei 60 anni⁽⁴⁵⁾. Pertanto appare poco probabile che la relazione evidenziata nella popolazione ipertesa più giovane rispecchi un irrigidimento parallelo a livello del ventricolo sinistro e della carotide comune. Nella popolazione più giovane infatti l'elastanza ventricolare potrebbe piuttosto rappresentare un parametro di contrattilità più che di rigidità ventricolare. Il coefficiente di compliance carotidea a sua volta è strettamente influenzato dalla contrattilità ventricolare, probabilmente anche in misura maggiore rispetto alla pulse wave velocity, in quanto calcolato a partire dalle differenze sistoliche di diametro carotideo e dalla pressione pulsatoria locale.

CONCLUSIONI

Le alterazioni cardio-vascolari sia strutturali che funzionali legate all'età risultano essere accelerate in presenza dei diversi fattori di rischio, ad esempio di ipertensione arteriosa.

Come ormai noto, l'accoppiamento ventricolo-arterioso a riposo è mantenuto a livello ottimale non solo in presenza degli adattamenti strutturali e funzionali legati all'età, ma anche in condizioni in cui si associano fattori di rischio cardio-vascolare come l'ipertensione arteriosa.

In accordo con i dati presenti in letteratura, dai risultati ottenuti in questa tesi si è evidenziato come nella popolazione totale esaminata l'elastanza ventricolare correli in maniera significativa e diretta con l'elastanza arteriosa.

Partendo da questi risultati l'obiettivo che ci proponiamo per il futuro è quello di proseguire la nostra ricerca nell'ottica di approfondire i diversi aspetti riguardanti questo argomento anche in altri modelli di popolazione, con particolare interesse allo studio del ruolo della funzione ventricolare sinistra nell'accoppiamento ventricolo-arterioso.

Il principale risultato di questa tesi è che nella popolazione ipertesa con più di 65 anni l'elastanza ventricolare sinistra risultava significativamente correlata con la rigidità aortica, misurata come PWV, ma non col coefficiente di compliance carotidea. Dopo i 65 anni il processo di invecchiamento arterioso e di irrigidimento ventricolare sono massimali.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 245: H773–H780, 198
- (2) Kass DA. Ventricular arterial stiffening integrating the pathophysiology. *Hypertension* 46: 185–193, 2005.
- (3) Suga, H.: Time course of left ventricular pressure volume relationship under various end-diastolic volume. *Jap Heart J* 10:509-515, 1969
- (4) Suga, H.: Time course of left ventricular pressure volume relationship under various extents of aortic occlusion. *Jap Heart J* 11:373-378, 197
- (5) Suga, H.: Left ventricular pressure-volume ratio in systole as an index of myocardial inotropism . *Jap Heart J* 12:153-160, 197
- (6) Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation* 86: 513–521, 1992

- (7) Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 245: H773–H780, 1983.
- (8) Kawaguchi M, Hay I, Fetts B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 107: 714–720, 2003.
- (9) Burkhoff, de Tombe pp, Hunter WC Kass DA. Contractile strength and mechanical efficiency of left ventricle are enhanced by physiological afterload. *Am j physiol Heart circ physiol* 260: H569–H578, 1991
- (10) Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 46: 454–462, 2005.
- (11) Izzo JL, Jr., S.B. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 1;2, 29-34, 7-40 (2001).
- (12) Nichols, W. W., & O'Rourke, M.F. McDonald's blood flow in arteries. *Theoretical, experimental and clinical principles.* (London, UK, 2005).
- (13) Lakatta EG, L.D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 346-54 107, 346-54 (2003).

- (14) Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetters BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 32: 1221–1227, 1998.
- (15) Cohen-Solal A, Caviezel B, Laperche T, Gourgon R. Effects of aging on left ventricular-arterial coupling in man: assessment by means of arterial effective and left ventricular elastances. *J Hum Hypertens* 10:111–116, 1996.
- (16) Saba PS, Roman MJ, Ganau A, Pini R, Jones EC, Pickering TG, Devereux RB. Relationship of effective arterial elastance to demographic and arterial characteristics in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens* 13: 971–977, 1995.
- (17) Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community based study. *Circulation* 112: 2254–2262, 2005.
- (18) Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. III. Cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 107: 490–497, 2003.

- (19) Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, GambertSR, Anversa P. Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 26: 1068–1079, 1995.
- (20) Najjar SS, Schulman SP, Gerstenblith G, Fleg JL, Kass DA, O'Connor F, Becker LC, Lakatta EG. Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise. *J Am Coll Cardiol* 44:611–617, 2004
- (21) Asanoi H, Sasayama S, Kameyama T. Ventriculo arterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res* 65: 483–493, 1989
- (22) Sasayama S, Asanoi H. Coupling between the heart and arterial System in heart failure. *Am J Med* 90: 14S–18S, 1991.
- (23) Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* Feb 11;2003 107(5):714–720
- (24) Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus non failing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* Jan 16; 2007 49(2):198– 207.

- (25) Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* Apr 17; 2007 115(15):1982–1990
- (26) Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* May 6; 2004 350(19):1953–1959
- (27) Kawaguchi M, Hay I, Fetters B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* Feb 11; 2003 107(5):714–720.
- (28) Ong KL, Cheung BMY, Man YB, Lau CP, Lam KSL. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 49: 69–75, 2007.
- (29) Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC*
- (30) Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrieres J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 19: 381–387, 2001.

- (31) Nichols WW, Nicolini FA, Pepine CJ. Determinants of isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens Suppl* 10: S73–S77, 1992.
- (32) Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 89: 1104–1109, 2003
- (33) Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 88, 1456-62 (1993).
- (34) Oliver, J.J. & Webb, D.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23, 554-66 (2003).
- (35) Cohen-Solal A, Caviezel B, Himbert D, Gourgon R. Left ventricular arterial coupling in systemic hypertension: analysis by means of arterial effective and left ventricular elastances. *J Hypertens* 12: 591–600, 1994.
- (36) Saba PS, Ganau A, Devereux RB, Pini R, Pickering TG, Roman MJ. Impact of arterial elastance as a measure of vascular load on left ventricular geometry in hypertension. *J Hypertens* 17: 1007–1015, 1999.
- (37) Chantler PD MV, Schulman SP, Gerstenblith G, Becker LC, Ferrucci L, Fleg JL, Lakatta EG, Najjar SS. The sex-specific impact of systolic hypertension, and systolic blood pressure on arterial-ventricular coupling at rest and during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295:H145–H153, 2008

(38) *Mancia, G. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 25, 1105-87 (2007).*

(39) *Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association ; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Eur J Echocardiogr . 2006 Mar;7(2):79-108. Epub 2006 Feb 2. Review.*

Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology.

(40) *review Chantler, The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration .Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values. European Heart Journal (2010) 31, 2338–2350; Mitchell GF et al. Hypertension. 2004;43:1239-1245*

- (41) Frenneaux M, Williams L. Ventricular-Arterial and Ventricular-Ventricular Interactions and Their Relevance to Diastolic Filling. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 49, No. 4 (January/February), 2007: pp 252-262
- (42) Zanchetti A, Cuspidi C, Comarella L, Rosei EA, Ambrosioni E, Chiariello M, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study. *J Hypertens*. 2007 Oct;25(10):2158-67
- (43) Munagala VK, Hart CY, Burnett JC, Jr., Meyer DM, Redfield MM. Ventricular structure and function in aged dogs with renal hypertension: a model of experimental diastolic heart failure. *Circulation*. 2005 Mar 8;111(9):1128-35
- (44) Pains A et al, *Hypertension*. 2006;47:371-376
- (45) Mitchell GF et al. *Hypertension*. 2004;43:1239-1245; The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values. *European Heart Journal* (2010) 31, 2338–2350

RINGRAZIAMENTI

Alla fine di questa trattazione, il mio desiderio è quello di dire "Grazie"

a tutti coloro che mi hanno sostenuto in questi anni ed in quest'ultimo periodo.

Ringrazio innanzitutto il prof. Taddei, per i preziosi insegnamenti sulla delicata professione del medico e per avermi dato l'opportunità di seguire questo lavoro di tesi.

Ringrazio la Dott.ssa Buralli per la sua pazienza e per la sua grande professionalità; ringrazio il Dott. Faconti soprattutto per la sua pazienza e la Dotto.ssa De luca e la Dott.ssa Elisa per i loro consigli e per la loro disponibilità.

Un ringraziamento particolare va senza ombra di dubbio al Ministero degli affari esteri, in particolare la Signora Tancredi ed al Comune di Pisa ,soprattutto la Signora Musetti ed al comune di Gerico, che in questi anni mi hanno sostenuto ed aiutato ad avere più fiducia nelle mie capacità.

Non posso non ringraziare le persone che sono state al mio fianco in questa lunga avventura,Dico Grazie a Shawar Ed Elnabari, per la loro amicizia sincera e soprattutto per il loro grande senso dell'umorismo!

Un Grazie speciale va a Dott.Carbone, inseparabile compagno di full immersion nello studio e caro amico e confidente: grazie per la tua presenza!

Non posso poi dimenticare di ringraziare il sig.Khalil , per la sua vicinanza e per il suo affetto!

Un Grazie particolare va a Dott.Ferri, per la sua pazienza e disponibilità di consigliarmi e darmi tutte le indicazioni ottime per superare gli esami.

Un pensiero speciale meritano i miei due gioielli ,la mia amata Madre e il mio amato Padre : il vostro amore ed il vostro sostegno sono stati davvero vitali per me; mi avete insegnato a sognare, a volare alto e a vedere il lato positivo e provvidenziale in ogni evento. Quanti sacrifici avete fatto per me!...Non potevo chiedere di meglio e, se sono arrivato fin qui nonostante la vostra lontananza, il merito è principalmente vostro!! Non vi avrò mai ringraziati abbastanza!! Questo giorno è per voi!

Ho ringraziato di cuore tutte le persone che ho sentito più vicine in questi anni e spero di non aver dimenticato nessuno.....

IMMENSAMENTE GRAZIE!!!!

Fatayer Mohammad