

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA

DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Mediche Cliniche e Sperimentali
CICLO **XXIII**

**METODICHE DI VALUTAZIONE DELLA RIGIDITA'
ARTERIOSA: IMPLICAZIONI CLINICHE NEL SOGGETTO
ANZIANO**

Coordinatore: Ch.mo Prof. Enzo Bonora

Tutore: Ch.mo Prof. Mauro Zamboni

Dottorando: Dott. Francesco Fantin

INDICE

ABSTRACT	pag. 2
INTRODUZIONE	pag. 4
1. INVECCHIAMENTO E SISTEMA ARTERIOSO	pag. 4
2. METODICHE DI VALUTAZIONE DELLA RIGIDITA' ARTERIOSA NELL'ANZIANO	pag. 5
2.1 Pulse Pressare	
2.2 Pulsa Wave Velcoity	
2.3 Augmentation Index	
2.4 QKD	
2.5 Systemic Arterial Compliance	
SCOPO DELLA TESI	pag. 12
SELEZIONE DEL CAMPIONE DI STUDIO	pag. 13
MATERIALI E METODI	pag. 14
RISULTATI	pag. 24
DISCUSSIONE	pag. 29
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE	pag. 38
BIBLIOGRAFIA	pag. 40

ABSTRACT

The compliance of the arteries declines with age. Different measures of arterial stiffness are available even in the elderly, such as pulse pressure, pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AI), QKD and systemic arterial compliance (SAC).

Increased arterial stiffness, assessed by carotid-femoral Pulse Wave Velocity, is an independent Cardiovascular Diseases risk factor and it has been recognized as an index of subclinical atherosclerosis. Each component of the metabolic syndrome (MS), such as abdominal fat, dyslipidemia, high blood pressure and hyperglycemia, are independent CV risk factors. It has been shown that body fat distribution, in terms of central adiposity, plays a key role in the development of CV diseases and mortality, even in the elderly. On the other hand it has been demonstrated the protective role of peripheral adipose tissue on the CV risk.

However only a few studies evaluated the relationships between body fat distribution and arterial stiffness in the elderly. Moreover just a few studies compared different classifications of MS in terms of subclinical vascular damage's prediction.

Therefore the first outcome of this study was to assess the relationships between body composition, metabolic syndrome (MS), its components and arterial stiffness in elderly healthy subjects of both sexes. As IDF and NCEP definition consider different waist circumference cut-off to identify abdominal obesity, the second aim of the present study was to evaluate which of waist circumference cut-off considered in IDF and NCEP MS definition was more accurate to identify subclinical vascular damage. In a subgroup of elderly women we wanted to evaluate the possible protective effect of peripheral adipose tissue on subclinical vascular damage.

Finally another aim of this study was to compare in a subgroup of 52 elderly subjects two different measures of arterial stiffness such as QKD and PWV in the assessment of the subclinical vascular damage.

In each subject we evaluated body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, metabolic variables, body composition by Dual energy X-ray Absorptiometry and arterial stiffness by carotid-femoral (PWVcf) and carotid-radial pulse wave velocity (PWVcr).

PWVcf but not PWVcr was significantly higher in patients with MS than in those without MetS, independently of its definition (IDF or NCEP). By using more conservative values of waist cut-off, as suggested by IDF, it was possible to

recognize higher percentage of subjects with subclinical vascular damage (PWV higher than 12 m/sec) than by using those suggested by NCEP. In a subgroup of women we found negative association between peripheral FM and PWVcf, showing a possible protective role of the peripheral adipose tissue on subclinical vascular damage.

Finally, comparing two different measures of arterial stiffness in a subgroup of our elderly subjects, we showed that both PWVcf and QKD 100-60 are good indexes of arterial compliance related to CV risk factors, even though they explore different arterial segments and should be probably used together to better identify subjects at higher subclinical CV risk.

INTRODUZIONE

1. INVECCHIAMENTO E SISTEMA ARTERIOSO

La prevalenza di alcune patologie, come ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco, aumenta con l'invecchiamento. Questo è dovuto sia a modificazioni fisiologiche dell'apparato cardiovascolare che ad una prolungata esposizione ai diversi fattori di rischio.

L'invecchiamento comporta alterazione strutturale nelle pareti dei vasi dell'intero albero arterioso. Queste modificazioni si riflettono con un incremento della pressione arteriosa, soprattutto nella sua componente sistolica.

Le arterie si possono dividere in due grandi famiglie, le grandi arterie di tipo elastico e le piccole arterie di tipo muscolare. Nel primo caso la parete del vaso è composta prevalentemente da collagene ed elastina, ha quindi elevate proprietà elastiche. La loro funzione, oltre a quella di distribuire il sangue ai tessuti, è di regolare le oscillazioni di pressione dovute alla sistole ventricolare, convertendo l'onda di pressione pulsatile in un flusso continuo verso le arterie più piccole e i capillari.

La proprietà che ha il vaso di adattare il proprio lume alle variazioni di pressione a cui è sottoposto, viene chiamata compliance. Questa è determinata dalla componente elastica della parete che, con l'invecchiamento, si riduce a causa dell'alterazione del rapporto tra fibre elastiche e fibre collagene.

Bisogna ricordare che le fibre elastiche hanno come ruolo fondamentale quello di determinare resistenza meccanica nel flusso a basse pressioni, mentre le fibre collagene determinano la resistenza nel flusso ad alte pressioni. Durante l'invecchiamento la deposizione di sali di calcio, la perdita di glicoproteine e la loro frammentazione portano ad una perdita della componente elastica, mentre le fibre collagene si accumulano progressivamente all'interno delle pareti, determinando un aumento dello spessore della tonaca intima [1, 2].

La parete dell'aorta, per esempio, è costituita per un 70% da fibre elastiche e per un restante 30% da fibre collagene. Nell'anziano si assiste ad una progressiva perdita della capacità di trasformare il flusso da pulsatile a continuo.

L'onda di pressione che si propaga lungo l'albero arterioso dalle grandi arterie alla periferia, è il risultato di due onde che si sommano: l'onda anterograda, che procede dal cuore alla periferia, e l'onda retrograda o riflessa, che si muove invece in senso

opposto. La prima è generata dalla contrazione pulsatile del ventricolo sinistro e dall'eiezione del sangue nell'aorta ascendente. La seconda dall'incontro dell'onda anterograda con diversi punti di riflessione rappresentati dalle resistenze vascolari periferiche, dalle biforcazioni delle grandi arterie e dalle zone con una maggiore rigidità di parete [3-6].

Nel soggetto giovane in presenza di una buona compliance delle arterie, l'onda anterograda si somma all'onda riflessa durante la fase diastolica, garantendo dei valori pressori elevati in diastole e assicurando quindi una perfusione coronarica adeguata ed evitare un aumento del postcarico ventricolare sinistro [7-9].

Nell'anziano, a causa dell'aumento della rigidità della parete arteriosa, l'onda anterograda procede più rapidamente e la retrograda si riflette precocemente sommandosi quindi durante la fase meso-tele-diastolica. Questo comporta un aumento della pressione sistolica e quindi una riduzione della portata coronarica ed un aumento del postcarico ventricolare (**Figura 1**).

Con l'invecchiamento anche l'endotelio subisce modificazioni. Le cellule endoteliali perdono capacità di replicazione, sintesi e risposta al danno cellulare. L'alterazione del DNA non-telomerico, stress ossidativi e continui cicli di replicazione cellulare, che comportano un accorciamento ed eventuale disfunzione dei telomeri, portano a variazioni anche in ambito molecolare.

Un contributo all'invecchiamento cellulare dell'endotelio viene dato anche dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS) prodotte sia a livello intracellulare che extracellulare. I meccanismi adottati sono svariati, si possono verificare danni al DNA dei telomeri, inibizione delle telomerasi, danno mitocondriale e attivazione di protein chinasi citosoliche. Ne risulta un'alterazione nell'espressione genetica, nella morfologia e nella funzione delle cellule. Le conseguenze di queste modificazioni sono diverse: l'endotelio è sempre meno in grado di recuperare l'integrità dopo eventuali danni; si ha un'iperpressione di molecole come IL-1alfa, ICAM-1 e PAI-1 facendo assumere alle cellule un fenotipo pro-trombotico e pro-infiammatorio; c'è un'alterazione del rimodellamento della matrice extracellulare con ridotta degradazione di lipoproteine aterogeniche.

Nell'anziano infine si riscontra una riduzione dei livelli di NO, che media la vasodilatazione endotelio-dipendente. Numerosi studi hanno sottolineato la correlazione quindi tra decremento di NO e decremento della dilatazione flusso-mediata [10-13].

2. METODICHE DI VALUTAZIONE DELLA RIGIDITA' ARTERIOSA NELL'ANZIANO

Esistono diverse metodiche per la valutazione della rigidità vascolare. Non tutte le metodiche esplorano lo stesso territorio dell'albero arterioso e per tale ragione non sempre è facile confrontare i diversi indici di rigidità arteriosa soprattutto nel soggetto anziano.

2.1 Pulse Pressure

Viene definita come la differenza tra la pressione sistolica e la pressione diastolica ed è considerata un indicatore di rigidità arteriosa. Numerosi studi hanno evidenziato come un aumento della pressione differenziale sia un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari [14, 15].

Nell'anziano un incremento della rigidità arteriosa comporta un aumento della velocità dell'onda anterograda e un rallentamento dell'onda retrograda. Questo si riflette con un aumento della pressione sistolica che di conseguenza eleva il valore della pressione differenziale [16].

La pressione differenziale è quindi da considerare come il più semplice indice di rigidità vascolare.

2.2 Pulse Wave Velocity cf / cr

La velocità dell'onda di polso è un indice ampiamente studiato e facilmente riproducibile della compliance arteriosa che si esprime come la velocità assunta dall'onda nel percorrere la distanza tra due punti dell'albero arterioso. Viene quindi calcolata come rapporto tra lo spazio e l'intervallo di tempo utilizzando come unità di misura m/sec ed è inversamente proporzionale alla compliance del vaso preso in esame.

Più precisamente essa dipende dalle proprietà elastiche della parete vasale e dalla viscosità del sangue come descritto dalle equazioni di Moens-Korteweg [17] e di Bramwell-Hill [18]. Maggiore è la rigidità arteriosa, maggiore risulterà la Pulse Wave Velocity nel distretto esaminato; essa si modifica anche con la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.

Uno dei vantaggi riscontrati con questo tipo di misurazione è la possibilità di esplorare diversi tratti dell'albero arterioso (per esempio il tratto carotido-radiale o

carotido-femorale) e quindi analizzare sia le grandi arterie di tipo elastico che le piccole arterie di tipo muscolare. E' stato osservato però, che i vasi periferici che hanno una componente prevalentemente muscolare nella parete non sono strettamente correlati con il rischio cardiovascolare [16, 19, 20].

Un'aumentata rigidità dell'aorta, invece, evidenziata da un elevato valore di PWV carotido-femorale, è indicatore indipendente di rischio cardiovascolare [21].

La PWV trasmessa attraverso la parete arteriosa viene rilevata posizionando due sensori tonometrici a livello di due diversi polsi arteriosi. La tecnica utilizzata è quella della tonometria ad appiattamento (Applanation Tonometry); si appiattisce la superficie curva di una struttura che all'interno presenta una data pressione; in questo modo gli stress circonferenziali nella parete della struttura si bilanciano e la pressione registrata dal sensore corrisponde esattamente alla pressione all'interno della struttura da analizzare.

La distanza in cm tra i due punti è misurata in linea retta sulla superficie corporea, mentre l'intervallo di tempo nel quale l'onda compie la distanza tra i due punti viene rilevato attraverso l'esecuzione di un tracciato elettrocardiografico simultaneo.

La frequenza cardiaca, la velocità dell'onda di polso e l'ampiezza dell'onda riflessa sono determinanti per valutare la rigidità arteriosa, poiché sono strettamente correlati alla distensibilità dell'arteria, caratteristica intrinseca della sua parete, di cui definisce le proprietà meccaniche e si esprime come rapporto della compliance e del volume arterioso. La correlazione tra velocità dell'onda di polso e la distensibilità delle arterie si basa su un calcolo relativo alla velocità di propagazione delle onde elastiche trasversali, ed è stato formalizzato in un modello matematico che mette in relazione l'elasticità della parete arteriosa con l'inverso del quadrato della velocità di propagazione dell'onda di polso in base alla formula di Bramwell-Hill [21].

Numerosi studi hanno evidenziato che nell'anziano, in associazione con situazioni di comorbilità cardiovascolare, la PWV aortica cresce in modo più significativo della PWV delle arterie di tipo muscolare (come per esempio quella radiale).

Numerosi studi hanno dimostrato l'utilità della PWVcf nel predire la morbilità e la mortalità cardiovascolare.

Uno studio compiuto su 305 soggetti sottoposti ad emodialisi, ha valutato la PWV aortica, radiale e femorotibiale nel corso di un follow-up di 6 anni. Dall'analisi dei dati il valore cut-off della PWV aortica è risultato 10.75 m/s, con una sensibilità dell'84% e una specificità del 73%. I risultati hanno dimostrato che la PWV aortica è

l'indice che maggiormente correla con l'età e si è dimostrato inoltre essere un importante predittore indipendente di mortalità cardiovascolare e un marker di rischio per le malattie CV [22].

Numerosi studi hanno di recente valutato il valore predittivo di PWV nei confronti della morbilità e mortalità cardiovascolare nell'anziano.

Nell' Health ABC Study sono stati esaminati 2488 soggetti tra i 70 e i 79 anni. Il follow-up è durato 4.6 anni, durante i quali sono stati valutati: stato di salute, cause di morte, patologie coronariche, infarto ed insufficienza cardiaca. Si sono verificate 265 morti, di cui 111 per cause cardiovascolari, 341 eventi coronarici, 94 infarti del miocardio e 181 scompensi cardiaci. È emerso che un incremento della PWV aortica è associato con tutte le patologie prese in esame e con la mortalità cardiovascolare. Questo risultato è stato confermato anche dopo aggiustamento per età, sesso, razza, pressione sistolica e malattie CV preesistenti [23].

Uno studio condotto a Parigi in 1980 pazienti ipertesi con un'età di 50 ± 13 anni seguiti con un follow-up di 10 anni, ha analizzato la PWV carotido-femorale per valutarne la correlazione con patologie e mortalità CV. Durante il follow-up si sono verificati 107 decessi, di cui 46 di origine cardiovascolare. Con un'analisi di regressione univariata è emerso che la PWV era significativamente associata con la mortalità cardiovascolare in pazienti ipertesi, indipendentemente da pregresse patologie CV, età e presenza di diabete [24].

Un altro studio eseguito in 1715 soggetti ipertesi, privi di malattie cardiovascolari con un follow-up di 7.9 anni, ha dimostrato che la PWV aortica è predittore di mortalità cardiovascolare con aumento del rischio relativo per ictus e infarti del 1.72 per ogni incremento della DS della PWV [25].

Uno studio Inglese ha valutato la PWV e la pressione arteriosa omerale con un follow-up di 10 anni, in una popolazione di 400 pazienti diabetici. Il 45% dei soggetti è deceduto durante lo studio. Il rischio di mortalità è risultato il doppio nei pazienti con diabete. Età, sesso e pressione sistolica sono risultati dei predittori di mortalità; la PWV è risultata essere un predittore indipendente di mortalità e patologie cardiovascolari nei pazienti diabetici ed un ottimo mezzo di valutazione di danni vascolari [26, 27].

Le linee guida della Società Europea dell'Ipertensione e della Società Europea di Cardiologia considerano una PWVcf superiore a 12 m/s come indice di danno d'organo subclinico [28].

E' stato peraltro di recente consigliato di elevare tal valore di cut-off a 13 m/s nel soggetto anziano.

La PWVcf è attualmente considerata utile parametro per identificare un danno cardiovascolare preclinico e quindi il suo utilizzo dovrebbe essere incentivato per prevenire possibili danni d'organo secondari all'ipertensione arteriosa.

2.3 Augmentation index

L' Augmentation pressure (AP) è la misura, in mmHg, del contributo dell'onda riflessa sulla pressione arteriosa sistolica. L'Augmentation Index (AI) è invece una misurazione indiretta della rigidità arteriosa, ottenuta tramite tonometro, e derivata dall'AP. Aumenta quindi con l'età ed è direttamente proporzionale alla velocità dell'onda di polso e alla pressione sanguigna, mentre è indirettamente proporzionale con la frequenza cardiaca e con l'altezza [29, 30]. Si calcola con la seguente formula: $[AI=AP/PP] \times 100$, dove PP è la pressione differenziale.

E' stato osservato recentemente che l'incremento di AI che si verifica con l'invecchiamento, raggiunge un plateau intorno ai 60 anni, questo sarebbe dovuto ad incremento con l'invecchiamento della pressione differenziale [31].

2.4 QKD

Tramite il monitoraggio pressorio delle 24h può essere valutato l'intervallo QKD, definito come il tempo che intercorre tra l'onda Q di depolarizzazione all'elettrocardiogramma e l'ultimo tono di Korotkoff dell'arteria brachiale avvertito durante lo sgonfiamento del bracciale.

Il QKD esprime la somma di due diverse componenti: il tempo di pre-eiezione sistolico, che dipende dalla frequenza cardiaca e dalla funzione sistolica del ventricolo sinistro, e il tempo impiegato per la trasmissione dell'onda di polso dalla valvola aortica al microfono sul bracciale situato a livello dell'arteria brachiale (**Figura 2**).

Dato che nella maggior parte dei casi il bracciale viene posizionato sul braccio sinistro, il QKD dipende dalla velocità dell'onda di polso nel territorio arterioso che comprende l'aorta ascendente, l'arco dell'aorta, l'arteria succlavia e l'arteria brachiale.

Il tempo di transito dell'onda di polso dipende anche dalla lunghezza dell'arteria presa in esame e il dato va quindi corretto per l'altezza del paziente (QKDh). Il

QK Dh viene espresso come una percentuale di un valore teorico definito sull'altezza di una popolazione standard.

Questo intervallo venne preso in considerazione per la prima volta grazie alla sua correlazione con il tempo di pre-eiezione, in studi su patologie tiroidee [32].

Studi più recenti hanno invece utilizzato il QKD per analizzare le proprietà elastiche delle arterie e quindi la velocità dell'onda di polso.

Nel 2001 uno Studio condotto in 203 pazienti ipertesi, ha definito un nuovo indice più rappresentativo nell'analisi della compliance arteriosa dell'anziano, il QKD100-60, in quanto la misurazione del semplice intervallo QKD sarebbe soggetta alle variazioni circadiane della pressione arteriosa e del ritmo cardiaco.

L'intervallo viene valutato ogni 15 minuti in un periodo di 24h contemporaneamente alla pressione arteriosa. Nei pazienti in cui sono state rilevate 80 misurazioni attendibili, il software determina poi automaticamente il valore del QKD, la frequenza cardiaca e il QKD 100-60, cioè il valore teorico del QKD per una pressione sistolica di 100 mmHg e una frequenza cardiaca di 60 battiti/min, secondo la correlazione lineare: $QKD = K - aPAS - bFC$ (dove K, a e b sono derivate per ogni registrazione calcolando la regressione multipla lineare dell'intervallo QKD secondo la pressione sistolica e la frequenza cardiaca) ottenuta sulla singola misurazione di ogni registrazione. In questo modo viene ridotta l'influenza data dal tempo di pre-eiezione, potendo così valutare meglio la rigidità arteriosa [33].

Dai risultati ottenuti, infatti, è emerso che il tempo di pre-eiezione rappresenta un'interferenza nella valutazione delle proprietà delle grandi arterie. Il QKD100-60 sembrerebbe quindi un parametro più attendibile della misurazione della semplice velocità dell'onda di polso; è inoltre fortemente correlato con l'età e quindi utilizzabile per la valutazione della distensibilità arteriosa nell'anziano [32, 34-36].

Altri studi hanno valutato il grado di associazione di tali indici con i diversi fattori di rischio cardiovascolare.

Un primo Studio in 469 pazienti ipertesi di nuova diagnosi senza precedente terapia farmacologica, ha eseguito il monitoraggio pressorio delle 24h, calcolando l'indice di rigidità arteriosa ambulatoriale, il rapporto pressione differenziale/pressione media e il valore teorico QKD100-60. E' stato poi eseguito un follow-up di 70 ± 39 mesi nel quale si sono verificati 62 casi di malattie CV, di cui 13 morti. Le analisi eseguite sui dati raccolti di questi pazienti, hanno rivelato che l'indice che maggiormente si correlava con le patologie e la morte cardiovascolare era il QKD100-60 [37, 38].

Un secondo studio condotto tra il 1992 e il 1999 in una popolazione di 412 pazienti ipertesi, ha analizzato i risultati emersi dal monitoraggio pressorio delle 24h con un follow-up di 65 ± 36 mesi. In questo studio 33 pazienti sono stati persi durante il follow-up, mentre 49 hanno sviluppato patologie cardiovascolari. La rigidità arteriosa espressa con il QKD100-60 di questi ultimi si è dimostrata strettamente correlata con le complicanze CV, indipendentemente dall'età e dalla pressione delle 24h [39].

2.5 Systemic Arterial Compliance (SAC)

La compliance arteriosa viene calcolata come il cambiamento di volume per un dato cambiamento pressorio; ne consegue che è indispensabile rilevare questi due parametri simultaneamente.

Per fare questo vengono utilizzati contemporaneamente un trasduttore della velocimetria Doppler applicato a livello sovrasternale, per rilevare l'aumento del flusso sanguigno, e un tonometro per rilevare l'onda di polso pressorio della carotide. La SAC viene poi calcolata tramite una specifica formula. Questo indice è stato utilizzato in passato all'interno di numerosi studi, ma oggi viene preso in considerazione meno frequentemente [16].

SCOPO DELLA TESI

Il lavoro di ricerca condotto durante il periodo di dottorato in un gruppo di soggetti anziani privi di malattie cardiovascolari esclusa l'ipertensione si è proposto i seguenti obiettivi:

1) valutare la relazione tra distribuzione regionale del grasso corporeo e compliance arteriosa e in particolare di valutare un eventuale ruolo indipendente della massa grassa addominale e della massa grassa periferica sul rischio cardiovascolare precoce.

2) valutare la relazione tra Sindrome Metabolica, sue componenti e rigidità arteriosa. Ulteriore scopo è stato quello di valutare quale tra i valori soglia di circonferenza vita considerati nella definizione di Sindrome Metabolica della IDF e del NCEP sia più accurato nell'identificare un danno vascolare subclinico.

3) confrontare due diverse metodiche per la valutazione della compliance arteriosa quali la tonometria ad appianamento e il monitoraggio pressorio delle 24 ore con valutazione del QKD.

SELEZIONE DEL CAMPIONE DI STUDIO

Le ipotesi in studio sono state verificate in tre casistiche diverse di soggetti come evidenziato in **Figura 3**. Per convenzione le casistiche verranno identificate come CASISTICA A, B e C.

Lo studio è stato condotto su 96 donne e 16 uomini di età compresa tra 60 e 80 anni, residenti a Verona, di origine caucasica.

Tutti i soggetti arruolati nello studio avevano mantenuto un peso stabile nei 6 mesi precedenti l'inizio dello studio, non erano affetti da patologia cardiovascolare esclusa ipertensione arteriosa (angina instabile, recente infarto miocardico, aritmia, scompenso cardiaco, patologia valvolare, aneurisma dell'aorta toracica, addominale e/o toracica o aneurisma cerebrale, recente emorragia intracerebrale o subdurale), neoplasie, diabete; non assumevano terapia ormonale sostitutiva, né terapia con statina, non fumavano; sono stati esclusi inoltre soggetti con creatinina $>120 \mu\text{mol/L}$.

CASISTICA A

Tale casistica comprende 96 donne di età compresa tra 60 e 80 anni (età media 68.65 ± 4.98 anni), residenti a Verona, di origine caucasica, con un BMI compreso tra 18.83 e 41.19 kg/m^2 (BMI medio $27.07 \pm 4.61 \text{ kg/m}^2$).

CASISTICA B

Sono stati reclutati 91 soggetti, 16 uomini e 75 donne, di età compresa tra 60 e 80 anni (età media 68.5 ± 5.1 anni), residenti a Verona, di origine caucasica, con un BMI compreso tra 19 e 41 kg/m^2 (BMI medio $27.73 \pm 3.89 \text{ kg/m}^2$).

CASISTICA C

In un sottogruppo di soggetti dello studio composto da 52 soggetti (19 uomini e 33 donne) di età media di 69.31 ± 3.83 anni e BMI medio di $26.68 \pm 6.60 \text{ Kg/m}^2$ è stato inoltre posizionato un monitoraggio pressorio delle 24h per calcolare la PA media delle 24h e il QKD e con lo scopo di valutare le relazioni tra diverse metodiche di valutazione della rigidità arteriosa nel soggetto anziano.

Tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso allo studio dopo aver ricevuto adeguate informazioni.

MATERIALI E METODI

Valutazione clinica

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione clinica, con misurazione della pressione arteriosa. e' stata raccolta una anamnesi completa con particolare attenzione alla presenza di patologie di rilievo, all'assunzione di farmaci e alle modificazioni ponderali.

Valutazioni Antropometriche

Ogni paziente è stato sottoposto a misurazione del peso corporeo, dopo esser stato spogliato degli indumenti pesanti e delle scarpe, con approssimazione di 0.1 Kg (Salus Scale, Milano), e a misurazione dell'altezza mediante l'utilizzo di uno stadiometro, con un'approssimazione di 0.5 cm (Salus Stadiometer, Milano). L'indice di massa corporea (BMI) è stato calcolato come rapporto tra peso ed altezza al quadrato (Kg/m^2). Sono state quindi rilevate le misurazioni antropometriche con il paziente in ortostatismo, utilizzando un metro a nastro. La circonferenza della vita è stata valutata come minima circonferenza addominale tra processo xifoideo e ombelico.

Parametri biochimici

Tutti i soggetti sono stati sottoposti al mattino dopo una notte a digiuno a prelievo di sangue venoso con determinazione di: colesterolo totale, hdl, ldl, trigliceridi, glicemia ed emoglobina glicata.

la misurazione di colesterolo plasmatico e dei trigliceridi è stata effettuata secondo metodo enzimatico automatizzato (technicon auto analyzer, bayer, milano, italia). per tale misurazione il coefficiente di variazione intra-campione è di 0.5% per il colesterolo e di 1.4% per i trigliceridi.

la misurazione del colesterolo HDL è stata eseguita tramite metodo diretto. e' stato utilizzato lo strumento hitachi 912 (roche). il controllo interno usato è stato quello roche precinorm I.

la misurazione del colesterolo LDL è stata eseguita anch'essa tramite metodo diretto [40]. lo strumento usato è hitachi 912.

la titolazione del glucosio ematico avviene tramite test enzimatico. il glucosio viene

fosforilato in presenza di esochinasi e atp. il glucosio-6-fosfato prodotto reagisce con nad⁺ in presenza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi formando gluconato-6-fosfato e nadh. l'incremento di assorbenza è proporzionale alla concentrazione di glucosio nel campione. per tale metodica è stato impiegato lo strumento olympus system calibrator. il coefficiente di variazione interoggetto è 0.56%.

La misurazione dell'emoglobina glicata è stata effettuata per sedimentazione con hplc, dove l'emoglobina glicosilata viene separata dalla hba₁ e dalla hba₂ mediante cromatografia su resina a scambio cationico. il valore dell'emoglobina glicosilata è espresso in percentuale rispetto al valore dell'emoglobina totale.

Valutazione della pressione arteriosa

La pressione arteriosa è stata misurata in clinostatismo dopo 10 minuti di riposo, per tre volte, in un periodo medio di 30 minuti. La misurazione è stata effettuata al braccio sinistro del paziente mediante uno sfigmomanometro a mercurio. La pressione arteriosa sistolica (PAS) è stata registrata come il livello pressorio in cui appaiono i primi toni regolari, il livello in cui scompaiono è stato registrato come pressione diastolica (PAD). Nelle successive analisi sono stati utilizzati i valori medi delle tre letture.

Valutazione della compliance arteriosa

La pressione arteriosa è costituita nel suo insieme da due componenti distinte ma interdipendenti: una componente costante, che è la pressione arteriosa media ($PAM = (PAS + 2PAD)/3$), ed una componente differenziale o pulsatoria ($PP = PAS - PAD$).

La pressione arteriosa media (PAM) è determinata dalla gittata cardiaca e dalle resistenze vascolari sistemiche e può essere definita in modo corretto calcolando l'area sottesa dalla curva pressoria in un ciclo cardiaco e dividendola per la durata del ciclo stesso.

La PAM rappresenta una componente costante, statica, della pressione arteriosa. Essa cioè tende a rimanere costante ad ogni ciclo cardiaco e rimane invariata nel suo valore dall'aorta ascendente alle arterie periferiche. In modo diverso si comportano la pressione sistolica e la pressione diastolica che tendono a modificarsi da un ciclo cardiaco all'altro e lungo l'albero arterioso. I valori di PAS sono costantemente e progressivamente più elevati man mano che si procede dall'aorta ascendente alle

arterie periferiche; la PAD al contrario, tende a diminuire dall'aorta alla periferia. Da questi fatti risulta chiara l'importanza di definire i parametri pressori nella pratica clinica non solo a livello delle arterie periferiche (comunemente dell'arteria brachiale) ma anche a livello centrale, come può essere fatto in modo incruento con tonometri transcutanei a livello della arteria carotide comune. E' dimostrato infatti che a questo livello la morfologia dell'onda di polso ed i valori pressori sono comparabili a quelli presenti nell'aorta ascendente [41].

La pressione differenziale o pulsatoria rappresenta le variazioni della curva della pressione arteriosa intorno alla media. Essa è influenzata dalla velocità di eiezione ventricolare sinistra, dalle proprietà visco-elastiche delle grandi arterie in rapporto alla loro compliance e dalle onde di riflessione in rapporto alla loro ampiezza e incidenza.

I grossi vasi arteriosi hanno il compito di ammortizzare la pulsatilità della gittata sistolica e di trasformare il regime ritmico, discontinuo della pompa cardiaca in un regime continuo pre-capillare. Il passaggio da un flusso intermittente ad un flusso continuo si realizza grazie alle proprietà visco-elastiche delle grandi arterie che dipendono, a loro volta, dalla struttura e dal tono delle stesse, in base al rapporto tra le tre componenti principali della parete arteriosa (elastina, collagene e muscolatura liscia). Con l'età, in presenza di aterosclerosi [16] e in presenza di malattie infiammatorie, le caratteristiche anatomiche, strutturali e funzionali delle arterie si modificano determinando un' accentuata rigidità parietale e una ridotta compliance arteriosa. Questo si ripercuote sulla pressione arteriosa determinando un aumento della pressione differenziale, per incremento della pressione sistolica e riduzione della diastolica, mentre rimane invariata la pressione arteriosa media.

La pressione pulsatoria è considerata un indice della rigidità arteriosa, in tal senso ci sono evidenze che un incremento della PP è un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari [42]

Analisi morfologica dell'onda pressoria

L'onda pressoria in ogni punto dell'albero arterioso è costituita dalla sovrapposizione di due onde: un' onda anterograda, generata dalla contrazione del ventricolo sinistro e dall'eiezione del sangue nell'aorta ascendente, che procede verso la periferia, e da un'onda riflessa o retrograda che procede in senso opposto, e che si somma alla prima.

L'onda retrograda è generata dall'incontro dell'onda anterograda con i vari punti di riflessione rappresentati principalmente dalle resistenze vascolari periferiche, dai punti di biforcazione delle grandi arterie e dalle zone di aumentata rigidità parietale. In condizioni normali, in presenza di una buona compliance arteriosa, l'onda riflessa va a sommarsi all'onda anterograda prevalentemente durante la fase diastolica garantendo il mantenimento di elevati valori pressori durante la diastole e di conseguenza una buona portata coronarica senza determinare un aumento del postcarico ventricolare sinistro.

In presenza di una situazione di aumentata rigidità arteriosa e di una ridotta compliance arteriosa, si determina un aumento della velocità di propagazione dell'onda sfigmica ed un ritorno precoce dell'onda riflessa. In queste condizioni l'onda riflessa va a sommarsi all'onda diretta prevalentemente durante la fase meso-telediastolica, determinando così un incremento della pressione sistolica più o meno accentuato con un conseguente aumento del postcarico e la riduzione della portata coronarica [41].

Determinazione della Pulse Wave Velocity

La velocità dell'onda di polso (pulse wave velocity = PWV) è un indice di compliance arteriosa che descrive la velocità dell'onda pressoria calcolata tra due punti dell'albero arterioso. La PWV, misurata in metri al secondo attraverso la tonometria arteriosa, è relativa al segmento arterioso studiato ed è inversamente correlata alla compliance arteriosa dello stesso segmento.

Più precisamente essa dipende dalle proprietà elastiche della parete vasale e dalla viscosità del sangue come descritto dalle equazioni di Moens-Korteweg [17] e di Bramwell-Hill [18]. Maggiore è la rigidità arteriosa, maggiore risulterà la Pulse Wave Velocity nel distretto esaminato; essa si modifica anche con la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.

La tonometria ha il vantaggio di essere facilmente riproducibile e di offrire la possibilità di studiare differenti segmenti arteriosi [16].

È possibile infatti studiare sia arterie elastiche, come l'aorta, attraverso la determinazione della velocità dell'onda di polso carotido-femorale (PWVcf), sia arterie muscolari, come le arterie periferiche, attraverso la determinazione della velocità dell'onda di polso carotido-radiale (PWVcr) [19, 20].

Un'aumentata rigidità dell'aorta, evidenziata da un elevato valore di PWV

carotido-femorale, è indicatore di rischio cardiovascolare [21].

Misurazione della pulse wave velocity (PWV)

La velocità di propagazione dell'onda di polso (PWV) è un indice di compliance arteriosa rispetto alla quale è inversamente correlata. La PWV misura in metri al secondo la velocità dell'onda pressoria tra due punti del sistema vascolare ed è relativa al segmento studiato. Per calcolare la PWV occorre rilevare l'onda pressoria attraverso un sensore tonometrico posizionato a livello di due diversi polsi arteriosi.

La distanza (L) in cm tra i due punti è misurata in linea retta sulla superficie corporea mentre l'intervallo di tempo (T_2-T_1), nel quale l'onda si sposta da un punto all'altro, è ottenuto attraverso l'esecuzione di un tracciato elettrocardiografico simultaneo.

Più precisamente il tempo è dato dalla differenza tra il ritardo della comparsa dell'onda di polso distale rispetto all'onda R del complesso QRS dell'ECG, e il ritardo della comparsa dell'onda di polso prossimale, rispetto sempre all'onda R dell'ECG (**Figura 4**).

La PWV è calcolata come rapporto tra la distanza e l'intervallo di tempo:

$$PWV=L/(T_2-T_1)$$

La frequenza cardiaca, la velocità dell'onda di polso e l'ampiezza dell'onda riflessa sono determinanti per valutare la rigidità arteriosa, poiché sono strettamente correlati alla distensibilità dell'arteria, caratteristica intrinseca della sua parete, di cui definisce le proprietà meccaniche e si esprime come rapporto della compliance e del volume arterioso:

$$DISTENSIBILITA=C/V$$

$$C= compliance \quad V= volume.$$

La determinazione della velocità di propagazione dell'onda di polso è sufficiente, nel modello di tipo propagativo, per definire la distensibilità arteriosa.

La velocità di propagazione dipende infatti dall'elasticità della parete stessa; meno elastica è la parete, più elevata è la velocità di propagazione. La correlazione tra velocità dell'onda di polso e la distensibilità delle arterie si basa su un calcolo relativo alla velocità di propagazione delle onde elastiche trasversali, ed è stato formalizzato in un modello matematico che mette in relazione l'elasticità della parete arteriosa con l'inverso del quadrato della velocità di propagazione dell'onda di polso in base alla formula di Bramwell-Hill [21]:

$$DISTENSIBILITA'=3,57/PWV^2$$

in cui la distensibilità viene definita come percentuale del cambiamento di volume, per ogni aumento di 1 mmHg della pressione. In base a questa formula, una PWV di 8 m/s da una distensibilità di circa 0.20% per ogni aumento di pressione di 1 mmHg, una PWV di 10 m/sec da una distensibilità di circa 0.12% ogni mmHg, mentre a una PWV di 12 m/sec corrisponde una distensibilità dello 0.08% per ogni mmHg di aumento.

Il tonometro usato per la determinazione delle onde di polso dispone di un sensore in grado di registrare la pressione pulsatoria trasmessa attraverso la parete arteriosa.

La tecnica utilizzata è quella della tonometria ad appiattamento (Applanation Tonometry); si appiattisce la superficie curva di una struttura che all'interno presenta una data pressione; in questo modo gli stress circolari nella parete della struttura si bilanciano e la pressione registrata dal sensore corrisponde esattamente alla pressione all'interno della struttura da analizzare.

Il rilevatore, una sonda delle dimensioni di una penna stilografica, viene applicato sull'arteria in corrispondenza del punto di massima pulsazione; con una piccola pressione si appiattisce la superficie dell'arteria contro le strutture ossee sottostanti, e si procede alla registrazione della curva pressoria [21]. L'onda viene quindi visualizzata sullo schermo del computer e acquisita dal software.

La valutazione emodinamica globale delle componenti pressorie ottenuta è sovrapponibile a quella ricavata da metodi invasivi quali il cateterismo intra-arterioso [41].

L'acquisizione degli indici di compliance arteriosa si esegue su tutti i soggetti mediante rilevazioni in successione, delle onde pressorie a livello del polso carotideo, del polso radiale e del polso femorale dopo non meno di 10 minuti di riposo assoluto.

L'acquisizione degli indici di compliance arteriosa si effettua da un software che per ogni paziente fornisce i seguenti parametri:

- tracciati delle curve pressorie a livello carotideo, radiale e femorale
- tracciato ECG registrato all'acquisizione di ciascuna curva pressoria.
- velocità dell'onda di polso carotido-femorale (PWVcf) e dell'onda carotido-radiale (PWVcr) in m/s.

Determinazione dell'intervallo QKD

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un monitoraggio pressorio delle 24h. L'apparecchiatura che è stata utilizzata è il Diasis Integra (Novacor), che calcola

automaticamente la pressione sistolica, la pressione diastolica, la frequenza cardiaca e l'intervallo QKD.

Il bracciale viene posizionato sul braccio sinistro, l'apparecchio calcola poi automaticamente e simultaneamente l'intervallo QKD ogni 15 minuti all'interno delle 24h.

Questo intervallo è definito come il tempo che intercorre tra l'onda Q di depolarizzazione all'elettrocardiogramma e l'ultimo tono di Korotkoff dell'arteria brachiale avvertito durante lo sgonfiamento del bracciale.

Il QKD esprime la somma di due diverse componenti: il tempo di pre-eiezione sistolico, che dipende dalla frequenza cardiaca e dalla funzione sistolica del ventricolo sinistro, e il tempo impiegato per la trasmissione dell'onda di polso dalla valvola aortica al microfono sul bracciale situato a livello dell'arteria brachiale (Fig. 2).

Dato che nella maggior parte dei casi il bracciale viene posizionato sul braccio sinistro, il QKD dipende dalla velocità dell'onda di polso nel territorio arterioso che comprende l'aorta ascendente, l'arco dell'aorta, l'arteria succlavia e l'arteria brachiale.

Nei pazienti con un minimo di 80 misurazioni valide, il software determina automaticamente il valore del QKD 100-60, cioè il valore teorico del QKD per una pressione sistolica di 100 mmHg e una frequenza cardiaca di 60 battiti/min, secondo la correlazione lineare: $QKD = K - aPAS - bFC$ ottenuta su 100 misurazioni su ogni registrazione (dove K, a e b sono derivate per ogni registrazione calcolando la regressione multipla lineare dell'intervallo QKD secondo la pressione sistolica e la frequenza cardiaca) [33]. In questo modo la valutazione del QKD risulta indipendente dalla pressione sanguigna istantanea e viene ridotta l'influenza data dal tempo di pre-eiezione, potendo così valutare la compliance arteriosa (Fig. 2).

L'intervallo QKD100-60 è stato valutato solo in 21 soggetti in quanto sono state riscontrate delle problematiche durante il rilevamento dei dati tramite monitoraggio pressorio delle 24h, oppure il programma utilizzato per l'analisi dei dati non ha fornito questo parametro.

Il tempo di transito dell'onda di polso dipende anche dalla lunghezza dell'arteria presa in esame, e quindi è necessario correggere i dati ottenuti per l'altezza del paziente (QKDh). Il QKDh viene espresso come una percentuale di un valore teorico definito sull'altezza di una popolazione standard [32].

Valutazione della composizione corporea

La composizione corporea è stata valutata con la metodica del Dual Energy X-ray Absorpiometry (DXA).

La DXA si avvale di una fonte di raggi X in grado di emettere fotoni a due diversi livelli di energia. I fotoni, attraversando i tessuti in virtù delle interazioni atomiche che si verificano, subiscono un'attenuazione di intensità che viene rilevata da un sensore e registrata. L'entità delle interazioni atomiche che si verificano dipende essenzialmente da due fattori: il numero atomico degli elementi attraversati e lo spessore del corpo in esame, fattori che favoriscono al loro aumentare l'assorbimento di energia fotonica [24]. Dal rapporto fra il valore di attenuazione subito dal raggio a più bassa energia e quello subito dal raggio a energia più elevata, si ottiene un valore (R), che risulta tanto più elevato, quanto maggiore è il numero atomico della sostanza attraversata.

Il corpo umano è formato da diversi elementi ed il valore R ottenuto è la risultante di attenuazioni diverse operate da elementi con numero atomico differente. I composti organici comprendono elementi come H, C, N, O, che sono dotati di basso R, mentre gli elementi minerali come Na, K, Cl e Ca hanno valori elevati di R. Considerando quindi le strutture biologiche, i trigliceridi hanno il minimo valore di R, i liquidi intra ed extra cellulari hanno viceversa un valore di R più elevato; valori di R ancor più elevati appartengono, poi, all'osso minerale e cristalli di idrossiapatite.

Alla base della misurazione della composizione corporea mediante DXA vi è l'assunzione che il corpo umano consista di tre compartimenti che possono essere distinti in base alla loro capacità di attenuazione dei raggi X: grasso, minerale osseo e massa alipidica senza componente osseo-minerale. La macchina procede distinguendo prima l'osso dai tessuti molli e quindi separando in questi ultimi il grasso dalla massa corporea alipidica senza osso [40]. La massa grassa percentuale (FM%) è stata calcolata come massa grassa (Kg) misurata con la DXA divisa per il peso corporeo (Kg) misurato con una bilancia.

Nello studio da noi condotto, per la misurazione del grasso corporeo totale (FM) e della massa muscolare (FFM) sono stati impiegati il DXA Hologic QDR 2000 e 4500, dotati di software di sistema 7.20° e software di analisi V5.67° (Waltam, USA).

L'esposizione radiante risulta inferiore a 8 Sv ed il tempo di misurazione totale è pari a 6 minuti.

Il grasso corporeo e la massa muscolare sono stati valutati in kg.

Tutte le scansioni sono state esaminate e valutate da un singolo operatore, appositamente addestrato. Sulla base delle direttrici fornite dalla casa di produzione, sono state effettuate regolarmente ogni giorno delle procedure per la calibrazione della macchina.

Il coefficiente di variazione (CV) di misurazioni ottenute da duplici determinazioni in 11 soggetti di età compresa tra 65 e 75 anni è risultato dell'1% per il grasso corporeo totale (FM) e dell'1.3% per la massa muscolare (FFM).

Criteri diagnostici della sindrome metabolica

Sono stati adottati due differenti criteri per definire la sindrome metabolica.

Secondo la definizione NCEP 2001 modificata nel 2005 [41], si pone diagnosi di sindrome metabolica se sono presenti almeno 3 dei seguenti criteri:

- circonferenza della vita ≥ 102 cm negli uomini, ≥ 88 cm nella donne
- trigliceridi ≥ 150 mg/dL
- HDL colesterolo < 40 mg/dl negli uomini, < 50 mg/dl nella donne
- pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg, pressione arteriosa diastolica ≥ 85 mmHg, oppure ipertensione arteriosa in trattamento
- glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl.

Secondo la definizione IDF 2005 [42], si pone diagnosi di sindrome metabolica se la circonferenza della vita risulta ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nella donne più almeno due dei seguenti criteri:

- trigliceridi ≥ 150 mg/dL
- HDL colesterolo inferiore a 40 mg/dl negli uomini, 50 mg/dl nella donne o in trattamento specifico
- pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg, pressione arteriosa diastolica ≥ 85 mmHg, oppure ipertensione arteriosa in trattamento
- glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl o un diabete mellito tipo 2 in trattamento.

Raccolta dati ed elaborazione statistica

I dati sono stati raccolti su apposita cartella computerizzata e analizzati mediante analisi statistica con SPSS (versione 16.0 per Windows).

Sono state utilizzate correlazioni di Pearson per testare la relazione tra le variabili. Per le variabili non normali è stata effettuata trasformazione logaritmica.

La popolazione di studio della CASISTICA A è stata suddivisa in 4 gruppi in base alla distribuzione del grasso corporeo. Gruppo 1 con elevata massa grassa delle gambe e normale massa grassa al tronco, gruppo 2 con normale massa grassa a tronco e gambe, gruppo 3 con elevata massa grassa al tronco e alle gambe e gruppo 4 con elevata massa grassa al tronco e bassa massa grassa nelle gambe. Per confrontare i valori di PWVcf nei 4 gruppi è stata utilizzata l'analisi della varianza (ANOVA).

Per confrontare la percentuale di soggetti con danno vascolare subclinico tra i soggetti con o senza SM (CASISTICA B), tra i soggetti con o senza ipertrigliceridemia, soggetti con HDL normali o basse, soggetti con o senza IFG e soggetti con valori superiori e inferiori al cut-off di circonferenza vita di 88 cm per le donne e 102 cm per gli uomini come proposto dal NCEP o superiore e inferiore a 80 cm per le donne e 94 cm per gli uomini come proposto dalla IDF, è stata utilizzato il test Chi-Quadrato.

Per comparare i risultati ottenuti utilizzando la metodica QKD medio delle 24h e QKD 100-60 (CASISTICA C) è stata utilizzata la procedura Bland-Altman.

Diversi modelli di regressione multipla stepwise sono stati utilizzati per valutare l'effetto congiunto di variabili indipendenti sulla PWVcf. O su QKS 100/60.

Diversi modelli di regressione logistica binaria sono stati utilizzati per valutare l'effetto congiunto di variabili indipendenti sul danno subclinico cardiovascolare, definito come valori di PWVcf > 12 m/sec.

È stato considerato significativo un valore di $p < 0.05$.

RISULTATI

Rigidità arteriosa e distribuzione regionale del grasso corporeo

Le principali caratteristiche della popolazione dello studio (CASISTICA A) sono riportate in **Tabella I**.

Sono state valutate 96 donne di età media 68.65 ± 4.98 (range 60-80 anni) e con BMI medio di 27.07 ± 4.61 kg/m² (range 18.83-41.19 kg/m²).

Il 20.8% dei soggetti era iperteso, il 27.1% era ipercolesterolemico, il 24% era obeso e il 60.2% era sovrappeso. Inoltre il 22.9% presentava una PWV > 12 m/sec, indicatore di danno vascolare subclinico.

La **Tabella II** mostra una matrice di correlazione tra PWVcf e le principali variabili dello studio.

Associazioni significative si sono riscontrate tra PWVcf, età ($r=0.28$, $p<0.01$), circonferenza vita ($r=0.27$, $p<0.01$), BMI ($r=0.28$, $p<0.01$) e grasso del tronco valutato tramite DXA ($r=0.33$; $p<0.01$). Associazioni significative sono state osservate tra PWVcf e TG ($r=0.24$, $p<0.05$) e HDL-colesterolo ($r=-0.21$, $p<0.05$), mentre non si sono osservate associazioni significative tra PWVcf e glicemia, colesterolo totale e LDL-colesterolo. Dopo aggiustamento per massa grassa totale è emersa un'associazione inversa, statisticamente significativa, tra PWVcf e massa grassa agli arti inferiori ($r=-0.31$, $p=0.02$, dati non mostrati in Tabella).

In **Figura 5** sono mostrati i valori di PWVcf stratificati per distribuzione regionale di grasso corporeo.

La popolazione di studio è stata suddivisa in 4 gruppi in base alla distribuzione del grasso corporeo. Gruppo 1 con elevata massa grassa delle gambe e normale massa grassa al tronco; gruppo 2 con normale massa grassa a tronco e gambe; gruppo 3 con elevata massa grassa al tronco e alle gambe; gruppo 4 con elevata massa grassa al tronco e bassa massa grassa nelle gambe.

I soggetti del gruppo 4 presentano il valore medio di PWVcf più elevato (12.12 ± 3.69 m/sec) in confronto ai soggetti del gruppo 3 (PWVcf 11.60 ± 2.54 m/sec), del gruppo 2 (PWVcf 10.52 ± 2.38 m/sec) e del gruppo 1 (PWVcf 9.70 ± 1.98 m/sec) ($p=0.03$, ANOVA).

In **Tabella III** è mostrata una regressione multipla step-wise nella quale PWVcf è

stata considerata come variabile dipendente e pressione arteriosa media, età, massa grassa totale, massa grassa del tronco e delle gambe, trigliceridi e HDL colesterolo sono state considerate come variabili indipendenti.

PAM, massa grassa del tronco, massa grassa delle gambe ed età sono risultati predittori significativi di PWVcf spiegandone circa il 30% della varianza.

In **Tabella IV** è mostrata una regressione logistica binaria considerando come variabile dipendente il danno subclinico cardiovascolare (PWV>12 m/sec) ed età, pressione arteriosa media, massa grassa del tronco e delle gambe come variabili indipendenti.

PAM, massa grassa del tronco e massa grassa delle gambe sono risultati predittori significativi con un OR rispettivamente di 1.061 ($p < 0.01$, IC 1.01-1.11), 1.25 ($p=0.01$, IC 1.06-1.48) e 0.73 ($p=0.045$, IC 0.53-0.99).

Rigidità arteriosa e sindrome metabolica

Le caratteristiche della popolazione dello studio sono riportate nella **Tabella V** (CASISTICA B). Il 27.5% dei soggetti era iperteso, il 22% aveva un'alterata glicemia a digiuno (glicemia a digiuno maggiore di 100 mg/dl), il 64.4% aveva un'ipercolesterolemia e il 26.4% era obeso. Il 25.6% aveva una SM secondo i criteri del NCEP, il 29.7% secondo i criteri della IDF.

Gli uomini presentavano valori di circonferenza vita più elevati rispetto alle donne ($p=0.03$). Sebbene non ci fossero differenze nei valori di BMI, grasso corporeo totale (FM) e percentuale di grasso corporeo (FM%) erano significativamente più elevati (rispettivamente $p=0.004$ e $p<0.001$) nelle donne rispetto agli uomini.

Le donne presentavano valori di Colesterolo Totale e HDL maggiori degli uomini ($p=0.01$ e 0.05 rispettivamente).

La PWVcf non era statisticamente diversa tra uomini e donne, mentre la PWVcr era significativamente maggiore negli uomini rispetto alle donne ($p=0.05$).

La **Tabella VI** mostra le correlazioni univariate e parziali (dopo aggiustamento rispettivamente per Pressione Arteriosa Media (PAM) e per PAM ed età), tra PWVcf e le principali variabili dello studio.

Associazioni significative si sono riscontrate tra PWVcf, circonferenza vita ($r=0.22$; $p=0.04$) e grasso addominale valutato mediante DEXA ($r=0.28$; $p=0.007$). Dopo aggiustamento per PAM, l'associazione si è mantenuta significativa per BMI, circonferenza vita e grasso addominale ($r=0.22$, $r=0.21$ e $r=0.26$, $p=0.04$, $p=0.05$ e

p=0.02 rispettivamente). Dopo aggiustamento per PAM ed età, l'associazione tra PWVcf e grasso addominale era ancora significativa (r=0.21, p=0.05).

Associazioni significative sono state osservate tra PWVcf e TG (r=0.24; p=0.02), mentre non si sono osservate associazioni significative tra PWVcf e Glicemia, Colesterolo Totale, LDL e HDL.

Come mostrato in **Figura 6**, la PWVcf è risultata significativamente più elevata (p < 0.05) nei soggetti con SM rispetto ai soggetti senza SM, indipendentemente dalla sua definizione (IDF e NCEP). Tale differenza si è mantenuta anche dopo esclusione dei soggetti ipertesi in trattamento ipotensivo. Al contrario nessuna differenza è emersa nei valori di PWVcr tra soggetti con o senza SM (IDF o NCEP).

Il 28.6% dei soggetti presentava valori di PWV maggiori di 12 m/sec. La distribuzione dei soggetti con valori di PWVcf maggiori di 12 m/sec era praticamente la stessa in entrambi i sessi (dati non mostrati in Tabella).

La **tabella VII** mostra la distribuzione percentuale dei soggetti con SM (IDF e NCEP), obesità addominale secondo i differenti cut-off proposti dalla IDF e dal NCEP, ipertensione, ipertrigliceridemia, IFG e bassi valori di HDL colesterolo all'interno dei soggetti con e senza danno vascolare subclinico. Nel gruppo di soggetti con danno vascolare subclinico, definito da valori di PWVcf maggiori di 12 m/sec, il 38.5% presentava SM secondo la definizione del NCEP, il 50% secondo la definizione della IDF (chi-quadrato rispettivamente p=0.06 e p=0.01). Inoltre nello stesso gruppo di soggetti il 38.5% presentava ipertrigliceridemia (p=0.03), il 42.3% presentava bassi valori di HDL colesterolo (p=0.32), il 30.8% presentava intolleranza glucidica (IFG) (p=0.16).

Utilizzando il cut-off di circonferenza vita suggerito dalla IDF è stato possibile riconoscere una più elevata percentuale di soggetti con danno vascolare subclinico rispetto a quando è stato utilizzato il valore suggerito dal NCEP (88.5% vs 50% rispettivamente p =0.01 e 0.35).

Relazione tra OKD e PWV

Le principali caratteristiche della popolazione dello studio sono rappresentate in **Tabella VIII** (CASISTICA C).

Hanno preso parte allo studio 58 soggetti con un range di età tra 62 e 77 anni. Per motivi tecnici, legati a scarsa registrazione del monitoraggio pressorio delle 24 ore o

alla scarsa qualità della rilevazione della PWVcf o PWVcr, 6 soggetti sono stati esclusi dalle analisi finali della tesi.

La popolazione finale dello studio è composta quindi da 52 soggetti (19 uomini e 33 donne) di età media di 69.31 ± 3.83 anni e BMI medio di 26.68 ± 6.60 Kg/m². Il 17.3% dei soggetti era affetto da ipertensione arteriosa e il 27.1% da ipercolesterolemia.

In **Tabella IX** sono mostrati i valori medi della registrazione delle 24 ore e i parametri di rigidità arteriosa calcolati nelle 24 ore (QKD medio e QKD 100/60) e i valori medi di PWVcf e PWVcr.

Il 26.9% dei soggetti presentava valori di PWVcf superiori a 12 m/sec indicativi di danno vascolare subclinico.

La **Tabella X** illustra le principali associazioni tra gli indici di rigidità vascolare e le principali variabili dello studio.

Si è osservata associazione positiva tra PWVcf ed età ($r=0.306$, $p=0.03$), BMI ($r=0.372$, $p=0.01$), circonferenza vita ($r=0.333$, $p=0.02$). Tra le variabili metaboliche è emersa correlazione positiva tra PWVcf e TG ($r=0.306$, $p=0.04$) e correlazione negativa seppur non statisticamente significativa tra PWVcf e HDL colesterolo ($r=-0.211$, NS). PWVcf è risultata correlare positivamente con PAS ($r=0.414$, $p=0.01$) e con la pressione differenziale delle 24h ($r=0.319$, $p=0.03$).

Il QKD medio delle 24h è risultato correlare significativamente solo con PAS ($r=-0.31$, $p=0.02$) e pressione differenziale delle 24h ($r=-0.325$, $p=0.02$). Si è osservata inoltre correlazione negativa, seppur non statisticamente significativa, tra QKD medio delle 24h ed età ($r=-0.238$, $p=0.09$).

Nella terza colonna sono presentate le correlazioni relative al QKD 100/60, relative a soli 21 soggetti. È emersa correlazione significativa tra QKD 100/60 e BMI ($r=-0.481$, $p=0.02$), circonferenza vita ($r=-0.525$, $p=0.01$) e glicemia ($r=-0.51$, $p=0.03$). Inoltre QKD 100/60 è risultato correlare positivamente con la PAS ($r=-0.478$, $p=0.03$), PAD ($r=-0.465$, $p=0.04$) e pressione differenziale delle 24h ($r=-0.533$, $p=0.01$).

In **Figura 7** è mostrata la correlazione tra QKD delle 24h e QKD 100/60 ($r=0.69$, $p<0.01$) mentre in **Figura 8** la correlazione tra PWVcf e QKD 24h ($r=-0.286$, $p=0.05$) e in **Figura 9** tra PWVcf e QKD 100/60 ($r=-0.432$, $p=0.05$).

In **Tabella XI e XII** sono mostrate due regressioni multiple stepwise nelle quali sono state considerate come variabili dipendenti rispettivamente PWVcf e QKD 100-60 e

come variabili indipendenti età, sesso, glicemia, colesterolo totale, HDL colesterolo, trigliceridi, circonferenza della vita e PAM delle 24h.

Circonferenza vita, età e trigliceridemia sono risultati predittori significativi di PWVcf, spiegandone circa il 29% della varianza. La sola circonferenza vita è risultato predittore significativo di QKD 100-60, spiegandone il 36.8% della varianza.

DISCUSSIONE

E' noto che la rigidità vascolare è indice di malattia aterosclerotica e la PWVcf, in particolare, è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente [21-24]. Nella popolazione di questo studio, circa un quarto dei soggetti presenta una PWV>12 m/sec, indicatore di danno vascolare subclinico, secondo quanto stabilito dalle linee guida della Società Europea dell'Ipertensione [28].

Nei soggetti di questa tesi, come ampiamente previsto, è emersa un'associazione positiva tra PWVcf ed età.

Numerosi studi in letteratura hanno analizzato le modifiche età-correlate di diversi indici di rigidità arteriosa [5, 16, 43]. E' noto che l'invecchiamento altera il rapporto collagene/elastina a livello della parete vasale, con conseguente sviluppo di rigidità vascolare [16]. Nella casistica di questa tesi, l'età correla con la PWVcf, ma non con la PWVcr. Il risultato è legato al fatto che gli effetti dell'invecchiamento si esplicano in maggior misura sui grandi vasi a componente elastica, rispetto alle arterie muscolari di seconda e terza generazione: come conseguenza, la trasmissione dell'onda anterograda aumenta, mentre si riduce relativamente l'ampiezza dell'onda riflessa.

I risultati di questa tesi confermano, inoltre, che la pressione arteriosa, soprattutto la pressione arteriosa sistolica (PAS), correla fortemente con la PWVcf. La pressione arteriosa media (PAM) è risultata predittore indipendente di PWVcf; dalla regressione logistica binaria (CASISTICA A) è possibile evincere che 1 mmHg di aumento della PAM comporta un rischio relativo del 6% di sviluppare danno vascolare subclinico.

Numerosi studi pubblicati in letteratura hanno rivelato significative relazioni tra pressione e rigidità arteriosa [44]. Tale associazione è riconducibile al fatto che la pressione differenziale (PP), ottenuta dalla differenza della pressione sistolica (PAS) e diastolica (PAD), risulta direttamente proporzionale alla rigidità arteriosa, essendo la PAM indice indiretto di rigidità vascolare.

Nei soggetti di questa tesi è emerso un ruolo protettivo del grasso periferico, e in particolare della massa grassa degli arti inferiori, sul rischio cardiovascolare subclinico. Dopo aggiustamento per massa grassa totale, è emersa un'associazione

negativa tra PWVcf e massa grassa agli arti inferiori ($r=-0.31$; $p=0.02$) (CASISTICA A). Sia nella regressione multipla stepwise che nella regressione logistica binaria, la massa grassa degli arti inferiori risulta uno dei predittori indipendenti di danno vascolare subclinico. In particolare, per ogni Kg di massa grassa accumulato negli arti inferiori il rischio relativo di sviluppare un danno vascolare subclinico si riduce del 27% (OR 0.73, $p=0.05$).

Solo pochi studi fino ad oggi hanno analizzato le relazioni tra grasso periferico e rigidità arteriosa. Snijder e coll. hanno studiato la relazione tra composizione corporea (massa grassa del tronco, massa magra del tronco, massa grassa appendicolare e massa magra appendicolare) valutata tramite metodica DXA e rigidità arteriosa centrale e periferica. Nello studio di Snijder e coll., per la valutazione della rigidità periferica sono stati utilizzati il coefficiente di distensibilità, calcolato a livello delle arterie carotide, femorale e brachiale, la pressione differenziale, lo spessore intima-media (IMT) carotideo e il modulo elastico di Young, come stima delle proprietà elastiche nella parete dei vasi; la rigidità arteriosa centrale è stata valutata tramite il tempo di transito carotido-femorale (TT) e l'*aortic augmentation index* [45]. In tale studio, condotto in pazienti anziani con età media di 69 anni, gli autori hanno dimostrato un'associazione positiva tra gli indici di rigidità periferica e massa grassa del tronco e un'associazione negativa tra massa grassa delle gambe e indici di rigidità arteriosa periferica.

I dati di questa tesi confermano e ampliano tali risultati in un gruppo di donne di età simile. Nel nostro studio, a differenza di quello di Snijder e coll., è stata utilizzata la PWVcf come indice di rigidità arteriosa, considerato il migliore indice di *compliance* arteriosa che esplora principalmente il territorio dell'aorta e, quindi, meglio si correla con il rischio cardiovascolare.

Un ulteriore studio condotto da Ferriera e coll. ha analizzato le relazioni tra grasso addominale e periferico e PWV [46]. Gli autori hanno osservato che il grasso centrale e periferico, valutati mediante metodica DXA, hanno una relazione opposta (rispettivamente avversa e protettiva) con la PWVcf, in una popolazione di donne e uomini con età media 36.5 anni.

Il ruolo protettivo del grasso periferico sul rischio cardiovascolare e in particolare sulla rigidità arteriosa può essere spiegato da diversi meccanismi. Tra questi i fattori principali sono:

1) la minore sensibilità del grasso periferico agli stimoli lipolitici e la maggior capacità di captare gli FFA dalla circolazione [47];

2) la minor espressione di adipochine pro-infiammatorie. Tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo producono adipochine tra loro diverse. Il tessuto adiposo addominale viscerale, infatti, presenta maggior produzione di adipochine pro-infiammatorie, quali ad esempio la leptina, e minor produzione di adiponectina rispetto a quello sottocutaneo [48].

E' stato osservato che il tessuto adiposo sottocutaneo ha minore espressione genica di angiotensinogeno rispetto al tessuto viscerale, con conseguente ridotta attività del sistema renina-angiotensina [49].

In particolare, solo pochi studi hanno valutato l'associazione tra adipochine e rigidità arteriosa. E' stato dimostrato che elevati livelli di leptina sono associati a ridotta rigidità arteriosa in adolescenti, indipendentemente dalla quantità di massa grassa e da altri markers metabolici e infiammatori [50]. Il meccanismo attraverso il quale la leptina induce danno vascolare sarebbe legato alla presenza di suoi recettori non solo a livello ipotalamico ma anche sulle cellule endoteliali, dove la leptina indurrebbe proliferazione e migrazione di cellule muscolari lisce. E' stato anche segnalato che la leptina incrementa l'espressione della NO sintasi sulle cellule endoteliali, incrementando i livelli di specie reattive dell'ossigeno citotossiche [51].

Snijder e coll. [52], in 456 individui tra 60 e 86 anni, hanno valutato l'associazione tra livelli di adiponectina, composizione corporea valutata mediante DXA e rigidità vascolare periferica (valutata tramite diametro, distensione, *compliance*, IMT, distensibilità, e modulo elastico di Young). Gli autori hanno osservato che il grasso periferico è associato a elevati livelli di adiponectina, a loro volta correlati a ridotta rigidità vascolare periferica.

3) la quasi totale assenza di cellule infiammatorie nel suo contesto [53]. Il tessuto adiposo viscerale addominale si caratterizza per maggiore presenza di cellule infiammatorie, con maggiore espressione di markers infiammatori [54], come TNF alfa e IL-6. Le cellule del tessuto adiposo viscerale sono di dimensioni maggiori e presentano espressione genica di adiponectina minore e di MCP2 maggiore rispetto a quelle di compartimenti sottocutanei [55].

I risultati di questa tesi dimostrano inoltre che in una popolazione di anziani apparentemente in buona salute la SM è fortemente associata a un danno vascolare

subclinico definito da una PWVcf maggiore di 12 m/sec. Obesità addominale e ipertrigliceridemia sono i principali predittori di danno vascolare nella popolazione del nostro studio (CASISTICA B). I valori soglia di circonferenza vita suggeriti dalla IDF sembrano in grado di identificare un numero maggiore di soggetti con danno vascolare subclinico rispetto a quelli suggeriti dalla NCEP.

I dati di questa tesi dimostrano inoltre significativa associazione tra PWVcf e trigliceridemia, ma non tra PWVcf e Colesterolemia totale, LDL ed HDL colesterolo. Tali risultati sembrano confermare e ampliare un recente studio di Aznaouridis e collaboratori [56], nel quale la trigliceridemia è risultata essere associata alla rigidità arteriosa, valutata attraverso l'Augmentation Index in soggetti sani di sesso maschile, ma non nei soggetti di sesso femminile.

In accordo con precedenti studi, anche i dati di questa tesi non hanno evidenziato associazione significativa tra colesterolemia totale e PWVcf. Sia nel lavoro di Aznaouridis e collaboratori sia in un altro studio condotto da Roes e collaboratori [57] gli indici di rigidità arteriosa (AI e PWVcf) non hanno dimostrato correlazione significativa con la colesterolemia totale.

I risultati di questa tesi peraltro non dimostrano associazione tra PWV cf, glicemia ed Hb glicata. Ciò è probabilmente legato alla scelta di non includere nello studio pazienti con diabete mellito, alla luce dei noti effetti sul rischio cardiovascolare di tale patologia [58].

E' noto che l'obesità, e in particolare l'obesità addominale, è fortemente correlata al rischio CV [48]. Diversi meccanismi possono spiegare la correlazione tra grasso viscerale e danno vascolare subclinico. Il tessuto adiposo addominale presentando più elevata attività lipolitica rispetto a quello sottocutaneo si associa ad aumentati livelli circolanti di acidi grassi, di cui è nota la significativa associazione con il danno endoteliale [48]. I soggetti con adiposità viscerale inoltre presentano più elevati livelli di IL-6, Inibitore dell'Attivatore del Plasminogeno, TNF α e leptina di cui è noto l'effetto negativo sull'endotelio [50, 59]._Infine nei soggetti con adiposità viscerale sono stati osservati valori più bassi di adiponectina, adipochina di cui è noto il potere protettivo sull'endotelio [60].

I dati di questa tesi confermano l'associazione positiva tra circonferenza vita e PWVcf, anche dopo aggiustamento per PAM in accordo con quanto osservato nei precedenti studi [44, 61, 62].

La sindrome metabolica e le sue componenti sono fattori di rischio cardiovascolare ampiamente riconosciuti [63, 64]. La prevalenza della sindrome metabolica è pari, secondo i criteri dell'ATP III, a circa il 25% in Italia e supera il 40% negli Stati Uniti. Essa aumenta con l'età superando il 50% sopra i 65 anni e l'80% nei pazienti diabetici [65]. La prevalenza di SM nella popolazione del nostro studio era del 25.6% seguendo i criteri NCEP e del 29.7% seguendo i criteri IDF, più bassa di quanto ci si aspetterebbe in questa fascia di età sulla base di precedenti pubblicazioni [45], probabilmente in relazione ai criteri di esclusione da noi utilizzati ed in particolare all'esclusione dei pazienti diabetici dalla popolazione del nostro studio.

I nostri dati dimostrano associazione significativa tra sindrome metabolica, indipendentemente dalla definizione utilizzata (NCEP o IDF), e danno subclinico cardiovascolare.

Precedenti studi hanno investigato la relazione tra SM e rigidità arteriosa [44, 61, 62]. Il riscontro nei soggetti di questa tesi di significativa associazione tra SM e PWVcf è in accordo con i risultati di Scuteri e collaboratori che hanno dimostrato aumentata rigidità arteriosa, valutata con l'Indice di Rigidità, in soggetti con SM in tutti i gruppi di età [61] e con quelli di Schillaci e collaboratori che hanno dimostrato un'aumentata PWVcf nei soggetti ipertesi con SM [44]. In disaccordo con Henry e collaboratori [66] non abbiamo osservato associazione tra SM e PWVcr; la mancanza di associazione tra SM e PWVcr peraltro sembra suggerire che solo le grandi arterie elastiche e non quelle piccole muscolari siano interessate dall'invecchiamento, dalla SM e dalle sue singole componenti [44, 58, 61, 62]. Solo un precedente studio ha confrontato la predittività delle due definizioni di SM, proposte da IDF e NCEP, nei confronti della rigidità arteriosa [62]. Sipila e collaboratori hanno dimostrato che indipendentemente dalla definizione (IDF o NCEP), la PWVcf era più elevata nei soggetti con SM rispetto a quelli senza [62]. In realtà i nostri dati pur confermando in linea di massima tale osservazione hanno anche evidenziato che la definizione IDF è in grado di identificare un maggior numero di pazienti con danno CV subclinico rispetto alla definizione del NCEP.

La più stretta associazione tra rigidità arteriosa e sindrome metabolica secondo la classificazione della IDF enfatizza l'importanza dell'obesità addominale nel predire l'aterosclerosi subclinica rivelando che anche nel soggetto anziano il grasso viscerale in eccesso espone non solo a complicanze metaboliche, ma anche vascolari. E' interessante notare che utilizzando il cut-off di circonferenza vita suggerito dalla IDF

era possibile identificare l'88.5% dei soggetti con danno vascolare subclinico mentre solo il 50% utilizzando il cut-off del NCEP. Il cut-off di circonferenza vita proposto dalla IDF sembra aver quindi maggiore sensibilità nell'identificare soggetti con danno vascolare subclinico.

I dati di questa tesi infine confrontano l'utilizzo di due metodiche di valutazione della rigidità arteriosa, quali la pulse wave velocity carotido-femorale (PWVcf) e il QKD ottenuto da monitoraggio pressorio delle 24h, in un gruppo di anziani in buone condizioni di salute (CASISTICA C).

Nella nostra popolazione di studio è emerso che la PWVcf si associa significativamente con età, trigliceridemia, BMI e circonferenza vita. I nostri dati confermano la miglior relazione del QKD 100-60 rispetto al QKD medio delle 24h con i fattori di rischio CV. In particolare la circonferenza vita è risultata l'unico predittore significativo del QKD 100-60 spiegandone il 36.8% della varianza.

La relazione tra PWVcf con il QKD medio delle 24h e con il QKD 100-60 è risultata significativa seppur debole, probabilmente per il fatto che esplorano diversi distretti dell'albero arterioso e quindi è possibile ipotizzare la necessità di integrare le due metodiche nella completa valutazione del rischio cardiovascolare preclinico del soggetto anziano. Il QKD 100-60 si conferma comunque un indice più affidabile del QKD medio delle 24h anche nella nostra popolazione di studio.

La velocità dell'onda di polso (PWV) è indice ampiamente studiato e facilmente riproducibile della compliance arteriosa che si esprime come la velocità assunta dall'onda nel percorrere la distanza tra due punti dell'albero arterioso. E' stata dimostrata da molti studi la relazione tra PWVcf e morbilità e mortalità cardiovascolare [21-26]. La PWVcf ad oggi è considerato il gold standard per la misurazione della rigidità arteriosa. A tal proposito nel 2007 la Società Europea per l'Ipertensione e la Società Europea di Cardiologia hanno stabilito un valore soglia di PWVcf di 12 m/sec per identificare un danno d'organo subclinico [28].

Tale metodica ha numerosi vantaggi: è calcolata come rapporto tra lo spazio e l'intervallo di tempo utilizzando come unità di misura m/sec ed è inversamente proporzionale alla compliance del vaso preso in esame. Maggiore è la rigidità arteriosa, maggiore risulterà la Pulse Wave Velocity nel distretto esaminato. Un altro vantaggio di tale metodica è la possibilità di esplorare diversi tratti dell'albero

arterioso (per esempio il tratto carotido-radiale o carotido-femorale) e quindi analizzare sia le grandi arterie di tipo elastico che le piccole arterie di tipo muscolare. La PWVcf tuttavia è influenzata dalla frequenza cardiaca e dalla pressione arteriosa e pertanto potrebbe risentire di variazioni di queste due variabili durante la sua registrazione e risultare meno attendibile soprattutto in alcune categorie di soggetti quali pazienti con ipertensione da camice bianco o pazienti anziani.

L'intervallo QKD si ottiene tramite monitoraggio pressorio delle 24h. E' definito come il tempo che intercorre tra l'onda Q di depolarizzazione all'elettrocardiogramma e l'ultimo tono di Korotkoff dell'arteria brachiale avvertito durante lo sgonfiamento del bracciale e, come la PWVcf si è dimostrato un fattore di rischio indipendente sulla mortalità e morbilità cardiovascolare [34-37, 39].

E' stato precedentemente dimostrato che il QKD correla strettamente con il tempo di pre-eiezione [32-35, 43]. Per tale motivo la misurazione del QKD medio delle 24h risulta influenzata dalla frequenza cardiaca e dalla pressione arteriosa sistolica sviluppata nel momento del calcolo dell'intervallo di tempo. Per tale ragione Gosse e coll. hanno proposto una correzione del QKD. Gli autori in uno studio condotto su 203 pazienti ipertesi, hanno definito il QKD100-60 come nuovo indice più rappresentativo nell'analisi della compliance arteriosa e meglio correlato con la morbilità cardiovascolare. Tale indice viene calcolato attraverso un software che è in grado di fornire il valore teorico del QKD per una pressione sistolica di 100 mmHg e una frequenza cardiaca di 60 battiti/min per ogni singola misurazione. Ciò consente di eliminare l'influenza del tempo di pre-eiezione sul valore dell'intervallo di tempo. I dati di questa tesi confermano anche in una popolazione di soggetti anziani sani che il QKD 100-60 correla meglio con il rischio cardiovascolare.

E' stata osservata significativa associazione di segno negativo tra il QKD 100-60, BMI ($r=-0.481$, $p=0.02$), circonferenza vita ($r=-0.525$, $p=0.01$), Glicemia ($r=-0.513$, $p=0.03$), PAS ($r=-0.478$, $p=0.033$) e PAD ($r=-0.478$, $p=0.039$). D'altro lato invece il QKD medio delle 24h è risultato correlare significativamente solo con la PAS ($r=-0.307$, $p=0.020$) CASISTICA C.

Sorprendentemente non è emersa correlazione significativa tra QKD ed età, nota invece da precedenti studi [32-37, 39]. Tale risultato è probabilmente legato al piccolo campione di studio.

I risultati di questa tesi confermano, come già precedentemente dimostrato, relazione negativa tra PWVcf e QKD, con una relazione più significativa con il QKD 100-60

che con il QKD delle 24h. La relazione inversa tra questi due indici è legata al fatto che la velocità dell'onda di polso correla direttamente e l'intervallo QKD inversamente con la rigidità arteriosa.

In particolare il 26.9% della popolazione è risultato avere una PWVcf superiore a 12 m/sec indicativa di danno cardiovascolare subclinico, mentre il 25% presenta un QKD medio alle 24h superiore a 200 ms, anche se tale cut-off è arbitrario ma non è stato stabilito dalle linee guida come danno d'organo. Ulteriori studi sembrano quindi necessari per stabilire un cut-off di danno subclinico vascolare anche per il QKD e per poter meglio confrontare le due metodiche in termini di predizione del rischio preclinico cardiovascolare.

E' evidente dai risultati di questa tesi che nonostante la significatività statistica le due metodiche non sono tra loro sovrapponibili. Questo è dovuto probabilmente al fatto che la PWVcf e il QKD sono indici di rigidità vascolare che esplorano territori diversi. Il QKD infatti esplora un territorio arterioso che comprende l'aorta ascendente, l'arco dell'aorta, l'arteria succlavia e l'arteria brachiale, poiché per convenzione il bracciale del monitoraggio pressorio viene collocato a livello dell'arto superiore sinistro. La PWVcf invece esplora il territorio che va dall'arteria carotide alla femorale, cioè gran parte del territorio dell'aorta e nessun vaso muscolare.

Dalla regressione logistica step-wise effettuata su tale casistica (CASISTICA C) sono risultati predittori significativi di PWVcf età e trigliceridemia, mentre la circonferenza vita è risultata l'unico predittore significativo di QKD 100-60. Tali risultati sembrano confermare l'associazione tra adiposità centrale, ipertrigliceridemia e PWVcf [44]. Dai dati di questa tesi appare inoltre centrale il ruolo della adiposità centrale nel determinare il QKD 100-60 anche nel soggetto anziano.

Limitazioni

E' importante segnalare alcune limitazioni dello studio. Il campione di soggetti del nostro studio è di modeste dimensioni e limitato a soggetti anziani apparentemente sane e quindi non può considerarsi rappresentativo di una popolazione normale della stessa età. Alcuni dei nostri pazienti assumevano farmaci antipertensivi ed è noto che la terapia antipertensiva con ACE inibitori e beta bloccanti può influenzare la PWVcf [67].

Non sono stati dosati marcatori di infiammazione come PCR, citochine proinfiammatorie o adipochine : la loro valutazione avrebbe potuto fornire maggiori informazioni sui possibili meccanismi con cui la distribuzione del grasso corporeo influisce sul danno vascolare subclinico.

Non abbiamo misurato il grasso viscerale ma piuttosto suoi surrogati come il grasso addominale, valutato tramite DEXA, e la circonferenza vita.

In questo studio è stata utilizzata la DEXA per valutare la distribuzione corporea pur sapendo che la metodica non distingue tra grasso viscerale e sottocutaneo addominale. Per questa ulteriore determinazione sarebbe utile l'utilizzo di TC o MRI ma queste metodiche sono più costose e meno agevoli rispetto alla DEXA.

Potrebbe essere contestato inoltre il fatto che il cut-off di 12 m/sec quale indice di danno subclinico vascolare nell'anziano dovrebbe essere modificato. Alecu e collaboratori [68] recentemente hanno suggerito che un valore soglia di 13 m/s per il dispositivo PulsePen potrebbe essere usato anche nei soggetti anziani non ipertesi definendo questo valore quale valore di riferimento per la popolazione anziana. Va peraltro segnalato che anche quando nel nostro studio abbiamo usato un cut-off di 13 m/sec anziché 12 m/sec come indice di danno vascolare, i risultati sostanzialmente non cambiavano.

Un'ultima limitazione del nostro studio è correlata alla presenza nel campione di un maggior numero di donne rispetto agli uomini. Alla luce della nota maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari nei maschi, è possibile che la associazione tra le variabili di rigidità vascolare e le altre variabili dello studio potesse essere modificata con una popolazione maschile maggiormente rappresentata.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

In conclusione questo studio, condotto su una popolazione di anziani sani, dimostra che:

- 1) Esiste associazione negativa tra grasso periferico a livello degli arti inferiori e rigidità arteriosa, dimostrando in un sottogruppo di donne anziane in buone condizioni di salute un possibile ruolo protettivo del grasso gluteo-femorale sul rischio cardiovascolare subclinico. Tale relazione si mantiene anche dopo aggiustamento per PAM, età e grasso viscerale che sono gli altri predittori di rigidità arteriosa nella popolazione del nostro studio.
- 2) In un sottogruppo di soggetti di entrambi i sessi esiste associazione tra danno vascolare subclinico e SM, indipendentemente dalla sua definizione (IDF o NCEP). Obesità addominale e ipertrigliceridemia sono stati i principali predittori del danno vascolare nella popolazione del nostro studio.
- 3) I criteri IDF per la SM e il valore soglia di circonferenza vita suggerito dalla IDF rispetto al valore suggerito dai criteri NCEP sono risultati più sensibili nel prevedere il danno vascolare subclinico nei soggetti anziani della nostra popolazione di studio.
- 4) La distribuzione del tessuto adiposo, in particolare l'obesità addominale è fortemente correlata al rischio cardiovascolare anche nei soggetti anziani apparentemente sani e pertanto valori più restrittivi di circonferenza vita, quali quelli suggeriti dalla IDF, dovrebbero essere quelli da considerare nella valutazione del rischio CV.

5) Nell'anziano sia la PWVcf che il QKD 100-60 sono indici di rigidità vascolari attendibili che correlano con il rischio CV. Il QKD 100-60 si conferma indice di rigidità delle 24h ore migliore del QKD medio delle 24h anche in una popolazione di soggetti anziani in buone condizioni di salute. Infine è possibile ipotizzare che l'utilizzo del QKD 100-60 e della PWVcf non siano alternativi l'uno all'altro, ma possano contribuire insieme a meglio identificare i soggetti a più elevato rischio cardiovascolare preclinico soprattutto in età avanzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerstenblith G, Lakatta EG. Aging and cardiovascular system. In: Willerson JT, Cohn JN eds. *Cardiovascular Medicine*. New York, NY: Churchill Livingstone, Inc., 1995: 1539-49
2. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999; 33: 1392-98.
3. Mc Veigh GE, Hamilton PK, Morgan DR. Evaluation of mechanical arterial properties: clinical and therapeutics aspects. *Clin Sci* 2002; 102: 51-67.
4. Gozna ER, Marble AE, Shaw A, Holland Jg. Age-related changes in the mechanics of the aorta and pulmonary artery of man. *J Appl Physiol* 1974; 36: 407-11.
5. Bulpitt CJ, Cameron JD, Rajkumar C et al. The effect of age on vascular compliance in man: wich are the appropriate measures? *J Hum Hypertens* 1999; 13: 753-58.
6. Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammas R, Kubo SH. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to *in vivo* human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* 1996; 94: 3263-70.
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
8. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393-405.
9. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survery (NHANES)III. *Hypertension* 2001; 37: 869-74.
10. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-26.
11. Kung CF, Luscher TF. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension* 1995; 25: 194-200.
12. Al-Shaer MH, Choueiri NE, Correia ML, Sinkey CA, Barenz TA, Haynes WG. Effects of aging and atherosclerosis on endothelial and vascular smooth-muscle function in humans. *Int J Cardiol* 2005.

13. McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, Hanratty CG, Silke B. Nitric oxide modulation of blood-vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin Sci* 2001; 100: 387-93.
14. Franklin SS. Pulse pressure as a risk factor. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 645-52.
15. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure – a review of mechanism and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 975-84.
16. Fantin F, Rajkumar C, Bulpitt CJ. The assessment of the aging artery. Reviews in *Clinical Gerontology* 2005; 15: 71-82.
17. Moens AI. Die puulskurve. *Lieden* 1878.
18. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922; 1: 891-892.
19. Mc Veigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999; 33: 1392-98.
20. Grey E, Bratteli CW, Glasser SP et al. Reduced small-artery but not large-artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2003; 16: 265-269.
21. Measume S, Benetos A, Hemi OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046-2050.
22. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of Capacitive and Conduit Arteries: Prognostic Significance for End-Stage Renal Disease Patients. *Hypertension* 2005; 45: 592-96.
23. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Bodreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newmann A. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-90.
24. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic Stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patient. *Hypertension* 2001; 37:1236-41.

25. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-06.
26. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
27. DeLoach S, Townsend R. Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 184-192.
28. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 1751-62.
29. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 3: 1103-09.
30. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension* 1995; 26: 514-19.
31. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age Ageing*. 2007 ; 36:43-8.
32. Gosse P, Bemurat L, Mas D, Lemetayer P, Clementy J. Ambulatory measurement of the QKD interval normalized to heart rate systolic blood pressure to assess arterial distensibility - value of QKD100-60. *Blood Press Monit* 2001; 6:85-89.
33. Gosse P, Jullien V, Lemetayer P, Jarnier P, Clementy J. Ambulatory Measurement of the Timing of Korotoff Sounds in a Group of Normal Subjects. *AJH* 1999; 12: 231-35
34. Gosse P, Gasparoux P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clementy J. Prognostic Value of Ambulatory Measurement of the Timing of Korotkoff Sounds in Elderly Hypertensives. *AJH* 1997; 10: 552-57.
35. Gosse P, Pichot V, Guilhot M, Dauphinot V, Da Costa A, Berthelemy JC, Roche F. Relationship of cardiac involvement with arterial stiffness in a general population of 65-year-olds in the PROOF study. *J Hypertens* 2010; 28: 389-94
36. Gosse P, Jullien V, Jarnier P, Lemetayer P, Clementy J. Reduction in Arterial Distensibility in Hypertensive Patients as Evaluated by Ambulatory Measurement of

- the QKD Interval Is Correlated With Concentric Remodelling of the Left Ventricle. *Am J Hypertension* 1999; 12: 1252-55.
37. Gosse P, Papaioanou G, Coulon P, Reuter S, Lemetayer P, Safar M. Can Ambulatory Blood-Pressure Monitoring Provide Reliable Indices of Arterial Stiffness? *Am J Hypertension*. 2007; 20:831-838.
 38. Dolan E, Thijs, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, O'Brien E, Steassen JA, Stanton AV. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2006; 47: 365-70.
 39. Gosse P, Lasserre R, Minifiè C, Lemetayer P, Clementy J. Arterial Stiffness Evaluated by Measurement of QKD Interval Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events. *AJH* 2005; 18:470-476
 40. Visser M, Fuerst T, Lang T, Salamone L, Harris TB: Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring fat-free mass and leg muscle mass. Health, Aging, and Body Composition Study—Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Body Composition Working Group. *J Appl Physiol*. 1999; 87: 1513-20.
 41. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-52.
 42. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005.
 43. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D: Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women. The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43: 1239-1245.
 44. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1078-1082.
 45. Snijder MB, Henry RMA, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Ferreira I, Bouter LM, Yudkin JS, Westerhof N, Stehouwer CDA. Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: The Hoorn Study. *Journal of Hypertension* 2004; 22: 2339-2347.

46. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JWR, van Mechelen W, Kemper HCG, Seidell JC, Stehouwer CDA. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) association with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 2632-2639.
47. Van Pelt RE, Jankowsky CM, Gozansky, Schwartz RS, Kohrt WM. Lower body adiposity and metabolic protection in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4573-4578.
48. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis. Exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 996-1003.
49. Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F, Thatcher SE. Local adipose tissue rennin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 93-98.
50. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, Lucas A, Deanfield. Influence of Leptin on Arterial Distensibility: A Novel Link Between Obesity and Cardiovascular Disease?. *Circulation* 2002; 106;1919-1924.
51. Korda M, Kubant R, Patton S, Malinsky T. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. *Am j Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: 1514-1521.
52. Snijder MB, Flyvbjerg A, Stehouwer CD, Frysty J, Henry RMA, Seidell JC, Heine RJ, Dekker JM. Relationship of adiposity with arterial stiffness as mediated by adiponectin in older men and women: the Hoorn Study. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 387-395.
53. Beasley LE, Koster A, Newman AB, Javaid MK, Ferrucci L, Kritchevsky SB, Kuller LH, Pahor M, Shaap LA, Visser M, Rubin SM, Goodpasture B, Harris TB. Inflammation and race and gender differences in computerized tomography-measured adipose depots. *Obesity* 2009; 17: 1062-1069.
54. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG, Hauner H. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* 1996; 28: 690-693.
55. Bambace C, Telesca M, Zoico E, Sepe A, Oliosio D, Rossi A, Corzato F, Di Francesco V, Mazzucco A, Santini F, Zamboni M. Adiponectin gene expression and adipocyte diameter: a comparison between epicardial and subcutaneous adipose tissue in men. *Cardiovascular Pathology* 2010; in press.

56. Aznaouridis K, Vlachopoulos C, Dima I, Ioakeimidis N, Stefanadis C: Triglyceride level is associated with wave reflections and arterial stiffness in apparently healthy middle-aged men. *Heart* 2007; 93: 613–614.
57. Roes SD, Dehnavi RA, Westenberg JM, Lamb HJ, Mertens BJ, Tamsma JT, De Roos A: Assessment of aortic pulse wave velocity and cardiac diastolic function in subjects with and without the metabolic syndrome. HDL cholesterol is independently associated with cardiovascular function. *Diabetes Care* 2008; 31: 1442–1444 .
58. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C: The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2133-8.
59. Kofler S, Nickel T, Weis M: Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 108: 205-13.
60. Mahmud A, Feely J: Adiponectin and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 1543-8.
61. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, Lakatta EG: Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1388-95.
62. Sipilä K, Koivisto T, Moilanen L, Nieminen T, Reunanen A, Jula A, Salomaa V, Kaaja R, Kööbi T, Kukkonen-Harjula K, Majahalme S, Kähönen M: Metabolic syndrome and arterial stiffness: the Health 2000 Survey. *Metabolism*. 2007; 56(3): 320-6.
63. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1066-1076.
64. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK: Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2001; 18: 374-380.
65. Maggi S, Noale M, Zambon A, Limongi F, Romanato G, Crepaldi G: ILSA Working Group. Validity of the ATP III diagnostic criteria for the metabolic syndrome in an elderly Italian Caucasian population: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 877-82.
66. Henry RM, Ferreira I, Dekker JM, Nijpels G, Scheffer PG, Stehouwer CD: The metabolic syndrome in elderly individual is associated with greater muscular, but not elastic arterial stiffness, independent of low-grade inflammation,

endothelialdysfunction or insulin resistance- The Hoorn Study. *J Hum Hypertens.* 2009; 23:718-27.

67. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implication. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001; 1:387-97.
68. Alecu C, Labat C, Kearney-Schwartz A, Fay R, Salvi P, Joly L et al.: Reference values of aortic pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens.* 2008; 26: 2207-12.

Tabella I. Caratteristiche della popolazione dello studio

N=96	Media \pm Deviazione std	Range
Età (anni)	68.65 \pm 4.98	60-80
Peso (kg)	66.89 \pm 11.34	37.10-103.20
BMI (kg/m ²)	27.07 \pm 4.61	18.83-41.19
Circonferenza vita (cm)	84.78 \pm 10.46	68-111
FFM (kg)	39.64 \pm 50.84	22.52-59.15
FM totale (kg)	24.21 \pm 68.43	11.36-39.53
FM tronco (kg)	11.63 \pm 4.46	4.66-30.89
FM gambe (kg)	8.55 \pm 2.56	3.69-15.63
Glicemia (mg/dl)	90.48 \pm 11.37	63-124
Colesterolo totale (mg/dl)	223.58 \pm 35.80	147-314
Colesterolo HDL (mg/dl)	61.05 \pm 16.86	32-135
Colesterolo LDL (mg/dl)	140.74 \pm 32.15	70-221
Trigliceridi (mg/dl)	108.29 \pm 52.62	31-322
Hb glicata (%)	5.77 \pm 0.32	5.00-6.90
PAS (mmHg)	143.62 \pm 20.62	95-199
PAM (mmHg)	102.98 \pm 11.87	74.33-136.33
PAD (mmHg)	82.28 \pm 9.16	62-115
PWV C-F (m/sec)	11.00 \pm 2.71	6.22-22.56
PWV C-R (m/sec)	8.26 \pm 1.20	4.69-10.96

FFM= massa magra FM= massa grassa PAS = pressione arteriosa sistolica PAD = pressione arteriosa diastolica PWV C-F = *pulse wave velocity carotid-femoral* (velocità dell'onda di polso carotido-femorale) PWV C-R = *pulse wave velocity carotid-radial* (velocità dell'onda di polso carotido-radiale)

Tabella II. Matrice di Correlazione tra le principali variabili dello studio

N= 96	Età	Peso	BMI	Circonf. vita	FFM	FM tot	FM tronco	FM gambe	Glicemia	Col. Tot	HDL col.	LDL col.	Log-TG	Hb glicata	PAS	PAD	PWV C-F	PWV C-R
	(anni)	(kg)	(kg/m ²)	(cm)	(kg)	(kg)	(kg)	(kg)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(%)	(mmHg)	(mmHg)	(m/sec)	(m/sec)
Età (anni)	1.00																	
Peso (kg)	0.16	1.00																
BMI	0.19	0.89**	1.00															
Circonf. vita (cm)	0.26*	0.84**	0.90**	1.00														
FFM (kg)	-0.03	0.91**	0.71**	0.73**	1.00													
FM tot (kg)	0.16	0.95**	0.92**	0.86**	0.73**	1.00												
FM tronco (kg)	0.24*	0.89**	0.91**	0.90**	0.71**	0.96**	1.00											
FM gambe (kg)	0.20	0.76**	0.73**	0.50**	0.59**	0.85**	0.61**	1.00										
Glicemia (mg/dl)	0.08	0.34**	0.34**	0.37**	0.35**	0.31**	0.32**	0.18	1.00									
Col. tot (mg/dl)	0.12	-0.13	-0.18	-0.00	-0.31**	-0.23*	-0.06	-0.10	0.04	1.00								
HDL-col. (mg/dl)	0.03	-0.40**	-0.41**	-0.36**	-0.40**	-0.39**	-0.41**	-0.23*	-0.12	0.29**	1.00							
LDL-col. (mg/dl)	0.12	-0.03	-0.08	0.07	-0.22*	-0.13	0.02	-0.00	0.01	0.91**	-0.04	1.00						
Log-TG (mg/dl)	0.00	0.28**	0.30**	0.35**	0.27**	0.27**	0.37**	0.03	0.31**	0.16	-0.49**	0.11	1.00					
Hb glicata %	0.10	0.44**	0.40**	0.43**	0.44**	0.40**	0.40**	0.30**	0.53**	0.26**	0.26**	-0.24*	0.24*	1.00				
PAS (mmHg)	0.19	0.19	0.09	0.12	0.07	0.07	0.20	0.03	0.24*	0.04	-0.17	-0.00	0.34**	0.02	1.00			
PAD (mmHg)	0.01	0.06	0.07	0.04	0.10	0.02	0.03	0.01	0.14	0.00	-0.12	-0.02	0.25*	0.14	0.66**	1.00		
PWV C-F (m/sec)	0.28**	0.22*	0.28**	0.27**	0.19	0.25*	0.33**	0.02	0.02	0.01	-0.21*	0.04	0.24*	0.05	0.39**	0.23*	1.00	
PWV C-R (m/sec)	-0.12	0.08	0.06	0.15	0.05	0.03	0.08	0.05	0.04	0.03	-0.16	0.10	0.06	-0.13	0.10	0.13	0.35**	1.00

**=p<0.01; *=p<0.05

BMI= *body mass index*; FFM= massa magra; FM tot= massa grassa totale; FM tronco= massa grassa tronco; FM gambe= massa grassa gambe; col. Tot= colesterolo totale; HDL-col= colesterolo HDL; LDL col= colesterolo LDL; log-TG= trigliceridi; Hb glicata= emoglobina glicata; PAS= pressione arteriosa sistolica; PAD= pressione arteriosa diastolica; PWV C-F= *pulse wave velocity carotid femoral* (velocità dell'onda di polso carotido-femorale); PWV C-R= *pulse wave velocity carotid radial* (velocità dell'onda di polso carotido-radiale)

Tabella III. Regressione multipla step-wise considerando PWV cf come variabile dipendente e PAM, età, FM tronco, FM gambe, trigliceridi e HDL-colesterolo come variabili indipendenti (donne, n=96).

VARIABILI INDIPENDENTI	Coefficiente $\beta \pm$ SE	p	R ²
Età (anni)	0.212 \pm 0.049	<0.022	
FM tronco (kg)	0.452 \pm 0.001	<0.001	
FM gambe (kg)	-0.296 \pm 0.001	<0.014	
PAM (mmHg)	0.284 \pm 0.021	<0.002	0.291

FM= massa grassa

PAM= pressione arteriosa media

Tabella IV. Regressione logistica binaria considerando il danno subclinico cardiovascolare (PWV>12 m/sec) come variabile dipendente ed età, PAM, FM tronco e FM gambe come variabili indipendenti (donne, n=96).

	Coefficiente β	ES	OR	IC	p
Età (anni)	0.06	0.05	1.06	0.95-1.17	0.29
FM tronco (kg)	0.22	0.09	1.25	1.06-1.48	0.01
FM gambe (kg)	-0.32	0.16	0.73	0.53-0.99	0.05
PAM (mmHg)	0.06	0.02	1.06	1.01-1.11	0.01

FM= massa grassa

PAM= pressione arteriosa media

Tabella V. Caratteristiche della popolazione dello studio.

	Totale (n=91)	Range	Uomini (n=16)	Donne (n=75)	P value (uomini vs donne)
Età (anni)	68.53 ± 5.13	60-80	69.75 ± 4.84	68.27 ± 5.18	0.30
Peso (kg)	70.75 ± 16.63	46-116	77.57 ± 11.75	69.30 ± 12.40	0.02
Altezza (m)	1.6 ± 0.08	1.42-1.80	1.71 ± 0.07	1.58 ± 0.06	<0.001
BMI* (kg/m ²)	27.65 ± 4.35	19.38-41.19	26.48 ± 2.64	27.90 ± 4.61	0.24
Circonferenza vita (cm)	88.66 ± 11.24	68.1-123.0	94.43 ± 8.84	87.49 ± 11.36	0.03
FM** (kg)	24.52 ± 7.7	9.5-54.82	19.52 ± 5.68	25.60 ± 7.68	0.004
FM %** (%)	34.80 ± 6.88	15-47	25.16 ± 4.64	36.89 ± 5.33	<0.001
FFM** (kg)	43.06 ± 7.47	30.80-66.15	54.07 ± 6.31	40.68 ± 5.24	<0.001
FM** Tronculare (kg)	12.17 ± 4.42	4.00-30.89	10.88 ± 3.73	12.45 ± 4.53	0.20
FFM** Appendicolare (kg)	18.39 ± 4.71	7.79-38.34	23.84 ± 2.78	17.21 ± 4.18	<0.001
Colesterolo totale (mg/dl)	211.31 ± 37.75	97-313	193.60 ± 34.53	214.85 ± 37.58	0.05
Colesterolo HDL (mg/dl)	54.59 ± 14.15	32-98	46.40 ± 12.44	56.23 ± 13.97	0.01
Colesterolo LDL (mg/dl)	133.80 ± 32.56	43-221	122.73 ± 26.21	136.01 ± 33.40	0.15
TG (mg/dl)	113.87 ± 53.64	36-322	121.07 ± 55.11	112.43 ± 53.60	0.57
Glicemia (mg/dl)	92.14 ± 12.31	63-124	95.80 ± 7.49	91.41 ± 12.97	0.21
HbA1 (%)	5.76 ± 0.44	4.9-7.4	5.47 ± 0.31	5.82 ± 0.44	0.004
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.17	0.5-1.2	1.02 ± 0.14	0.75 ± 0.13	<0.001
PAS (mmHg)	144.06 ± 20.30	95-199	145.69 ± 19.71	143.66 ± 20.57	0.73
PAD (mmHg)	82.58 ± 9.42	64-115	82.56 ± 9.00	82.58 ± 9.58	0.99
PP (mmHg)	61.48 ± 10.08	29-109	63.12 ± 14.92	61.08 ± 16.44	0.65
PWV cr (m/sec)	8.49 ± 1.20	6.04-11.16	9.01 ± 1.36	8.36 ± 1.12	0.05
PWV cf (m/sec)	11.33 ± 2.69	6.73-22.56	11.59 ± 2.88	11.28 ± 2.66	0.68

* il 26.4% aveva un BMI compreso tra 18 e 25 kg/m²; il 45.1% aveva un BMI compreso tra 25 e 30 Kg/m²; il 28.6% aveva un BMI maggiore di 30 Kg/m²

** valutata attraverso l'Assorbimetria a raggi-X a doppia energia (Dual energy X-ray Absorptiometry - DXA)

BMI = Indice di Massa Corporea; FM = Massa grassa; FFM = Massa Magra; TG = Trigliceridi

PAS = Pressione Arteriosa Sistolica; PAD = Pressione Arteriosa Diastolica; PP = Polso Pressorio; PWV cr = pulse wave velocity carotid-radial (velocità dell'onda di polso carotido-radiale); PWV cf = pulse wave velocity carotid-femoral (velocità dell'onda di polso carotido-femorale).

Tabella VI. Correlazioni univariate e parziali (aggiustate per PAM e PAM,età) tra PWV carotido- femorale ed età, variabili antropometriche, variabili di composizione corporea, variabili mataboliche e pressorie nello campione di studio (n=91).

	r	P value	r Parziale (aggiustato per PAM)	P	r Parziale (aggiustato per PAM ed età)	P
Età (anni)	0.42	<0.001	0.34	0.002	-	-
<i>Variabili Antropometriche</i>						
Altezza (m)	-0.08	0.48	- 0.12	0.28	- 0.67	0.54
Peso (kg)	0.16	0.12	0.12	0.25	0.09	0.41
BMI (kg/m ²)	0.24	0.02	0.22	0.04	0.15	0.18
Circonferenza vita (cm)	0.22	0.04	0.21	0.05	0.13	0.22
<i>Variabili di Composizione Corporea *</i>						
FM (kg)	0.19	0.07	0.17	0.12	0.11	0.29
FM % (%)	0.18	0.09	0.16	0.14	0.10	0.34
FM Troncolare (kg)	0.28	0.007	0.26	0.01	0.21	0.05
FFM (kg)	0.05	0.09	0.03	0.80	0.02	0.84
<i>Variabili Metaboliche</i>						
Glicemia (mg/dl)	0.05	0.64	0.01	0.90	- 0.02	0.84
Colesterolo totale (mg/dl)	0.08	0.47	0.03	0.77	0.01	0.97
Colesterolo HDL (mg/dl)	-0.11	0.30	- 0.09	0.39	-0.1	0.38
Colesterolo LDL (mg/dl)	0.06	0.58	0.03	0.76	-0.004	0.97
logTG (mg/dL)	0.24	0.02	0.13	0.32	0.17	0.18
HbA1 (%)	0.08	0.47	0.08	0.49	0.02	0.84
<i>Variabili Pressorie</i>						
PAS (mmHg)	0.41	<0.001	-	-	-	-
PAD (mmHg)	0.28	0.007	-	-	-	-
PP (mmHg)	0.36	0.001	-	-	-	-

* valutata attraverso Dual energy X-ray Absorptiometry - DXA

BMI= Indice di Massa Corporea; FM = Massa Grassa; FFM = Massa Magra; TG = Trigliceridi

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica; PAD = Pressione Arteriosa Diastolica; PP = Polso Pressorio; PAM = Pressione Arteriosa Media

Tabella VII. Prevalenza della Sindrome Metabolica e delle sue singole componenti secondo Danno Vascolare Subclinico (identificato da una PWV carotido-femorale > 12 m/sec)

	PWV < 12 m/sec n=65	PWV > 12 m/sec n=26	P value (Test Chi Quadrato)
Sindrome Metabolica NCEP	13 (20%)	10 (38.5%)	0.06
Sindrome Metabolica IDF	14 (21.5%)	13 (50%)	0.01
Ipertrigliceridemia	11 (16.9%)	10 (38.5%)	0.03
Colesterolo HDL basso	22 (34.4%)	11 (42.3%)	0.32
Intolleranza glucidica	12 (18.5%)	8 (30.8%)	0.16
Obesità Addominale* (NCEP)	28 (43.1%)	13 (50%)	0.35
Obesità Addominale** (IDF)	40 (61.5%)	23 (88.5%)	0.01
Ipertensione	16 (24.6%)	9 (34.6 %)	0.24
Età***	24 (36.9%)	18 (69.2%)	0.01

* circonferenza vita maggiore di 102 cm per gli uomini e 88 cm per le donne

** circonferenza vita maggiore di 94 cm per gli uomini e 80 cm per le donne

*** età maggiore dell'età media (68 anni)

Tabella VIII. Principali caratteristiche della popolazione dello studio.

n=52	Media±DS	Range
Età (anni)	69.31-3.83	62-77
Peso (kg)	70.94-13.14	47-104.5
BMI (kg/m ²)	26.68-3.6	18.83-34.88
CV punto di mezzo (cm)	87,47-11,24	66-120
WHR	0.87-0.09	0.72-1.09
Glicemia (mg/dl)	94.17-11.95	70-121
Colesterolo totale (mg/dl)	218.33-34.17	145-282
Colesterolo HDL (mg/dl)	57.76-17.56	32-135
Colesterolo LDL (mg/dl)	137.04-29.83	70-200
Trigliceridi (mg/dl)	114.67-48.12	44-228
Hb glicata (%)	5.76-0.33	4.9-6.4
PASE	131.64-54.73	37.30-298.57

BMI = Body mass Index

WHR= waist to hip ratio

Tabella IX. Parametri di registrazione PA e FC delle 24h e di rigidità arteriosa (PWVcf, PWVcr e QKDh medio e QKDH 100/60) nella popolazione dello studio.

n=52	Media±DS	Range
PAS24h	123.13-12.92	98-162
PAD24h	76.90-7.15	65-90
PAM24h	92.42-8.29	81-113
PD24h	46.31-9.73	25-75
FC24h	74.10-6.69	59-87
QKDh medio	118.26-9.54	97.67-140.38
QKDH 100/60	122.48-10.50	100.58-142.86
PWV cf (m/sec)	10.77-2.24	7.94-16.49
PWV cr (m/sec)	8.08-1.4	4.69-11.16

PAS = pressione arteriosa sistolica

PAD = pressione arteriosa diastolica

PAM = pressione arteriosa media

PD = pressione differenziale

FC = frequenza cardiaca

PWV cf= pulse wave velocità carotide-femorale

PWV cr= pulse wave velocità carotide-radiale

Tabella X. Matrice di Correlazione tra le principali variabili dello studio

	Qkd24h Altezza	Qkdo Altezza	PWV Cf(m/s)	PWV Cr(m/s)	PAS24h	PAD24h	PAM24h	PP24h	FC24h
Qkd24h Altezza	1.00								
Qkdo24h Altezza	0.81**	1.00							
PWV cf(m/s)	-0.30*	-0.37	1.00						
PWV cf(m/s)	-0.04	0.01	0.39**	1.00					
PAS24h	-0.11	-0.31	0.24	-0.10	1.00				
PAD24h	0.09	-0.00	-0.03	0.10	0.65**	1.00			
PAM24h	-0.03	-0.16	0.10	-0.02	0.87**	0.91**	1.00		
PP24h	-0.21	-0.37*	0.32*	-0.20	0.84**	0.14	0.48**	1.00	
FC24h	0.02	0.28	0.08	-0.30*	0.27*	0.23	0.23*	0.18	1.00

**p < 0.01

*p < livello 0.05

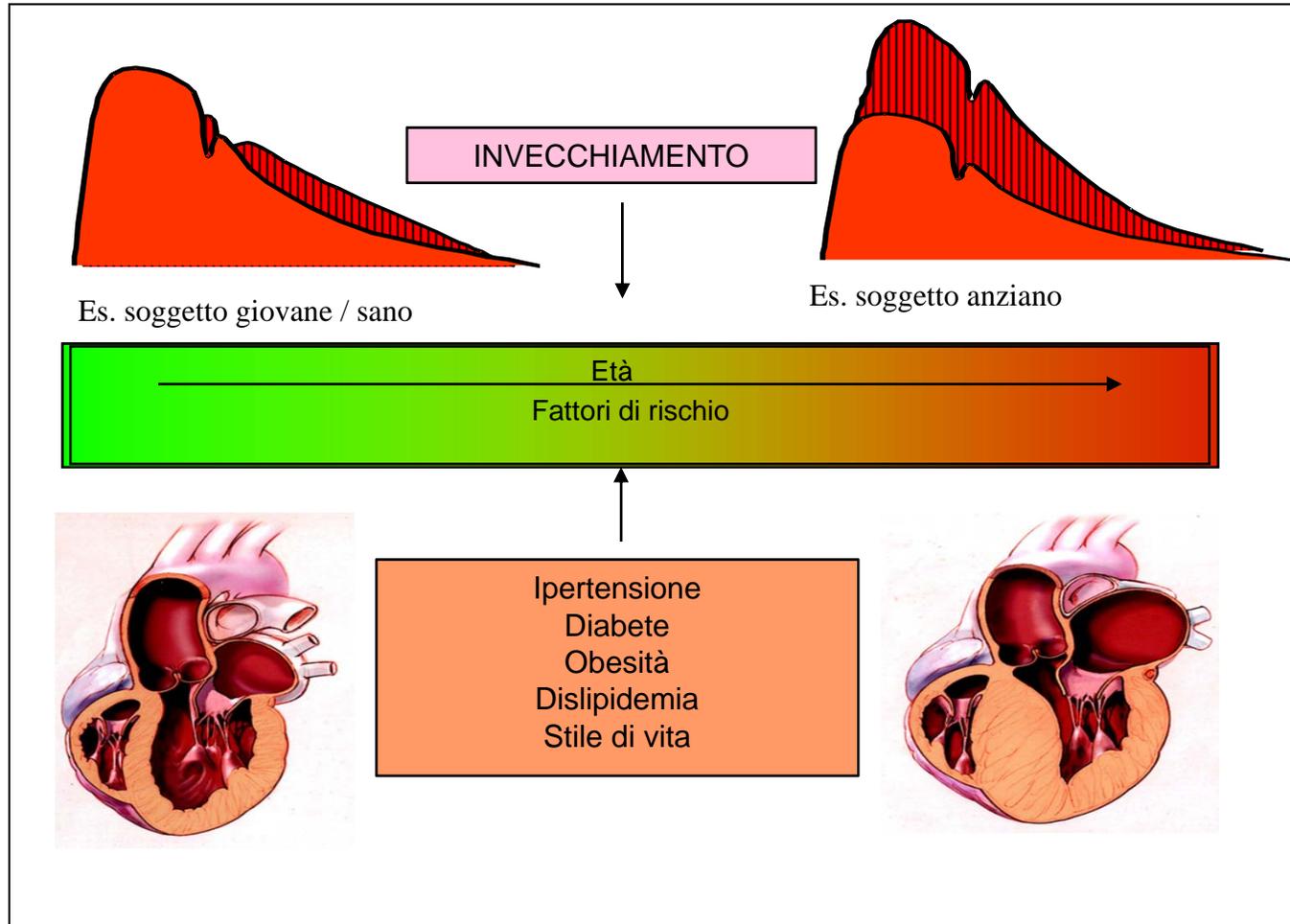
Tabella XI. Regressione multipla step-wise considerando PWVcf come variabile dipendente ed età, glicemia, trigliceridi, HDL-colesterolo, circonferenza vita e PAM delle 24h come variabili indipendenti.

VARIABILI INDIPENDENTI	Coefficiente $\beta \pm SE$	p	R ²
Età (anni)	0.376 \pm 0.074	0.07	
Trigliceridi (mg/dl)	0.315 \pm 0.006	0.0026	
Circonferenza vita (cm)	0.262 \pm 0.026	0.057	0.289

Tabella XII. Regressione multipla step-wise considerando QKD 100-60 come variabile dipendente ed età, glicemia, trigliceridi, HDL-colesterolo, circonferenza vita e PAM delle 24h come variabili indipendenti.

VARIABILI INDIPENDENTI	Coefficiente $\beta \pm SE$	p	R ²
Circonferenza vita (cm)	-0.607 \pm 0.219	0.006	0.368

Figura 1. Invecchiamento del sistema cardiovascolare



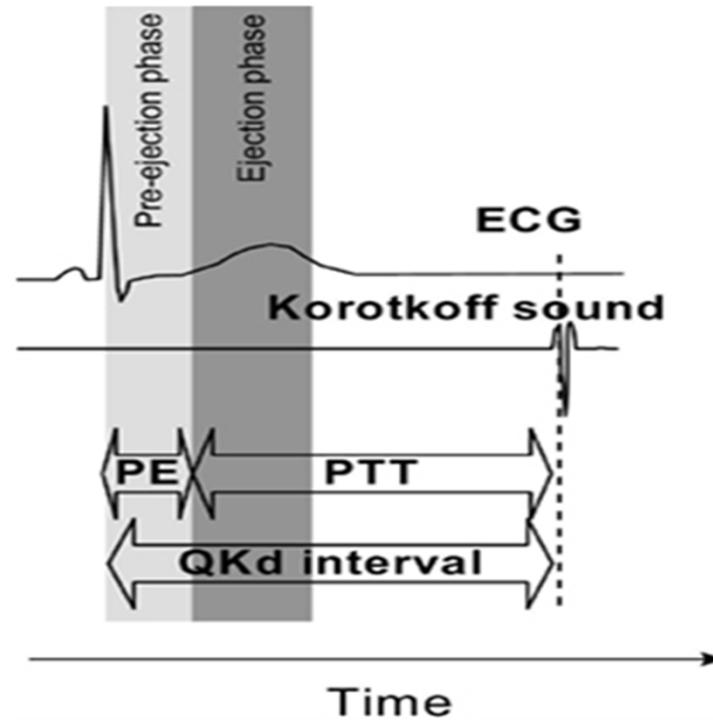


Figura 2 - Intervallo QKD : Q= complesso QRS all'ECG, K = tono di Korotkoff, D = diastole, PE = tempo di pre-eiezione, PTT= tempo di trasmissione dell'onda di polso

Figura 3 - Disegno dello studio

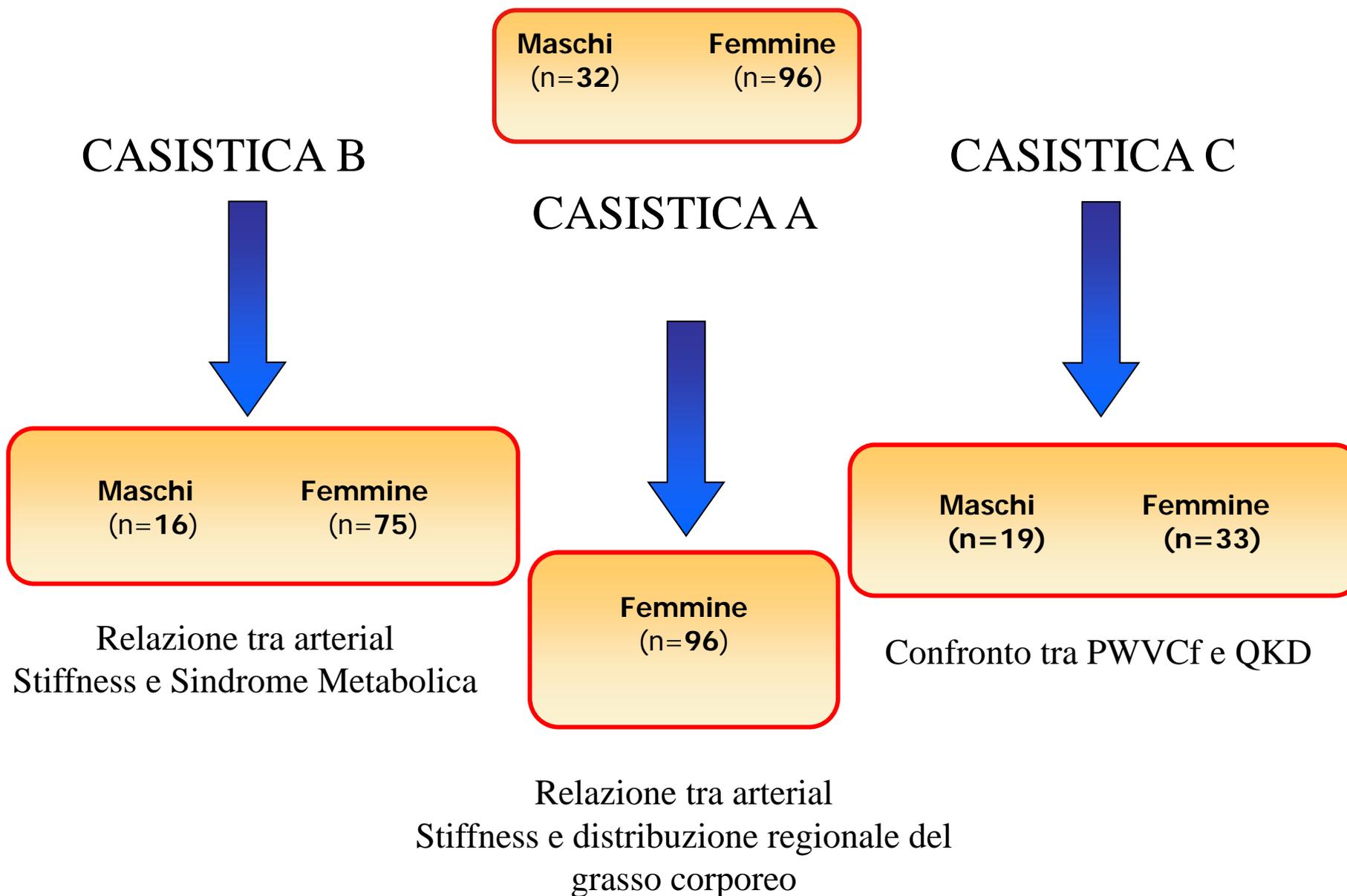


Figura 4 - Determinazione della velocità dell'onda di polso (PWV) attraverso registrazione di tracciato elettrocardiografico simultaneo

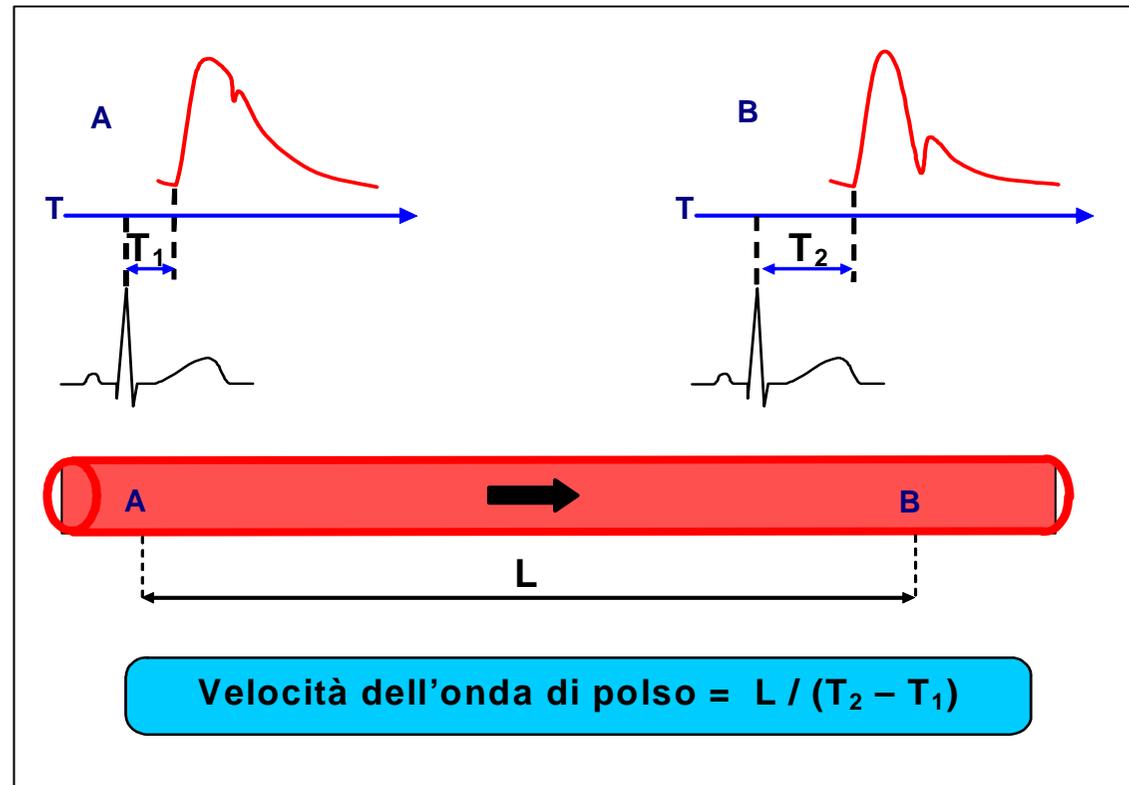


Figura 5. Valori di PWV c-f secondo la distribuzione regionale del grasso corporeo

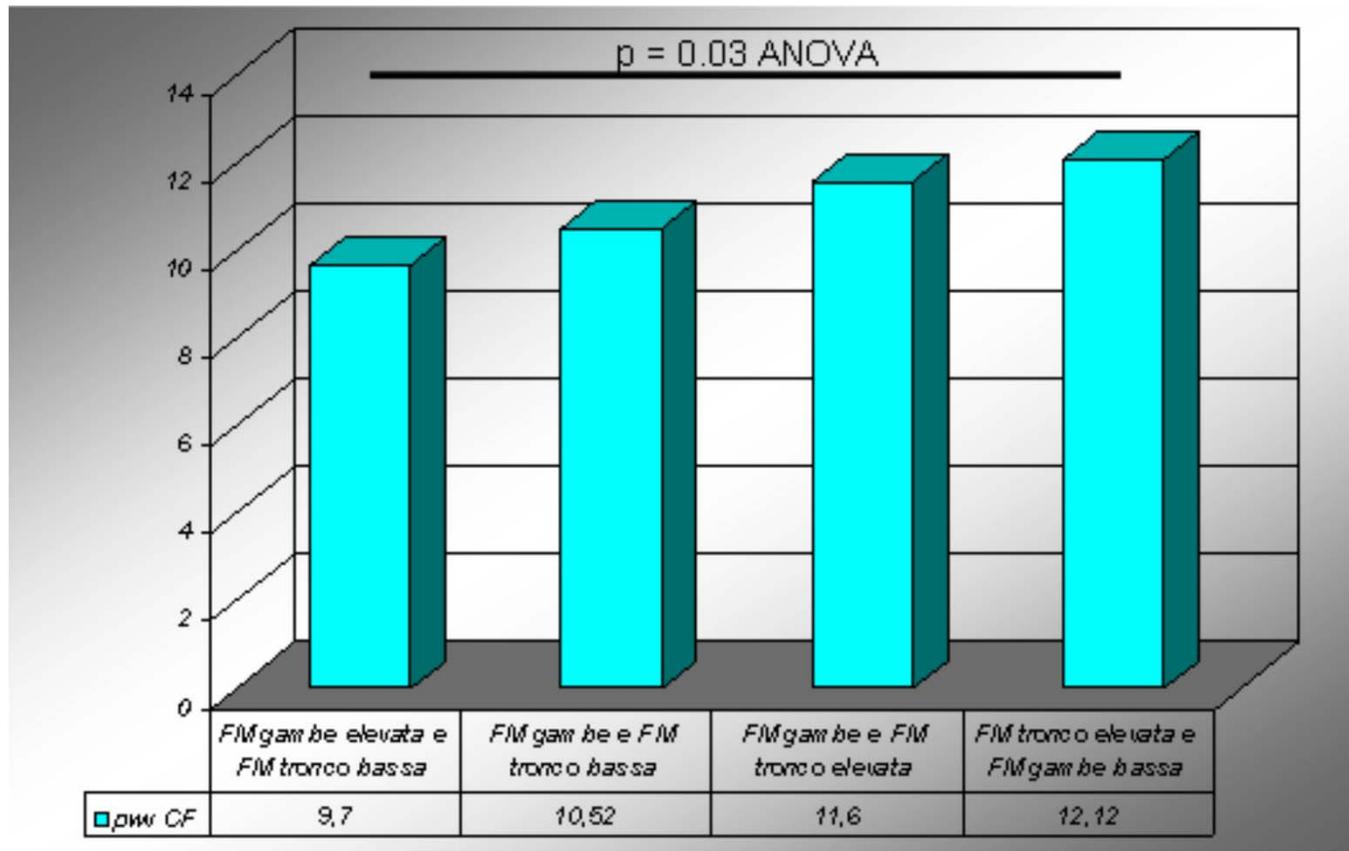


Figura 6 - PWV carotide-femorale (PWVcf) e PWV carotide-radiale (PWVcr) in soggetti con e senza Sindrome Metabolica (NCEP o IDF).

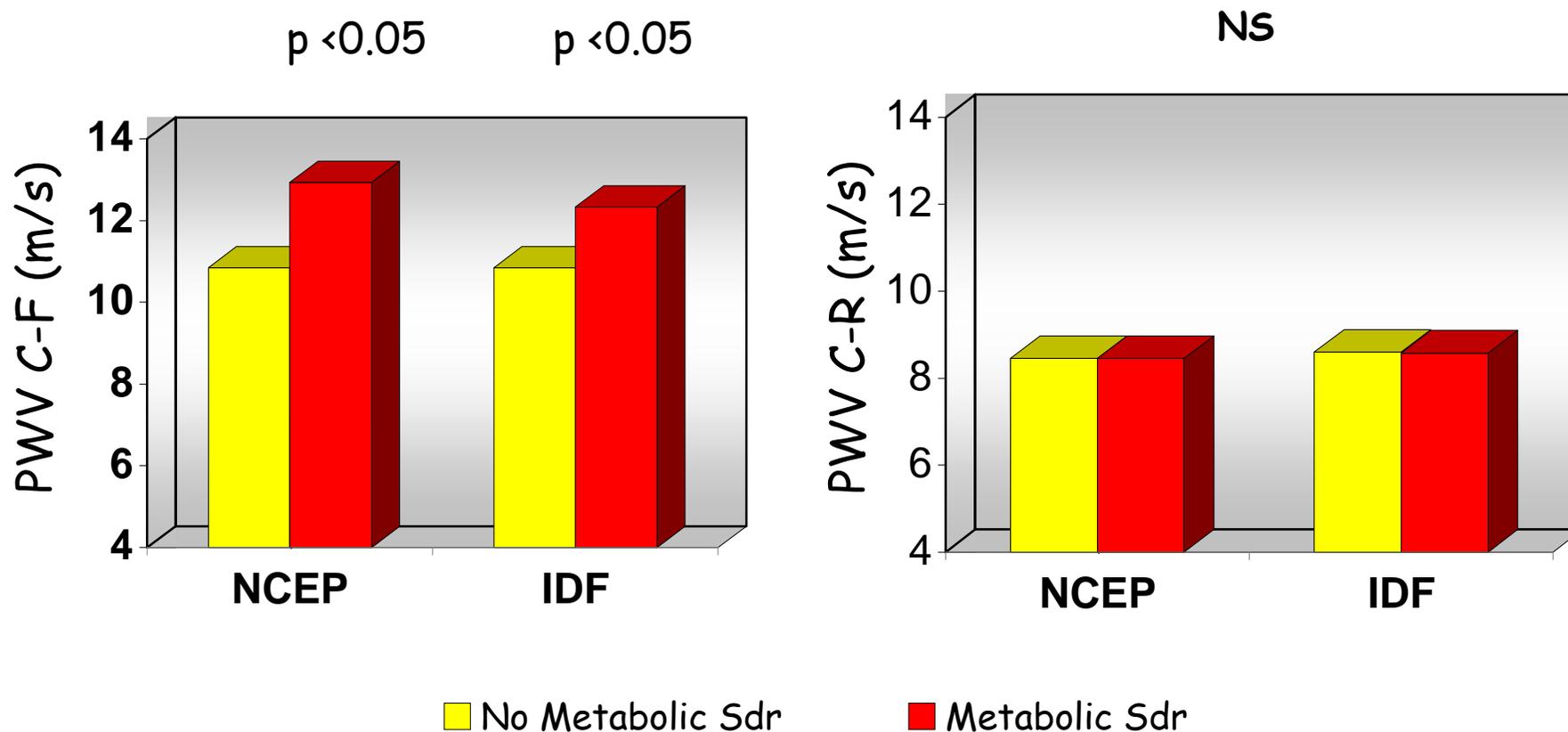


Figura 8 - Correlazione tra PWVcf E QKD100-60

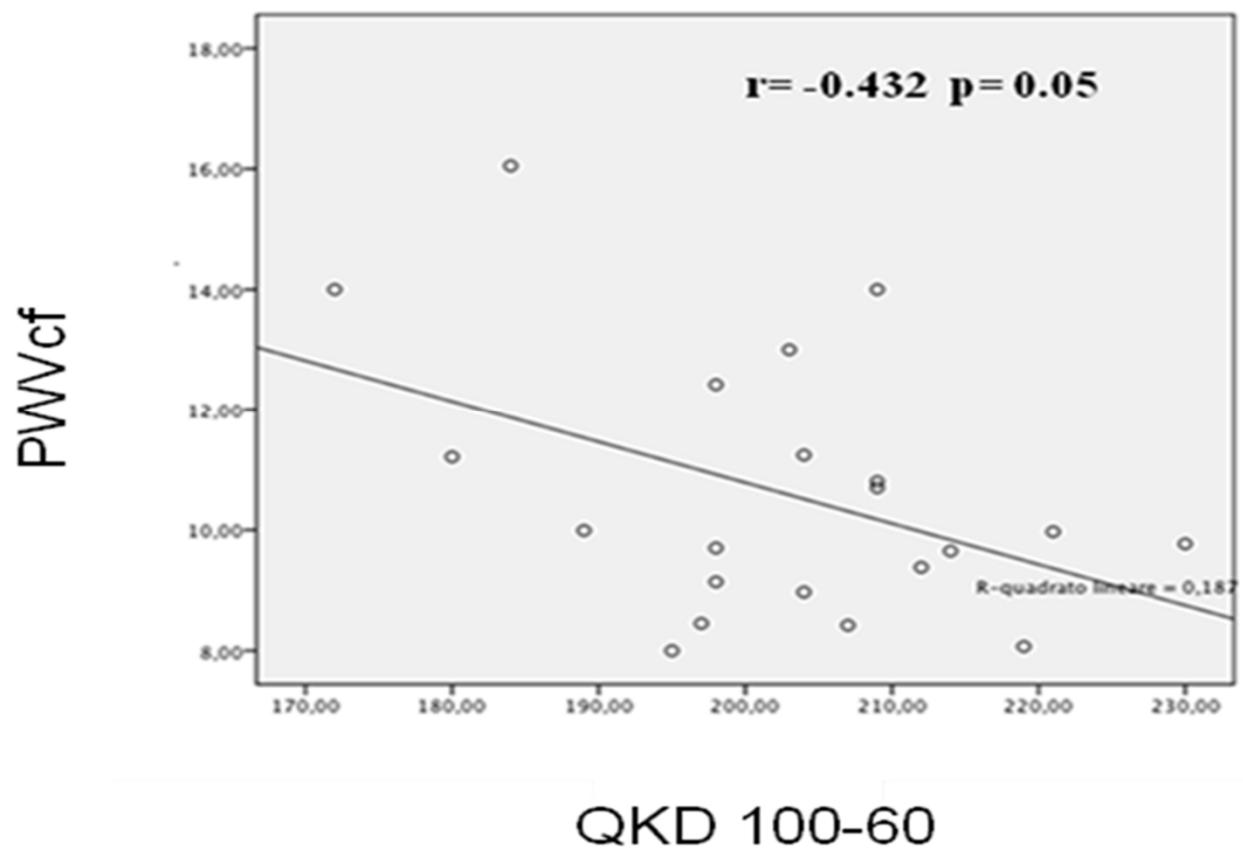


Figura 9 - Correlazione tra QKD24h e QKD100-60

