

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DOTTORATO DI RICERCA IN

MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE

XXXIV Ciclo

(Anni 2018-2022)

Coordinatore: Prof. Francesco Beguinot

TESI DI DOTTORATO

**DIMENSIONI DELLA RADICE AORTICA:
RUOLO PROGNOSTICO E DETERMINANTI DELLA
DILATAZIONE IN PAZIENTI IPERTESI**

TUTOR/RELATORE

Chiar.ma Prof.

Maria Angela Losi

CANDIDATA

Dott.ssa Grazia Canciello

INDICE

Introduzione.....	1
Metodi.....	4
Risultati.....	12
Discussione.....	23
Conclusioni.....	27
Bibliografia.....	28

INTRODUZIONE

L'aumento della dimensione della radice aortica (ARD) è associato ad insufficienza aortica, arteriosclerosi, ipertensione e danno d'organo ipertensivo (1). La prevalenza della dilatazione dell'ARD è maggiore nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi, particolarmente nei pazienti con ipertensione complicata, e potrebbe essere considerata un marker di danno d'organo (2).

Nei soggetti ipertesi, sebbene l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), indipendentemente dall'età, corporatura, e sesso (3), risulti maggiormente correlata alla dilatazione dell'ARD, quest'ultima sembra essere determinata anche da meccanismi più complessi (4). Infatti, si ritiene che il sovraccarico di pressione e fattori di crescita sistemici e cardiaci, agiscano come determinanti importanti sia nel rimodellamento cardiaco che nella dilatazione dell'ARD (4,5,6). Inoltre, l'insufficienza aortica da lieve a moderata, secondaria alla dilatazione dell'ARD, aggiungendo carico emodinamico, può contribuire alla progressione delle anomalie della struttura e della funzione ventricolare sinistra (7) e alla ulteriore progressione della dilatazione dell'ARD (8).

Alcuni studi hanno dimostrato che le caratteristiche strutturali e funzionali dell'aorta ascendente abbiano un ruolo rilevante nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa (9,10). Contestualmente, sebbene l'ipertensione potrebbe essere considerata come uno dei determinanti della dilatazione dell'ARD, la maggior parte degli studi non è stata in grado di dimostrare una relazione causa-effetto (11,12,13). Una potenziale ragione potrebbe essere un problema metodologico, relativo alla normalizzazione dell'ARD per la superficie corporea (BSA). La relazione tra la ARD e BSA non può essere geometricamente lineare, ma quadratica. Pertanto, nella coda di destra di una distribuzione normale, piccole differenze della BSA sono associate a differenze sproporzionatamente maggiori nell'ARD, mentre nella coda sinistra, differenze più grandi della BSA, sono associate a differenze sproporzionatamente più piccole nell'ARD (9). Per superare questa limitazione, è stato sviluppato un algoritmo per stimare un valore individuale ideale, specifico per sesso, per età e per altezza, che potrebbe essere utilizzato al fine di ridurre al minimo l'impatto dei principali fattori confondenti (14). Utilizzando tale algoritmo e applicando il metodo dello z-score, è stata identificata la ARD come differenza standardizzata tra la ARD osservata e quella

prevista. Con questo metodo, un valore positivo rappresentava una ARD più grande del previsto (15,16).

Su scala epidemiologica, alcuni problemi restano, però, irrisolti: può l'ARD essere considerata un marker aggiuntivo per eventi cardiovascolari (CV), indipendentemente dalla presenza di LVH? Quali fattori incidono sulla ARD nel tempo?

Pertanto, abbiamo analizzato la popolazione di pazienti ipertesi del Campania Salute Network (CSN); nel primo studio lo scopo è stato identificare il fenotipo del paziente con dilatazione dell'ARD e valutare se la dilatazione fosse associata ad eventi CV incidenti, indipendentemente da altri markers di danno d'organo (16).

Nel secondo studio abbiamo analizzato i possibili fattori che nel tempo influenzano lo sviluppo di dilatazione dell'ARD (17).

METODI

Popolazione studio.

Il Campania Salute Network (CSN) è un registro aperto che raccoglie informazioni da medici di medicina generale (MMG) e ospedali nei cinque distretti della Regione Campania (18). Sia i MMG che gli ospedali, sono collegati in rete con il Centro di Ricerca sull'Ipertensione dell'Università Federico II di Napoli. Il database del Campania Salute Network è stato approvato dal nostro Comitato Etico istituzionale e il consenso informato è stato firmato da ogni partecipante. Tutti i pazienti ipertesi del network vengono indirizzati al Centro di Ricerca sull'Ipertensione per l'ecocardiogramma e per l'ecografia dei tronchi sovra aortici.

Per entrambi gli studi, sono stati inclusi pazienti ipertesi, obesi, diabetici, età > 18 anni, senza malattie CV prevalenti e fibrillazione atriale, con normale frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (>50%). Sono stati esclusi pazienti con valvulopatie e con insufficienza renale cronica superiore al III stadio. Per il secondo studio, venivano inclusi i pazienti con le caratteristiche del primo studio e con un secondo ecocardiogramma disponibile dopo almeno un anno di follow-

up. Per il primo studio sono stati selezionati 8573 pazienti, invece per il secondo studio ne sono stati selezionati 4856.

Misure e definizioni.

Il diabete è stato definito secondo i criteri dell'American Diabetes Association del 2007 (glucosio plasmatico a digiuno >125 mg/dl o trattamento antidiabetico) (19).

L'obesità è stata definita come indice di massa corporea ≥ 30 kg/m² (20).

L'ipertensione è stata definita in presenza di pressione sistolica ≥ 140 mmHg e/o pressione diastolica ≥ 90 mmHg (21), o in presenza di trattamento anti-ipertensivo.

Il filtrato glomerulare è stato calcolato con l'equazione CKD-EPI (22).

La pressione sistolica e diastolica è stata misurata dopo 5 minuti di riposo nella posizione sitting da un medico specializzato o da un infermiere, secondo le linee guida correnti (23). La pressione sistolica e diastolica di follow-up è stata considerata come la media di pressioni registrate durante tutte le visite di controllo (22).

Valutazione ecocardiografica.

Gli ecocardiogrammi sono stati registrati nel nostro Centro Ipertensione su videocassette, utilizzando macchine commerciali e protocolli standardizzati,

successivamente masterizzati digitalmente, e letti off-line da un lettore esperto sotto la supervisione di un membro senior del registro (24), utilizzando work-stations dedicate (MediMatic, Genova, Italy).

Le misurazioni sono state effettuate secondo le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography/European Society of Echocardiography (25).

La massa ventricolare sinistra (LVM) è stata stimata da una formula validata all'autopsia e normalizzata per altezza in metri alla potenza di 2.7 (massa ventricolare sinistra indicizzata, LVMi) (26). LVH è stata definita come LVMi ≥ 50 g/m^{2.7} negli uomini e ≥ 47 g/m^{2.7} nelle donne (27). La dimensione diastolica del ventricolo sinistro è stata normalizzata per altezza in metri. La geometria concentrica del ventricolo sinistro è stata definita come spessore relativo di parete ≥ 0.43 per entrambi i sessi (21,28). I volumi del ventricolo sinistro sono stati stimati dalle misure lineari dei diametri del ventricolo sinistro dal metodo z-derived (26), e utilizzati per calcolare la frazione d'eiezione e lo stroke volume. La ARD è stata misurata in proiezione parasternale asse-lungo a livello dei seni di Valsalva in telediastole, utilizzando il metodo leading-edge (15).

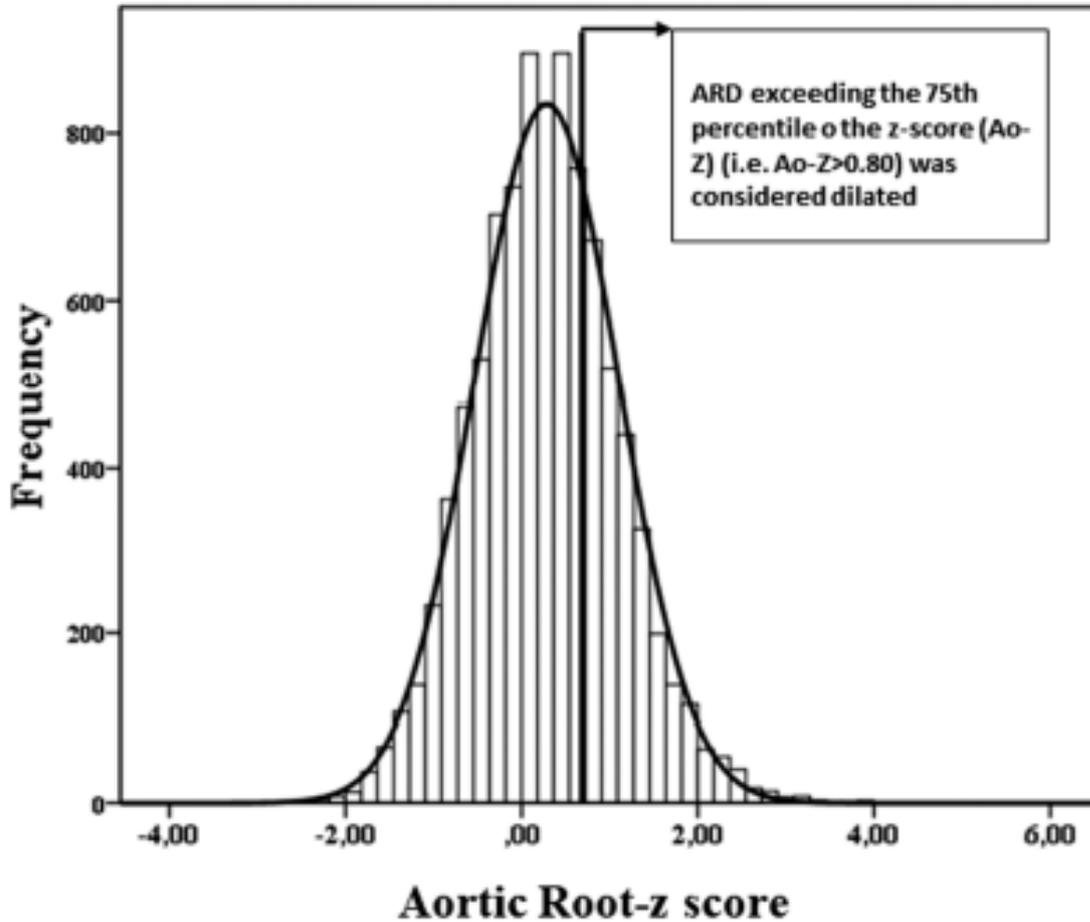
Sulla base dei risultati di un'ampia popolazione di soggetti sani (14), l'ARD predetto è stato ottenuto da una regressione multipla lineare basata sull'età attuale, sesso e altezza:

$$\text{ARDp} = 1.519 + [\text{età (anni)} \times 0.01] + [\text{altezza (m)}] \\ - [\text{sesso (1 = maschile o 2 femminile)} \times 0.247]$$

Lo z-score dell'ARD (ARD-z) è stato generato in base alla differenza tra ARD osservata e predetta, diviso la deviazione standard (DS) del valore ARD (16) osservato specifico per sesso.

Pertanto, ARD-z positivo indicava ARD più grande, e ARD-z negativo indicava ARD più piccola del previsto. ARD-z superiore al 75° percentile della distribuzione (corrispondente a 1 DS) è stato arbitrariamente considerato come ARD dilatata (16) (**Figure 1**).

Figura 1



Un secondo metodo usato per definire la dilatazione della radice aortica, è stato quello di normalizzare l'ARD per la misura lineare dell'altezza (ARDh). Anche in questo caso, la ARD è stata considerata dilatata se superiore al 75° percentile della distribuzione specifica per sesso dell'ARDh (>2.23 cm/m negli uomini e >2.15 cm/m nelle donne).

Infine, abbiamo utilizzato un terzo metodo, ovvero la normalizzazione dell'ARD per BSA (ARD_b). Con questo approccio, l'ARD è stata considerata dilatata se superiore al 75° percentile della distribuzione specifica per sesso (>1.98 cm/m² negli uomini e >2.01 cm/m² nelle donne).

End point.

Nel primo studio, un primo episodio di evento CV rappresentava l'end-point primario. Gli eventi CV considerati sono stati: stroke fatale e non fatale o infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa, insufficienza cardiaca richiedente ospedalizzazione, angina de novo, stenting carotideo, e fibrillazione atriale (16).

Nel secondo studio, la dilatazione dell'ARD o la normalizzazione dell'ARD durante il follow-up rappresentava l'end-point dell'analisi (17).

Statistica.

I dati sono stati analizzati utilizzando SPSS (versione 21.0, SPSS, Chicago, IL) ed espressi come media±1DS. La distribuzione χ^2 è stata utilizzata per confrontare le variabili categoriche, con la simulazione Monte Carlo per ottenere valori p esatti. LVMi e le misure di ARD normalizzata sono state dicotomizzate per definire LVH e dilatazione dell'ARD. L'analisi della varianza è stata utilizzata

per confrontare le caratteristiche di base dei pazienti con o senza dilatazione dell'ARD.

I studio. Per tenere conto della terapia antiipertensiva durante il follow-up, singole classi di farmaci sono state dicotomizzate in base al loro uso complessivo e alla frequenza di prescrizione alle visite di controllo durante il follow-up. Tutti i farmaci prescritti oltre il 50% delle visite di controllo in un singolo paziente durante il follow-up, sono stati considerati come covariate nell'analisi Cox (29, 30). Abbiamo calcolato gli hazard ratio ed il 95% dell'intervallo di confidenza, utilizzando i modelli di regressione Cox, per ARD-z, ARDh, e ARDb come variabili categoriche o continue, aggiustate per età e sesso. L'ultimo modello di Cox è stato utilizzato per analizzare l'hazard dell'ARD-z nei pazienti senza LVH basale (n= 5394) (16).

II studio. Le statistiche esplorative sono state eseguite mediante analisi della varianza tra gruppi di pazienti, basate sulla ARD al baseline e al follow-up. Un contrasto lineare polinomiale è stato utilizzato per analizzare le tendenze tra quattro gruppi: normale ARD basale e al follow-up, dilatazione della ARD basale

e normale al follow-up, normale ARD basale e dilatazione al follow-up, dilatazione della ARD basale e al follow-up (17).

Anche per questa analisi, come precedentemente riportato (31), per tenere conto della terapia antipertensiva durante il follow-up, singole classi di farmaci tra cui i bloccanti il sistema anti-renina-angiotensina (anti-RAS, cioè inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e/o antagonisti del recettore dell'angiotensina I), bloccanti canali del calcio, beta-bloccanti e diuretici tiazidici sono stati dicotomizzati in base al loro uso complessivo e alla frequenza di prescrizione alle visite di controllo durante il follow-up. Tutti i farmaci prescritti oltre il 50% delle visite di controllo in un singolo paziente durante il follow-up sono stati considerati come covariate nell'analisi multivariata.

Per identificare i determinanti della dilatazione o della normalizzazione della ARD al follow-up, sono stati eseguiti modelli di regressione logistica includendo variabili significativamente differenti al basale, identificate nelle statistiche esplorative per esclusione a ritroso (backward), includendo anche le classi di farmaci antipertensivi. In questa analisi, i pazienti con normale ARD

rappresentavano il gruppo di riferimento. Un valore p a due code <0.05 è stato considerato statisticamente significativo in tutte le analisi (17).

RISULTATI

I studio. Le caratteristiche di base della nostra popolazione sono riportate in

Tabella 1. In particolare, l'età media era 53 ± 12 anni, con una minoranza di donne (43%). Inoltre, secondo i nostri criteri, 2132 pazienti (23%) mostravano un alto ARD-z, mentre 4082 un alto ARDh (48%) e 2099 un alto ARDb (25%). I pazienti con alto ARD-z, erano più giovani, in maggioranza uomini ed obesi e con profilo lipidico alterato, pressione sistolica più alta, maggiore prevalenza di LVH e geometria concentrica, e con più bassa frazione d'eiezione rispetto ai pazienti con normale ARD-z ($p < 0.05$) (**Tabella 1**) (16).

Table 1. Demographic characteristic of patients with or without AR dilatation by ARD-z criteria

Variable	Dilated ARD (n = 2,132)	Normal ARD (n = 6,441)	P
Age (years)	52 ± 11	53 ± 12	0.022
Men (%)	56	59	0.002
Systolic blood pressure (mm Hg)	144 ± 19	142 ± 19	0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	91 ± 11	89 ± 11	0.177
Heart rate (bpm)	75 ± 12	75 ± 12	0.981
GFR (ml/min/1.73 m ²)	82 ± 15	81 ± 16	0.981
Obesity (%)	35	23	0.0001
Diabetes (%)	9	9	0.532
Total serum cholesterol (mg/dl)	202 ± 38	207 ± 39	0.001
Serum HDL cholesterol (mg/dl)	49 ± 13	51 ± 13	0.001
Serum non-HDL cholesterol (mg/dl)	126 ± 35	129 ± 36	0.001
Serum triglycerides (mg/dl)	135 ± 75	134 ± 76	0.507
Ejection fraction (%)	65 ± 4	66 ± 4	0.0001
Relative wall thickness	0.39 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.001
LV hypertrophy (%)	54	32	0.0001
Concentric geometry (%)	12	10	0.001

Durante un follow-up di circa 54 mesi (range interquartile 11-80), si sono verificati 334 eventi CV. Nell'analisi di regressione univariata di Cox e dopo aggiustamento per età e sesso, ARD-z dilatata è stata associata ad un aumento del 45% del rischio di eventi CV ($p < 0.0001$), mentre ARDh e ARDb non lo erano (**Tabella 2**) (16).

Table 2. Prediction of CV events: Cox regression analysis, ARD-z univariate and after adjusting for age and sex

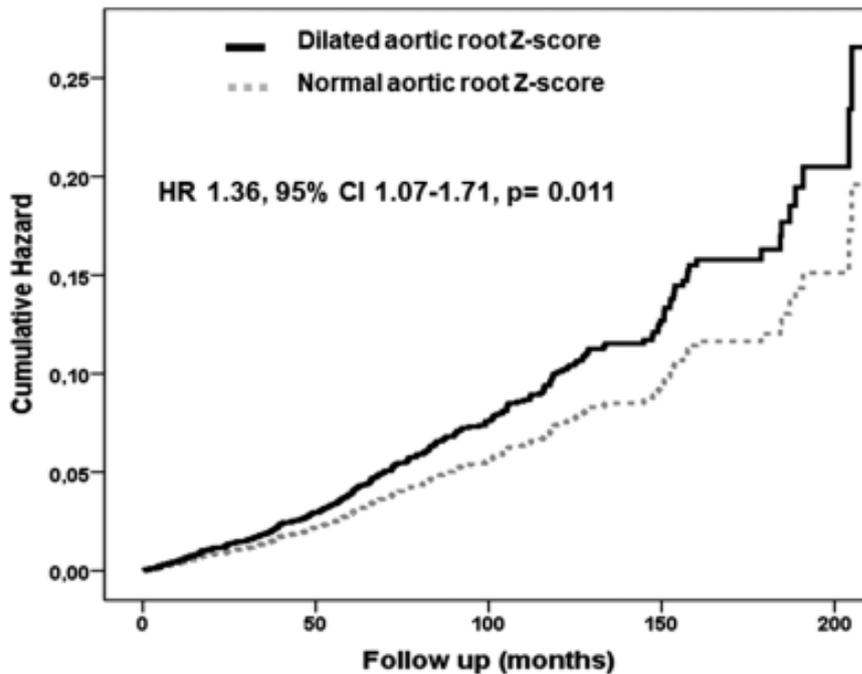
Variables	Univariate			Adjusted for age and sex		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
ARD-z	1.40	1.11–1.75	0.004	1.454	1.158–1.827	0.001
ARDh	1.28	1.03–1.59	0.025	1.062	0.830–1.359	0.633
ARDb	1.47	1.17–1.84	0.001	1.051	0.832–1.327	0.677

Nel modello di regressione multivariata di Cox, ARD-z più alto prediceva un aumento del 36% del tasso di eventi CV (HR 1.36, 95% intervallo di confidenza: 1.07-1.71, $p=0.011$), indipendentemente dall'età avanzata, sesso maschile, pressione sistolica iniziale, LVH, e da un effetto protettivo della terapia anti-RAS durante il follow-up (**Tabella 3 e Figura 2**) (16).

Table 3. Prediction of CV events: multivariate Cox regression analysis

	<i>P</i>	HR	95% CI
Dilated ARD-z (n/y)	0.011	1.36	1.07–1.71
Age	0.0001	1.06	1.05–1.07
Male sex	0.010	1.35	1.08–1.69
Obesity (n/y)	0.679	1.06	0.82–1.36
Systolic BP	0.026	1.01	1.00–1.01
LVH (n/y)	0.039	1.29	1.01–1.65
Concentric LV geometry (n/y)	0.766	1.05	0.76–1.45
Anti-RAS (n/y)	0.0001	0.53	0.39–0.71
Beta-blockers	0.095	1.23	0.96–1.56
Calcium-blockers	0.594	1.07	0.84–1.35
Diuretics	0.154	1.18	0.94–1.49

Figura 2.



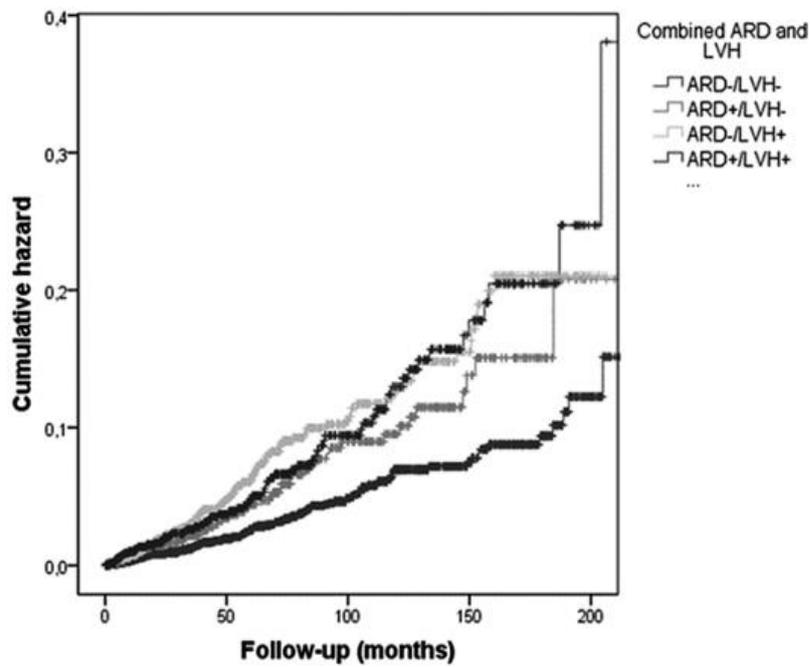
Nel sottogruppo di pazienti senza LVH basale (n=5394), si sono verificati 160 eventi CV durante il follow-up. Il modello di regressione multivariata di Cox ha confermato che ARD-z dilatata è associata al 66% in più di probabilità di eventi CV incidenti ($p < 0.004$), indipendentemente dall'effetto significativo dell'età, obesità e meno terapia con anti-RAS (**Tabella 4**) (16).

Table 4. Prediction of CV events: multivariate Cox regression analysis in patients without baseline LV hypertrophy

	<i>P</i>	HR	95% CI
Dilated ARD-z (n/y)	0.004	1.66	1.17–2.35
Age	0.0001	1.06	1.04–1.08
Male sex	0.061	1.38	0.98–1.94
Obesity (n/y)	0.012	1.64	1.11–2.43
Systolic BP	0.787	1.00	0.99–1.01
Concentric geometry (n/y)	0.497	0.79	0.40–1.55
Anti-RAS	0.008	0.57	0.38–0.86
Beta-blockers	0.249	1.23	0.86–1.76
Calcium-blockers	0.214	1.25	0.88–1.79
Diuretics	0.321	1.18	0.85–1.65

Nell'analisi Kaplan-Meier, una ARD dilatata senza LVH (ARD+/LVH-), conferiva un rischio CV più alto rispetto ai pazienti senza dilatazione ed ipertrofia e rischio comparabile avendo LVH (**Figura 3**).

Figura 3. Analisi Kaplan-Meier che mostra l'hazard ratio degli eventi CV secondo la presenza o l'assenza di dilatazione dell'ARD e LVH.



	Combined ARD and LVH	ARD - / LVH -		ARD + / LVH -	
		Chi-quadrato	Sign.	Chi-quadrato	Sign.
Log Rank	ARD - / LVH -			9.088	0.003
	ARD + / LVH -	9.088	0.003		
	ARD - / LVH +	38.176	0.000	2.668	0.102
	ARD + / LVH +	24.603	0.000	1.403	0.236

II studio. L'età della popolazione era 53 ± 11 anni. La percentuale di donne era del 42%. L'obesità era presente nel 24% e diabete nel 9% dei pazienti. Di base, 3642 pazienti (75%), mostravano una ARD normale, mentre 1214 (25%) avevano dilatazione dell'ARD. Dopo un follow-up di 6.1 anni (range interquartile 3.0-8.8 anni), 366 (11%) pazienti con normale ARD iniziale, presentavano dilatazione al follow-up, mentre 457 (38%) pazienti con dilatazione iniziale della ARD, presentavano una normalizzazione al follow-up (17).

Tabella 5. Differenze tra pazienti suddivisi in base alla loro ARD basale e al follow-up.

Variable	Normal AR at baseline and at follow-up (n = 3276)	Dilatated AR at baseline and normal AR at follow-up (n = 457)	Normal AR at baseline and dilatated AR at follow-up (n = 366)	Dilatated AR at baseline and at follow-up (n = 757)	p
Age (years)	52.3 ± 11.2	52.6 ± 10.3	52.7 ± 10.6	53.4 ± 10.2	0.485
Female sex (%)	41.3	47.7	48.1	38.4	0.001
Duration of hypertension (years)	6.0 ± 6.7	6.8 ± 7.4	6.4 ± 6.3	6.6 ± 6.9	0.036
Echocardiographic follow-up (years)	6.0 ± 3.9	7.0 ± 4.0	5.9 ± 4.0	6.0 ± 4.0	<0.0001
Body mass index (kg/m ²)	27.2 ± 3.8	28.2 ± 4.0	28.0 ± 4.2	29.1 ± 4.4	<0.0001
Obesity (%)	20.3	28.7	29.0	36.3	<0.0001
Diabetes (%)	9.2	9.8	9.0	8.7	0.930
Total cholesterol (mg/dl)	206.8 ± 38.7	203.8 ± 38.4	205.5 ± 40.0	201.4 ± 37.3	0.003
LDL cholesterol (mg/dl)	129.4 ± 35.7	127.7 ± 36.3	128.5 ± 37.2	126.1 ± 33.9	0.128
HDL cholesterol (mg/dl)	50.7 ± 12.9	50.6 ± 12.6	50.5 ± 13.0	49.0 ± 12.6	0.013
Triglycerides (mg/dl)	134.5 ± 73.8	131.0 ± 68.1	138.8 ± 80.9	133.4 ± 70.3	0.627
EPI-GFR (ml/min per 1.73m ²)	80.7 ± 15.2	81.2 ± 14.1	81.7 ± 15.1	80.9 ± 14.6	0.627
Systolic BP (mmHg)	142.2 ± 17.5	144.4 ± 17.3	140.0 ± 17.0	143.1 ± 17.7	0.002
Diastolic BP (mmHg)	88.5 ± 10.5	90.5 ± 10.7	89.5 ± 10.4	90.7 ± 10.2	<0.0001
Pulse pressure (mmHg)	53.7 ± 14.4	53.9 ± 14.0	50.5 ± 13.4	52.4 ± 14.2	<0.0001
Mean BP (mmHg)	107.5 ± 11.8	109.5 ± 11.6	107.8 ± 12.2	109.0 ± 12.1	<0.0001
Baseline aortic root dimension (cm)	3.3 ± 0.3	3.8 ± 0.2	3.5 ± 0.3	3.9 ± 0.3	<0.0001
Baseline aortic root dimension z-score	-0.09 ± 0.64	1.33 ± 0.33	0.34 ± 0.53	1.70 ± 0.58	<0.0001
LV mass index (g/m ^{2.07})	45.7 ± 8.5	49.6 ± 8.9	48.0 ± 9.2	52.1 ± 9.8	<0.0001
Relative wall thickness	0.38 ± 0.04	0.39 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.058
LVH (%)	31.1	53.2	42.6	58.3	<0.0001
Stroke index (ml/m ^{2.04})	25.6 ± 3.3	26.3 ± 3.5	26.4 ± 3.5	26.9 ± 3.6	<0.0001
Heart rate (beats/min)	74.2 ± 11.3	74.9 ± 11.9	74.6 ± 11.9	73.5 ± 11.2	0.194
Average systolic BP during follow-up (mmHg)	136.6 ± 11.4	136.6 ± 11.5	135.4 ± 12.1	136.4 ± 11.8	0.296
Average diastolic BP during follow-up (mmHg)	83.4 ± 6.3	84.2 ± 6.9	84.6 ± 6.9	85.1 ± 6.9	<0.0001
Average pulse pressure during follow-up (mmHg)	53.2 ± 10.1	52.4 ± 9.4	50.8 ± 9.8	51.3 ± 10.2	<0.0001
Average mean BP during follow-up (mmHg)	101.1 ± 6.9	101.7 ± 7.5	101.5 ± 7.7	102.2 ± 7.4	0.002
Ca ⁺⁺ channel blockers (%) ^a	22.6	24.6	26.5	28.8	0.003
Beta-blockers (%) ^a	26.4	27.6	26.8	24.7	0.689
Anti-RAS (%) ^a	83.3	89.0	85.8	84.1	0.013
Diuretics (%) ^a	41.9	50.0	46.7	46.2	0.002
Statins (%) ^a	20.4	21.6	19.8	15.6	0.019
Total drugs during follow-up	1.6 ± 1.0	1.8 ± 1.0	1.7 ± 1.0	1.7 ± 1.0	<0.0001

La pressione sistolica e diastolica basale, pressione differenziale, LVMi, prevalenza di LVH, e stroke volume indicizzato (SVi) erano significativamente differenti tra i gruppi (**Tabella 5**). In particolare, la prevalenza di LVH era più alta in pazienti con dilatazione basale della ARD ed intermedia in quelli con dilatazione della ARD nel tempo.

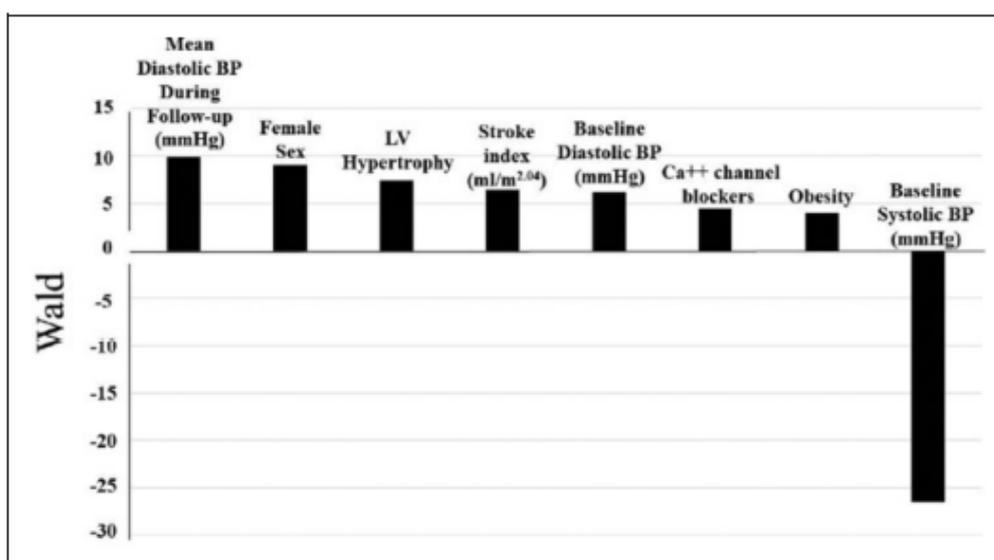
Il valore medio della pressione diastolica durante il follow-up era significativamente diverso tra i gruppi, mostrando valore più alto in pazienti con dilatazione dell'ARD sia di base che al follow-up ($p < 0.0001$). Infine, vi sono state differenze significative tra i gruppi nella prescrizione di anti-RAS, calcio-antagonisti, diuretici e statine, eccetto betabloccanti (**Tabella 5**), con la più alta prescrizione di farmaci in pazienti che normalizzavano la ARD al follow-up (17).

La Tabella 6 mostra il modello multivariato della probabilità di dilatazione della ARD al follow-up, corretta per caratteristiche di base, andamento della pressione arteriosa durante il follow-up e terapia antipertensiva. Al follow-up, i principali determinanti di dilatazione erano: il sesso femminile, l'obesità, la presenza di LVH al baseline, ipertensione diastolica, uno SVi più alto, una pressione diastolica media più alta durante il follow-up, e la somministrazione di farmaci calcio-antagonisti ($p < 0.05$) (**Tabella 6**) (17).

Tabella 6. Modello multivariato, determinanti della dilatazione dell'ARD al follow-up.

Variable	OR	95% CI	p=
Female sex	1.414	1.128–1.772	0.003
Obesity (n/y)	1.300	1.005–1.682	0.046
Left ventricular hypertrophy	1.439	1.106–1.871	0.007
Baseline systolic BP (mmHg)	0.977	0.968–0.986	0.0001
Baseline diastolic BP (mmHg)	1.020	1.004–1.036	0.013
Stroke index (ml/m ^{2.04})	1.049	1.011–1.088	0.011
Average diastolic BP during follow-up (mmHg)	1.034	1.013–1.056	0.002
Ca ⁺⁺ channel blockers prescribed during follow-up for more than 50% of control visits (%)	1.316	1.019–1.700	0.036

Come spiegato nella Figura 4, la pressione sistolica basale e la media della pressione diastolica durante il follow-up, sono state le caratteristiche dominanti del fenotipo a rischio di dilatazione dell'ARD.

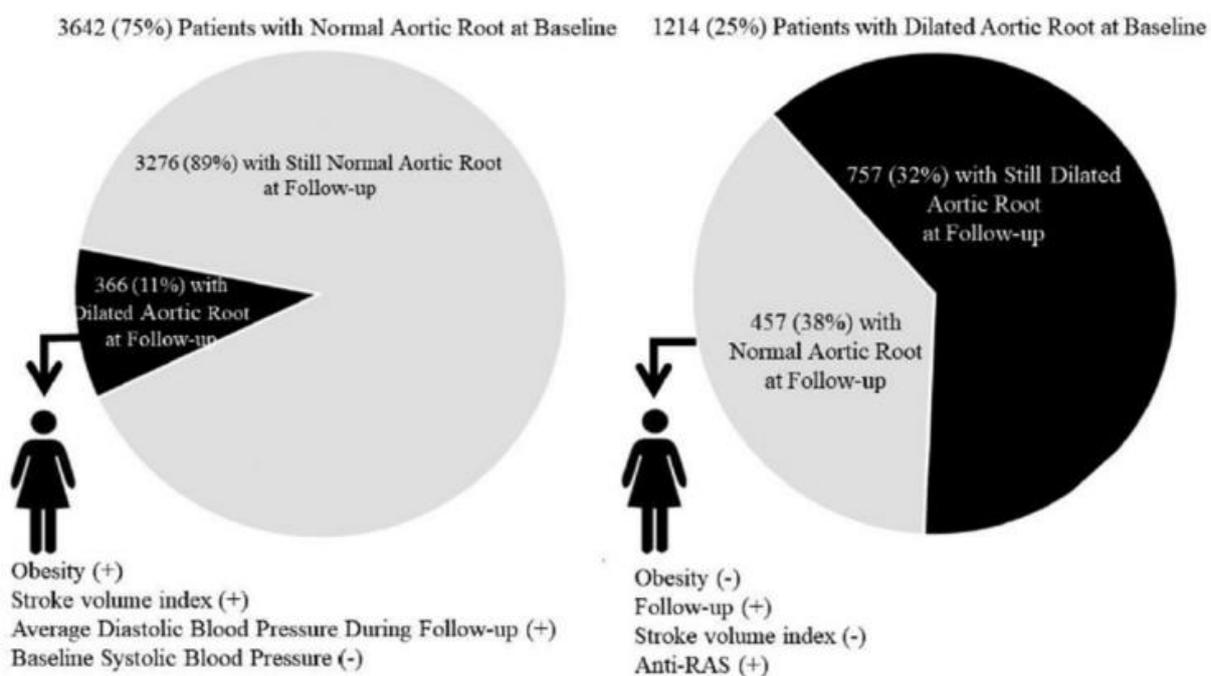


Un modello analogo di analisi multivariata è stato applicato nei pazienti con normalizzazione dell'ARD durante il follow-up. La tabella 7 mostra che pazienti di sesso femminile, non obesi, con valori più bassi di pressione sistolica, SVi e pressione diastolica media durante il follow-up, e un follow-up più lungo, avevano più alta probabilità di normalizzare la ARD ($p < 0.05$) (**Figura 5**). La terapia con farmaci anti-RAS era associata ad un aumento del 45% della probabilità di normalizzazione della ARD ($p=0.05$) (17).

Tabella 7. Modello multivariato, determinanti di normalizzazione incidente dell'ARD z-score

Variable	OR (95% CI)	95% CI	p=
Female sex	1.546	1.212–1.973	0.0001
Obesity (n/y)	0.766	0.589–0.998	0.048
Baseline systolic BP (mmHg)	1.007	1.000–1.015	0.047
Stroke index (ml/m ^{2.04})	0.951	0.918–0.985	0.005
Average diastolic BP during follow-up (mmHg)	0.981	0.963–0.999	0.040
Follow-up (years)	1.053	1.022–1.085	0.001
Anti-RAS prescribed during follow-up for more than 50% of control visits (%)	1.445	1.002–2.083	0.048

Figura 5. Volume (SVi) e pressione (pressione diastolica) influenzano la dimensione della radice aortica nel tempo nei pazienti ipertesi trattati. La normalizzazione della radice aortica è prevedibile nelle donne non obese con bassa pressione diastolica, e che assumono terapia con anti-RAS.



DISCUSSIONE

Nel primo lavoro, abbiamo stabilito criteri per valutare la dilatazione della ARD utilizzando diversi metodi, tra cui il modello multivariato e le tradizionali indicizzazioni raziometriche, utilizzando come criterio di sensibilità l'effetto prognostico (16).

I cut-point proposti per la dilatazione della ARD sono stati validati indirettamente al fine di definirne l'utilità pratica, oltre alla consistenza fisiologica.

Il metodo per identificare la dilatazione della ARD dallo z-score, generato da un modello multivariato in una popolazione normale di riferimento, potrebbe essere applicato con successo ad una popolazione di pazienti ipertesi, in regime ambulatoriale (14).

Questo criterio di normalizzazione dell'ARD è stato l'unico in grado di predire eventi CV incidenti, indipendente dai fattori confondenti, tra cui LVH, segno distintivo di rischio CV. L'effetto sulla prognosi della dilatazione dell'ARD è stato anche confermato nei pazienti senza LVH basale, indicando fortemente che la dilatazione dell'ARD osservata, idealmente predetta dal sesso, dalla corporatura, e dall'età, esprime l'impatto CV nei pazienti con ipertensione

arteriosa e dovrebbe essere considerata come marker di danno d'organo. In una popolazione con più alta prevalenza di obesità, l'indicizzazione di dilatazione dell'ARD per BSA potrebbe sottostimare la diagnosi di dilatazione dell'ARD, influenzando la capacità di discriminare l'alto rischio CV, così come l'indicizzazione per altezza potrebbe non tenere chiaramente conto di un importante determinante biologico di dilatazione dell'ARD come l'età (1).

È interessante notare che, sia nella popolazione totale dello studio che nel sottogruppo senza LVH basale, l'età avanzata rappresenti un principale determinante di outcome CV. Questo aspetto suggerisce che il rimodellamento CV, che coinvolge la dilatazione dell'ARD, è influenzato principalmente dall'età, sottolineando ulteriormente, come uno dei maggiori determinanti della dimensione dell'ARD sia l'età che a sua volta contribuisce a migliorare la definizione del rischio CV.

Il nostro studio ha dimostrato che la dilatazione dell'ARD è un marker di danno d'organo, associata con aumento di eventi CV incidenti, indipendentemente dalla LVH (16).

Lo studio successivo è stato il primo che ha riportato le caratteristiche dei pazienti ipertesi che variano l'ARD durante il follow-up. In particolare, abbiamo identificato due fenotipi, uno con normale ARD basale e alta probabilità di dilatazione dell'ARD al follow-up, e l'altro con dilatazione dell'ARD basale ma alta probabilità di normalizzazione dell'ARD, rispetto ai pazienti ipertesi con normale ARD sia di base che al follow-up (17).

Nel sottogruppo di pazienti con dilatazione dell'ARD, abbiamo dimostrato che la ARD al follow-up è influenzata principalmente dalla pressione sulla parete aortica quando la valvola aortica è chiusa e dalla quantità di sangue espulsa ad ogni battito. Pertanto, nella nostra analisi, la pressione diastolica potrebbe essere considerata un determinante di dilatazione dell'ARD (4) ed i soggetti ipertesi con pressione diastolica non ben controllata dovrebbero essere considerati a rischio di dilatazione dell'ARD nel tempo.

I nostri risultati sono in linea con i dati dello studio CARDIA, che ha dimostrato che in più di 3000 adulti normali e giovani, la pressione arteriosa e aumento del peso durante un follow-up a 20 anni, fossero correlati alla dilatazione dell'ARD (32). La forte associazione della dilatazione dell'ARD durante il follow-up e la

presenza di LVH non è sorprendente, poiché entrambe le caratteristiche, sono correlate all'aumento del carico emodinamico.

È interessante notare che, nel sottogruppo di pazienti con normalizzazione dell'ARD al follow-up, l'uso di anti-RAS durante il follow-up fosse un predittore di normalizzazione di ARD. Questo è il primo studio osservazionale che riporta che la terapia anti-RAS sia associata alla normalizzazione di ARD dilatata in pazienti ipertesi trattati. I nostri risultati suggeriscono che, nei pazienti ipertesi obesi con pressione diastolica alta e LVH, la terapia anti-ipertensiva con anti-RAS, potrebbe essere considerata per prevenire la dilatazione dell'ARD nel tempo. Un altro aspetto interessante è che il sesso femminile sia un predittore sia di dilatazione dell'ARD al follow-up che di normalizzazione dell'ARD, suggerendo che le variazioni di ARD nel tempo siano almeno in parte una caratteristica femminile. I nostri risultati suggeriscono, inoltre, che la dilatazione dell'ARD nel tempo è una risposta disadattiva all'aumento del carico emodinamico nei pazienti con pressione diastolica non controllata. Pertanto, l'uso di farmaci antipertensivi potrebbe aiutare a prevenire il rimodellamento aortico.

Nel complesso, i nostri studi hanno dei limiti che bisogna sottolineare. Il CSN è un registro osservazionale, che può essere influenzato da bias, una limitazione che è difficile da eliminare nonostante gli aggiustamenti multivariati che abbiamo eseguito.

CONCLUSIONI

Nel nostro primo studio abbiamo dimostrato come la dilatazione della ARD sia un marker di danno d'organo e che, inoltre, si associ all'incidenza di eventi CV, indipendentemente dalla presenza di LVH su base ipertensiva. Successivamente, nel secondo studio, abbiamo dimostrato come in una popolazione di pazienti ipertesi trattati, le modificazioni della ARD durante il follow-up siano principalmente correlate al persistente aumento o riduzione del carico emodinamico (sia di volume che di pressione). Inoltre, la terapia antipertensiva con anti-RAS appariva significativamente associata ad aumento della probabilità di normalizzazione della ARD.

BIBLIOGRAFIA

1. Milan A, Avenatti E, Tosello F, et al. Aortic root dilatation in essential hypertension: prevalence according to new reference values. *J Hypertens* 2013; 31:1189–1195.
2. Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC, et al. Sex specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 2009; 32:956–961.
3. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. Aortic root diameter and risk of cardiovascular events in a general population: data from the PAMELA study. *J Hypertens* 2014; 32:1879–1887.
4. de Simone G, Roman MJ, De Marco M, et al. Hemodynamic correlates of abnormal aortic root dimension in an adult population: the Strong Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e002309.
5. Masugata H, Senda S, Murao K, et al. Aortic root dilatation as a marker of subclinical left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *J Int Med Res* 2011; 39:64–70.
6. Bella JN, Wachtell K, Boman K, et al. Relation of left ventricular geometry and function to aortic root dilatation in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2002; 89:337–341.
7. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Aortic root dilatation at sinuses of Valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects: the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Hypertension* 2001; 37:1229–1235.
8. Grayburn PA, Handshoe R, Smith MD, et al. Quantitative assessment of the hemodynamic consequences of aortic regurgitation by means of continuous wave Doppler recordings. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:135–141.

9. Simone G and Chinali M. Aortic root dimension and hypertension: A chicken-egg dilemma. *Am J Hypertens* 2008; 21: 489–490.
10. Covella M, Milan A, Totaro S, et al. Echocardiographic aortic root dilatation in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014; 32:1928–1935; discussion 1935.
11. Vasan RS, Larson MG and Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 91: 734–740.
12. Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 105–111.
13. Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, et al. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension* 1996; 28: 47–52.
14. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of twodimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol* 2012; 110:1189–1194.
15. Lonnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, et al. Aortic root dimension and arterial stiffness in arterial hypertension: The Campania Salute Network. *J Hypertens* 2016; 34:1109–1114.
16. Canciello G, Mancusi C, Losi MA, et al. Aortic root dilatation is associated with incident cardiovascular events in a population of treated hypertensive patients: The Campania Salute Network. *Am J Hypertens* 2018;31: 1317–1323.
17. Canciello G, Mancusi C, Izzo R, et al. Determinants of aortic root dilatation over time in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 28: 1508-1514.

18. Losi MA, Izzo R, De Marco M, et al. Cardiovascular ultrasound exploration contributes to predict incident atrial fibrillation in arterial hypertension: the Campania Salute Network. *Int J Cardiol* 2015; 15:199-290.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: S42-S47.
20. Losi MA, Izzo R, Mancusi C, et al. Depressed myocardial energetic efficiency increases risk of incident heart failure: the Strong Heart Study. *J Clin Med* 2019; 17: 8-1044
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953-2041.
22. Mancusi C, Izzo R, de Simone G, et al. Determinants of decline of renal function in treated hypertensive patients: the Campania Salute Network. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 435-440.
23. Izzo R, Losi MA, Stabile E, et al. Development of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive outpatients: the Campania Salute Network. *Hypertension* 2017; 69:136-142.
24. Lonnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004152.
25. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the

European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 945-960.

26. Losi MA, Izzo R, Canciello G, et al. Atrial dilatation development in hypertensive treated patients: the Campania Salute Network. *Am J Hypertens* 2016; 29:1077-84.

27. Losi MA, Mancusi C, Midtbo H, et al. Impact of estimated left atrial volume on prognosis in patients with asymptomatic mild to moderate aortic valve stenosis. *Int J Cardiol* 2019; 297:121-125

28. Mancusi C, Canciello G, Izzo R, et al. Left atrial dilatation: a target organ damage in young to middle-age hypertensive patients. The Campania Salute Network. *Int J Cardiol* 2018; 265:229-233.

29. Mancusi C, Gerds E, Losi MA, et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania salute Network). *Int J Cardiol* 2017; 244: 260-264.

30. Mancusi C, Losi MA, Izzo R, et al. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: the Campania Salute Network. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 235-243.

31. Mancusi C, Losi MA, Izzo R, et al. Effect of diabetes and metabolic syndrome on myocardial mechano-energetic efficiency in hypertensive patients. The Campania Salute Network. *J Hum Hypertens* 2017; 31:395-399.

32. Teixido-Tura G, Almeida al, Choi EY, et al. Determinants of aortic root dilatation and reference values among young adults over a 20-year period: Coronary Artery Risk Development in young Adults study. *Hypertension* 2015; 66:23-29.