

Pressione arteriosa sistolica, diastolica e differenziale: implicazioni prognostiche

Paolo Verdecchia

Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università degli Studi, Perugia

Key words:
Ambulatory blood pressure monitoring; Hypertension; Prognosis.

Over the past decades, diastolic blood pressure (BP) has been traditionally considered superior to systolic BP for cardiovascular risk stratification. However, the Framingham Heart Study, the Physicians' Health Study and several other studies published over the last few years, provided convincing evidence that pulse pressure (i.e., the difference between systolic and diastolic BP) is the most important BP component for prediction of cardiovascular risk, particularly in subjects over 55 years of age. Evidence is accumulating that pulse pressure is a powerful predictor of cardiovascular risk in different clinical settings including the general population, elderly subjects, patients with essential hypertension and patients with systolic dysfunction. Elevated pulse pressure may be considered a reliable marker of stiff arteries, possibly due to diffuse atherosclerotic lesions, aging processes of the artery wall and other mechanisms. Brachial pulse pressure, however, might not be a reliable marker of central pulse pressure because of the progressive amplification of the pressure wave from the aorta to the peripheral arteries, a phenomenon which tends to decrease with age and to increase with height. Since the state of increased emotional stress associated with physical examination leads to a bigger rise in systolic than in diastolic BP, the clinical visit may lead to an overestimation of the usual levels of pulse pressure. In fact, ambulatory pulse pressure proved to be more potent than office pulse pressure for cardiovascular risk stratification.

An average 24-hour ambulatory pulse pressure > 53 mmHg identifies subjects with a markedly increased cardiovascular risk. An increase in pulse pressure apparently predicts cardiac ischemic events better than cerebrovascular events. On the other hand, the latter are better predicted by the mean BP. The effects of antihypertensive drugs and drug combinations on the mean BP and pulse pressure, and the potential prognostic implications, deserve further evaluation.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (4): 369-374)

© 2001 CEPI Srl

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

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Verdecchia

Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare Università degli Studi Policlinico Monteluce Via Brunamonti, 51 06122 Perugia E-mail: verdec@tin.it

Pressione arteriosa sistolica e diastolica

Il mito della pressione diastolica. Il mito della pressione arteriosa (PA) diastolica quale componente pressoria fondamentale ai fini prognostici ha origine probabilmente nell'anno 1926, con la pubblicazione della terza edizione dell'influente trattato di Cardiologia di Mackenzie, peraltro pubblicato postumo da James Orr¹. In quel trattato si diceva chiaramente che la PA sistolica esprimeva essenzialmente "la massima forza sviluppata dal cuore", mentre la PA diastolica esprimeva "le resistenze che il cuore doveva superare". Negli anni successivi, l'equazione PA diastolica = resistenze si è progressivamente diffusa e consolidata: la PA sistolica era sostanzialmente un'innocua e pressoché fisiologica manifestazione dell'invecchiamento mentre la PA diastolica esprimeva l'alterazione emodinamica fondamentale dell'ipertensione, cioè l'aumento delle resistenze vascolari periferiche. C'è da dire che le società assicuratrici, notoriamente molto attente alle

implicazioni pratiche delle dispute scientifiche, già verso la metà di questo secolo basavano i loro premi non solo sui valori di PA diastolica, ma anche su quelli di PA sistolica², poiché i primi dati epidemiologici allora disponibili sembravano già indicare il valore prognostico avverso di entrambe le pressioni.

Nel corso degli anni '50, l'avvento dei primi farmaci antipertensivi efficaci e sufficientemente tollerati ha portato, come primo e drammatico risultato, ad un certo controllo delle forme di ipertensione "maligna", caratterizzate tipicamente da elevatissimi livelli di PA diastolica. Questo storico progresso della medicina ha certamente contribuito a rinforzare l'interesse sulla PA diastolica. Come nota Harriet Dustan³, bisogna considerare che 30-50 anni fa il problema medico fondamentale era rappresentato dall'iperteso giovane o di mezza età, che andava incontro ad ipertensione maligna, ictus invalidante ed infarto miocardico (allora molto più letale che ai giorni nostri!) in associazione ad elevati livelli

di PA diastolica, per la quale le iniziali terapie di allora non erano certo così efficaci e ben tollerate come oggi. A quei tempi, pertanto, nessuno si preoccupava più di tanto del soggetto sessantacinquenne o del settantenne, magari apparentemente sano, che presentava un aumento isolato della PA sistolica.

Proprio sulla base di queste considerazioni sono nati i primi megatrial sul valore prognostico della terapia antipertensiva, ed era chiaro che questi trial sono stati pianificati per intero sulla base dei livelli di PA diastolica.

Negli anni successivi, con il raffinarsi della terapia antipertensiva (farmaci e combinazioni sempre più efficaci e ben tollerate, controllo della PA diastolica sempre più agevole), l'interesse si è progressivamente spostato sulla PA sistolica, seppure con una certa lentezza.

Il contributo di Framingham e di altri studi. Lo studio di Framingham aveva già chiaramente dimostrato, fin dagli inizi degli anni '70, una relazione indipendente tra PA sistolica e rischio di cardiopatia ischemica⁴ e, successivamente, di ictus cerebrale⁵. Anche lo studio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), con la sua imponente casistica (n = 347 978) aveva dimostrato che sia la mortalità per cardiopatia ischemica, sia l'insufficienza renale terminale, aumentavano maggiormente con i livelli di PA sistolica che con quelli di PA diastolica⁶. Nel Copenhagen City Heart Study, Nielsen et al.⁷ hanno dimostrato che il rischio di ictus cerebrale aumentava progressivamente dai soggetti normotesi a quelli con ipertensione sistolica isolata (punti estremi) passando attraverso i soggetti con ipertensione diastolica isolata e sisto-diastolica.

Recentemente, Alli et al.⁸ hanno esaminato una casistica di 3858 soggetti di età ≥ 65 anni seguiti per 10 anni. In questo studio la PA sistolica ha mostrato una significativa associazione con la mortalità per cause cardiovascolari mentre la PA diastolica non ha mostrato alcuna associazione con i futuri eventi cardiovascolari⁸.

La metanalisi di MacMahon ci ha confuso le idee? All'inizio degli anni '90, quando i primi contributi epidemiologici stavano cominciando a documentare il valore prognostico della PA sistolica, è stata pubblicata la ben nota metanalisi di MacMahon et al.⁹, che ha dimostrato l'associazione tra PA diastolica e future complicanze cardiovascolari. I risultati di questa importante metanalisi hanno certamente "messo all'angolo", ma solo ancora per qualche anno, la PA sistolica. Purtroppo, nei primi anni '90 non si è sufficientemente valutato il fatto che la metanalisi di MacMahon et al. era stata eseguita sui primi megatrial nell'ipertensione arteriosa, trial eseguiti in pazienti prevalentemente giovani o di mezza età, affetti da ipertensione diastolica isolata o sisto-diastolica, ma non certo da ipertensione sistolica isolata.

Dallo SHEP in poi. Lo studio Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)¹⁰, pubblicato nel 1991, se-

gna l'inizio dell'era della piena consapevolezza sul valore prognostico della PA sistolica. Pianificato ed eseguito specificamente in pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata, lo studio SHEP ha dimostrato che la riduzione farmacologica della sola PA sistolica si accompagna ad una riduzione della mortalità per tutte le cause, dell'ictus cerebrale e delle complicanze cardiache. Dopo lo studio SHEP, gli studi Syst-Eur¹¹ e Syst-China¹² hanno confermato l'effetto favorevole del trattamento antipertensivo nei soggetti con ipertensione sistolica isolata, e una recente metanalisi di Staessen et al.¹³ ha precisato nel dettaglio l'entità del beneficio ottenibile con il trattamento in questi soggetti.

SHEP, Syst-Eur e Syst-China hanno ormai definitivamente dimostrato che il trattamento antipertensivo deve essere somministrato in pazienti con PA sistolica > 160 mmHg anche se la PA diastolica è del tutto normale. Resta ancora da dimostrare l'utilità prognostica del trattamento nei soggetti con PA sistolica tra 140 e 160 mmHg e PA diastolica normale (< 90 mmHg).

Pressione arteriosa sistolica e diastolica ed età. Come è noto, la PA sistolica aumenta progressivamente con l'età, mentre la PA diastolica aumenta progressivamente fino ai 55 anni di età, per poi stabilizzarsi o addirittura diminuire^{14,15}. Una recente analisi dello studio di Framingham (Franklin S.S., comunicazione personale) ha mostrato che prima dei 50 anni di età la PA diastolica è la componente pressoria maggiormente predittiva del rischio cardiovascolare, mentre dopo i 60 anni di età la componente pressoria più importante da un punto di vista prognostico è la PA differenziale. Tra i 50 e i 60 anni le varie componenti pressorie sembrano avere un'importanza sovrapponibile.

Risultati del tutto simili sono stati recentemente ottenuti nell'ambito del Physicians' Health Study: in soggetti di sesso maschile, la PA sistolica, la PA diastolica e la PA media sono risultate sovrapponibili in termini di valore prognostico al di sotto dei 60 anni di età, mentre la PA sistolica e la PA differenziale, ma non la PA diastolica, sono risultate significative al di sopra dei 60 anni¹⁶.

La pressione differenziale

I primi risultati. Il merito di avere compreso per la prima volta l'importante valore prognostico della PA differenziale spetta alla Scuola Francese di M. Safar. Questi autori, da sempre attenti agli aspetti fisiopatologici e terapeutici relativi al distretto arterioso¹⁷, hanno dimostrato per la prima volta nel 1988, nell'ambito di un vasto studio osservazionale eseguito per lo più nell'area di Parigi, il valore prognostico indipendente della PA differenziale, particolarmente sul rischio di eventi cardiaci, anche dopo aggiustamento per l'influenza dell'età, del fumo di sigaretta e dell'ipercolesterolemia¹⁸. Negli anni successivi, soprattutto negli ultimi 4-6 anni,

la letteratura medica internazionale ha assistito ad una vera e propria esplosione di studi clinici, che hanno precisato ulteriori dettagli sul valore prognostico della PA differenziale nella popolazione generale¹⁹⁻²², nei pazienti ipertesi non complicati²³⁻²⁷, nei soggetti anziani^{7,28}, nei pazienti postinfartuati²⁹ ed in quelli con scompenso cardiaco³⁰. In un nostro studio²⁴, la PA differenziale ha mostrato un significativo valore prognostico indipendente in soggetti con ipertensione arteriosa, che persisteva anche dopo aggiustamento per l'influenza concomitante di importanti indicatori di rischio quali la PA ambulatoriale e la massa ventricolare sinistra all'ecocardiogramma.

Le conferme. Nello studio di Framingham²⁰, la PA diastolica ha mostrato, quando analizzata da sola, un'associazione diretta con i futuri eventi ischemici cardiaci. Tuttavia, quando l'analisi multivariata ha incluso anche la PA sistolica, la PA diastolica ha mostrato un'associazione inversa con il rischio di cardiopatia ischemica. Pertanto, per ogni livello di PA sistolica, il rischio di cardiopatia ischemica aumentava, anziché diminuire, con la riduzione della PA diastolica. Questi risultati sembrano essere particolarmente evidenti nel paziente anziano.

All'inizio dello scorso anno, Blacher et al.²⁶ hanno pubblicato i risultati di una metanalisi di tre importanti studi eseguiti nel paziente iperteso anziano: lo studio European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE), lo studio Syst-Eur e lo studio Syst-China. Questa importante metanalisi ha permesso di accertare che, anche dopo aggiustamento per età, sesso, fumo di sigaretta, pregressi eventi cardiovascolari e studio clinico in considerazione, l'incidenza a 4 anni di eventi cardiovascolari aumentava (anziché diminuire!) con la diminuzione della PA diastolica per ogni dato livello della PA sistolica. Ad esempio, in pazienti con PA sistolica di 180 mmHg il rischio a 4 anni di eventi cardiovascolari era del 9.6% per una PA diastolica di 95 mmHg, contro il 13.6% per una PA diastolica di 75 mmHg²⁶.

Fisiopatologia. La discussione degli aspetti fisiopatologici alla base del valore prognostico della PA differenziale sono al di fuori degli scopi di questa rassegna. In estrema sintesi, l'aumento della PA differenziale con l'età è imputabile al progressivo irrigidimento della parete dell'aorta e delle grandi arterie elastiche, dovuto sia a fenomeni di invecchiamento della parete (riduzione della componente elastica rispetto a quella connettivale, deposito di calcio, ecc.) sia alla progressiva diffusione delle lesioni aterosclerotiche. Ciò comporta una riduzione della distensibilità della parete arteriosa durante la sistole, con conseguente aumento della quota di volume sistolico proiettato dalla contrazione cardiaca verso le piccole arterie (con aumento della PA sistolica) e parallela diminuzione della quota di sangue proiettato dalle grandi arterie verso le piccole durante la dia-

stole a seguito del ritorno elastico della parete arteriosa. Pertanto, un aumento della PA differenziale potrebbe essere considerato marker piuttosto attendibile di patologia delle grandi arterie.

La pressione arteriosa differenziale ambulatoriale.

Mancia et al.³¹ hanno dimostrato che la reazione di allarme che si accompagna alla visita clinica porta ad un aumento medio di PA sistolica di 4-75 mmHg (media 27 mmHg), e di PA diastolica di 1-36 mmHg (media 15 mmHg). Pertanto, durante la visita medica, la PA sistolica aumenta più di quanto aumenti la PA diastolica, con conseguente aumento (di circa 12 mmHg, in media) della PA differenziale. Sulla base di questi dati è possibile ipotizzare che il monitoraggio ambulatoriale potrebbe fornire valori di PA differenziale più rappresentativi ed accurati di quelli ottenuti nel corso della visita medica.

Effettivamente, indagini trasversali suggeriscono che il danno d'organo bersaglio in pazienti con ipertensione è più strettamente correlato alla PA differenziale ambulatoriale che alla PA differenziale clinica, sia in termini di spessore miointimale carotideo³² che in termini di ipertrofia ventricolare sinistra³³.

In un nostro studio³⁴, 2010 pazienti ipertesi sono stati seguiti per un periodo medio di 4 anni, durante i quali sono insorti 200 eventi cardiovascolari maggiori. Il rischio di eventi cardiovascolari è risultato strettamente correlato sia con la PA differenziale clinica che con quella ambulatoriale misurate prima dell'inizio del trattamento. Tuttavia, per ogni livello di PA differenziale clinica il rischio di eventi cardiovascolari è aumentato sensibilmente con l'aumento della PA differenziale ambulatoriale, mentre per ogni livello della PA differenziale ambulatoriale il rischio non è aumentato con l'aumento della PA differenziale clinica (Fig. 1).

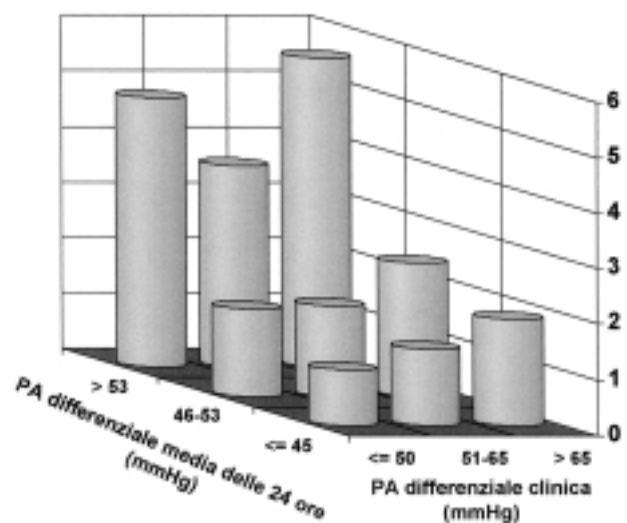


Figura 1. L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori aumenta in misura maggiore con l'aumento della pressione arteriosa (PA) differenziale ambulatoriale (valori medi nelle 24 ore) che con l'aumento della PA differenziale clinica. Da Verdecchia et al.³⁴, modificata.

Un'analisi multivariata secondo Cox ha confermato che il valore prognostico della PA differenziale ambulatoriale era superiore al valore prognostico della PA differenziale clinica³⁴.

Cosa predice la pressione arteriosa differenziale e perché. Una recente analisi del Medical Research Council Study suggerisce che l'impatto prognostico della PA differenziale è superiore sugli eventi di tipo cardiaco rispetto a quelli di tipo cerebrovascolare, mentre la PA media avrebbe un impatto prognostico opposto³⁵. Anche lo studio del gruppo di Safar¹⁹ aveva dimostrato un maggior valore predittivo della PA differenziale sugli eventi cardiaci rispetto a quelli cerebrovascolari. In un nostro recente studio³⁶, la PA differenziale media delle 24 ore ha mostrato un maggiore effetto predittivo sugli eventi ischemici cardiaci, mentre la pressione media (diastolica + un terzo della differenziale) ha mostrato un maggiore effetto predittivo sugli eventi cerebrovascolari.

Si tratta di risultati molto interessanti, che potrebbero fornire una chiave interpretativa di alcuni aspetti ancora poco chiari in campo cardiovascolare. In sintesi, la PA differenziale potrebbe essere interpretata come marker peculiare di patologia aterosclerotica diffusa, evidentemente anche a livello coronarico, e quindi un predittore preferenziale di eventi coronarici. Va ricordato che la circolazione coronarica avviene prevalentemente in diastole, con conseguente effetto deleterio di un eccessivo abbassamento della PA diastolica, peggio se in associazione ad un aumento della PA sistolica (che comporta un aumento dello stress parietale e del consumo miocardico di ossigeno). L'incremento della PA media, al contrario, potrebbe risultare particolarmente dannoso per la circolazione cerebrale. Si ricordi che le arteriole penetranti, che irrorano aree importantissime della base del cervello, nascono direttamente dai grossi vasi arteriosi della base senza soluzione di continuità. Proprio per l'assenza di tonaca muscolare adeguata, queste arteriole sarebbero particolarmente suscettibili agli aumenti di PA, e non a caso queste arteriole possono essere sede di microaneurismi (di Charcot-Bouchard), di occlusioni (con conseguenti infarti lacunari), di aree di necrosi fibrinoide, ecc. Da un punto di vista epidemiologico, è noto che il trattamento dell'ipertensione arteriosa (che determina essenzialmente un abbassamento della PA media) riduce l'ictus cerebrale in misura maggiore rispetto agli eventi coronarici. Resta da dimostrare se, ed in quale misura, la riduzione degli eventi ischemici cardiaci per effetto del trattamento antipertensivo possa essere imputata ad un effetto preferenziale del trattamento sulla PA differenziale.

Implicazioni terapeutiche. La riduzione della PA differenziale potrebbe essere aggiunta alla lista delle caratteristiche "ideali" di un trattamento antipertensivo.

Tale caratteristica sarebbe di rilievo particolare nel trattamento dell'ipertensione arteriosa nel paziente anziano. Future indagini prospettive, o rielaborazioni retrospettive dei vasti archivi esistenti, dovrebbero valutare se, per ogni livello di riduzione della PA media, il rischio di eventi cardiaci si riduce in misura maggiore nei pazienti con maggiore riduzione della PA differenziale. Per ora, sappiamo che i farmaci ACE-inibitori e gli inibitori diretti dell'angiotensina II potrebbero migliorare la distensibilità delle grandi arterie attraverso l'inibizione della deposizione di collagene³⁷.

Effetti simili sono stati ipotizzati per gli inibitori della vasopeptidasi³⁸. Anche i diuretici a basse dosi sono in grado di ridurre la rigidità della parete arteriosa³⁹, mentre i β -bloccanti sembrano esercitare effetti opposti⁴⁰.

Riassunto

Nel corso degli ultimi anni, la pressione arteriosa (PA) diastolica è stata tradizionalmente considerata superiore alla PA sistolica ai fini della stratificazione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, lo studio di Framingham, il Physicians' Health Study e parecchi altri studi pubblicati negli ultimi anni hanno dimostrato che la PA differenziale (differenza tra la PA sistolica e la PA diastolica) è la componente pressoria più importante ai fini della stratificazione del rischio cardiovascolare, particolarmente al di sopra dei 55 anni di età. Molte indagini longitudinali stanno dimostrando che la PA differenziale è un potente predittore di rischio cardiovascolare in varie condizioni cliniche (ipertensione arteriosa, soggetti anziani, pazienti con insufficienza renale, pazienti con disfunzione sistolica, popolazione generale). Un'elevata PA differenziale riflette un aumento della rigidità delle grandi arterie elastiche secondaria a fenomeni di invecchiamento della tonaca media (riduzione della componente elastica ed aumento di quella connettivale e del calcio), a lesioni aterosclerotiche, a disfunzione endoteliale, ecc. La PA differenziale misurata a livello brachiale potrebbe non rappresentare un indicatore attendibile della PA differenziale aortica a causa della progressiva amplificazione dell'onda sfigmica andando dall'aorta verso le arterie periferiche, fenomeno più marcato nei giovani e sempre meno evidente con l'invecchiamento. Inoltre, poiché la reazione di allarme associata alla visita medica determina un aumento della PA sistolica superiore all'aumento della PA diastolica, la PA differenziale viene ad essere significativamente sovrastimata nel corso della visita medica. Per questa ragione, la PA differenziale risultante al monitoraggio ambulatoriale della PA per 24 ore fornisce elementi predittivi ancora più potenti rispetto alla PA differenziale tradizionalmente misurata in ambiente clinico. L'aumento della PA differenziale sem-

bra in grado di predire future complicanze cardiache in maggior misura rispetto alle complicanze cerebrovascolari. Al momento attuale, è necessario rivalutare gli effetti del trattamento antipertensivo anche alla luce dei suoi effetti sulla PA differenziale.

Parole chiave: Ipertensione arteriosa; Monitoraggio ambulatoriale; Prognosi.

Bibliografia

1. Mackenzie J. Principles of diagnosis and treatment of heart affections. 3rd edition. London: Oxford University Press, 1926.
2. Frohlich E, O'Rourke M. Pulse pressure: is this a clinically useful risk factor? *Hypertension* 1999; 34: 372-4.
3. Dustan HP. Isolated systolic hypertension: a long-neglected cause of cardiovascular complications. *Am J Med* 1989; 86: 368-9.
4. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335-46.
5. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL. Systolic blood pressure, arterial rigidity and stroke: the Framingham study. *JAMA* 1981; 245: 1225-9.
6. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
7. Nielsen WB, Lindenstrom E, Vestbo J, Jensen GB. Is diastolic hypertension an independent risk factor for stroke in the presence of normal systolic blood pressure in the middle-aged and elderly? *Am J Hypertens* 1997; 10: 634-9.
8. Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Torri V, Tognoni G. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1205-12.
9. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
10. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
12. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Study Group. Comparison of active treatment and placebo in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-9.
13. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
14. O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982.
15. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-9.
16. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension* 2000; 36: 801-7.
17. Safar ME. Therapeutic trials and large arteries in hypertension. *Am Heart J* 1988; 115: 702-10.
18. Darné B, Girerd X, Safar ME, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional and prospective analysis of cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400.
19. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5.
20. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful for predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-60.
21. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Levy D. Differential impact of systolic and diastolic blood pressure level on JNC-VI staging. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 1999; 34: 381-5.
22. Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 673-80.
23. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395-401.
24. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
25. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 13: 413-9.
26. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-9.
27. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isolated systolic hypertension. Prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375-80.
28. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634-9.
29. Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, et al, for the SAVE Investigators. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254-60.
30. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 951-8.
31. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Effects of blood pressure measured by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695-8.
32. James MA, Watt PAC, Potter JF, Thurston H, Swales JD. Pulse pressure and resistance artery structure in the elderly. *Hypertension* 1995; 26: 301-6.
33. Khattar RS, Acharya DU, Kinsey C, Senior R, Lahiri A. Longitudinal association of ambulatory pulse pressure with left ventricular mass and vascular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 737-43.

34. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983-8.
35. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1065-72.
36. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Porcellati C. Role of steady and pulsatile components of ambulatory blood pressure for prediction of myocardial infarction and stroke in essential hypertension. (abstr) *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl 4): S4.
37. Alvadejo P, Bouaziz H, Duriez M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the increase in aortic collagen in rats. *Hypertension* 1994; 23: 74-82.
38. Burnett JC Jr. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 1): S37-S43.
39. Girerd X, Giannattasio G, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial arterial wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1064-73.
40. Ting C, Chen C, Chang M, Yin F. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance and impedance. *Hypertension* 1995; 26: 524-30.