



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatría

SIMPOSIO

IPERTENSIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Aspetti epidemiologici dell'ipertensione arteriosa nell'anziano

Epidemiologic aspects of hypertension in old age

M. DI BARI, L. LAMBERTUCCI, C. POZZI, A. VIRGILLO, A. UNGAR, G. MASOTTI, N. MARCHIONNI

Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Unità Funzionale di Gerontologia e Geriatria, Università di Firenze e Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Blood pressure increases with aging, yet hypertension is powerful risk factor for cardiovascular disease also at an advanced age and not a benign condition of normal aging. At the same time, intervention studies have shown that treatment can reduce this excess risk also at an advanced age. This review summarizes the most recent advances on epidemiology of hypertension in the elderly. Emphasis will be given to new acquisitions in the field of epidemiology of ambulatory blood pressure monitoring in the diagnostic and prognostic evaluation of older persons with high blood pressure.

Key words: Hypertension • Elderly • Epidemiology • Cardiovascular risk

Ipertensione arteriosa: definizione e significato nell'anziano

Per una variabile biologica continua come la pressione arteriosa, fissare un limite oltre il quale si può parlare di valori anormali - nel caso specifico, di ipertensione - è compito sempre assai difficile. Questa difficoltà si riflette nelle differenti nomenclature adottate dalle principali società scientifiche, che concordano nel definire come ottimale una pressione arteriosa < 120/80 mmHg a tutte le età e come decisamente anormale una pressione \geq 140/90 mmHg, mentre discordano per i valori intermedi. Valori pressori compresi tra 120/80 mmHg e 140/90 mmHg sono ancora considerati normali o normali-alti dalle linee guida europee (European Society of Hypertension - European Society of Cardiology) (Tab. I)¹, mentre sono considerati indicativi di uno "stato pre-ipertensivo" (termine assai discusso) in quelle americane (Seventh Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC 7)².

In ogni caso, come si può osservare, entrambe le definizioni non differenziano la soglia diagnostica di ipertensione per età. È noto che i valori pressori aumentano con gli anni, ma le variazioni di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) hanno un differente andamento temporale, in relazione al progressivo irrigidimento delle grandi arterie all'avanzare dell'età. La PAS cresce, infatti, in modo regolare durante tutta l'età adulta e avanzata, mentre la PAD aumenta progressivamente fino alla quinta decade, per poi stabilizzarsi o addirittura ridursi.

In conseguenza di queste variazioni pressorie età-dipendenti, l'ipertensione arteriosa si fa sempre più comune con l'età e, in particolare, si caratterizza nell'anziano per la maggior frequenza di ipertensione sistolica isolata (ISI), definita dall'as-



PACIN editore

■ Corrispondenza: dott. Mauro Di Bari, Istituto di Gerontologia e Geriatria, Università di Firenze, via delle Oblate 4, 50141 Firenze, Italy - Tel. +36 055 4271468 - E-mail: dibari@unifi.it

Tab. I. Definizione e classificazione ESH-ESC 2003 dei livelli pressori nell'adulto¹.

	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		Pressione arteriosa diastolica (mmHg)
Ottimale	< 120	e	< 80
Normale	< 130	e	< 85
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione – Grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione – Grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione – Grado 3	≥ 180	e/o	≥ 110
Ipertensione sistolica isolata	≥ 140	e	< 90

sociazione di valori di PAS ≥ 140 mmHg e di PAD < 90 mmHg, mentre nel giovane prevalgono le forme diastolica o sisto-diastolica.

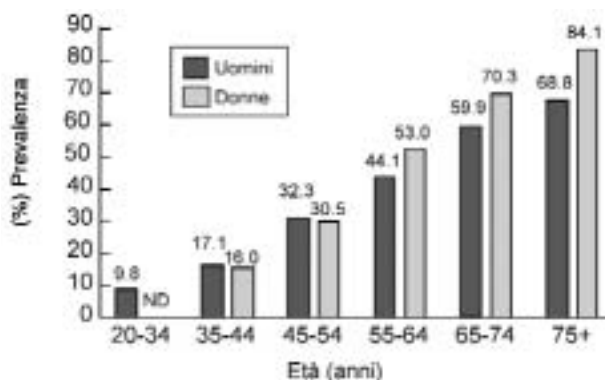
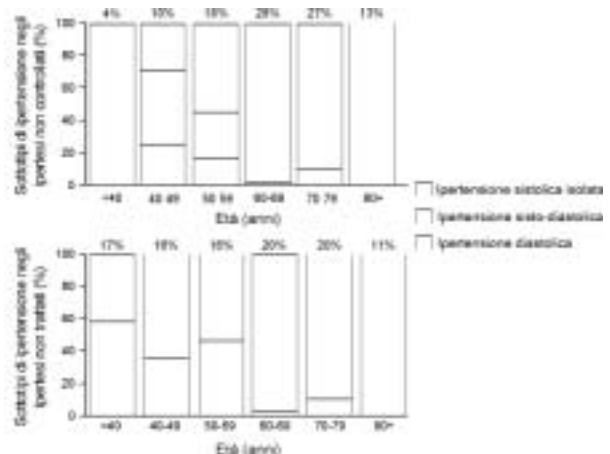
L'aumento dei valori pressori accresce significativamente il rischio cardiovascolare e determina un eccesso di mortalità, morbilità e disabilità, anche quando compare in età avanzata con le caratteristiche emodinamiche dell'ISI. Per contro, trial clinici hanno dimostrato che la riduzione farmacologica e non farmacologica dei valori pressori in anziani ipertesi riduce l'incidenza di eventi clinici³⁻⁷, confermando con ciò il legame eziologico tra ipertensione e malattia cardiovascolare anche in tarda età.

Prevalenza dell'ipertensione arteriosa

Sulla base dei più recenti dati epidemiologici americani, raccolti nel Fourth National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES IV)⁸, si può stimare che un adulto su quattro sia iperteso. Globalmente, più della metà degli americani ultrasessantacinquenni e i tre quarti degli ultrasettantacin-

quenni sono ipertesi, con valori di prevalenza che in età geriatrica sono nettamente superiori nelle donne che negli uomini (Fig. 1). Con l'età, cresce la proporzione degli ipertesi che presentano ISI, che rappresenta la forma ipertensiva più comune dell'età geriatrica, ed aumentano i casi di ipertensione arteriosa con i valori pressori più elevati e difficilmente controllabili⁹.

Il profilo epidemiologico ora descritto si ritrova in popolazioni occidentali diverse da quella statunitense. In particolare, è interessante osservare che l'incremento età-dipendente nella prevalenza è stato osservato anche in altre popolazioni, pur in presenza di valori assoluti più bassi¹⁰. I dati relativi alla popolazione anziana italiana¹¹⁻¹³ non si discostano da quelli riportati nella letteratura internazionale e confermano che il 45% degli ipertesi anziani è affetto da ipertensione sistolica isolata¹⁴.

Fig. 1. Prevalenza dell'ipertensione arteriosa negli USA, per sesso ed età. Studio NHANES IV, 1999-2000⁸.**Fig. 2.** Distribuzione di frequenza dei sottotipi di ipertensione in ipertesi non trattati (grafico superiore) e non controllati (grafico inferiore), per sesso ed età. I numeri sopra le colonne indicano la percentuale globale di ipertesi non trattati e, rispettivamente, non controllati per quel gruppo di età (da Franklin SS, et al.¹⁶).

Il livello di controllo dei valori pressori è, in genere, mediocre e raramente supera il 30% dei casi. In uno studio di confronto internazionale, esso è risultato migliore nei pazienti ipertesi statunitensi di età compresa tra 65 e 74 anni (uomini: 28%, donne: 37%) che in quelli di pari età del Canada e di quattro paesi europei, compresa l'Italia (uomini: 6-13%, donne: 5-17%)¹⁵. Virtualmente tutti gli ipertesi anziani non trattati o con valori pressori non controllati sono affetti da ISI¹⁶ (Fig. 2).

Per quanto gli ipertesi anziani siano, di solito, decisamente sottotrattati, nel Cardiovascular Health Study si è avuto un incremento notevole, dal 37 al 49% nel corso degli anni '90, della proporzione di soggetti di età ≥ 65 anni ipertesi che risultano ben controllati (PAS/PAD < 140/90 mmHg)¹⁷.

Incidenza dell'ipertensione arteriosa

Diversamente da quelle sulla prevalenza, le informazioni disponibili sull'incidenza di ipertensione arteriosa sono molto limitate. Vasan et al., in un'analisi del Framingham Study, hanno riportato che i partecipanti di età ≥ 65 anni sviluppavano ipertensione con una frequenza quasi doppia di quella dei soggetti più giovani (35% vs. 16%; $p < 0,001$)

¹⁸. La densità di incidenza in quattro anni cresceva con i valori pressori basali, indipendentemente dall'età. Nei partecipanti più giovani, l'incremento era da 5,3 per 100 anni-persona in presenza di valori pressori ottimali (< 120/80 mmHg), a 17,6 per 100 anni-persona in quelli con valori pressori normali (120-129/80-84 mmHg), fino a 37,3 per 100 anni-persona in quelli con pressione normale alta (130-139/85-89 mmHg); negli anziani, riferendosi alle stesse categorie pressorie, l'incidenza cresceva da 16,0 a 25,5 e 49,5 per 100 anni-persona, rispettivamente. Il rischio che un anziano con valori pressori inizialmente normali-alti diventasse iperteso era più di 5 volte maggiore rispetto a quello di un soggetto con valori pressori ottimali, a parità di altre condizioni (Tab. III). La progressione verso l'ipertensione avveniva nella maggior parte dei casi per aumento dei valori di PAS, piuttosto che per quelli di PAD¹⁸.

Queste informazioni sono molto rilevanti sotto il profilo della prevenzione dell'ipertensione e del suo riconoscimento precoce, in quanto suggeriscono l'opportunità, anche in età avanzata, di una più assidua misurazione della pressione arteriosa - e, forse, anche l'avvio di misure di tipo comportamentale per ridurli - in soggetti con valori pressori inizialmente di poco sopra quelli ottimali.

Tab. II. Definizione e classificazione JNC 7 dei livelli pressori nell'adulto².

	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)		Pressione arteriosa diastolica (mmHg)
Normale	< 120	e	< 80
Pre-ipertensione	120-139	o	80-89
Ipertensione - Stadio 1	140-159	o	90-99
Ipertensione - Stadio 2	≥ 160	o	≥ 100

Tab. III. Rischio di sviluppo di ipertensione in 9845 partecipanti allo studio di Framingham, inizialmente normotesi, in un follow-up di 4 anni. Modello logistico multivariato, aggiustato per sesso e valori basali. Da Vasan et al.⁴⁵.

	Odds Ratio (Limiti fiduciarci 95%)	
	Età 35-64 anni	Età 65-94 anni
PA ottimale	1	1
PA normale	4,1 (3,4-4,9)*	2 (1,4-2,7)*
PA normale-alta	11,6 (9,6-14,0)*	5,5 (4,0-7,4)*
Età ($\Delta 10$ anni)	1,6 (1,5-1,8)*	1,2 (0,95-1,5)
Indice di massa corporea ($\Delta 2$ kg/m ²)	1,1 (1,1-1,2)*	1,0 (0,98-1,1)
Incremento ponderale ($\Delta 5\%$ rispetto al basale)	1,3 (1,2-1,4)*	1,2 (1,1-1,3)*

* = $p < 0,001$.

Iperensione e rischio cardiovascolare

La letteratura è concorde nel considerare l'ipertensione arteriosa come un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di malattie cardio- e cerebrovascolari e di insufficienza renale cronica¹⁹⁻²². Ma nella definizione del rischio associato all'ipertensione permangono controversie relative a quale sia il determinante emodinamico più rilevante.

Se, fino agli anni '90, si riteneva che questo fosse la PAD²³, successivi studi osservazionali e di intervento hanno dimostrato il predominante valore della PAS. Senza dubbio, il maggior contributo in questa direzione è stato rappresentato dai trial clinici di trattamento dell'ISI, che hanno dimostrato che la riduzione della PAS riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori³⁻⁶.

Molti autori ritengono che più importante ancora della PAS sia la pressione differenziale (o pressione pulsatile - *pulse pressure* - definita come $PP = PAS - PAD$), che risulta strettamente associato al rimodellamento cardiovascolare e alla *compliance* carotidea nell'iperteso²⁴. In diversi studi longitudinali^{20 25-27} la PP risultava predittiva del rischio cardiovascolare meglio della PAS o della PAD da sole. Tuttavia, studi più recenti riportano che, in anziani senza evidenza di malattia cardiovascolare, la PP non migliora la predizione di eventi cardiovascolari o della morte per tutte le cause, rispetto alla PAS. Mattace-Raso et al., utilizzando i dati del Rotterdam Study su 4.234 anziani della popolazione generale, seguiti per 7 anni, hanno osservato che incrementi di 1 SD di PAS, PAD, e PP (pari a 21,6, 11,3 e 17,3 mmHg, rispettivamente) accrescevano il rischio aggiustato di morte del 21, 6 e 20%²⁸. Modelli più complessi, in cui PAS, PAD e PP erano considerate a coppie, ottenevano risultati sovrapponibili, anche per esiti diversi, quali lo sviluppo di infarto del miocardio o ictus²⁸. A conclusioni analoghe, molto vicine anche nella stima quantitativa del rischio, sono giunti altri autori, che hanno seguito una ampia coorte di oltre 28.000 impiegati per 25 anni²⁹.

Aspetti epidemiologici del monitoraggio pressorio ambulatoriale

Le indagini di popolazione sull'ipertensione arteriosa sono quasi sempre basate su un numero molto limitato di misurazioni e non tengono conto della variabilità della pressione nel tempo. Inoltre, i tradizionali rilievi pressori possono essere

falsati per il ben noto fenomeno dell'ipertensione "da camice" (*white coat hypertension*). Per entrambi questi motivi, la stima della gravità e della durata di esposizione al fattore di rischio ipertensione, come comunemente condotta, può risultare poco accurata ed imprecisa³⁰. Non sorprende, dunque, che il monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa (MAPA), tecnica in grado di fornire una stima migliore dei valori pressori abituali di un paziente, si sia imposto come un utile ausilio non solo in ambito clinico, ma anche epidemiologico.

Non c'è ancora pieno accordo tra le diverse società scientifiche sui valori pressori che identificano la soglia di ipertensione al MAPA^{1 2 31}. Alcuni autori hanno definito la soglia diagnostica sulla base di mere considerazioni statistiche, in studi trasversali di popolazione^{32 33}, secondo i quali sono da considerarsi normali valori nell'intervallo 120-130/78-81 mmHg. Altri autori, più opportunamente, hanno invece utilizzato un criterio prognostico, analizzando quali fossero i valori pressori ai quali era associata la mortalità più bassa: in uno studio su 1.542 giapponesi appartenenti ad una comunità rurale (età > 40 anni, media 61), Ohkubo et al.³⁴ hanno dimostrato che la mortalità minima si osservava per una pressione arteriosa media nelle 24 h pari a 134/79 mmHg, vicina quindi a quella riportata dagli studi descritti precedentemente^{32 33}. Questi valori corrispondevano all'82° e all'80° percentile dell'intero campione, così che risultava iperteso al monitoraggio circa il 20% della popolazione. Sfortunatamente, la distribuzione di frequenza in funzione dell'età non era riportata nello studio.

Decidere quali valori pressori al MAPA sono normali e quali no è dunque controverso, ma in genere si accettano come normali valori < 130/80 nelle 24 h, < 120/75 nelle ore notturne e < 135/85 durante il giorno.

A prescindere dal suo valore diagnostico, il MAPA sembra avere un significato prognostico molto rilevante. Verdecchia et al.³⁵ hanno tenuto un registro di 790 ipertesi giovani (età media 51 anni) inizialmente non trattati e senza pregressi eventi cardiovascolari all'arruolamento, sottoposti quindi a trattamento antipertensivo dal loro medico curante e seguiti in media per 3,7 anni. Il rischio di nuovi eventi era 2,8 volte più frequente nei pazienti nei quali si raggiungeva un buon controllo pressorio al MAPA ($p = 0,003$), mentre non era significativamente associato al raggiungimento di un controllo adeguato alle misurazioni convenzionali³⁵. I risultati di Verdecchia et al. sono stati

replicati in altre casistiche di soggetti giovani, sempre in termini di incidenza di eventi cardiovascolari³⁶, e anche nell'anziano, con riferimento alla PP^{32 37}.

Epidemiologia di pattern ipertensivi particolari al MAPA

L'aggiunta del MAPA alla misura clinica convenzionale ha apportato ulteriore complessità alla definizione dello stato ipertensivo di un soggetto, in quanto la distinzione tra normotensione e ipertensione può oggi essere basata indipendentemente su ciascuno dei due metodi. Misurazione clinica e MAPA possono, infatti, concordare nella definizione di normotesi ed ipertesi veri o, discordando, portare all'identificazione di persone ipertese al metodo convenzionale e normotesi al MAPA (ipertensione da camice o *white-coat hypertension*) e viceversa, casi questi definiti come di "ipertensione mascherata". I casi discordanti sono di più difficile inquadramento, interpretazione e conduzione clinica: sembra dunque interessante conoscerne il profilo epidemiologico, in termini di frequenza, fattori predittivi e peso prognostico.

In base allo studio PAMELA³⁸, indagine italiana su un campione di 3.200 persone estratto dalla popolazione generale, dopo esclusione degli ipertesi trattati il 67% dei partecipanti erano normotesi veri, il 12% ipertesi veri, il 12% ipertesi da camice ed il 9% ipertesi mascherati. Un altro studio di popolazione, condotto in una cittadina rurale giapponese, ha riportato una prevalenza di ipertensione da camice pari a ben il 35% dei partecipanti non trattati; il 10,2% dei soggetti normotesi alla misurazione convenzionale aveva valori pressori ai limiti superiori (media delle 24 ore > 133/78 mmHg) e 3,2% valori pressori elevati (> 144/85 mmHg) al MAPA³⁹. Una così elevata prevalenza dell'ipertensione mascherata è particolarmente preoccupante, perché induce a ritenere che una fetta rilevante della popolazione generale sia solo apparentemente normotesa e risulti, invece, esposta al rischio di un'ipertensione misconosciuta. Stime conservative indicano in ben 10 milioni il numero di americani con ipertensione mascherata⁴⁰. Sia per l'ipertensione da camice che per quella mascherata – ma soprattutto per quest'ultima – si pone, dunque, il problema dell'identificazione dei possibili portatori e della definizione del profilo di rischio associato.

È interessante rilevare che la pressione ambulatoria ha un incremento minore con l'età, rispetto a

quella clinica³³. In una ricerca danese⁴¹, aveva valori pressori diurni superiori a quelli riscontrati in clinica l'86% degli uomini di età 42 anni e solo il 51% di quelli di età 72 anni. La differenza tra pressione in clinica e al MAPA (l'ipertensione da camice) sembra dunque più marcata nell'anziano e, in modo speculare, si può ritenere che l'ipertensione mascherata sia meno prevalente all'avanzare dell'età⁴⁰.

L'ipertensione da camice è presente in circa un quarto degli ipertesi, che più spesso sono donne, hanno un'ipertensione di recente insorgenza e di grado lieve (PAS/PAD clinica 140-159/ 90-99 mmHg) e massa ventricolare sinistra nella norma⁴². Non vi sono convincenti associazioni con il profilo di personalità, la reattività allo stress, variabili fisiologiche o biochimiche o altre caratteristiche cliniche che aiutino nell'identificazione di questa forma⁴². L'ipertensione da camice non sembra essere una condizione del tutto benigna, come inizialmente creduto: il rischio cardiovascolare ad essa associato, pur accresciuto rispetto al normotesi, senz'altro non raggiunge quello dei soggetti francamente ipertesi^{43 44}.

Per quel che riguarda l'ipertensione mascherata, nello studio PAMELA, i valori di massa ventricolare sinistra nei portatori di questa forma (91,2 g/m²) erano più vicini a quelli riscontrati negli ipertesi veri (94,2 g/m²) che nei normotesi (79,4 g/m²)³⁸, a suggerire l'esistenza già di un danno d'organo. Il peso prognostico dell'ipertensione mascherata è ulteriormente sostenuto da un'indagine svedese su 578 uomini, tutti settantenni, ipertesi non trattati, non diabetici e senza precedente cardio- o cerebrovasculopatia, seguiti per più di 8 anni. L'incidenza di eventi cardiovascolari era significativamente maggiore negli ipertesi veri (3,14 per 100 anni-persona) e nell'ipertensione mascherata (2,74 per 100 anni-persona) che nei normotesi veri (0,99 per 100 anni-persona), con HR multivariati di 2,94 (p = 0,002) e 2,77 (p = 0,023), rispettivamente.

Se, dunque, l'ipertensione mascherata è una condizione di rischio, sarebbe importante disporre di suoi possibili marcatori, che consentano di identificare, nell'ambito dei soggetti normotesi, quelli da indirizzare all'applicazione del MAPA. Purtroppo, possibili fattori predittivi dell'ipertensione mascherata non sono stati ancora individuati: su una base puramente induttiva, sono state proposte condizioni come la familiarità ipertensiva o altri fattori di rischio cardiovascolare, come l'obesità⁴⁰.

Conclusioni

L'ipertensione arteriosa rimane il fattore di rischio cardiovascolare modificabile più importante ad ogni età. Le più recenti indagini epidemiologiche hanno chiarito, oltre che la sua prevalenza in diverse popolazioni, anche la sua incidenza. Il profi-

lo di rischio dell'iperteso anziano può oggi essere delineato in modo accurato, anche grazie all'ausilio del MAPA. Rimangono da definire ancora molti aspetti, soprattutto relativi a quali siano i più importanti determinanti emodinamici della prognosi, alle misurazioni standard ed al MAPA.

Ricerche epidemiologiche indicano che l'ipertensione arteriosa è una condizione diffusa nell'anziano, soprattutto in forma sistolica isolata, ed è un potente fattore di rischio cardiovascolare, ben correggibile anche in età avanzata, come testimoniato da numerosi studi di intervento. Vengono riportati in questa rassegna i più recenti e significativi dati sull'epidemiologia descritti-

va dell'ipertensione arteriosa nell'anziano (prevalenza, incidenza e rischio ad essa associato), con particolare riferimento alle più recenti acquisizioni relative al monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa.

Parole chiave: Ipertensione • Anziano • Epidemiologia • Rischio cardiovascolare

BIBLIOGRAFIA

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. *Guidelines for the management of arterial hypertension*. J Hypertens 2003;21:1011-53.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL jr, et al. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA 2003;289:2560-72.
- Medical Research Council Working Party. *MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results*. Br Med J 1985;291:97-104.
- SHEP Cooperative Research Group. *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. JAMA 1991;265:3255-64.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. *Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis*. JAMA 1997;277:739-45.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators*. Lancet 1997;350:757-64.
- Ferrucci L, Furberg CD, Penninx BW, Di Bari M, Williamson JD, Guralnik JM, et al. *Treatment of isolated systolic hypertension is most effective in older patients with high-risk profile*. Circulation 2001;104:1923-6.
- American Heart Association. *High blood pressure. Heart disease and stroke statistics - 2004 update*. 2003, pp. 17-19.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials*. Lancet 2000;355:865-72.
- Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Muntner P, et al. *Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China*. Hypertension 2002;40:920-7.
- Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group*. Int J Epidemiol 1997;26:995-1002.
- Di Bari M, Salti F, Nardi M, Pahor M, De Fusco C, Tonon E, et al. *Undertreatment of hypertension in community dwelling older adults: a drug-utilization study in Dicomano, Italy*. J Hypert 1999;17:1633-40.
- Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, Pavei A, Privato G, Schenali N, et al. *Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll*. J Hum Hypertens 2002;16:21-31.
- Di Bari M, Marchionni N, Matteuzzi D, Ungar A, Ferrucci L, Masotti G. *Epidemiologia dell'ipertensione arteriosa nell'anziano a rischio*. G Gerontol 2002;50:237-47.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. *Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States*. JAMA 2003;289:2363-9.
- 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 Survey (NHANES) III*. Hypertension 2001;37:869-74.
- Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, Heckbert SR, Gottdiener JS, Burke GL, et al. *Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults: the Cardiovascular Health Study*. Arch Intern Med 2002;162:2325-32.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. *Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study*. Lancet 2001;358:1682-6.
- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. *Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991*. Hypertension 1995;25:305-13.

- ²⁰ Glynn RJ, Field TS, Rosner B, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. *Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people*. Lancet 1995;345:825-9.
- ²¹ Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. *Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham study*. JAMA 1970;214:301-10.
- ²² Kannel WB. *Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension*. Drugs Aging 2003;20:277-86.
- ²³ *The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V)*. Arch Intern Med 1993;153:154-83.
- ²⁴ Pini R, Cavallini MC, Bencini F, Staglianò L, Tonon E, Innocenti F, et al. *Cardiac and Vascular Remodeling in Older Adults With Borderline Isolated Systolic Hypertension: The ICARe Dicomano Study*. Hypertension 2001;38:1372-6.
- ²⁵ Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. *Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality*. Hypertension 1989;13:392-400.
- ²⁶ Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. *Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994*. J Hypertens 1998;16:747-52.
- ²⁷ Hajjar I, Kotchen TA. *Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000*. JAMA 2003;290:199-206.
- ²⁸ Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van Popele NM, van der Kuip DA, Schalekamp MA, Hofman A, et al. *Blood pressure components and cardiovascular events in older adults: the Rotterdam study*. J Am Geriatr Soc 2004;52:1538-42.
- ²⁹ Miura K, Dyer AR, Greenland P, Daviglius ML, Hill M, Liu K, et al. *Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study*. Hypertension 2001;38:232-7.
- ³⁰ Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, et al. *Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators*. Circulation 2000;102:1139-44.
- ³¹ O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. *Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society*. BMJ 2000;320:1128-34.
- ³² Staessen JA, Thijs L, O'Brien ET, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Fagard RH, et al. *Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension*. Am J Hypertens 2002;15:835-43.
- ³³ Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. *Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study*. J Hypertens 1995;13:1377-90.
- ³⁴ Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. *Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Obasama Study*. Hypertension 1998;32:255-9.
- ³⁵ Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, Schillaci G, Pede S, Bentivoglio M, et al. *Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects*. J Am Coll Cardiol 2002;39:878-85.
- ³⁶ Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. *Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension*. N Engl J Med 2003;348:2407-15.
- ³⁷ Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. *Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men*. J Hypertens 2004;22:1691-7.
- ³⁸ Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. *Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study)*. Circulation 2001;104:1385-92.
- ³⁹ Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Sakuma M, Ohkubo T, Watanabe N, et al. *Ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the prevalence of hypertension in adults in Obasama, a rural Japanese community*. Hypertens Res 1996;19:207-12.
- ⁴⁰ Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. *Masked hypertension*. Hypertension 2002;40:795-6.
- ⁴¹ Rasmussen SL, Torp-Pedersen C, Borch-Johnsen K, Ibsen H. *Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from a Danish population survey*. J Hypertens 1998;16:1415-24.
- ⁴² Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. *How common is white coat hypertension?* JAMA 1988;259:225-8.
- ⁴³ Owens P, Atkins N, O'Brien E. *Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring*. Hypertension 1999;34:267-72.
- ⁴⁴ Verdecchia P, Clement D, Fagard R, Palatini P, Parati G. *Blood Pressure Monitoring. Task force III: Target-organ damage, morbidity and mortality*. Blood Press Monit 1999;4:303-17.
- ⁴⁵ Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. *Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease*. N Engl J Med 2001;345:1291-7.