

# Relazione tra variabilità della pressione arteriosa da visita a visita e mortalità. Revisione sistematica e meta-analisi

Scotti Lorenza<sup>1</sup>, Ochoa Juan E.<sup>2</sup>, Soranna Davide<sup>3</sup>, Zambon Antonella<sup>3,4\*</sup>, Parati Gianfranco<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università degli studi del Piemonte Orientale, Novara, Italia.

<sup>2</sup> Dipartimento Cardio-Neuro-Metabolico di Auxologico San Luca, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

<sup>3</sup> Unità di Biostatistica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

<sup>4</sup> Dipartimento di Statistica e metodi quantitativi, Università degli studi di Milano-Bicocca, Milano, Italia.

## Introduzione

Numerosi studi hanno mostrato come anche una aumentata variabilità e non solo un aumento dei valori medi di diversi i fattori di rischio cardiovascolare (e.g. colesterolo, livelli di glucosio plasmatico, peso corporeo) nel tempo possa aumentare significativamente il rischio cardiovascolare, (1–6). Questo è il caso anche della variabilità dei valori della pressione arteriosa (PA), in particolare quando si consideri la variabilità della PA da visita-visita (VVPV). Diversi studi (2,7–9) hanno dimostrato che l'aumento della VVPV possa rappresentare di per sé un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari oltre all'impatto dei valori medi della PA. Tuttavia, solo pochi studi hanno cercato di valutare il tipo di relazione che lega VVPV ed eventi e hanno cercato di identificare una soglia oltre la quale un aumento della VVPV incrementi il rischio di mortalità ed eventi cardiovascolari fatali/non fatali.

## Obiettivi

Lo scopo principale del presente studio è stimare l'associazione tra VVPV e rischio di mortalità ed esiti cardiovascolari fatali e non fatali e valutare il tipo di tale relazione.

## Metodi

### Ricerca della letteratura

Fino al 15/5/2023 è stata eseguita una ricerca su Pubmed per identificare tutti gli studi che riportavano l'associazione tra VVPV e rischio di decesso per tutte le cause e per malattie cardiovascolari ed il rischio di eventi cardiovascolari fatali/non fatali. I seguenti termini sono stati inclusi nella strategia di ricerca: "blood pressure", "variability", "variation", "change", "fluctuation", "death" and "mortality".

### Criteri di inclusione

Gli studi sono stati inclusi nella meta-analisi se: i) analisi post-hoc di studi randomizzati controllati (RCT) o studi osservazionali originali, ii) consideravano come esposizione la VVPV sistolica (VVPV<sub>S</sub>) o diastolica (VVPV<sub>D</sub>) quantificata da almeno uno dei seguenti indici: deviazione standard (DS); variabilità reale media (ARV); coefficiente di variazione (CV); Variabilità residua (VR) o Variabilità indipendente dalla media (VIM)); iii) la PA era misurata in ambulatorio medico da personale sanitario durante visite distanziate nel tempo; iv) valutavano come eventi mortalità (mortalità per tutte le cause o cardiovascolare) ed eventi cardiovascolari specifici fatali/non fatali, considerando un follow-up di almeno un anno; v) riportavano misure di associazione tra esposizione ed esito e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95%.

### Estrazione dei dati

Dagli articoli inclusi sono state estratte le seguenti informazioni: autore e anno di pubblicazione, disegno dello studio, durata del follow-up, area geografica, età media dei partecipanti allo studio, popolazione di origine, tipo di esito (e.g. mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare...), dimensione campionaria, numero di eventi, tipo di pressione arteriosa (PAS o PAD), indice utilizzato per calcolare la VVPV, aumento di VVPV per il quale è stata riportata la misura di associazione per l'esposizione continua o classe VVPV per esposizione categoriale, misura di associazione e relativi intervalli di confidenza e variabili di aggiustamento.

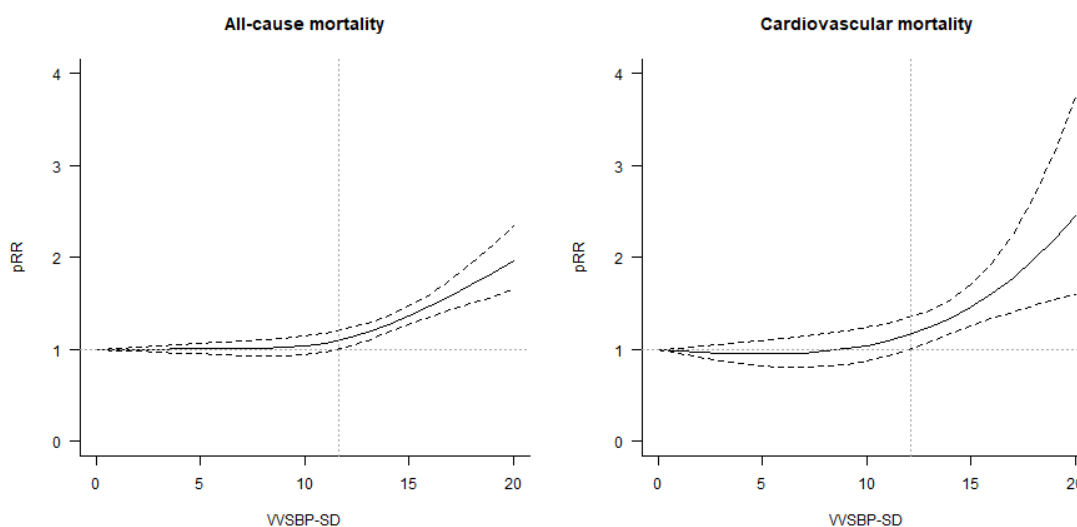
### Analisi statistica

Le stime meta-analitiche a effetti casuali (pRR) e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) ottenuti con il metodo DerSimonian e Laird (10) sono stati calcolati per stimare l'associazione tra l'aumento di 1 DS di VVPV<sub>S</sub> e VVPV<sub>D</sub> e il rischio di ciascun risultato considerando tutti gli indici di variabilità congiuntamente. L'eterogeneità tra gli studi è stata quantificata tramite l'indice I<sup>2</sup> (I<sup>2</sup>>50% indicativo di eterogeneità tra gli studi, 11).

Per valutare la relazione dose-risposta tra VVPAV ed eventi esiti e per verificare la presenza di una soglia oltre la quale VVPAV diventa un fattore di rischio, sono stati applicati modelli di meta-regressione spline cubici ristretti per identificare la natura lineare o non lineare della relazione tra gli indici VVPAV(12). I nodi sono stati definiti come il 25°, 50° e 75° percentile della distribuzione dell'indice VVPAV.

## Risultati

La ricerca in Pubmed ha consentito l'identificazione di 5.201 articoli, dopo l'applicazione dei criteri di inclusione. 47 studi sono stati inclusi nella meta-analisi (10.827.324 soggetti) (7–9,12–55). Per PAS, l'aumento di 1 SD di VVPAV è associato a un aumento del rischio di tutti gli esiti considerati, con un pRR compreso tra 1,08 (IC 95% 1,03-1,14) per la mortalità cardiovascolare e 1,24 (IC 95% 1,08-1,44) per insufficienza cardiaca fatale/non fatale. È stata riscontrata un'elevata eterogeneità tra gli studi per tutti gli eventi con valori dell'indice  $I^2$  compresi tra il 58% e il 98% rispettivamente per ictus fatale/ non fatale e mortalità per tutte le cause. Per quanto riguarda la PAD, è stato osservato un aumento del rischio statisticamente significativo per tutti gli esiti con pRR tra 1,12 (IC 95% 1,05-1,18) per la mortalità per tutte le cause e 1,17 (IC 95% 1,10-1,25) per la mortalità cardiovascolare. L'indice  $I^2$  per PAD variava tra 0% e 76%. In figura è mostrata la relazione tra VVPASV misurata come SD e mortalità per tutte le cause o mortalità cardiovascolare.



Per quanto riguarda la mortalità, le soglie di VVPASV oltre le quali il rischio diventa statisticamente significativo erano di circa 11,7 e 12,1 mmHg rispettivamente per la mortalità per tutte le cause e cardiovascolare. Le soglie di rischio per eventi cardiaci o coronarici fatali/ non fatali e ictus fatale/ non fatale erano 16,9 mmHg 12,7 mmHg, rispettivamente. Per quanto riguarda la PAD, si osserva un aumento del rischio di mortalità (tutte le cause e cardiovascolare) nonché di eventi cardiovascolari fatali e non fatali all'aumentare di VVPADV con soglie di rischio pari rispettivamente a 5,3, 6,1 e 6,3 mmHg.

## Conclusioni

Un aumento dei livelli di VVPASV e VVPADV porta a un aumento statisticamente significativo del rischio di esiti di mortalità e di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, quando VVPAV è superiore a una data soglia esito specifica.

## Bibliografia

1. Egi M, Bellomo R, Reade MC. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(2):302.
2. Bangalore S, Breazna A, DeMicco DA, et al. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: insights from the TNT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 21;65(15):1539–48.
3. Perera R, McFadden E, McLellan J, et al. Optimal strategies for monitoring lipid levels in patients at risk or with cardiovascular disease: a systematic review with statistical and cost-effectiveness modelling. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2015 Dec;19(100):1–401, vii–viii.
4. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. Blood Pressure Variability and Arterial Stiffness-Chicken or Egg? *JAMA Cardiol*. 2019 Oct 1;4(10):1050.
5. Messerli FH, Hofstetter L, Rimoldi SF, et al. Risk Factor Variability and Cardiovascular Outcome: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 28;73(20):2596–603.

6. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper \*. *J Hypertens*. 2023 Apr 1;41(4):527–44.
7. Chowdhury EK, Wing LMH, Jennings GLR, et al. Visit-to-visit (long-term) and ambulatory (short-term) blood pressure variability to predict mortality in an elderly hypertensive population. *J Hypertens*. 2018 May;36(5):1059–67.
8. Suchy-Dacey AM, Wallace ER, Mitchell SVE, et al. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. *Am J Hypertens*. 2013 Oct;26(10):1210–7.
9. Poortvliet RKE, Ford I, Lloyd SM, et al. Blood pressure variability and cardiovascular risk in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PloS One*. 2012;7(12):e52438.
10. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177–88.
11. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
12. Kim MK, Han K, Park YM, et al. Associations of Variability in Blood Pressure, Glucose and Cholesterol Concentrations, and Body Mass Index With Mortality and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *Circulation*. 2018 Dec 4;138(23):2627–37.
13. Stevens SL, McManus RJ, Stevens RJ. The utility of long-term blood pressure variability for cardiovascular risk prediction in primary care. *J Hypertens*. 2019 Mar;37(3):522–9.
14. Wan EYF, Fung CSC, Yu EYT, et al. Association of Visit-to-Visit Variability of Systolic Blood Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality in Primary Care Chinese Patients With Type 2 Diabetes-A Retrospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017 Feb;40(2):270–9.
15. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 27;68(13):1375–86.
16. Wu C, Shlipak MG, Stawski RS, Peralta CA, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Mortality and Cardiovascular Outcomes Among Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Am J Hypertens*. 2017 Feb;30(2):151–8.
17. Hara A, Thijs L, Asayama K, Jacobs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active drugs for effects on risks associated with blood pressure variability in the Systolic Hypertension in Europe trial. *PloS One*. 2014;9(8):e103169.
18. Myasoedova E, Crowson CS, Green AB, et al. Longterm blood pressure variability in patients with rheumatoid arthritis and its effect on cardiovascular events and all-cause mortality in RA: a population-based comparative cohort study. *J Rheumatol*. 2014 Aug;41(8):1638–44.
19. Hastie CE, Jeemon P, Coleman H, et al. Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14,522 patients with hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2013 Oct;62(4):698–705.
20. McMullan CJ, Bakris GL, Phillips RA, et al. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013 May;8(5):731–8.
21. Yang X, Hidru TH, Wang B, et al. The link between elevated long-term resting heart rate and SBP variability for all-cause mortality. *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):84–91.
22. Dai L, Song L, Li X, et al. Association of visit-to-visit blood pressure variability with the risk of all-cause mortality and cardiovascular events in general population. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2018 Feb;20(2):280–8.
23. Mehlum MH, Liestøl K, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur Heart J*. 2018 Jun 21;39(24):2243–51.
24. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Systolic Blood Pressure Visit-to-Visit Variability and Major Adverse Outcomes in Atrial Fibrillation: The AFFIRM Study (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2017 Nov;70(5):949–58.
25. Ntineri A, Kalogeropoulos PG, Kyriakoulis KG, et al. Prognostic value of average home blood pressure and variability: 19-year follow-up of the Didima study. *J Hypertens*. 2018 Jan;36(1):69–76.
26. Ohkuma T, Woodward M, Jun M, et al. Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2017 Aug;70(2):461–8.
27. Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. *Eur Heart J*. 2017 Oct 1;38(37):2813–22.
28. Choi S, Shin J, Choi SY, et al. Impact of Visit-to-Visit Variability in Systolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes in Korean National Health Insurance Service-National Sample Cohort. *Am J Hypertens*. 2017 Jun 1;30(6):577–86.

29. Bangalore S, Fayyad R, Messerli FH, et al. Relation of Variability of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Blood Pressure to Events in Patients With Previous Myocardial Infarction from the IDEAL Trial. *Am J Cardiol.* 2017 Feb 1;119(3):379–87.
30. Chang TI, Tabada GH, Yang J. Visit-to-visit variability of blood pressure and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2016 Feb;34(2):244–52.
31. Vishram JKK, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy. *J Hypertens.* 2015 Dec;33(12):2422–30.
32. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015 Sep 1;163(5):329–38.
33. Rossignol P, Girerd N, Gregory D, et al. Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: Insights from the HEAAL study. *Int J Cardiol.* 2015;187:183–9.
34. McMullan CJ, Lambers Heerspink HJ, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014 Nov;64(5):714–22.
35. Gao S, Hendrie HC, Wang C, et al. Redefined blood pressure variability measure and its association with mortality in elderly primary care patients. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2014 Jul;64(1):45–52.
36. Kostis JB, Sedjro JE, Cabrera J, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular death in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2014 Jan;16(1):34–40.
37. Yinon L, Chen Y, Parvez F, et al. A prospective study of variability in systolic blood pressure and mortality in a rural Bangladeshi population cohort. *Prev Med.* 2013 Dec;57(6):807–12.
38. Di Iorio B, Pota A, Sirico ML, et al. Blood pressure variability and outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2012 Dec;27(12):4404–10.
39. Wei Y, Jin Z, Shen G, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2013 Jun;15(6):420–7.
40. Eguchi K, Hoshida S, Schwartz JE, et al. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 2012 Sep;25(9):962–8.
41. Yano Y, Reis JP, Lewis CE, et al. Association of Blood Pressure Patterns in Young Adulthood With Cardiovascular Disease and Mortality in Middle Age. *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 1;5(4):382–9.
42. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, et al. Association of visit-to-visit variability of systolic blood pressure with cardiovascular disease, chronic kidney disease and mortality in patients with hypertension. *J Hypertens.* 2020 May;38(5):943–53.
43. Cardoso CRL, Leite NC, Salles GF. Prognostic importance of visit-to-visit blood pressure variability for micro- and macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 May 2;19(1):50.
44. Goldbourt U, Grossman E. Blood pressure variability at midlife is associated with all-cause, coronary heart disease and stroke long term mortality. *J Hypertens.* 2020 Sep;38(9):1722–8.
45. Kodani E, Inoue H, Atarashi H, et al. Impact of Blood Pressure Visit-to-Visit Variability on Adverse Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jan 5;10(1):e018585.
46. Ernst ME, Chowdhury EK, Beilin LJ, et al. Long-Term Blood Pressure Variability and Risk of Cardiovascular Disease Events Among Community-Dwelling Elderly. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2020 Dec;76(6):1945–52.
47. Wu M, Shu Y, Wang L, et al. Visit-to-visit variability in the measurements of metabolic syndrome components and the risk of all-cause mortality, cardiovascular disease, and arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2021 Sep 22;31(10):2895–903.
48. Zhang Q, Zhou B, Ma Y, et al. Blood pressure visit-to-visit variability and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021 Oct;8(5):3984–96.
49. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, et al. Age-Specific Associations of Usual Blood Pressure Variability With Cardiovascular Disease and Mortality: 10-Year Diabetes Mellitus Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2021 Sep 7;10(17):e019026.
50. Zhao M, Yao S, Li Y et al. Combined effect of visit-to-visit variations in heart rate and systolic blood pressure on all-cause mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2021 Oct;44(10):1291–9.
51. de Havenon A, Delic A, Yaghi S, et al. Midlife Blood Pressure Variability and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events During Extended Follow-up. *Am J Hypertens.* 2021 Dec 1;34(12):1269–75.

52. Basson MD, Newman WE, Klug MG. Correlations Among Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Treatment With Antihypertensive Medication With Long-Term Adverse Outcomes in a Large Veteran Cohort. *Am J Hypertens*. 2021 Oct 27;34(10):1092–9.
53. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, et al. Long-Term Variability of Blood Pressure, Cardiovascular Outcomes, and Mortality: The Look AHEAD Study. *Am J Hypertens*. 2021 Aug 9;34(7):689–97.
54. Liu M, Chen X, Zhang S, et al. Assessment of Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Adults With Optimal Blood Pressure: A New Player in the Evaluation of Residual Cardiovascular Risk? *J Am Heart Assoc*. 2022 May 3;11(9):e022716.
55. Tsai TY, Leu HB, Hsu PF, et al. Association between visit-to-visit blood pressure variability and adverse events in coronary artery disease patients after coronary intervention. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2022 Oct;24(10):1327–38.