

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti****Indice**

---

<b>Riassunto</b>	Pag. 4
<b>Capitolo 1. Introduzione</b>	Pag. 7
1.1 Prevalenza	Pag. 9
1.2 Stile di vita	Pag.14
1.2.1 Apporto di sale con l'alimentazione	Pag. 17
1.2.2 Consumo di bevande zuccherate	Pag. 18
1.2.3 Consumo di alcol	Pag. 19
1.2.4 Tipo si alimentazione	Pag. 20
1.2.5 Caffè	Pag. 24
1.2.6 Peso corporeo	Pag. 25
1.2.7 Esercizio fisico	Pag. 26
1.2.8 Fumo	Pag. 27
1.3 Familiarità per Ipertensione Arteriosa	Pag. 31
1.4 Condizioni socioeconomiche	Pag. 32
1.5 Livello di istruzione	Pag. 33
1.6 Peso alla nascita	Pag. 34
1.7 Sonno	Pag. 36
1.8 Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM)	Pag. 38
1.9 Dati italiani	Pag. 45
1.10 Pressione arteriosa centrale	Pag. 46
1.11 Rigidità carotidea	Pag. 48
1.12 Ipertensione Arteriosa secondaria	Pag. 49

---

---

<b>Capitolo 2. Scopo della tesi</b>	Pag. 51
<b>Capitolo 3. Materiali e metodi</b>	Pag. 52
3.1 Reclutamento dei partecipanti allo studio	Pag. 52
3.2 Questionario	Pag. 52
3.3 Anamnesi	Pag. 54
3.4 Esame obiettivo generale	Pag. 55
3.5 Misurazione della pressione arteriosa	Pag. 55
3.6 Pulse Wave Velocity (PWV)	Pag. 55
3.7 Pulse Wave Analysis (PWA)	Pag. 56
<b>Capitolo 4. Risultati</b>	Pag. 58
4.1 Caratteristiche socio – demografiche della popolazione	Pag. 58
4.2 Alimentazione	Pag. 60
4.3 Disturbi dell'umore e del sonno	Pag. 62
4.4 Parametri vascolari	Pag. 63
4.5 Fattori che influenzano la Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) brachiale	Pag. 64
4.5.1 Fattori di rischio tradizionali	Pag. 64
4.5.2 Alimentazione e stile di vita	Pag. 66
4.5.3 Disturbi dell'umore e del sonno	Pag. 68
4.5.4 Analisi di regressione multipla	Pag. 69
4.5.5 Parametri vascolari	Pag. 70
4.6 Fattori che influenzano la Pressione Arteriosa Sistolica (PAS) centrale	Pag. 71
4.6.1 Fattori di rischio tradizionali	Pag. 71
4.6.2 Alimentazione e stile di vita	Pag. 72
4.6.3 Disturbi dell'umore e del sonno	Pag. 75
4.6.4 Analisi di regressione multipla	Pag. 75

---

---

4.6.5 Parametri vascolari	Pag. 76
<b>Capitolo 5. Discussione</b>	Pag. 77
<b>Capitolo 6. Conclusioni</b>	Pag. 82
<b>Bibliografia</b>	Pag. 83

---

## **Riassunto**

### **Scopo dello studio**

L'obiettivo dello studio è quello di valutare gli effetti dell'esposizione a fattori di rischio cardiovascolari sia tradizionali (sesso, BMI, fumo, alcol, attività fisica, familiarità per Ipertensione arteriosa ed eventi cardiovascolari precoci) che emergenti (depressione, ansia, stress, disturbi del sonno, tipo di alimentazione) sui valori di pressione arteriosa nei giovani adulti. Si valuta inoltre la relazione tra parametri vascolari e valori di pressione arteriosa.

### **Metodi**

Sono stati reclutati 52 soggetti di età compresa tra 18 e 35 anni afferenti agli ambulatori di alcuni medici di Medicina Generale che esercitano nella città di Pisa. I volontari sono stati invitati a presentarsi al Centro Ipertensione dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa. Il giorno dello studio i pazienti sono stati sottoposti alla compilazione di un questionario di valutazione dello stile di vita, alla raccolta dell'anamnesi, ad un esame obiettivo generale, alla rilevazione di alcuni parametri antropometrici, alla misurazione della pressione arteriosa e a studi non invasivi vascolari con metodica tonometrica ad appianazione: pulse wave velocity carotido-femorale (PWV), pressioni centrali e parametri di riflessione d'onda. I risultati sono presentati come media  $\pm$  Deviazione Standard (DS). Eventuali differenze tra gruppi sono state valutate utilizzando ANOVA test e test T di Student. Le correlazioni univariate sono state valutate utilizzando l'indice

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

di correlazione di Pearson. L'analisi di regressione multipla è stata condotta per identificare correlazioni indipendenti tra le variabili considerate.

### **Risultati**

L'età media risulta di  $28.5 \pm 4.4$  anni e si nota una lieve predominanza del sesso maschile (56%). I valori di PA sistolica e diastolica sono distribuiti nella popolazione secondo una curva di tipo gaussiano e risultano in media di  $119.0 \pm 13.1$  e  $68.6 \pm 8.8$  mmHg rispettivamente. Solo 3 volontari riferivano di soffrire attualmente di ipertensione arteriosa, pur avendo valori normali in assenza di trattamento, mentre è stata posta diagnosi di ipertensione arteriosa in ulteriori 3 volontari. I valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale più elevati si sono riscontrati nel sesso maschile piuttosto che in quello femminile ( $126.0 \pm 10.7$  vs  $110.2 \pm 10.2$  mmHg,  $p < 0.0001$ ).

Inoltre le seguenti condizioni erano associate a valori di PAS brachiale significativamente più elevate: familiarità per infarto miocardico acuto (IMA), consumare più di 3 fette di pane al giorno, consumare snack fuori pasto almeno una volta a settimana ( $p < 0.05$ ). E' stata inoltre rilevata una correlazione inversa tra lo score di ansia e depressione e la PAS brachiale ( $r = -0.34$ ,  $p < 0.02$  e  $r = -0.30$ ,  $p = 0.03$  rispettivamente). Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata tra PAS brachiale e familiarità per ipertensione arteriosa, età, BMI, fumo di sigaretta, alcol, droghe, introito di sale riferito, insonnia, aderenza alla dieta mediterranea. I valori di PAS brachiale erano correlati in modo diretto alla frequenza cardiaca ( $r=0.30$ ,  $p=0.03$ ) e in modo inverso al numero di ore settimanali di attività fisica ( $r=0.46$ ,  $p=0.002$ ). L'analisi di regressione multipla conferma che sono associati in maniera indipendente ai

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

valori di PAS brachiale: il sesso maschile ( $\beta = 0.31$ ,  $p = 0.03$ ), le ore di attività fisica ( $\beta = 0.36$ ,  $p = 0.01$ ), e i livelli di ansia ( $\beta = -0.28$ ,  $p = 0.03$ ).

Al contrario, nel modello di regressione multipla i valori di PAS centrale sono risultati associati in maniera indipendente ai seguenti parametri: l'età ( $\beta=0.30$ ,  $p=0.03$ ), i livelli di ansia ( $\beta= -0.35$ ,  $p=0.01$ ), il consumo elevato di pane ( $\beta= 0.39$ ,  $p=0.003$ ) e snack fuori pasto ( $\beta= 0.33$ ,  $p=0.01$ ), ma non al sesso maschile o al livello di attività fisica.

I parametri vascolari ottenuti mediante tonometria (pressione sistolica centrale, pressione di pulsazione centrale e PWV) hanno una stretta correlazione con i valori di PAS.

### **Conclusioni**

La PAS centrale, ma non quella brachiale, è associata in maniera indipendente al consumo elevato di cibi ad alto contenuto di sale come il pane e gli snack fuori pasto. Questo fenomeno non è evidente considerando la sola PAS brachiale, probabilmente a causa del fenomeno di amplificazione dell'onda pressoria dal centro alla periferia. La pressione centrale e la PWV sono correlate positivamente con la PAS.

Nel giovane adulto la misurazione della pressione centrale potrebbe fornire informazioni più accurate rispetto a quella brachiale.

## **Capitolo 1. Introduzione**

L'ipertensione arteriosa (IA) è uno dei più importanti fattori di rischio per la patologia cardiovascolare, prima causa di morbilità e di mortalità nei Paesi Occidentali. Anche nei Paesi a basso e medio reddito rappresenta attualmente uno dei principali problemi di salute. Questo aumento della prevalenza di ipertensione nei Paesi in via di sviluppo è attribuibile sia ai rapidi cambiamenti nello stile di vita che si sono osservati negli ultimi anni sia all'aumento della popolazione anziana dovuto ad una maggiore aspettativa di vita<sup>1</sup>. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che l'ipertensione sia responsabile, a livello globale, di 1 su 8 morti e causi circa il 50% delle morti per patologie vascolari (8milioni/anno). In tutto il mondo c'è una scarsa consapevolezza del rischio di IA soprattutto nei soggetti più giovani che raramente percepiscono l'importanza della prevenzione cardiovascolare e sono oggetto di campagne di screening cardiovascolare da parte dei sistemi sanitari. Uno studio retrospettivo<sup>2</sup> ha analizzato un campione di 14970 pazienti di cui 4023 appartenenti al gruppo dei giovani adulti (18 – 39 anni) del Midwest americano che rispondono ai criteri clinici per una diagnosi di ipertensione e avevano effettuato misurazioni della pressione arteriosa presso i medici di medicina generale. Il gruppo dei giovani adulti è risultato quello a più basso tasso di diagnosi di IA in presenza di valori pressori elevati se paragonato agli altri gruppi: 56% nella fascia 18 – 24 anni, 62% 25 – 31 anni, 68% 32 – 39 anni, 71% 40 – 59 anni e 73% oltre 60 anni. In conclusione la categoria dei giovani adulti risulta più a rischio di IA non diagnosticata rispetto ai soggetti di età più avanzata, pur accedendo ai servizi sanitari di base.

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

L'IA è una condizione generalmente del tutto asintomatica che però può causare importanti patologie in ambito cardiovascolare, cerebrale, retinico e renale. Quindi, identificando questo fattore di rischio precocemente nel soggetto giovane sarebbe possibile evitare l'insorgenza delle sindromi cliniche associate o, almeno, ridurne la gravità, migliorando in questo modo la qualità della vita del paziente e riducendo i costi sanitari.

Secondo le linee guida ESH/ESC (European Society of Hypertension / European Society of Cardiology) 2013<sup>3</sup> si parla di ipertensione arteriosa quando i valori pressori superano 140mmHg di pressione sistolica e 90mmHg di pressione diastolica (**Tabella 1**). Sono stati scelti questi valori sulla base di trial clinici randomizzati che hanno dimostrato che pazienti con questi valori pressori ricevono dei benefici dal trattamento che mira alla loro riduzione.

**Tabella 1. Definizione e classificazione dei valori pressori misurati in ambito clinico nell'adulto**

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

Questa stessa classificazione viene utilizzata sia nei soggetti giovani di età superiore ai 18 anni che nei soggetti adulti, mentre nei bambini e negli adolescenti<sup>4</sup> vengono adottati criteri differenti basati sui percentili (**Tabella 2**).

**Tabella 2. Definizione e classificazione dell'IA nei bambini e negli adolescenti**

Class	SBP and/or DBP percentile
Normal	<90th
High-normal	≥90th to <95th
Stage 1 hypertension	≥120/80 even if below 90th percentile in adolescents 95th percentile to the 99th percentile plus 5 mmHg
Stage 2 hypertension	>99th percentile plus 5 mmHg

SBP Systolic Blood Pressure; DBP Diastolic Blood Pressure

Lurbe E. et al. Journal of Hypertension. 2009<sup>4</sup>

### 1.1 Prevalenza

L'ipertensione arteriosa viene tipicamente associata al soggetto adulto – anziano mentre nei giovani adulti è un fenomeno sottovalutato, nonostante si stimi che la sua prevalenza possa arrivare fino al 25% in alcuni Paesi come gli USA e che soltanto la metà di questi individui ne sia consapevole. Ci sono, tuttavia, studi contrastanti le cui discrepanze sono state messe in chiaro da Nguyen et al.<sup>5</sup>. Infatti, secondo il National Longitudinal Study of Adolescence Health (Add Health) del 2008, il 19% dei 15701 soggetti partecipanti aventi un'età compresa tra 24 e 32 anni presentava una pressione arteriosa superiore ai 140/90mmHg, mentre secondo lo studio NHANES (National Health and Nutrition

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

Examination Survey), portato avanti nel 2007 - 2008, solo il 4% della popolazione studiata, sempre nell'intervallo di età 24 – 32 anni, soffre di ipertensione. La differenza nei risultati di questi due studi potrebbe essere spiegata da diverse caratteristiche delle due popolazioni oggetto di studio o dalle diverse modalità di registrazione dei valori pressori o anche da un incremento della prevalenza negli anni dovuti a cambiamenti nello stile di vita.

Anche in altre parti del mondo sono stati condotti studi mirati al rilevamento di casi di ipertensione arteriosa nei soggetti giovani. Ad esempio in Iran<sup>6</sup> è stata condotta un'indagine in uno studio dentistico che ha coinvolto 208 pazienti di sesso femminile di età superiore ai 18 anni e con un'età media di 38 anni. Prima della visita dentistica alla popolazione presa in esame è stata misurata la pressione arteriosa clinica. Il 37% del campione mostrava uno stadio di pre – ipertensione (tra 120/80 e 139/89 mmHg) e il 18% di IA (>140/90 mmHg). Di questi, il 66% era all'oscuro di questa condizione prima della visita dentistica. Quindi c'è un'alta prevalenza di IA non diagnosticata nelle giovani donne che hanno partecipato allo studio. Da non sottovalutare, però, il fattore stress legato alla visita dentistica che può aver contribuito all'innalzamento dei valori pressori.

Uno studio<sup>7</sup> condotto nella provincia dello Shandong, Cina, che ha incluso 85371 individui dai 18 anni in su, ha rilevato incrementi significativi nella prevalenza di IA in tutte le fasce di età nel periodo compreso dal 1991 al 2007, passando dal 4.4% al 14.1% nella fascia di età compresa tra i 18 e i 29 anni e dal 7.9% al 28.5% in quella tra i 30 e i 39 anni (**Tabella 3**).

**Tabella 3. Prevalenza di ipertensione nella popolazione adulta della provincia dello Shandong, Cina, dati del 1991, 1999 e 2007**

Population Group	1991		1999		2007	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total	5936	15.6	4976	19.5	11,993	55.3
Men	3114	16.8	2430	19.7	4913	58.6
Women	2822	14.4	2546	19.3	7080	53.2
Total, age, y						
18–29	509	4.4	179	4.2	102	14.1
30–39	763	7.9	597	8.9	702	28.5
40–49	1030	15.7	1296	19.4	1911	44.3
50–59	1392	27.8	1292	32.5	4385	58.2
60–69	1370	38.5	1090	42.2	3380	70.8
70+	872	45.9	522	39.3	1513	80.3
Men, age, y						
18–29	397	7.0	122	5.1	47	17.5
30–39	522	11.0	355	10.9	331	36.0
40–49	528	16.6	625	19.8	792	50.9
50–59	674	28.0	631	33.2	1762	60.5
60–69	662	39.3	507	44.0	1373	69.8
70+	331	40.6	190	38.9	608	79.9
Women, age, y						
18–29	112	1.9	57	3.1	55	12.1
30–39	241	4.9	242	7.1	371	24.0
40–49	502	14.8	671	19.0	1119	40.6
50–59	718	27.6	661	31.9	2623	56.7
60–69	708	37.9	583	40.7	2007	71.4
70+	541	49.9	332	39.6	905	80.5

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

Dall'altra parte del mondo la situazione appare analoga. Una ricerca<sup>8</sup> condotta nel Sud – Est del Brasile su un campione di 2060 individui valutati ad un'età compresa tra i 23 e i 25 anni, ha mostrato una prevalenza di valori pressori borderline del 13.5% (23.2% nel sesso maschile) e di ipertensione arteriosa del 9.5% (17.7% nel sesso maschile). Si deduce che il sesso maschile sia un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipertensione arteriosa.

L'incremento della prevalenza di ipertensione arteriosa in India negli ultimi anni è diventato un problema di salute pubblica. Meshram et al.<sup>1</sup> hanno studiato un campione di 4193 adulti a partire dai 20 anni di età nello Stato del Kerala appartenenti ad una società definita tribale, cioè “geograficamente isolata, arretrata da un punto di vista economico, dipendente principalmente dalla caccia e dall'agricoltura, con una propria lingua e religione”. La prevalenza globale di ipertensione arteriosa è risultata del 40% ma, come appare evidente, la prevalenza aumenta all'aumentare dell'età in entrambi i sessi. I dati indicano una prevalenza di ipertensione del 30.5% e 15.3% rispettivamente negli uomini e nelle donne tra i 20 e i 29 anni, percentuali che arrivano al 37.7% e 25.8% nei soggetti di età compresa tra i 30 e i 39 anni (**Tabella 4**).

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

**Tabella 4. Prevalenza dell'ipertensione nella popolazione tribale del Kerala in base a gruppi di età, sesso e variabili socio - demografiche**

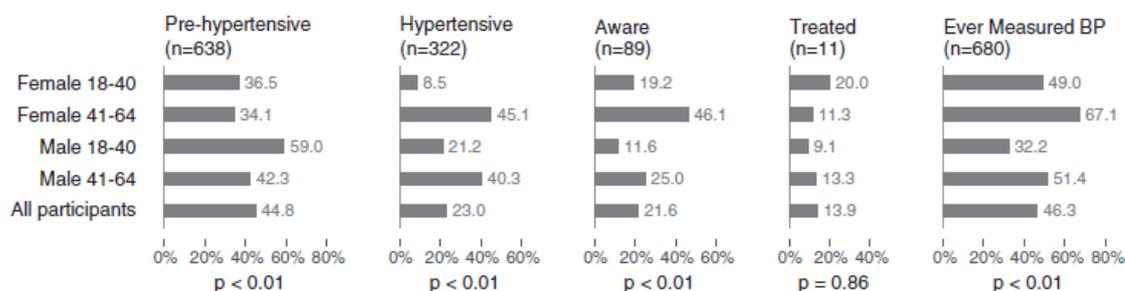
Particulars	Men		Women	
	N (%)	Hypertension (%)	N (%)	Hypertension (%)
Age groups (yr)				
20-29	407 (21.5)	30.5	491 (21.3)	15.3
30-39	494 (26.1)	37.7	625 (27.2)	25.8
40-49	368 (19.5)	43.8	534 (23.2)	38.0
50-59	291 (15.4)	52.9	300 (13.0)	57.3
≥60	330 (17.5)	67.3	352 (15.3)	60.5
Pooled	1890	44.8	2302	35.8
Education				
Illiterate	770 (40.7)	49.4	1165 (50.6)	43.2
1 <sup>st</sup> -8 <sup>th</sup> standard	734 (38.8)	44.1	619 (26.9)	30.2
9 <sup>th</sup> and above	386 (20.5)	37.0	518 (22.5)	25.9
Family size				
1-4	1406 (74.4)	45.3	1766 (76.7)	36.7
≥5	480 (25.6)	43.5	536 (23.3)	32.6
Occupation				
Labour	1544 (81.8)	42.2	619 (26.9)	32.0
Others*	235 (12.4)	64.3	1602 (71.1)	37.8
Service + business	109 (5.8)	40.4	45 (2.0)	15.6
Type of house				
Kutcha	229 (12.1)	49.3	305 (13.2)	36.5
Semi-Pucca	1472 (77.9)	44.3	1747 (75.9)	35.5
Pucca	189 (10.0)	43.4	250 (10.9)	36.8
Land holding				
Landless	995 (52.6)	41.6	1105 (48.0)	32.2
Landholders	895 (47.4)	48.4	1197 (52.0)	39.1
Per capita income (tertile)				
1 <sup>st</sup> tertile	611 (32.3)	47.1	770 (33.4)	37.5
2 <sup>nd</sup> tertile	640 (33.9)	43.8	778 (33.8)	32.9
3 <sup>rd</sup> tertile	639 (33.8)	43.7	754 (32.8)	37.0
Sanitary latrine				
Present	874 (46.2)	42.2	1078 (46.8)	38.4
Absent	1016 (53.8)	47.0	1224 (53.2)	33.5
Electricity				
Present	871 (42.1)	45.7	1061 (46.1)	39.9
Absent	1019 (53.9)	44.1	1241 (53.9)	32.3
Source of drinking water				
Open well	1503 (79.5)	45.2	1887 (82.0)	36.2
Tube well + Tap	387 (20.5)	43.1	415 (18.0)	33.7
Daily salt intake (g)				
≤5	317 (66.9)	43.2	644 (77.8)	29.8
>5	157 (33.1)	44.6	99 (22.2)	40.6
Tobacco consumption				
Yes	1443 (76.3)	46.4	1086 (47.2)	37.8
No	447 (23.7)	39.8	1216 (52.8)	34.0
Smoking				
Yes	822 (43.5)	44.8	12 (0.5)	66.7
No	1068 (56.5)	44.8	2290 (99.5)	35.6
Alcohol consumption				
Yes	1003 (53.1)	47.6	17 (0.7)	64.7
No	887 (46.9)	41.7	2285 (99.3)	35.6
BMI				
<18.5	631 (33.4)	37.6	925 (40.2)	25.8
18.5-22.9	1079 (57.2)	45.5	1050 (45.6)	38.9
≥23.0	179 (4.2)	65.9	326 (14.2)	54.3

\*Artisan, housewife, dependant etc

### Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

Uno studio importante è stato condotto in Angola<sup>9</sup>, Paese localizzato nella parte meridionale del continente Africano e a rapidissimo sviluppo economico. Si stima che 75 milioni di persone soffrano di ipertensione arteriosa in Africa Sub – Sahariana, confermando il ruolo dell’ipertensione come principale causa di mortalità in tutto il mondo. Il campione studiato è composto da 1464 individui stratificati per età (18 – 40 e 41 – 64 anni). La prevalenza globale di ipertensione arteriosa è risultata del 23% (26.4% negli uomini e 19.8% nelle donne). Nella fascia di età compresa tra 18 e 40 anni la prevalenza è più bassa, 8.5% nelle donne e 21.2% negli uomini (**Figura 1**).

**Figura 1. Prevalenza di pre – ipertensione, ipertensione, consapevolezza dello stato di ipertensione, soggetti trattati e “pressione arteriosa mai misurata” divisi per età e sesso**



BP Blood Pressure

Pires JE et al. BMC Public Health. 2013<sup>9</sup>

Per quanto riguarda l’Italia, la situazione è stata studiata dall’Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC)<sup>10</sup> su un campione di soggetti di età compresa tra 35 e 79 anni. Nel decennio preso in esame (1998 – 2008) si è osservata una

diminuzione della media della pressione arteriosa sistolica e diastolica, un aumento del numero di persone con pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg non in trattamento in entrambi i sessi ed un notevole incremento della proporzione di coloro che sono in controllo farmacologico efficace. Mancano studi sulla popolazione dei giovani adulti (18 – 35 anni) in Italia.

## **1.2 Stile di vita**

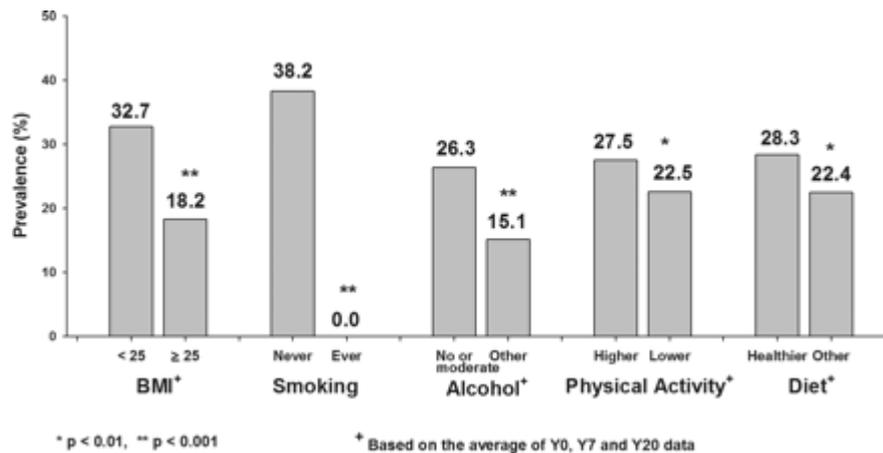
Lo stile di vita è un essenziale determinante della pressione arteriosa<sup>3</sup>. Infatti le modificazioni dello stile di vita sono alla base del trattamento antipertensivo, avendo un'efficacia nell'abbassare i valori pressori equivalente a quella di una monoterapia farmacologica. Cambiamenti appropriati nello stile di vita ritardano o prevengono l'insorgenza di IA in soggetti non ipertesi, ritardano o prevengono l'uso della terapia farmacologica in soggetti ipertesi non ancora in trattamento e contribuiscono all'abbassamento dei valori pressori in soggetti ipertesi già in terapia.

Per quanto riguarda la fascia di età più giovane, molti dati li possiamo ricavare da uno studio italiano molto importante condotto da 17 centri del Nord Italia su individui di razza caucasica di età compresa tra 18 e 45 anni chiamato HARVEST (Hypertension Ambulatory Recording VEnetia STudy)<sup>11</sup>. Sono stati reclutati circa 1000 partecipanti con ipertensione arteriosa di grado 1 (pressione sistolica compresa tra 140 e 159 mmHg e diastolica tra 90 e 99 mmHg). Gli investigatori hanno esaminato l'impatto sulla pressione arteriosa da parte dello stile di vita, fattori ambientali, background genetico (familiarità per ipertensione arteriosa intesa come uno o entrambi i genitori affetti da ipertensione arteriosa o che fanno uso di farmaci antipertensivi), valutati sia all'inizio dello studio che durante il follow – up di 6 anni.

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

Negli Stati Uniti, invece, è stato condotto uno studio che esamina i fattori di rischio per l'ipertensione nella fascia di età più giovane ed è lo studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development In young Adults). Questo studio multicentrico ha valutato la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari su di una popolazione di 5115 giovani di età compresa tra 18 e 30 anni, reclutati nel 1985 e seguiti per vent'anni. Lo studio americano CARDIA ha dimostrato come mantenere uno stile di vita sano durante la giovinezza sia fortemente associato ad un basso profilo di rischio cardiovascolare durante l'età più avanzata<sup>12</sup>. I parametri di riferimento per definire un basso profilo di rischio cardiovascolare sono: colesterolo < 200 mg/dl non trattato farmacologicamente, pressione arteriosa < 120/80 mmHg non trattata, astensione dal fumo di sigaretta, nessuna storia di diabete mellito e infarto miocardico. In realtà la prevalenza di un tale profilo di rischio è estremamente bassa, interessando soltanto il 7.5% degli individui di età compresa tra 24 e 74 anni negli USA. Si può osservare come un basso profilo di rischio cardiovascolare sia stato riscontrato significativamente più spesso in coloro aventi un BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, che non hanno mai fumato, che fanno un uso moderato di alcol o nessun uso, che fanno più attività fisica e che seguono una dieta più salutare (**Figura 2**).

**Figura 2. Prevalenza aggiustata per età, sesso e razza di un basso profilo di rischio al ventesimo anno (Y20) in base a fattori inerenti lo stile di vita tra gli adulti dello studio Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA)**



Liu K. Circulation. 2012<sup>12</sup>

I provvedimenti atti a determinare un abbassamento dei livelli pressori relativamente allo stile di vita riguardano: la restrizione di sale con l'alimentazione; la riduzione del consumo di alcol; cambiamenti nel tipo di alimentazione; la perdita di peso corporeo; un'attività fisica regolare; la cessazione dell'abitudine al fumo.

### 1.2.1 Apporto di sale con l'alimentazione

Esiste una relazione causale tra eccessivo consumo di sale con l'alimentazione ed aumento dei valori pressori<sup>3</sup>. Questa correlazione potrebbe essere spiegata con l'aumento del volume extracellulare e l'incremento delle resistenze periferiche, dovuto in parte all'attivazione simpatica indotta dal consumo di sale. L'apporto giornaliero di

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

sale in molti Paesi è compreso tra 9 e 12 grammi giornalieri. La quantità di sale raccomandata è invece di 5 – 6 grammi al giorno: si è dimostrato, infatti, un abbassamento della pressione sistolica da 1 – 2 mmHg nei soggetti normotesi fino a 4 – 5 mmHg in individui ipertesi quando si riduce il quantitativo di sale fino ai valori consigliati. È necessario comunque considerare che circa l'80% del sale consumato è “nascosto”, cioè utilizzato nella preparazione degli alimenti da parte dell'industria alimentare. L'effetto della riduzione dell'apporto di sale è più evidente negli Afroamericani, negli anziani e in individui con comorbidità, soprattutto diabete mellito, malattia renale cronica e sindrome metabolica<sup>13</sup>.

Anche lo studio di Zhao et al.<sup>7</sup> mostra una correlazione positiva tra eccessivo consumo di sale con l'alimentazione e IA in tutti i gruppi di età studiati compreso quello dei giovani adulti (19 – 35 anni). Alla stessa conclusione giunge il gruppo di Meshram<sup>1</sup> anche se nello studio non è stato preso in considerazione il consumo di cibo spazzatura che ha un maggior contenuto di sale.

### 1.2.2 Consumo di bevande zuccherate

Nei bambini e negli adolescenti ma anche nei giovani adulti le bevande zuccherate sono un'importante componente della quota di fluidi introdotta (fino al 31% in Gran Bretagna) nonché un'importante fonte di calorie quindi rappresentano un possibile legame con l'obesità<sup>14</sup>. Si osserva che dai 4 ai 18 anni aumenta sia il consumo di sale che l'assunzione di fluidi ed è evidente l'associazione tra questi due parametri così come tra apporto di sale e bevande zuccherate. Si ricava dunque che la riduzione dell'apporto di sale potrebbe condurre ad una riduzione del consumo di bevande zuccherate, giocando un ruolo importante nella riduzione dell'obesità infantile. Inoltre

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

avrebbe un benefico effetto sulla prevenzione di malattie cardiovascolari sia come fattore indipendente che come fattore aggiuntivo alla restrizione di sale sulla pressione arteriosa.

### 1.2.3 Consumo di alcol

Un moderato consumo di alcol non sembra avere un impatto negativo sulla pressione arteriosa, fatto che si osserva, invece, in caso di eccessivo consumo di alcol. Lo studio PATHS (Prevention and Treatment of Hypertension Study)<sup>15</sup> ha dimostrato, nel gruppo che ha ridotto il consumo di alcol, una riduzione dei valori pressori di 1.2/0.7 mmHg maggiore rispetto al gruppo di controllo. I valori massimi raccomandati sono di 20 – 30 grammi di etanolo al giorno negli uomini e di 10 – 20 grammi al giorno nelle donne.

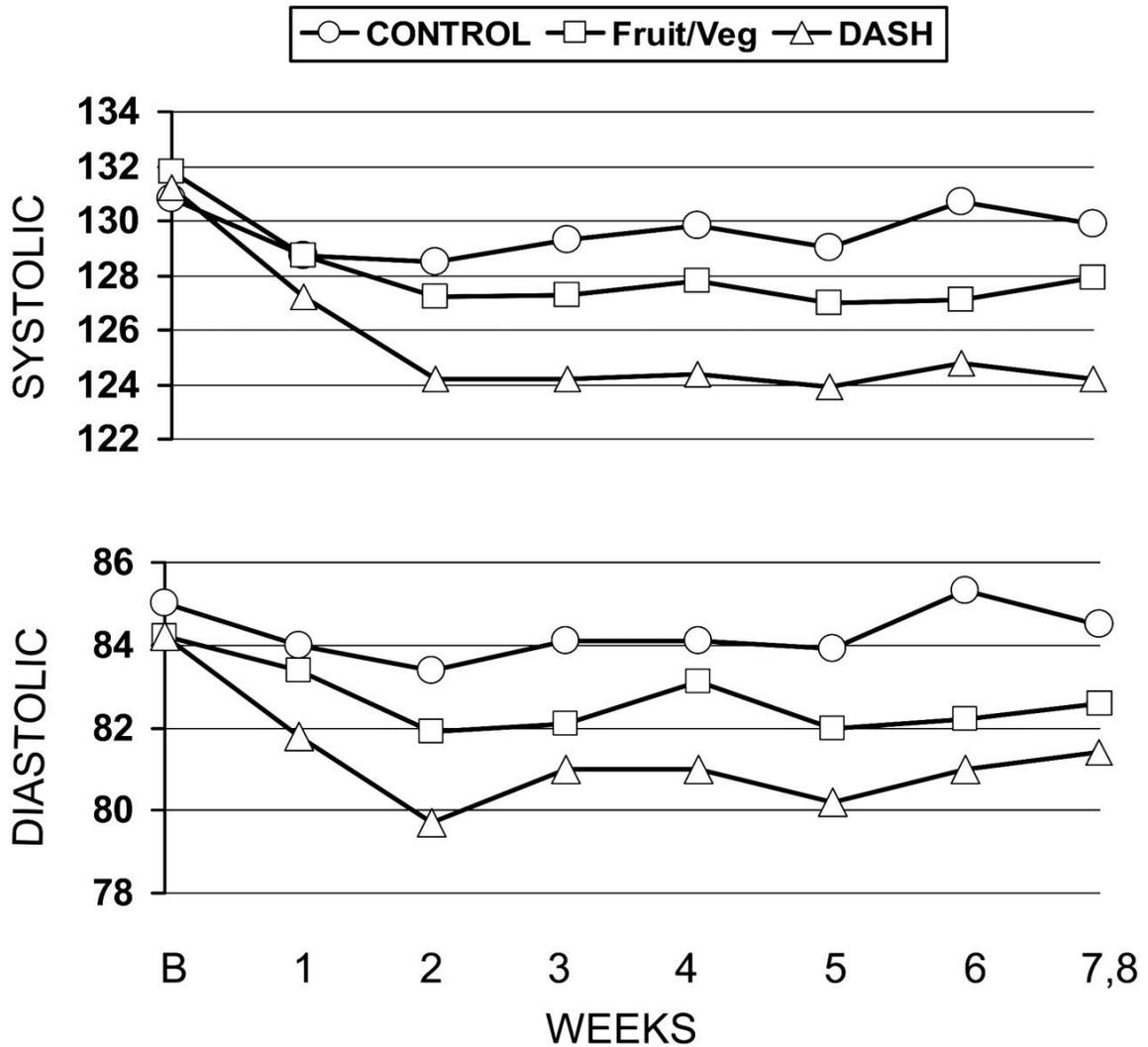
Lo studio HARVEST<sup>16</sup> ha suddiviso la popolazione studiata in tre gruppi, con BMI simile, in base al consumo di alcol: gruppo 1 (non bevitori), gruppo 2 (consumo inferiore a 50g/die), gruppo 3 (consumo superiore a 50g/die). La pressione arteriosa clinica non mostrava significative differenze tra i gruppi mentre la pressione nelle 24 ore ed in particolare quella diurna aumentava proporzionalmente al tasso di alcol consumato, dal gruppo 1 al gruppo 3.

Lo studio condotto in Brasile<sup>8</sup> su individui di età compresa tra 23 e 25 anni conferma la relazione tra consumo di alcol e rischio di sviluppare IA: solo il 5.7% dei partecipanti che non facevano alcun consumo di alcol sono risultati ipertesi a fronte dell'8.6% di coloro che ne facevano un consumo moderato (< 31g/die) e del 17% di quelli che ne facevano un consumo eccessivo (> 31g/die).

#### 1.2.4 Tipo di alimentazione

Negli ultimi anni la cosiddetta dieta Mediterranea ha destato molto interesse. Numerose meta – analisi hanno evidenziato il ruolo benefico di questo tipo di dieta sul rischio cardiovascolare globale. Per definizione la dieta Mediterranea<sup>17</sup> è caratterizzata da un alto apporto di olio di oliva, frutta secca, frutta e verdura fresca e cereali; da un moderato apporto di pesce e pollame; da un basso apporto di prodotti caseari, carne rossa e dolci; include anche il consumo moderato di vino ai pasti. Si raccomanda, quindi, di seguire questo tipo di alimentazione quanto mai varia. Tra le varie tipologie di diete studiate, infatti, quella che ha mostrato un maggiore effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è la dieta cosiddetta DASH<sup>18</sup>, per certi versi equivalente alla dieta Mediterranea. È più probabile che sia la combinazione di tutti gli elementi facenti parte della dieta piuttosto che uno solo a ridurre la pressione arteriosa. Lo studio riportato da Appel mostra una riduzione media della pressione sistolica di 5.5 mmHg e della diastolica di 3 mmHg in coloro che seguivano la dieta DASH rispetto a chi seguiva la dieta vegetariana o alla popolazione di controllo. Gli effetti indotti dalla dieta DASH si sono resi evidenti già dopo 2 settimane (**Figura 3**).

Figura 3. Valori di pressione arteriosa per settimana in base al tipo di dieta: dieta di controllo, dieta vegetariana e dieta DASH



Adattato con il permesso di Appel et al. Hypertension. 2006<sup>18</sup>

Questo studio conferma inoltre il ruolo di peso corporeo, apporto di sale e potassio, consumo di alcol nel contribuire a determinare i valori di pressione arteriosa (Tabella 5).

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

**Tabella 5. Effetto dei componenti alimentari sulla pressione arteriosa**

	Effetto ipotizzato	Evidenza
Peso	Diretto	++
Cloruro di sodio (sale)	Diretto	++
Potassio	Inverso	++
Magnesio	Inverso	+/-
Calcio	Inverso	+/-
Alcol	Diretto	++
Grassi		
Grassi saturi	Diretto	+/-
Grassi omega-3 polinsaturi	Inverso	++
Grassi omega-6 polinsaturi	Inverso	+/-
Grassi monoinsaturi	Inverso	+
Proteine		
Proteine totali	Non chiaro	+
Proteine vegetali	Inverso	+
Proteine animali	Non chiaro	+/-
Carboidrati	Diretto	+
Fibre	Inverso	+
Colesterolo	Diretto	+/-
Pattern dietetici		
Dieta vegetariana	Inverso	++
Dieta tipo – DASH	Inverso	++

+/- Indica evidenza non certa; +, evidenza suggestiva; ++, evidenza certa

Tradotto da Appel et al. Hypertension 2006<sup>18</sup>

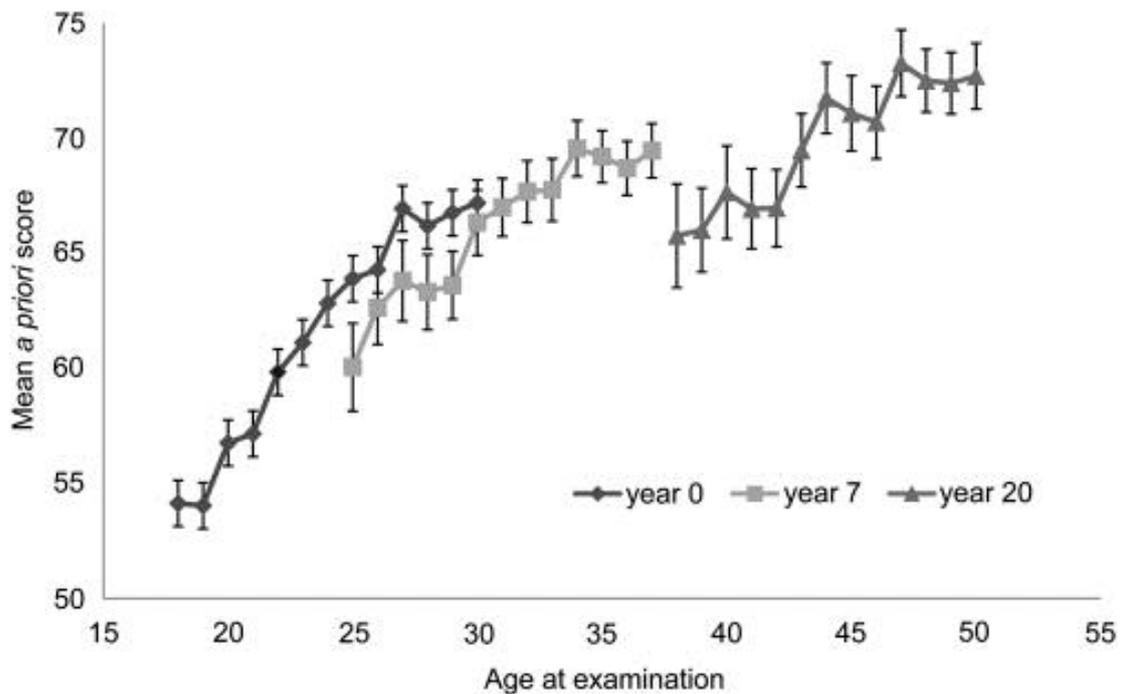
La dieta vegetariana sembra essere associata a valori pressori più bassi, sia per fattori non legati all'alimentazione (i vegetariani di solito sono più attenti a seguire uno stile di vita più salutare, perciò un ruolo importante nell'abbassare i valori pressori potrebbe essere svolto dalla maggiore attività fisica) sia per particolari aspetti della dieta (alto apporto di cibo, nessun consumo di carne).

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

Uno studio condotto a Palermo mostra la relazione esistente tra il consumo di street food, cioè cibo consumato fuori casa, il BMI e l'ipertensione arteriosa<sup>19</sup>. Negli ultimi anni anche in Italia è dilagata la moda dei fast food, ovvero cibo poco costoso, acquistato in locali con servizio self – service, di solito povero di fibre e contenuto nutrizionale, alto carico glicemico e porzioni abbondanti. Strettamente correlato ai fast food è lo street food, cibo comprato e consumato in strada. Lo studio ha suddiviso la popolazione esaminata (tutti maggiorenni e nati a Palermo) in due gruppi: uno composto da consumatori di street food (687 individui) e uno da frequentatori di ristoranti classici (315 soggetti). I risultati dimostrano che i consumatori di street food hanno un più alto BMI e che in particolare i consumatori di milza (sandwich farcito con milza e polmoni bovini) hanno una più alta prevalenza di ipertensione rispetto all'altro gruppo.

Dallo studio CARDIA, però, si è osservato come il regime dietetico dei giovani adulti migliorasse progressivamente con la crescita, fino al raggiungimento dei 40 – 50 anni, momento in cui si assisteva ad un arresto di questo miglioramento e ad un mantenimento della qualità della dieta. Tuttavia i dati hanno mostrato un peggioramento generale della qualità del regime alimentare negli ultimi 20 anni<sup>20</sup> (**Figura 4**).

**Figura 4. Media (95% CI) del punteggio della dieta *a priori* in base all'età e all'anno della valutazione. Aggiustato per età, sesso, etnia**



Sijtsma F. et al. Am J Clin Nutr. 2012<sup>20</sup>

### 1.2.5 Caffè

Il caffè ha una composizione chimica complessa. La sostanza più studiata è sicuramente la caffeina, la quale ha ben documentati effetti cardiovascolari<sup>21</sup>: blocca i recettori dell'adenosina e inibisce le fosfodiesterasi con conseguente contrazione della muscolatura liscia vasale. Recenti studi<sup>22</sup> suggeriscono invece che altre sostanze contenute nel caffè come i composti polifenolici abbiano degli effetti benefici migliorando il metabolismo glucidico e riducendo l'infiammazione e disfunzione endoteliale. La maggior parte degli studi non è in grado di definire con certezza la

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

relazione tra consumo di caffè come fattore indipendente e ipertensione. Una meta – analisi<sup>21</sup> ha mostrato che il consumo di 200 – 300 mg di caffeina al giorno induce un incremento medio di 8.1 mmHg e 5.7 mmHg nella pressione sistolica e diastolica rispettivamente e che dura per poco più di 3 ore. Invece nessuna evidenza supporta un effetto a lungo termine o un aumentato rischio di malattia cardiovascolare in soggetti ipertesi, forse perché gli effetti negativi della caffeina vengono controbilanciati dagli effetti protettivi delle altre sostanze contenute nel caffè.

### 1.2.6 Peso corporeo

Un'alimentazione appropriata, la perdita di peso nei soggetti sovrappeso/obesi e una regolare attività fisica hanno un effetto sinergico. L'ipertensione arteriosa è strettamente correlata ad un eccessivo peso corporeo. Infatti una meta – analisi<sup>23</sup> di 25 trial clinici randomizzati che ha compreso 4874 partecipanti, ha mostrato che, in soggetti sovrappeso od obesi, la perdita di 5.1 kg determina una riduzione in media di 4.4 e 3.6 mmHg di pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente. Il meccanismo esatto alla base di questa relazione tra ipertensione arteriosa ed obesità ed il motivo per cui una perdita di peso si accompagna ad una riduzione dei valori pressori sono sconosciuti. Una spiegazione biologica plausibile potrebbe stare nel fatto che i pazienti obesi hanno un'eccessiva attivazione del sistema renina – angiotensina – aldosterone, così come un'elevata attività del sistema nervoso simpatico, comune sia a soggetti ipertesi che obesi.

Parametri antropometrici da considerare nella valutazione del rischio cardiovascolare del paziente sono il BMI (Body Mass Index, rapporto tra peso del paziente e altezza elevata al quadrato, kg/m<sup>2</sup>) e la circonferenza vita. Un valore di BMI elevato è un

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

accertato fattore di rischio di mortalità per ischemia miocardica, stroke oltre che una varietà di neoplasie che vanno dal tumore dell'endometrio a quello del colon. Il valore di BMI raccomandato è compreso tra 20 e 25 kg/m<sup>2</sup> mentre la circonferenza vita deve essere inferiore a 102 cm nell'uomo e 88 cm nella donna. In realtà ci sono studi contrastanti relativamente ai valori raccomandati di BMI. Il Prospective Studies Collaboration<sup>24</sup> ha raccolto i dati di 61 studi prospettici effettuati su 900,000 adulti. Dallo studio della relazione tra valore di BMI e mortalità globale a 5 anni, gli investigatori hanno osservato una mortalità inferiore quando il BMI è compreso tra 22.5 e 25 kg/m<sup>2</sup>. Una meta – analisi <sup>25</sup>, invece, mostra che l'obesità di grado 1 (BMI compreso tra 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>) non risulta associata ad una mortalità più alta e che il sovrappeso è correlato ad una mortalità significativamente più bassa se rapportati a soggetti normopeso. Una spiegazione plausibile può risiedere nel fatto che i pazienti sovrappeso o lievemente obesi si portano all'attenzione del medico più frequentemente e quindi è possibile intervenire precocemente.

### 1.2.7 Esercizio fisico

L'attività fisica aerobica apporta benefici sia nella prevenzione che nel trattamento dell'ipertensione arteriosa<sup>3</sup>. Anche se di bassa intensità e durata, l'attività fisica regolare è comunque responsabile di un miglioramento dei valori pressori. Ai pazienti ipertesi viene raccomandato almeno lo svolgimento di un'attività fisica aerobica dinamica di intensità moderata (camminate, jogging, nuoto, bicicletta) e durata di almeno 30 minuti per 5 – 7 giorni alla settimana.

Come emerge dallo studio HARVEST<sup>26</sup> l'attività fisica ha un effetto positivo nell'abbassare i valori pressori anche nei soggetti giovani con ipertensione arteriosa di

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

grado 1. A parità di consumo di alcol e abitudine al fumo, lo studio ha mostrato livelli clinici di pressione sistolica simili sia nei soggetti sedentari che in quelli che svolgono attività fisica regolarmente mentre la diastolica risultava leggermente più bassa nel gruppo dei soggetti attivi. Invece, i valori di pressione sistolica diurna misurati con ABPM risultano significativamente più bassi nel gruppo di soggetti che si allenano regolarmente (132mmHg contro i 135 di media del gruppo di soggetti inattivi).

Purtroppo come emerge da un rapporto del Center for Disease Control and Prevention del Dipartimento della salute americano quasi la metà dei giovani americani tra 12 e 21 anni non svolge una regolare attività fisica e circa il 14% di loro non la svolge affatto, soprattutto le giovani donne Afroamericane. Inoltre il livello di attività fisica diminuisce all'aumentare dell'età e del grado di istruzione.

### 1.2.8 Fumo

Il fumo di sigaretta rappresenta il principale fattore di rischio per la patologia aterosclerotica<sup>27</sup>. Evidenze sempre maggiori supportano il fatto che il fumo di sigaretta causi eventi avversi cardiovascolari agendo sinergicamente con ipertensione arteriosa e dislipidemia. In acuto è responsabile di un aumento di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca perché il fumo di sigaretta stimola il sistema nervoso simpatico oltre a determinare un aumento della concentrazione di catecolamine. Come dimostrato da uno studio caso - controllo che ha utilizzato il monitoraggio giornaliero della pressione arteriosa (ABPM), i soggetti fumatori, siano essi ipertesi o meno, presentano livelli giornalieri più elevati di pressione arteriosa rispetto ai non fumatori anche se la pressione clinica risultava simile<sup>28</sup>. Questo risultato potrebbe essere spiegato considerando che il soggetto non fuma durante la misurazione della pressione arteriosa

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

in ambulatorio, per cui il valore risultante non rispecchierebbe la reale pressione arteriosa del soggetto.

Paradossalmente diversi studi epidemiologici hanno riscontrato valori pressori più o meno analoghi tra fumatori e non fumatori. Uno studio<sup>27</sup>, basato sui dati raccolti per un periodo di 3 anni (dal 1994 al 1996) da Health Survey for England, ha analizzato un campione di 33860 persone di età superiore o uguale ai 16 anni stratificandolo per anni di età in un gruppo più giovane (16 – 44 anni) e in uno più anziano (oltre 45 anni) e considerando lo stato di fumatore (non fumatore, ex – fumatore, fumatore). Globalmente, i valori di pressione arteriosa aggiustati per età non mostrano differenze significative tra non fumatori (139.9/77.7mmHg negli uomini e 136.8/73.6 mmHg nelle donne), ex – fumatori (139.9/76.8 mmHg negli uomini e 136.5/73.3 mmHg nelle donne) e fumatori attuali (140.7/76.9 mmHg negli uomini e 136.7/73.3) (**Tabella 6**).

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

**Tabella 6. Valori medi di pressione sistolica e diastolica in base allo stato di fumatore**

BP, mm Hg	Never Smoked		Ex-Smoker		Current Smoker, cigarettes/d			
					All		1-9	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
<b>SBP</b>								
Observed (standard error)	136.1 (0.2)	133.6 (0.3)	140.6 (0.2)	136.7 (0.3)	136.8 (0.3)	130.9 (0.3)	136.9 (0.5)	130.1 (0.5)
Adjusted	139.9	136.8	139.9	136.5	140.7 <sup>1</sup>	136.7	140.4	135.5 <sup>1</sup>
<b>DBP</b>								
Observed (standard error)	75.7 (0.2)	72.9 (0.2)	78.7 (0.2)	73.9 (0.2)	75.6 (0.2)	71.9 (0.2)	75.1 (0.4)	70.6 (0.3)
Adjusted	77.3	73.6	76.8 <sup>1</sup>	73.3	76.9	73.3	77.1	72.4 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>  $P < 0.05$  vs never smokers

BP Blood Pressure; SBP Systolic Blood Pressure; DBP Diastolic Blood Pressure

Primatesta et al. Hypertension. 2001<sup>20</sup>

Se consideriamo il gruppo rappresentato dai soggetti più giovani (16 – 44 anni) le differenze sono ancora meno evidenti: nei non fumatori la pressione media è risultata di 131.8/72.1 e 123.3/69.2 mmHg, negli ex – fumatori di 130.9/71.1 e 122.9/68.6 mmHg mentre nei fumatori di 131.4/71.2 mmHg e 123/68.5 mmHg negli uomini e nelle donne rispettivamente (**Tabella 7**).

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

**Tabella 7. Valori medi di pressione sistolica e diastolica aggiustati per età, BMI (Body Mass Index), consumo di alcol e classe sociale**

BP by Age and Gender, mm Hg	Smoking Status				
	Never	Ex	1–9 cigarettes/d	10–19 cigarettes/d	20+ cigarettes/d
Mean SBP					
Men, y					
16–44	131.8	130.9 <sup>2</sup>	131.3	131.4	131.5
45+	142.6	142.4	145.0 <sup>1</sup>	145.2 <sup>2</sup>	145.4 <sup>2</sup>
Women, y					
16–44	123.3	122.9	122.5	123.3	123.1
45+	142.7	141.8	141.1	143.6	143.7
Mean DBP					
Men, y					
16–44	72.1	71.1 <sup>3</sup>	71.1	71.2 <sup>1</sup>	71.5
45+	82.2	81.3 <sup>2</sup>	82.2	82.1	81.8
Women, y					
16–44	69.2	68.6 <sup>1</sup>	67.8 <sup>3</sup>	68.7	69.2
45+	76.9	76.4	76.0	77.6	77.6

• 1  $P < 0.05$ .

• 2  $P < 0.01$ .

• 3  $P < 0.001$ .

BP Blood Pressure; SBP Systolic Blood Pressure; DBP Diastolic Blood Pressure

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

Lo studio HARVEST<sup>29</sup> ha mostrato l'effetto sinergico che il fumo di sigaretta e il consumo di caffè hanno sulla pressione sistolica diurna sui soggetti giovani con ipertensione di grado 1. Infatti, i fumatori ed i bevitori di caffè hanno livelli di pressione sistolica giornaliera più elevata rispetto agli altri, al contrario della pressione clinica che rimane simile. In particolare, i fumatori che bevono più di 4 tazze di caffè al giorno hanno in media una sistolica più alta di 6 mmHg.

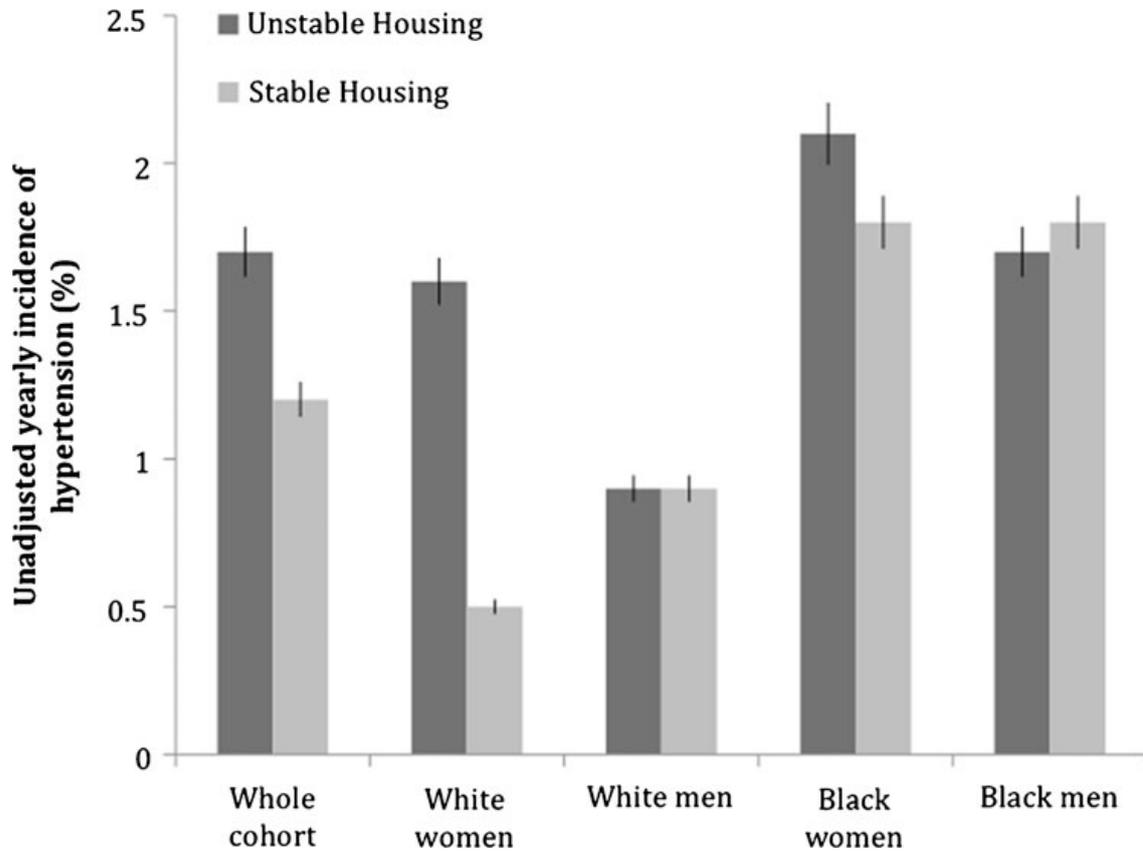
### 1.3 Familiarità per ipertensione

Dallo studio HARVEST<sup>11</sup> si ricava che i soggetti con familiarità per ipertensione risultavano avere, all'inizio dello studio, dei valori pressori sia sistolici che diastolici più elevati rispetto a coloro senza familiarità. Alla fine del follow – up, invece, i partecipanti con familiarità avevano dimostrato un netto miglioramento nel loro stile di vita rispetto all'altro gruppo, relativamente soprattutto ad un aumento dell'attività fisica, ad una riduzione del consumo di alcol, ad una cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta ed una piccola parte ha anche ridotto il consumo di caffè. Questo si è tradotto nel rilievo di valori pressori, al termine del follow – up, più elevati nei soggetti con familiarità negativa, ribaltando la situazione rispetto all'inizio dello studio. Si può dedurre che gli individui privi di familiarità sembrano più esposti a sviluppare ipertensione severa rispetto ai soggetti con gentilizio positivo e con stile di vita sfavorevole, probabilmente come conseguenza di un peggioramento progressivo nello stile di vita legato alla disinformazione sui rischi derivanti da uno stile di vita scorretto, disinformazione che può essere considerata un fattore di rischio per ipertensione quasi al pari dell' ereditarietà.

## 1.4 Condizioni socioeconomiche

L'instabilità familiare sembrerebbe essere un fattore di rischio indipendente di ipertensione arteriosa<sup>30</sup>. Lo studio CARDIA ha studiato la relazione tra l'instabilità familiare durante l'infanzia e l'adolescenza, stratificando i risultati per etnia e sesso, e l'incidenza di ipertensione. Lo studio definisce instabilità familiare quella situazione in cui l'individuo vive in una casa sovraffollata, è costretto a trasferirsi frequentemente e in cui la famiglia si è separata. Dallo studio emerge una correlazione significativa esclusivamente nelle giovani donne bianche, le quali presentavano un'incidenza di ipertensione arteriosa 4.7 volte maggiore rispetto a quelle con una maggiore stabilità finanziaria e familiare. Non si è riscontrata associazione, invece, per gli altri gruppi di soggetti presi in esame. Inoltre, le giovani donne bianche che vivevano in una condizione di disagio socioeconomico sembravano essere quelle in cui si riscontrava più frequentemente una positività per disturbi psichici, uso di sostanze stupefacenti, abusi fisici e sessuali durante l'infanzia (**Figura 5**).

**Figura 5. Incidenza di ipertensione in base a stabilità familiare/finanziaria, etnia e sesso**



Vijayaraghavan M. et al. J Urban Health. 2013<sup>30</sup>

### 1.5 Livello di istruzione

Importante è anche la relazione che esiste tra rischio di sviluppare IA e livello di istruzione. Numerosi studi, in particolare quelli condotti in Paesi a rapida crescita economica<sup>1,9</sup>, mostrano un rischio significativamente più basso nel gruppo più istruito e con più alto stato socioeconomico, probabilmente perché più indirizzati verso uno stile di vita più salutare.

## **1.6 Peso alla nascita**

Recentemente si sta ponendo sempre più attenzione al ruolo di fattori che agiscono precocemente sull'individuo e che possono avere effetto sui valori di pressione arteriosa, e quindi sul rischio cardiovascolare globale, in età adulta. Uno di questi è il peso alla nascita. Sia un basso che un alto peso alla nascita sono in grado di influenzare il peso corporeo durante l'infanzia e la vita adulta nonché la pressione arteriosa (Rosa Maria Bruno<sup>1</sup>, MD, PhD; Luca Faconti<sup>2</sup>, MD; Stefano Taddei<sup>2</sup>, MD; Lorenzo Ghiadoni<sup>2</sup> MD, PhD). Ciò che desta particolare attenzione è il rapporto tra un basso peso alla nascita e l'ipertensione. Secondo la "fetal programming hypothesis" il feto in utero si adatta ad eventuali condizioni avverse intrauterine, allo scopo di aumentare le possibilità di sopravvivenza, modificando in maniera permanente la sua fisiologia e il metabolismo, modificazioni che poi si ripercuoteranno negativamente durante l'età adulta rendendo l'individuo più suscettibile a malattie. Quindi i neonati IUGR (restrizione di crescita intrauterina), SGA (piccoli per l'età gestazionale) e LGA (grandi per l'età gestazionale) avranno maggiori fattori di rischio cardiovascolari in età adulta.

Questa relazione sembra particolarmente evidente negli Stati Uniti, dove un basso peso alla nascita si associa spesso ad ipertensione arteriosa in età adulta soprattutto tra gli afroamericani piuttosto che tra i caucasici, i latinos e gli asiatici<sup>31</sup>. L'origine di questa disparità, tuttavia, non è nota. A conferma di ciò, lo studio Add Health ha riscontrato un'associazione inversa tra i valori di pressione sistolica ed il peso alla nascita. Per ogni kg di incremento di peso alla nascita si è osservato un decremento di 1.05 mmHg nella pressione sistolica esclusivamente nei soggetti di sesso maschile, siano essi di razza caucasica che afroamericana. Se i risultati vengono aggiustati anche per il valore di BMI attuale la relazione viene ulteriormente rafforzata (decremento di 1.37 mmHg).

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

Dallo studio si ricava anche che il BMI ha una forte correlazione positiva con il valore di pressione sistolica (0.6 mmHg per ogni aumento di 1 kg/m<sup>2</sup>) (Tabella 8).

**Tabella 8. Associazione tra pressione sistolica e peso alla nascita, BMI (Body Mass Index) ed altre caratteristiche, National Longitudinal Study of Adolescent Health, 1994 – 2008**

Variables	Model 1: BWT Only		Model 2: BWT + BMI		Model 3: Model 2 + Early Life Characteristics		Model 4: Model 3 + Contemporaneous Conditions	
	$\beta$	95% CI	$\beta$	95% CI	$\beta$	95% CI	$\beta$	95% CI
Females Only (n = 4,955)								
Birth Weight (kg)	0.001	-0.93, 0.93	-0.38	-1.24, 0.48	-0.34	-1.21, 0.54	-0.42	-1.28, 0.43
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0.62	0.55, 0.70	0.62	0.54, 0.69	0.62	0.54, 0.69
Constant	120.1	117.0, 123.2	103.8	100.2, 107.4	104.2	100.4, 108.1	97.5	89.6, 105.4
Males Only (n = 5,091)								
Birth Weight (kg)	-1.05	-1.90, -0.20	-1.37	-2.20, -0.54	-1.42	-2.21, -0.62	-1.51	-2.30, -0.71
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			0.60	0.50, 0.69	0.59	0.50, 0.69	0.60	0.51, 0.70
Constant	133.8	130.9, 136.7	117.8	114.2, 121.3	118.8	115.3, 122.4	111.2	101.9, 120.5

CI intervallo di confidenza; BWT peso alla nascita

\**P* < 0.05

Un elevato peso alla nascita, invece, è associato a valori pressori più alti nei bambini ma più bassi negli adulti se paragonati a individui con normale peso alla nascita, per cui sembrano essere meno suscettibili allo sviluppo di ipertensione.

## **1.7 Sonno**

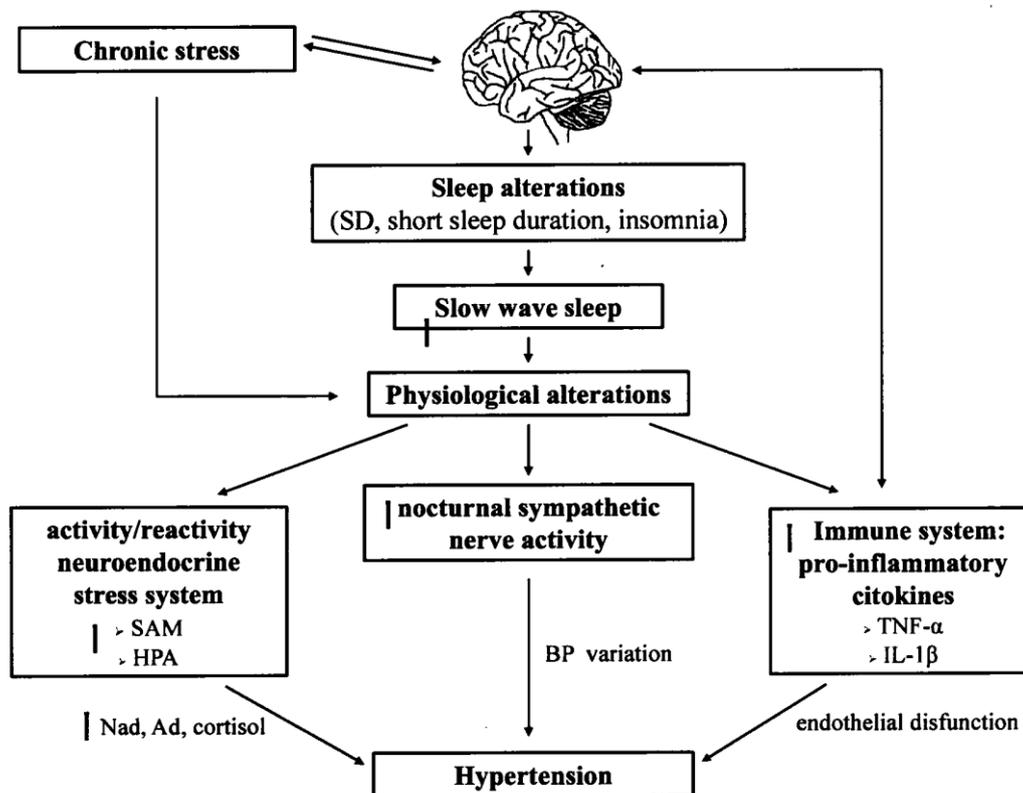
Esistono numerose evidenze che suggeriscono una relazione tra ipertensione arteriosa e alterazioni del sonno sia quantitative che qualitative<sup>32</sup>. A causa del moderno stile di vita, sempre più frenetico, nella passata decade si è assistito ad un aumento della prevalenza di disturbi del sonno nella popolazione, tanto che si stima che fino al 10 – 15 % della popolazione generale soffra di disturbi cronici del sonno. L'insonnia cronica è una malattia di tipo qualitativo del sonno definita come difficoltà nell'iniziare o nel mantenere il sonno o come sonno non ristorativo. Ovviamente questo disturbo ha delle ripercussioni sulle prestazioni del soggetto durante il giorno. Una breve durata del sonno e l'insonnia sono stati associati allo sviluppo di ipertensione.

Il meccanismo fisiopatologico alla base potrebbe essere l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico e di vie proinfiammatorie. Il sonno, tra le sue varie funzioni omeostatiche ha quella di sopprimere i meccanismi di stress. Di conseguenza, la deprivazione di sonno e un peggioramento della qualità del sonno comportano l'attivazione di questi sistemi come in situazioni di veglia. Quindi l'insonnia può essere considerato come uno stimolo stressogeno cronico che compromette le capacità di recupero dell'organismo e la salute. L'aumento dei livelli pressori che si verificano in queste condizioni o addirittura l'ipertensione arteriosa potrebbe essere considerato come una risposta somatica all'ambiente persistentemente stressato. L'attivazione dell'infiammazione sistemica che si osserva incrementa il rischio cardiovascolare,

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

sostenendo il processo di aterosclerosi. In più, l'insonnia è responsabile di una modificazione del pattern del sonno riducendo la durata degli stadi più profondi (stadi 3 e 4) e quindi di una peggior prognosi cardiovascolare nei soggetti ipertesi<sup>32</sup> (**Figura 6**).

**Figura 6. Rappresentazione schematica della relazione tra alterazione del sonno, stress, asse ipotalamo – ipofisi – surrene (HPA), midollare del surrene (SAM), Sistema nervosa simpatico, infiammazione ed ipertensione**



SD sleep deprivation; NAD noradrenalin; Ad adrenaline; BP blood pressure; TNF tumor necrosis factor; IL interleukin

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

Studi sperimentali sulla deprivazione del sonno eseguiti su soggetti normotesi mostrano un incremento dei valori pressori, anche nel gruppo dei giovani adulti (23 – 48 anni).

Numerosi studi hanno confermato la relazione tra ipertensione e la riduzione delle ore di sonno (meno di 5 ore), come ad esempio lo studio NHANES. Questa relazione rimaneva significativa anche dopo aver corretto per fattori confondenti come obesità e diabete<sup>33</sup>. Anche lo studio CARDIA sui giovani adulti (33 – 45 anni) associa una breve durata del sonno al rischio di sviluppare ipertensione dopo 5 anni, sia nei caucasici che negli afroamericani<sup>34</sup>.

In conclusione la riduzione delle ore di sonno dovuta all'insonnia persistente appare associata ad un aumentato rischio di ipertensione negli adulti.

### 1.8 Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM)

Il monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore è un valido strumento per la diagnosi di IA<sup>3</sup>. Rispetto alla misurazione della pressione arteriosa clinica, in cui può avere un ruolo importante il fattore stress legato alla visita medica, ha il vantaggio di poter eseguire un elevato numero di misurazioni al di fuori dell'ambiente medico riscontrando valori pressori più affidabili e vicini alla realtà. Per questo motivo i valori ottenuti con ABPM sono solitamente considerati più bassi rispetto a quelli ambulatoriali. Infatti i valori soglia di pressione arteriosa basati su ABPM considerati diagnostici per IA sono più bassi (**Tabella 9**).

**Tabella 9. Definizione di IA in base ai livelli di pressione arteriosa clinica e con ABPM**

Category	Systolic BP (mmHg)		Diastolic BP (mmHg)
Office BP	≥140	and/or	≥90
Ambulatory BP			
Daytime (or awake)	≥135	and/or	≥85
Nighttime (or asleep)	≥120	and/or	≥70
24-h	≥130	and/or	≥80
Home BP	≥135	and/or	≥85

BP, blood pressure.

Mancia et al. J Hypertens. 2013<sup>3</sup>

Inoltre alcuni studi<sup>35, 36</sup> hanno mostrato una più forte relazione tra i valori ottenuti con l'ABPM piuttosto che con la misurazione clinica e la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra oltre ad un aumentato spessore medio intimale carotideo, entrambi fattori di rischio per malattie cardiovascolari come patologie delle coronarie e stroke. Tuttavia i risultati di uno studio canadese<sup>37</sup> mostrano una bassa riproducibilità dell'ABPM osservando variazioni inter giornaliere della pressione diastolica anche fino a 7 mmHg. Un altro grande studio<sup>38</sup> che ha coinvolto 9550 persone divisi per gruppi di età ha evidenziato che le differenze di valori di pressione arteriosa che riscontriamo con la misurazione clinica convenzionale e quella con ABPM variano fortemente in base all'età degli individui che vengono studiati. Per esempio nella fascia di età 18 – 30 anni e 30 – 40 anni la pressione media giornaliera rilevata con ABPM risulta più alta rispetto

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

a quella misurata in ambulatorio (6/2.5 e 5.2/2.7 mmHg in più rispettivamente). Invece nei soggetti più anziani (> 60 anni) i valori ottenuti con ABPM risultano più bassi rispetto a quelli ambulatoriali. Probabilmente questa differenza tra giovani e adulti va attribuita al fatto che i soggetti più giovani sono fisicamente più attivi durante il giorno (Tabella 10).

**Tabella 10. Differenze tra pressione clinica e misurata con ABPM in base alle categorie di età**

Age, y	n	Conventional SBP, mm Hg	Daytime SBP, mm Hg	Conventional DBP, mm Hg	Daytime DBP, mm Hg
18–30	1543	117.0±12.6	123.0±10.9	73.6±9.1	76.1±7.6
30–40	2063	118.6±12.9	123.8±11.3	76.8±9.3	79.5±8.1
40–50	2141	121.5±15.4	126.2±12.7	78.5±10.4	80.2±9.2
50–60	1676	128.6±19.1	129.1±14.1	80.1±11.7	79.8±9.6
60–70	1408	137.3±22.5	132.3±14.7	81.0. ± 11.9	79.0±9.1
≥70	719	148.8±27.9	135.7±15.3	81.6±12.7	77.4±9.7

Data are means±SD. DBP indicates diastolic blood pressure; and SBP, systolic blood pressure.

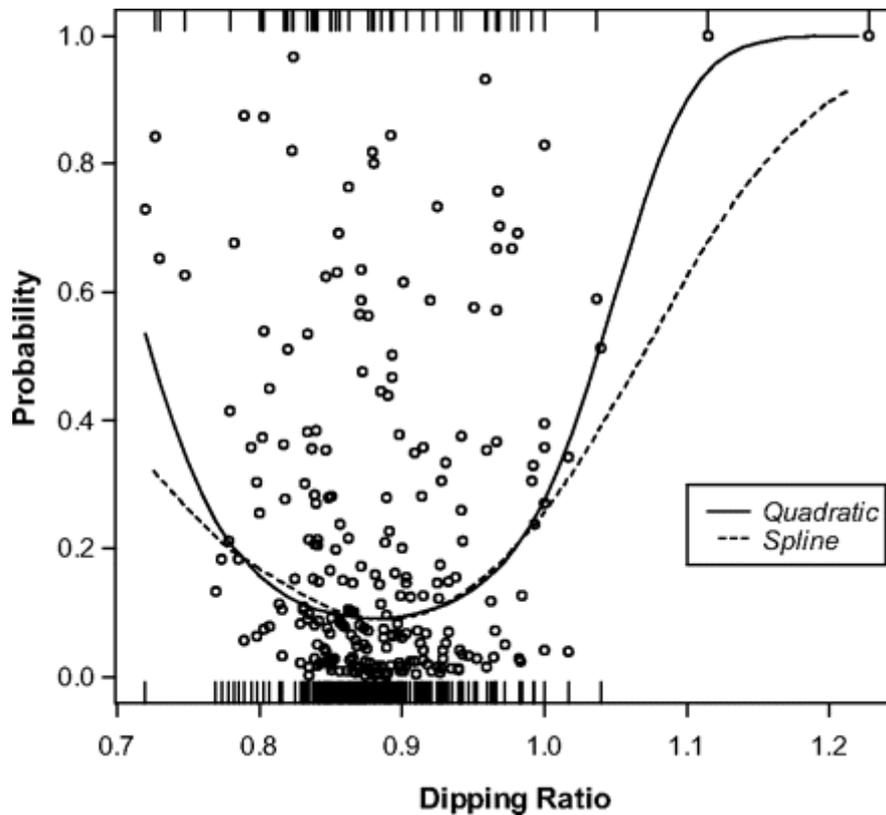
Conen et al. Hypertension. 2014<sup>38</sup>

L'ABPM è un valido strumento per valutare il rapporto tra pressione arteriosa notturna e diurna (BP night/day ratio). Valori di pressione arteriosa notturna più elevati sono associati ad un maggior rischio di sviluppare IA e le sue complicanze cardiovascolari. Il normale ritmo circadiano della pressione arteriosa prevede che ci siano valori più elevati durante il giorno e più bassi durante il sonno. L'assenza o la limitazione di

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

questa riduzione è chiamata BP nondipping ed è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di IA, di eventi cardiovascolari e in soggetti ipertesi di danno agli organi bersaglio, indipendentemente dalla media dei valori pressori, probabilmente perché questa mancata riduzione della pressione notturna contribuisce ad un sovraccarico del sistema cardiovascolare impedendo i processi omeostatici che l'organismo mette in atto durante la notte. Coloro la cui pressione arteriosa decresce di meno il 10% durante la notte sono chiamati "non dippers". Non è ancora noto se il dipping notturno sia associato o meno allo sviluppo di aterosclerosi nei giovani adulti. Lo studio CARDIA ha esaminato questa associazione<sup>39</sup> analizzando il rapporto tra il dipping notturno e la presenza di calcio nei vasi coronarici, come indicatore di aterosclerosi, misurato a 10 e 15 anni dopo la raccolta dei dati. L'ipotesi è che nei giovani adulti ci sia una correlazione inversa tra dipping notturno e accumulo tardivo di calcio nelle coronarie. I risultati mostrano un range di BP night/day ratio compreso tra 0.72 (la pressione notturna è inferiore del 28% rispetto a quella diurna) e 1.24 (la pressione notturna addirittura aumenta del 24% rispetto alla diurna). La popolazione studiata è stata suddivisa in quartili in base al ratio. Se paragonati al terzo quartile, i partecipanti appartenenti al quarto (ratio 0.92 – 1.24) hanno una probabilità 5.7 volte più alta e quelli del primo (ratio 0.72 – 0.85) 5.3 volte di avere accumuli di calcio nelle coronarie a distanza di 10 e 15 anni, per cui esiste una relazione a U (**Figura 7**).

**Figura 7. Dipping ratio e probabilità di accumulo di calcio nei vasi coronarici a 10 e 15 anni.**



Viera et al. Hypertension. 2012<sup>39</sup>

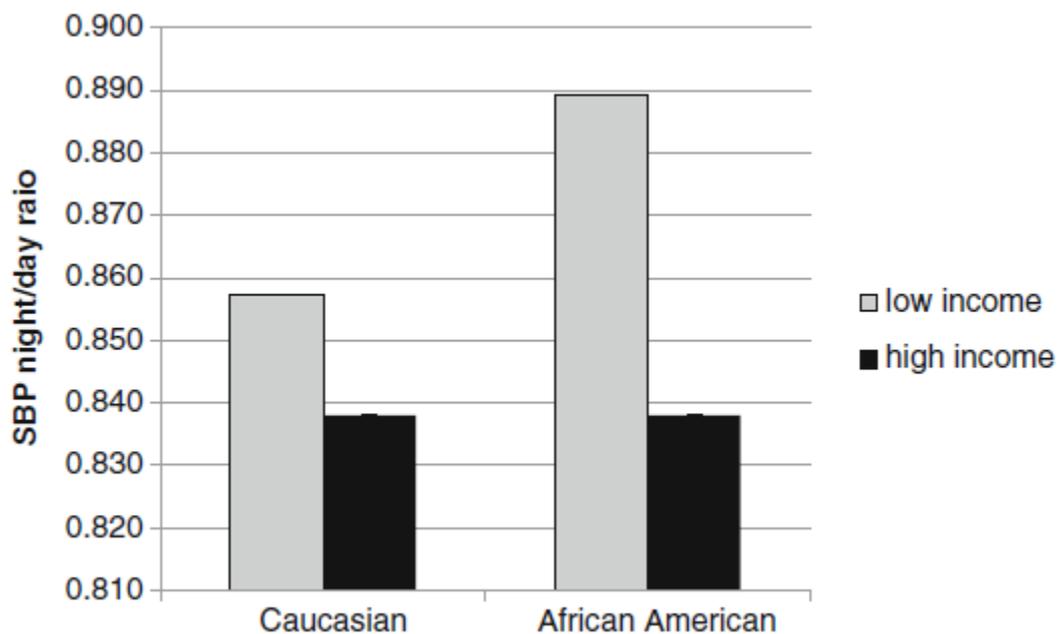
La conclusione a cui sono giunti gli autori di questo studio è che sia il nondipping che l'overdipping sono potenziali fattori di rischio per l'aterosclerosi subclinica già in giovane età e persino in assenza di IA.

Varie ricerche<sup>40, 41</sup> mostrano che gli Afroamericani presentano più facilmente rispetto ai Caucasici un profilo pressorio non – dipper. Uno studio<sup>42</sup> condotto su 239 liceali americani, sia Afroamericani che Caucasici, attraverso il monitoraggio della pressione per 48 ore conferma ancora una volta che un più alto rapporto tra la pressione arteriosa

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

notturna e quella diurna (BP night/day ratio) è presente negli Afroamericani, soprattutto in coloro che hanno limitate risorse economiche (per esposizione a situazioni stressanti) (Figura 8).

**Figura 8. SBP night/day ratio in base al reddito**

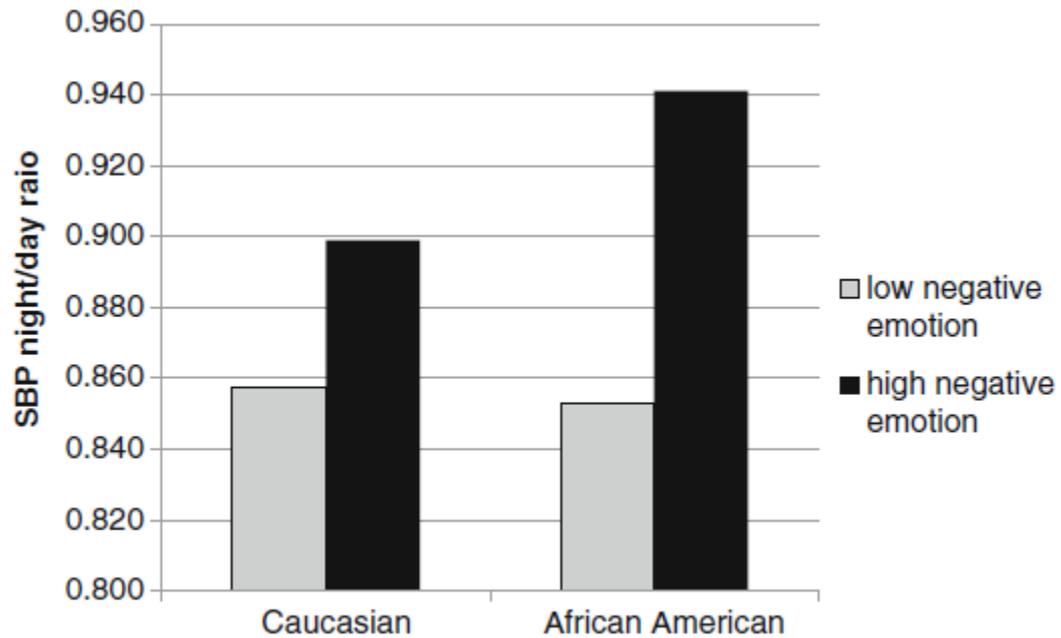


SBP systolic blood pressure

Burford T. Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine. 2013<sup>42</sup>

Un altro dato che emerge è come sentimenti negativi (rabbia, sintomi depressivi, cinismo) siano associati ad un più alto BP night/day ratio e che i giovani Afroamericani siano più vulnerabili agli effetti di stati d'animo negativi e basse risorse economiche (Figura 9).

**Figura 9. SBP night/day ratio in base all'intensità dei sentimenti negativi provati**



SBP systolic blood pressure

Burford T. Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine. 2013<sup>42</sup>

A conferma che i giovani Afroamericani hanno in media valori pressori più elevati è lo studio CARDIA<sup>43</sup> che ha mostrato differenze razziali nei valori di pressione arteriosa paragonando i valori, ottenuti con l'ABPM, di 178 giovani Afroamericani e 103 Caucasici. La pressione sistolica media giornaliera è stata 3.90 mmHg (aggiustata per età e sesso) più alta negli Afroamericani rispetto ai Caucasici e quella notturna è stata di 4.93 mmHg più alta sempre negli Afroamericani.

## **1.9 Dati italiani**

Bruno et al. hanno condotto uno studio durante la giornata mondiale dell'ipertensione arteriosa del 2014 in cui sono stati analizzati 493 individui di età compresa tra 18 e 35 anni. Il tasso di prevalenza di ipertensione è risultato dell'11%. I soggetti più colpiti erano i maschi con un più elevato BMI. La prevalenza di malattia cardiovascolare accertata dall'anamnesi o dei suoi equivalenti (diabete mellito, malattia renale) era molto bassa (< 1%) ma più frequente nel gruppo dei soggetti ipertesi. Il gruppo degli ipertesi faceva un maggior uso di FANS e corticosteroidi (7.7% vs 1.6%). Non si sono rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda il peso alla nascita. Per quanto riguarda lo stile di vita i soggetti ipertesi avevano una maggiore percezione di trascorrere troppo tempo al computer (più di 5 ore al giorno). È stata riscontrata una minore prevalenza di ansia ma maggiore prevalenza di russamento ed apnee notturne negli ipertesi. Venendo all'alimentazione si è notato come gli individui ipertesi facciano un maggior uso di formaggi, salumi, cibo da fast food e pasti fuori casa rispetto ai normotesi. Sono state osservate anche alcune differenze di genere: il sesso femminile aveva un minor BMI, faceva meno attività fisica, aveva un più alto livello di istruzione, faceva un maggior uso di FANS e corticosteroidi (4.3% vs 0.7%) mentre il consumo di alcol, l'abitudine al fumo e l'uso del computer risultavano equivalenti in entrambi i generi. Il sesso maschile invece ha una maggiore prevalenza di disturbi del sonno, e peggiori abitudini alimentari. Da questa indagine possiamo ricavare anche che l'educazione ad un corretto stile di vita rappresenta un importante strumento per intervenire sulla pressione arteriosa, specialmente nei maschi.

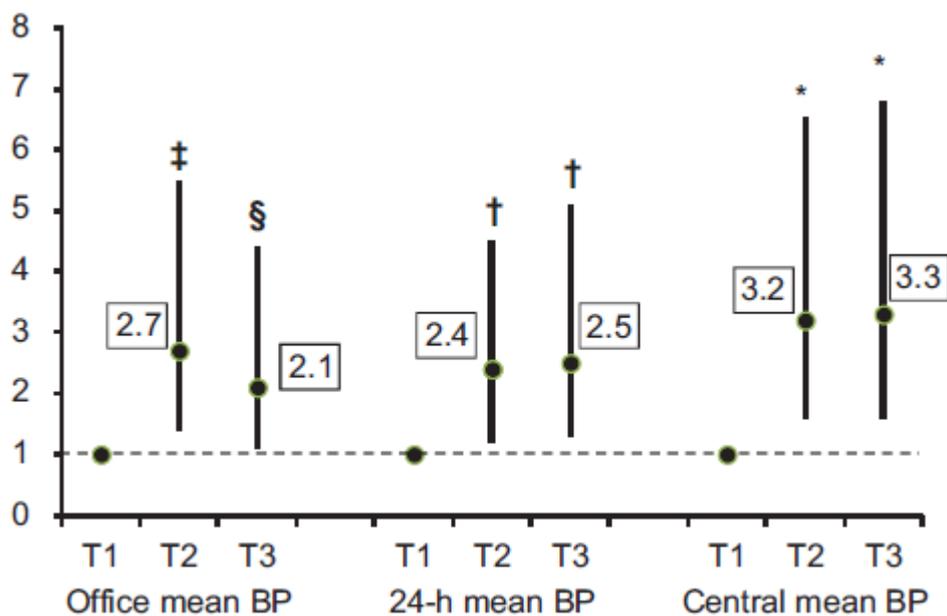
## 1.10 Pressione arteriosa centrale

La pressione arteriosa centrale, misurata con la Pulse Wave Analysis (PWA) e Pulse Wave Velocity (PWV) rappresenta un fattore aggiuntivo alla pressione arteriosa brachiale nel determinare il profilo di rischio cardiovascolare individuale, sia negli individui giovani che in quelli di mezza età. È noto da vari decenni che la pressione centrale è un determinante del danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra, ipertrofia vascolare e velocità di filtrazione glomerulare e quindi di patologie cardiovascolari e renali) maggiore rispetto alla pressione brachiale<sup>44</sup>. Uno studio ha esaminato il ruolo della pressione arteriosa centrale nel predire lo sviluppo di una futura ipertensione in una coorte di 305 soggetti tra 18 e 45 anni che hanno partecipato allo studio HARVEST<sup>45</sup>. La loro pressione brachiale clinica al momento del reclutamento nello studio è risultata di 144/92 mmHg. È stata misurata inoltre sia la pressione arteriosa nelle 24 ore che la pressione centrale utilizzando la tonometria. I 305 partecipanti sono stati divisi in due gruppi a seconda che la loro pressione centrale fosse superiore o inferiore al valore mediano di 103 mmHg. I soggetti con una pressione centrale più alta presentavano un più basso valore di C1 (compliance delle grandi arterie) e di C2 (compliance delle piccole arterie). C1 e C2 erano di 16.1 +/- 5.3 e 7.8 +/- 3.0 ml/mmHg $\times$ 100 rispettivamente nei soggetti a più bassa pressione centrale e di 14.3 +/- 4.6 e 6.3 +/- 2.5 ml/mmHg $\times$ 100 rispettivamente nei soggetti con più alta pressione centrale. Valori più elevati di pressione centrale sono associati anche ad una alterazione dei parametri dell'elasticità vascolare (alti valori di PWV e AIx) se paragonati a valori più bassi. PWV era di 9.7 +/- 3.8 m/s e AIx di 23.5 +/- 0.23 % negli individui con più alta pressione centrale mentre PWV era di 8.1 +/- 1.6 m/s e AIx di 7.2 +/- 0.25 %. La popolazione studiata è stata poi suddivisa in terzili in base alla media dei valori medi di pressione brachiale, misurata nelle 24 ore e di pressione centrale. Dalla **Figura 10** si

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

può osservare come il terzo terzile abbia un rischio più elevato di sviluppare IA richiedente un trattamento antipertensivo.

**Figura 10. Odds ratio di sviluppare IA richiedente trattamento antipertensivo in 305 individui in stadio I**



Pressione arteriosa clinica media :T1, primo terzile (85.22 – 106.83 mmHg); T2, secondo terzile (106.84 – 111.78 mmHg); T3, terzo terzile (111.89 –125.22 mmHg). Pressione arteriosa media nelle 24 ore: T1 (73.19 – 93.86 mmHg); T2, (93.93 – 99.26mmHg); T3, (99.27 – 119.57 mmHg). Pressione arteriosa centrale media: T1 (77.00 – 99.20 mmHg); T2 (99.30 – 105.56 mmHg); T3 (105.57 – 133.00mmHg).

‡  $p < 0.03$  vs 1st tertile, §  $p < 0.004$  vs 1st tertile †  $p < 0.01$  vs 1st tertile, \*  $p < 0.001$  vs 1st tertile

Saladini et al. Blood Pressure. 2013<sup>45</sup>

Saladini et al. hanno quindi evidenziato come la pressione arteriosa centrale misurata con la tonometria risultava un fattore predittivo di sviluppo di IA futura.

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

Altri studi hanno confermato il ruolo della pressione centrale nel predire eventi cardiovascolari come quello di Vlachopoulos<sup>46</sup> che ha analizzato i risultati di 11 studi longitudinali concludendo che la pressione sistolica centrale e l'Aix potevano predire eventi cardiovascolari e la mortalità totale. Invece questa relazione non è stata confermata da Dart e colleghi<sup>47</sup> relativamente a donne anziane e ipertese in cui, invece, la pressione brachiale rappresentava un fattore predittivo di sviluppo di malattie cardiovascolari. Probabilmente questi risultati si possono spiegare considerando l'irrigidimento aortico correlato all'età che riduce la differenza tra pressione centrale e pressione brachiale rendendo quest'ultima un fattore predittivo migliore rispetto alla pressione centrale negli individui più anziani.

### 1.11 Rigidità carotidea

La rigidità dei vasi arteriosi contribuisce all'ipertensione sistolica, all'ipertrofia ventricolare sinistra e all'alterazione della perfusione dei vasi coronarici e quindi è un importante fattore di rischio per eventi cardiovascolari. È determinata soprattutto dall'invecchiamento e dalla pressione arteriosa media ma anche altri fattori possono giocare un ruolo: ad esempio distribuzione centrale del grasso corporeo, le alterazioni del metabolismo glucidico e l'insulinoresistenza, la dislipidemia<sup>48</sup>. Numerose evidenze suggeriscono che già durante l'infanzia e l'adolescenza si pongano le basi per la rigidità arteriosa riscontrata durante l'età adulta come studiato da Ferreira et al. in una popolazione di età compresa tra 13 e 36 anni che ha partecipato all'Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study (AGAHLS)<sup>49</sup>. All'età di 36 anni è stata valutata la rigidità carotidea. Lo studio ha mostrato che i soggetti con arterie più rigide a 36 anni erano caratterizzati, già durante l'adolescenza, da valori di pressione arteriosa media,

sistolica e diastolica più elevati (5.3, 4.7 e 5.7 volte rispettivamente) e da un maggiore accumulo di grasso a livello centrale se paragonati a quelli con arterie meno rigide. Quindi l'adolescenza è un periodo critico per lo sviluppo di un'elevata pressione arteriosa, soprattutto diastolica, e di accumulo centrale di tessuto adiposo, fattori entrambi associati a morbidità cardiovascolari in età adulta.

### **1.12 Ipertensione secondaria**

L'ipertensione essenziale raramente si osserva nei bambini mentre negli adolescenti la sua prevalenza inizia ad aumentare<sup>4</sup>. Si parla di ipertensione secondaria quando è possibile risalire alla causa specifica dell'innalzamento dei valori pressori, per cui trattando la causa si corregge anche l'ipertensione. La probabilità di riscontrare una forma secondaria di ipertensione è inversamente correlata all'età e direttamente correlato al grado di ipertensione. Globalmente, le patologie del parenchima renale con malattia renovascolare e coartazione dell'aorta rendono conto del 70 – 90 % di tutti i casi. Seguono l'ipertensione factitia (legata all'uso di farmaci in grado di provocare un innalzamento dei valori pressori), tumori e malattie del sistema nervoso centrale ed endocrino, sebbene molto meno frequenti. La distribuzione delle cause varia in base all'età. Ad esempio si stima che fino al 2% dei neonati nati a termine o pretermine nelle unità di terapia intensiva presentino ipertensione, soprattutto per patologie renali, siano esse dovute a cause parenchimali o vascolari, in particolare per tromboembolismo dell'aorta o delle arterie renali correlato alla cateterizzazione dell'arteria ombelicale. Nei bambini più piccoli (fino a 6 anni) l'ipertensione è più spesso il risultato di malattie parenchimali renali come ad esempio glomerulonefriti, cicatrici renali, rene policistico, stenosi dell'arteria renale e displasia renale. Invece l'ipertensione essenziale prevale

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

sicuramente alla fine della prima e durante tutta la seconda decade di vita. Di conseguenza è importante indagare le possibili cause di ipertensione secondaria nei bambini più piccoli e in quelli con ipertensione di grado severo (**Tabella 11**).

**Tabella 11. Diagnosi di cause secondarie di ipertensione**

<i>Box 9. Diagnosis of secondary causes of hypertension</i>	
Chronic kidney disease	Protein, erythrocytes and erythrocyte casts in urine Serum creatinine concentration and potassium Abdominal ultrasound
Renovascular hypertension	[ <sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> ]dimercaptosuccinic acid static scanning Plasma renin activity Abdominal ultrasound Doppler ultrasound Renal scintigraphy MRI angiography Angiography
Pheochromocytoma and paraganglioma	24-h urine and plasma catecholamines or metanephrines Magnetic resonance image
Primary aldosteronism	I123 metaiodobenzylguanidine Plasma renin activity Plasma aldosterone
Cushing's syndrome	Plasma cortisol, ACTH 24-h urinary free cortisol
Coarctation of aorta	Rx chest Echocardiography Magnetic resonance image angiography Aortography
Mendelian	DNA testing
Drug-induced	Liquorice, oral contraceptives, glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, sympathomimetics, erythropoietin, cyclosporine, tacrolimus, cocaine, metabolic steroids
Hyperthyroidism	TSH, FT3, FT4
Congenital adrenal hyperplasia	Plasma deoxycorticosterone and corticosterone, 18-hydroxycorticosterone, 18-hydroxy deoxycorticosterone, 11 deoxycortisol

## **Capitolo 2. Scopo della tesi**

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di valutare gli effetti dell'esposizione a fattori di rischio cardiovascolari sia tradizionali (sesso, BMI, fumo, alcol, attività fisica, familiarità per Ipertensione arteriosa ed eventi cardiovascolari precoci) che emergenti (depressione, ansia, stress, disturbi del sonno, tipo di alimentazione, uso di computer e smartphone) sui valori di pressione arteriosa brachiali e centrali nei giovani adulti.

## **Capitolo 3. Materiali e metodi**

### **3.1 Reclutamento dei partecipanti allo studio**

I partecipanti allo studio hanno preso parte alla ricerca sull'Ipertensione Arteriosa nei Giovani adulti studio Multicentrico Epidemiologico (I-GAME) condotta dal Centro Italiano per l'Ipertensione Arteriosa di Pisa, insieme ad altri 13 Centri (Ancona, Bologna, Brescia, Chieti, Genova, Milano, Napoli, Padova, Palermo, Roma, Terni, Torino, Udine) coordinati da quello di Palermo. Nella città di Pisa sono stati reclutati 52 soggetti di età compresa tra 18 e 35 anni afferenti agli ambulatori di alcuni medici di Medicina Generale che esercitano nella città di Pisa. Come unico criterio di inclusione è stata considerata l'età. I volontari sono stati invitati a presentarsi al Centro Ipertensione dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa. Il giorno dello studio i pazienti sono stati sottoposti alla compilazione di un questionario di valutazione dello stile di vita, alla raccolta dell'anamnesi, ad un esame obiettivo generale, alla rilevazione di alcuni parametri antropometrici, alla misurazione della pressione arteriosa e a studi non invasivi vascolari con metodica tonometrica di appianazione (PWA e PWV).

### **3.2 Questionario**

Il questionario, anonimo, a cui sono stati sottoposti i partecipanti allo studio consiste in una serie di domande a scelta multipla inerenti lo stile di vita condotto. Sono stati chiesti alcuni dati socio – anagrafici come età, sesso, origini della famiglia e suoi componenti, titolo di studio ed eventuale attività lavorativa svolta, tempo dedicato allo

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

studio o al lavoro, caratteristiche dell'ambiente lavorativo. Il questionario prevede anche una sezione sulla salute generale relativamente a malattie di cui il paziente, i genitori o i fratelli soffrono o hanno sofferto in passato, all'uso di farmaci ed integratori alimentari. Per i soggetti di sesso femminile è stata elaborata una sezione in cui si chiedono informazioni sul ciclo mestruale ed eventuali gravidanze. Una parte del questionario è rivolta alle abitudini alimentari: luoghi in cui vengono consumati i pasti principali, consumo di cibi già pronti, di pane, formaggi e salumi. È stata valutata in maniera qualitativa la quantità di sale aggiunto agli alimenti dopo la loro preparazione basandosi su alcune domande del questionario relativo allo stile di vita che è stato somministrato alla popolazione oggetto dello studio MINISAL<sup>50</sup>. Nel questionario sono state inserite anche domande relative all'aderenza alla dieta Mediterranea basate su di un questionario validato formato da 14 domande elaborate dallo studio spagnolo PREDIMED<sup>51</sup> sull'uso di condimenti ed in particolare dell'olio d'oliva, frequenza con cui vengono consumate porzioni di verdura, frutta, carne rossa e bianca, burro, bevande zuccherate, vino, legumi, pesce e crostacei, dolci, frutta secca. Ad ogni risposta viene attribuito un punteggio. Si ricava alla fine il PREDIMED score, il cui cut – off è stato stabilito a 8: un punteggio > 8 è indicativo di una buona aderenza alla dieta Mediterranea. Infine ci sono domande sulla quantità di acqua e caffè assunti e percezione della qualità della propria alimentazione. La sezione successiva riguarda invece lo stile di vita: indaga il rapporto con computer, tablet, smartphone focalizzandosi principalmente sul numero di ore dedicate ad essi. Viene considerata anche l'abitudine all'alcol (quantità e frequenza con cui l'alcol viene assunto, percezione del proprio consumo di alcol), al fumo di sigaretta (se fuma o meno, numero di sigarette fumate, se ha mai provato a smettere) e alle droghe (tipi di droghe utilizzate, frequenza con cui vengono assunte). Vengono poste poi domande sulla sedentarietà

## Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

della propria vita chiedendo se il soggetto fa una regolare attività fisica, se il suo lavoro è sedentario o attivo. L'ultima parte del questionario riguarda sonno, depressione, ansia e stress: problemi di insonnia, russamento, facilità ad addormentarsi, ore di sonno, stato d'animo negli ultimi giorni. Per valutare la presenza o meno di insonnia sono state utilizzate le domande del questionario ISI (Insomnia Severity Index) che si compone di 7 domande che indagano sulla qualità del sonno<sup>52</sup>. A ciascuna risposta viene attribuito un punteggio. Si considera insonnia lieve quando ISI score > 10. La sonnolenza diurna è stata valutata utilizzando il questionario ESS (Epworth Sleepiness Scale) composto di 8 domande<sup>53</sup>. Se il punteggio totalizzato è > 10 ciò è indicativo di eccessiva sonnolenza diurna. Sono state inserite anche domande che fanno riferimento al questionario MEQ (Morningness Eveningness Questionnaire)<sup>54</sup>, ad ognuna delle quali viene attribuito un punteggio per valutare quanto un soggetto è mattutino o serotino. Il russamento, invece, è stato valutato con alcune domande del questionario STOP – BANG<sup>55</sup>. La sezione del questionario relativa a depressione, ansia e stress è ispirata dal DASS21<sup>56</sup> (Depression Anxiety Stress Scale), un questionario di 21 domande che esplorano questi tre aspetti. Ad ogni domanda viene attribuito un punteggio. Per ogni categoria è stato stabilito un cut – off: se il D score > 4 si tratta di depressione lieve; se A score > 3 si tratta di ansia lieve; se S > 8 si tratta di stress lieve.

### 3.3 Anamnesi

Al momento della visita viene raccolta una breve anamnesi patologica prossima, remota e farmacologica.

### **3.4 Esame obiettivo generale**

Il paziente viene sottoposto ad un esame obiettivo che comprende una valutazione dell'aspetto generale del paziente, del cuore, dei polmoni, dell'addome e dei polsi periferici. Vengono rilevati alcuni parametri antropometrici del paziente: altezza (cm), peso (kg), BMI (kg/m<sup>2</sup>) e circonferenza vita (cm).

### **3.5 Misurazione della pressione arteriosa**

Viene misurata la pressione arteriosa in posizione supina, eseguendo tre valutazioni a distanza di 30 secondi l'una dall'altra, dopo che il paziente abbia osservato un periodo di riposo di almeno 5 minuti in ambiente tranquillo e a temperatura costante. Viene poi calcolata la media. L'apparecchio utilizzato è Omron 907<sup>57</sup>.

### **3.6 Pulse Wave Velocity (PWV)**

I partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad un esame non invasivo di valutazione delle proprietà strutturali delle arterie di grosso calibro che è stato eseguito tramite la misurazione della rigidità arteriosa, espressa come velocità dell'onda di polso (Pulse Wave Velocity, PWV) a livello del distretto carotideo – femorale. La PWV è stata ottenuta utilizzando uno strumento validato, lo SphygmoCor, Atcor Medical SphygmoCor system. Questo sistema registra in maniera sequenziale le forme d'onda pressoria a livello femorale e carotideo con metodica tonometrica ad appianazione. Un tonometro è un sensore di pressione che viene posato in corrispondenza di un polso arterioso applicando una leggera pressione per appiattire parzialmente un'arteria. La

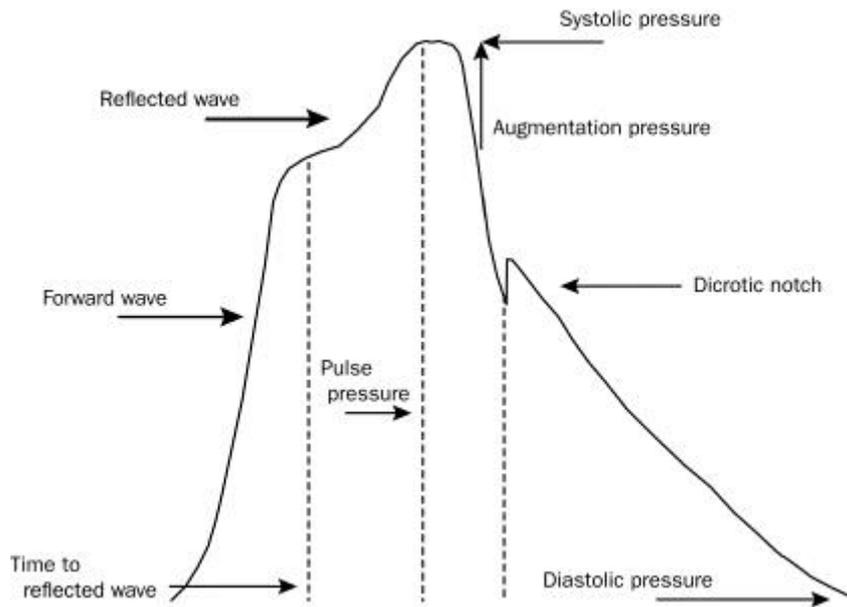
pressione viene quindi trasmessa dal vaso al sensore e registrata digitalmente. La velocità dell'onda pressoria (PWV) è stata calcolata secondo le attuali linee guida<sup>58</sup> come il rapporto tra la distanza diretta tra i due siti di registrazione, moltiplicata per 0.8 e il tempo di transito dell'onda pressoria (distanza (m) / tempo di transito (s)). Il tempo di transito tra i due siti carotideo e femorale è stato calcolato utilizzando una traccia elettrocardiografica (onda R) rilevata da tre elettrodi di superficie. La distanza è stata misurata manualmente dall'operatore utilizzando un metro morbido onde evitare possibili curvature.

### **3.7 Pulse Wave Analysis (PWA)**

L'analisi dell'onda pressoria aortica è stata eseguita tramite la rilevazione del profilo dell'onda pressoria attraverso la tonometria ad appianazione sull'arteria radiale. I valori di pressione arteriosa centrale sono stati ottenuti mediante calibrazione dell'onda pressoria radiale con i valori di pressione arteriosa brachiale e quindi usando una funzione di trasferimento validata (SphygmoCor Atcor Medical). È stato inoltre calcolato l'Augmentation Index (AIx) , un parametro di riflessione d'onda che deriva dal rapporto tra AP (Augmentation Pressure, la quota di pressione che si aggiunge al picco di pressione sistolica dovuta all'onda di riflessione) e la central PP (pressione di polso centrale, pressione sistolica – diastolica) (**Figura 11**). L'Augmentation Index è stato inoltre normalizzato a 75 bpm (AIx75) per paragonare risultati ottenuti a differenti valori di frequenza cardiaca.

Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

Figura 11. Forma d'onda della pressione centrale



Nelson. Mayo Clin Proc. 2010<sup>59</sup>

## **Capitolo 4. Risultati**

### **4.1 Caratteristiche socio – demografiche della popolazione studiata**

Il campione di popolazione studiato è composto da 52 individui di età compresa tra 19 e 35 anni. La **Tabella 12** illustra le caratteristiche socio – demografiche dei partecipanti. L'età media risulta di  $28.5 \pm 4.4$  anni e si nota una lieve predominanza del sesso maschile (56%). Il BMI medio è di  $23.9 \text{ kg/m}^2$ : 4 persone sono risultate obese ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ). I valori di PA sistolica e diastolica sono distribuiti nella popolazione secondo una curva di tipo gaussiano e risultano in media di  $119 \pm 13.1$  e  $68.6 \pm 8.8$  mmHg rispettivamente; 3 persone sono risultate ipertese (PA sistolica  $> 140$  mmHg e/o PA diastolica  $> 90$  mmHg), mentre altre 3 persone riferivano di soffrire attualmente di IA senza però essere in trattamento farmacologico. Il 58 % del campione è rappresentato da fumatori (36%) o ex – fumatori (22%). Le ore di attività fisica regolare risultano in media di 2 ore settimanali. Il 10% riferisce disturbi del tono dell'umore (depressione, ansia, episodi di attacchi di panico). La familiarità per IA è piuttosto elevata (48%) mentre quella per eventi cardiovascolari precoci ( $< 60$  anni) ed in particolare per infarto miocardico acuto e stroke risulta del 10%.

Non sono emerse significative differenze di genere per quanto riguarda età, BMI e circonferenza vita. Tuttavia la percentuale di fumatori è risultata più elevata, anche se non in maniera significativa, nelle femmine rispetto ai maschi (46% vs 29%,  $p=0.22$ ). Inoltre i maschi svolgevano un numero maggiore di ore di attività fisica [4(1-8) vs 1 (1-2),  $p=0.02$ ].

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

**Tabella 12. Caratteristiche socio – demografiche della popolazione**

Variabile	Valore
Età (anni)	28.5 ± 4.4
Maschi (n, %)	29, 56%
Altezza (m)	1.70 ± 0.09
Peso (kg)	70.9 ± 16.5
Circonferenza vita (cm)	81 (75 – 90)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 (21.1 – 26.1)
Reddito (%)	
< 5000 €	10%
5000 – 15000 €	18%
16000 – 30000 €	45%
>30000 €	27%
Con chi abiti (%)	
Con amici, conoscenti	22%
Coniuge/convivente	28%
Famiglia di origine	32%
Da solo	18%
PAS (mmHg)	119.0 ± 13.1
PAD (mmHg)	68.6 ± 8.8
Fumatori (%)	
Si	36%
No	42%
Ex	22%
Alcol > 3 drink/die (%)	26%
Consumo di droghe almeno 1 volta nell'ultimo mese (%)	
Cannabis	21%
Cocaina	2%
Altre	0%
Attività fisica (ore settimanali)	2 (1 – 6)
Diabete riferito (%)	2%
IA riferita (%)	6%
Eventi CV (%)	0%
Dislipidemia riferita(%)	2%
Disturbi umore riferiti (%)	10%
Familiarità IA (%)	48%
Familiarità eventi cardiovascolari precoci (%)	10%
Familiarità disturbi umore (%)	28%

BMI: Body Mass Index; PAS: Pressione Arteriosa Sistolica; PAD: Pressione Arteriosa Diastolica; IA: Ipertensione

Arteriosa; CV: cardiovascolari

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

Rilevante è la percentuale di individui che fanno uso di FANS e cortisonici almeno una volta a settimana (33%) e di vitamine o antiossidanti (29%) (**Tabella 13**). Si segnala che 10 ragazze su 23 assumevano contraccettivi orali. Inoltre l'utilizzo di FANS e cortisonici era più elevato nel sesso femminile (48% vs 21%,  $p=0.05$ ):

**Tabella 13. Uso di farmaci**

Tipologia di farmaco	Percentuale (%)
Antidiabetici	4
Antipertensivi	0
Anticolesterolemici	0
Contraccettivi	20
Farmaci e integratori tono umore/sonno almeno 1 volta a settimana	6
FANS/cortisonici almeno 1 volta a settimana	33
Uso di vitamine/antiossidanti (%)	29

FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei

## 4.2 Alimentazione

Dalla sezione del questionario relativa all'alimentazione si ricava che il 65% della popolazione oggetto dello studio segue una dieta di tipo mediterraneo. Infatti il punteggio medio del PREDIMED Score risulta di  $8 \pm 2$ . Il 51% consuma uno snack fuori pasto almeno una volta a settimana ed il 30% fa un consumo elevato di pane (più di 3 fette al giorno). Questi ed altri dati sono riportati in **Tabella 14** e **15**. Abbiamo rilevato inoltre alcune differenze nelle abitudini alimentari tra maschi e femmine. In particolare il consumo di snack almeno 1 volta a settimana tendeva ad essere più

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

frequente nel sesso maschile (61% vs 38%,  $p=0.11$ ), come pure il consumo di 3 o più fette di pane al giorno (39% vs 18%,  $p=0.10$ ). Inoltre il Predimed score era più alto nel sesso femminile ( $9\pm 2$  vs  $8\pm 2$ ,  $p=0.03$ ), indicando una maggiore aderenza alla dieta mediterranea nel sesso femminile.

**Tabella 14. Caratteristiche della popolazione relative all'alimentazione**

Variabile	Valore
PREDIMED Score	$8 \pm 2$
Aderenza alla dieta mediterranea (%)	65%
Snack almeno 1 volta a settimana (%)	51%
Pane 3 o più fette (%)	30%
Formaggi/salumi 3 o più volte a settimana (%)	38%
Caffè (n tazzine)	2 (1 – 3)

**Tabella 15. Caratteristiche della popolazione relative ai pasti fuori casa**

Luogo	Frequenza				
	Mai (%)	1 – 3 volte/mese (%)	1 – 2 volte/settimana (%)	3 – 5 volte/settimana (%)	Tutti i giorni o quasi (%)
Fast food	53	43	4	0	0
Ristorante/mensa	2	29	37	16	16
Bar/pizzeria al taglio	12	49	25	10	4
Street food	53	41	4	0	2
Cibi precotti/piatti pronti surgelati/piatti da asporto	23	57	10	10	0

### 4.3 Disturbi dell'umore e del sonno

I disturbi del tono dell'umore, intesi come sintomi di depressione, ansia e stress, si ritrovano in un terzo circa della popolazione studiata. Infatti, come si riscontra dal DASS 21 score i punteggi medi sono di 3, 2 e 6 per depressione, ansia e stress rispettivamente. Il 20% presenta insonnia ed il 6% sonnolenza diurna. I dettagli sono riportati nella **Tabella 16**. A parità di ore passate al computer, gli individui di sesso maschile riferivano più frequentemente un uso eccessivo del computer (64% vs 36%,  $p=0.049$ ). Per quanto riguarda i disturbi del sonno, i russatori erano esclusivamente maschi, mentre non c'erano differenze di genere per quanto riguarda la prevalenza di insonnia. Infine, le ragazze presentavano score di ansia più elevati rispetto ai ragazzi [ 4 (2-9) vs 1 (0-3)], mentre i due gruppi erano simili per depressione e stress.

**Tabella 16. Caratteristiche della popolazione relativamente a disturbi dell'umore e del sonno**

Disturbo	Valore
Depressione (%)	34%
Ansia	34%
Stress	34%
D score	3 (1 – 7)
A score	2 (1-6)
S score	6 (3 – 9)
Insonnia (%)	20%
Russamento	8%
ISI	4 (2 – 10)
Sonnolenza diurna	6%
ESS	4 (2 – 6)
Utilizzo del computer > 5h/giorno (%)	45%
Utilizzo eccessivo del computer (%)	52%

D: depressione; A: ansia; S: stress; ISI: Insomnia Severity Index; ESS: Epworth Sleepiness Scale

#### 4.4 Parametri vascolari

Grazie agli studi eseguiti con la tonometria sono stati ricavati alcuni importanti parametri vascolari: la Pulse Pressure risulta in media di  $50.4 \pm 11.0$  mmHg; l'Augmentation Pressure di  $1.6 \pm 3.6$ ; AIx di  $5.2 \pm 12.0$  % e AIx75 di  $3.6 \pm 11.9$  %; PAS centrale di  $101.0 \pm 10.6$  mmHg; PWV di  $7.24 \pm 1.17$  m/s. La **Tabella 17** riporta questi e gli altri parametri vascolari ottenuti.

**Tabella 17. Caratteristiche della popolazione relative ai parametri vascolari**

Parametro	Popolazione totale (n=52)	Femmine (n=23)	Maschi (n=29)
PP brachiale (mmHg)	$50.4 \pm 11.0$	$42.3 \pm 7.8$	$56.9 \pm 8.6^*$
PPAmp (%)	$161.0 \pm 16.3$	$155.4 \pm 18.3$	$165.4 \pm 13.2^*$
AP (mmHg)	$1.6 \pm 3.6$	$2.9 \pm 3.8$	$0.6 \pm 3.^*$
HR (bpm)	$71.7 \pm 11.6$	$69.7 \pm 12.4$	$73.2 \pm 10.9$
AIx (%)	$5.2 \pm 12.0$	$10.1 \pm 13.9$	$1.3 \pm 8.9^*$
AIx75 (%)	$3.6 \pm 11.9$	$7.5 \pm 14.2$	$0.5 \pm 9.0^*$
PAS Centrale (mmHg)	$101.0 \pm 10.6$	$96.2 \pm 9.7$	$104.4 \pm 9.8^*$
PAM (mmHg)	$84.1 \pm 9.7$	$81.6 \pm 8.9$	$86.2 \pm 10.0$
PP Centrale (mmHg)	$31.3 \pm 6.3$	$27.3 \pm 5.2$	$34.5 \pm 5.3^*$
PWV (m/s)	$7.24 \pm 1.17$	$6.6 \pm 0.8$	$7.7 \pm 1.2^*$

PP: Pulse Pressure; PPAmp: Pulse Pressure Amplification; AP: Augmentation Pressure; HR: Heart Rate; AIx: Augmentation Index; PAS: Pressione Arteriosa Sistolica; PAM: Pressione Arteriosa Media; PWV: Pulse Wave Velocity. \*:  $p < 0.05$  vs femmine

## 4.5 Fattori che influenzano la PAS brachiale

### 4.5.1 Fattori di rischio tradizionali

I valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale più elevati si sono riscontrati nel sesso maschile piuttosto che in quello femminile ( $126.0 \pm 10.7$  vs  $110.2 \pm 10.2$  mmHg,  $p < 0.0001$ ) (**Figura 12**). Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata tra PAS brachiale ed età, BMI, fumo di sigaretta, alcol e droghe. I valori di PAS brachiale erano correlati in modo diretto alla frequenza cardiaca ( $r=0.30$ ,  $p=0.03$ ) e in modo inverso al numero di ore settimanali di attività fisica ( $r=0.40$ ,  $p=0.009$ ) (**Figura 13**). La familiarità per infarto miocardico acuto (IMA) era associata a valori di PAS brachiale significativamente più elevati:  $131.5 \pm 19.9$  vs  $118.8 \pm 11.9$  mmHg, ( $p = 0.06$ ). Non è stata riscontrata nessuna associazione significativa con la familiarità per ipertensione arteriosa.

Figura 12. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale e genere

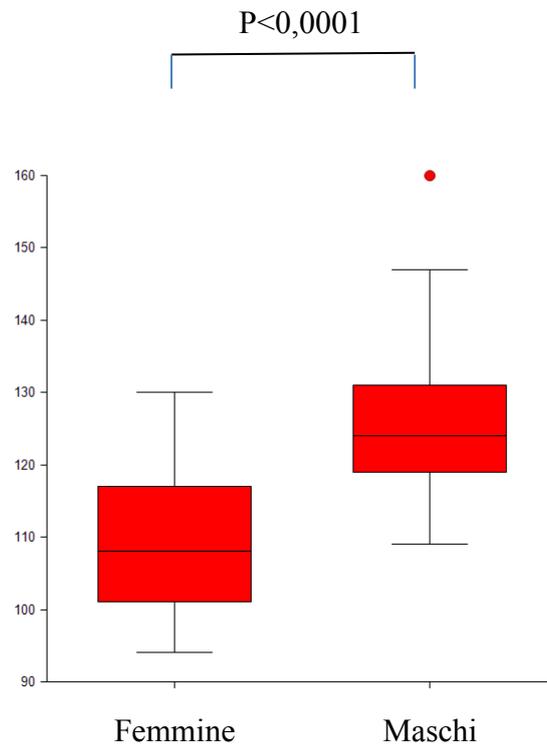
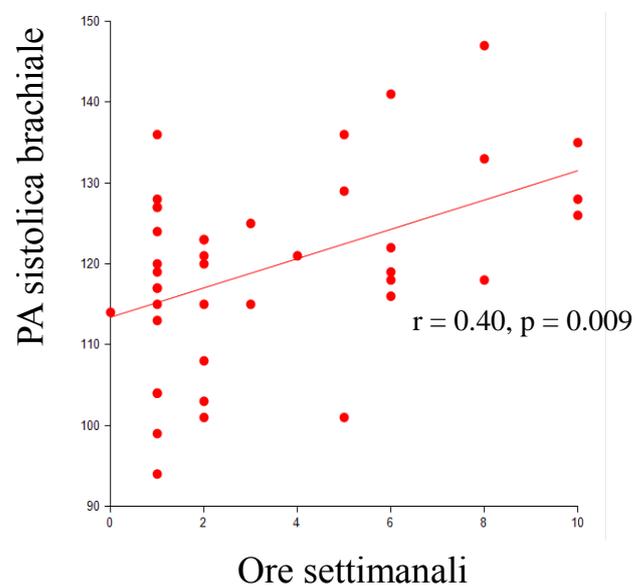


Figura 13. Correlazione di pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale e ore di attività fisica

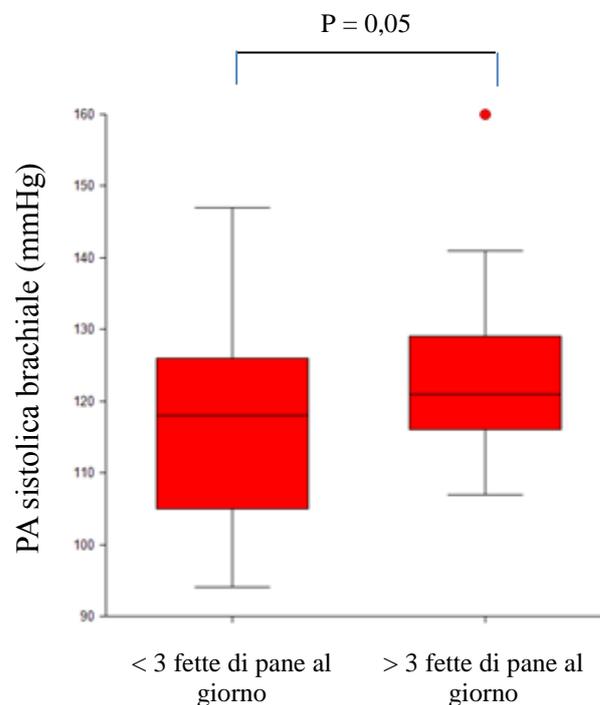


#### 4.5.2 Alimentazione e stile di vita

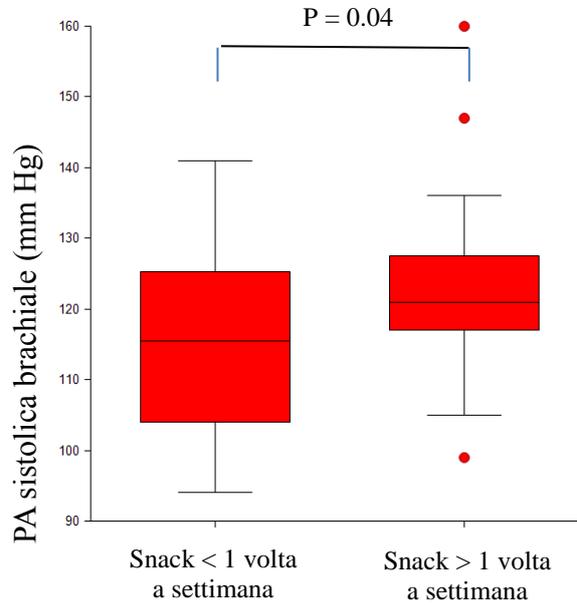
La PAS brachiale è associata al consumo elevato di cibi ricchi di sale come il pane e gli snack. Consumare più di 3 fette di pane al giorno è associato a valori significativamente più elevati di PAS brachiale ( $124.7 \pm 13.0$  vs  $117.0 \pm 12.5$  mmHg,  $p = 0.05$ ) (**Figura 14**) così come consumare snack almeno una volta alla settimana ( $122.8 \pm 12.6$  vs  $115.3 \pm 12.7$  mmHg,  $p = 0.04$ ) (**Figura 15**). Invece l'introito di sale riferito e l'aderenza alla dieta mediterranea non mostrano associazioni statisticamente significative con i valori di PAS brachiale.

Non si è osservata alcuna associazione statisticamente significativa tra valori di PAS brachiale e utilizzo del computer (**Figure 16 e 17**).

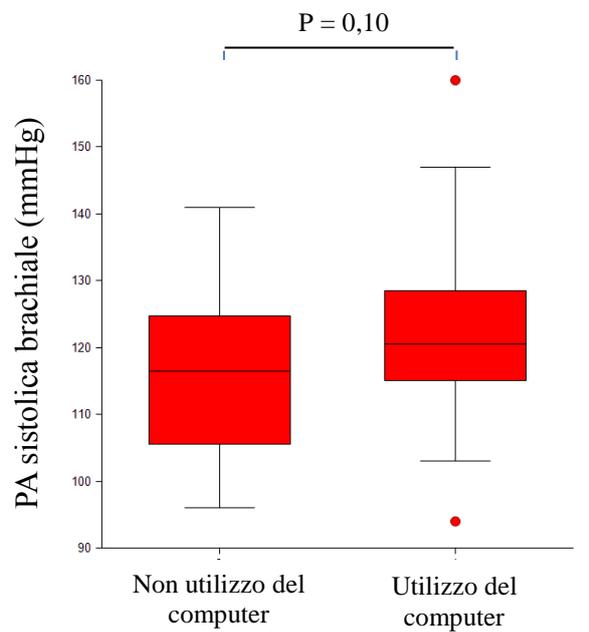
**Figura 14. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale e consumo di pane**



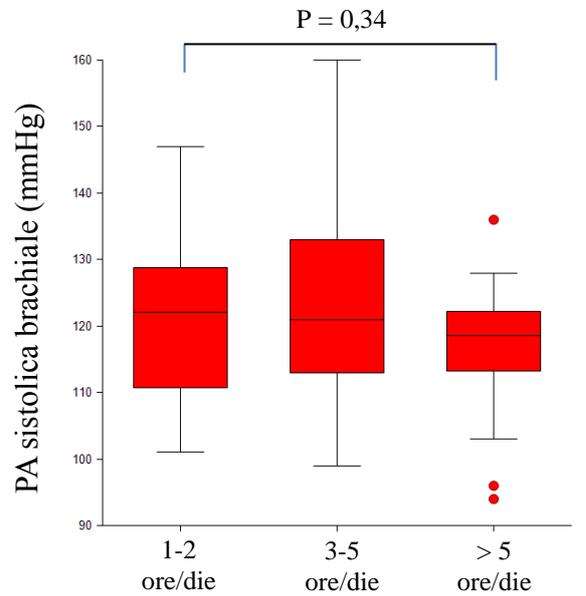
**Figura 15. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale e consumo di snack fuori pasto**



**Figura 16. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale ed uso del computer**



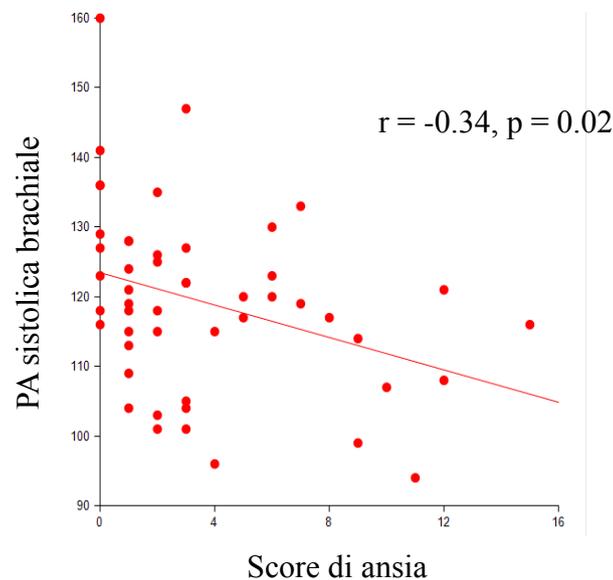
**Figura 17. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale e ore di utilizzo del computer**



#### 4.5.3 Disturbi dell'umore e del sonno

E' stata rilevata una correlazione inversa tra la PAS brachiale e lo score di ansia ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.02$ ) (**Figura 18**), depressione ( $r = -0.30$ ,  $p = 0.03$ ) e stress ( $r = -0.32$ ,  $p = 0.02$ ). Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata tra PAS brachiale e lo score di insonnia ( $r = -0.12$ ,  $p = 0.43$ ).

**Figura 18. Correlazione tra pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale e score di ansia**



#### 4.5.4 Analisi di regressione multipla

È stato costruito un modello di regressione multipla che includeva età, sesso, BMI e variabili relative allo stile di vita che erano associate alla PAS brachiale in maniera significativa: sesso maschile, BMI, attività fisica espressa in ore settimanali, frequenza cardiaca, familiarità per IMA, consumo elevato di pane, snack fuori pasto, score di ansia. L'analisi di regressione multipla conferma che sono associati in maniera indipendente ai valori di PAS brachiale: il sesso maschile ( $\beta = 0.31$ ,  $p = 0.03$ ), le ore di attività fisica ( $\beta = 0.36$ ,  $p = 0.01$ ), e i livelli di ansia ( $\beta = -0.28$ ,  $p = 0.03$ ) (**Tabella 18**).

**Tabella 18. Analisi di regressione multipla: pressione arteriosa sistolica (PAS) brachiale come variabile dipendente**

	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>P value</b>
<b>Età</b>	0.04	0.001	0.74
<b>Sesso maschile</b>	0.31	0.051	0.03
<b>BMI</b>	- 0.13	0.015	0.23
<b>Attività fisica</b>	0.36	0.09	0.01
<b>HR</b>	0.17	0.021	0.16
<b>Familiarità per IMA</b>	- 0.22	0.041	0.05
<b>Ansia</b>	- 0.28	0.053	0.03
<b>Pane &gt; 3 fette al giorno</b>	0.18	0.026	0.12
<b>Snack &gt; 1 volta a settimana</b>	0.22	0.034	0.08

BMI Body Mass Index; HR Heart Rate; IMA Infarto Miocardico Acuto

#### **4.5.5 Parametri vascolari**

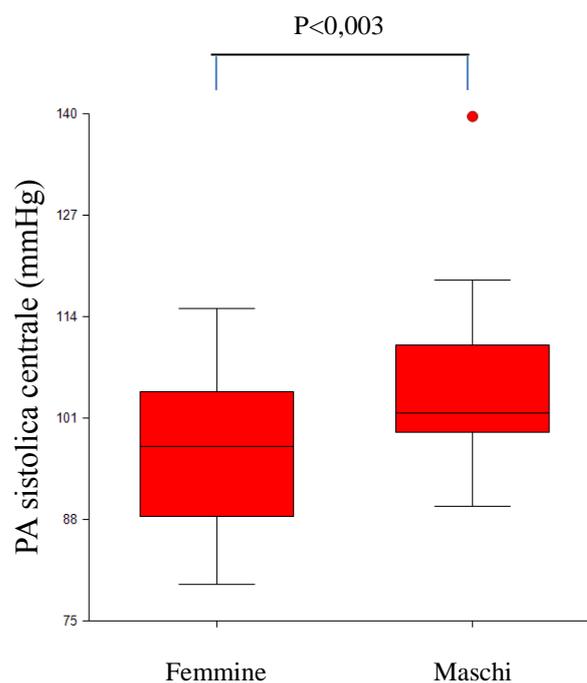
I parametri vascolari ottenuti mediante tonometria hanno una stretta correlazione con i valori di PAS brachiale: PAS centrale ( $r = 0.9$ ), pressione di pulsazione centrale ( $r = 0.7$ ), PWV ( $r = 0.56$ ).

## 4.6 Fattori che influenzano la PAS Centrale

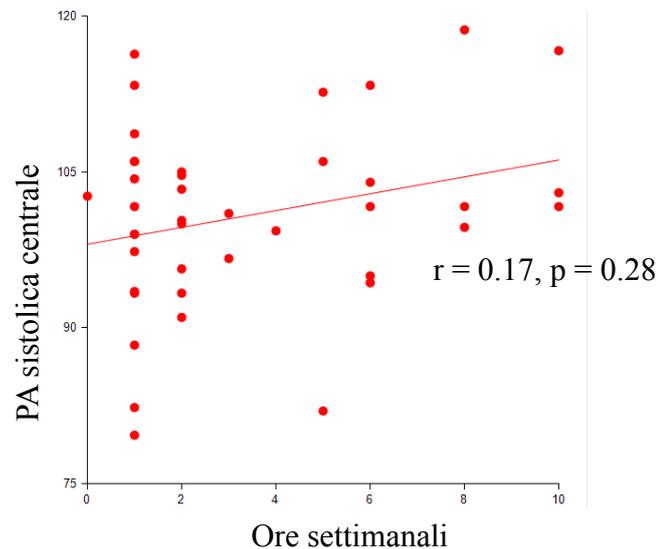
### 4.6.1 Fattori di rischio tradizionali

I valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) centrale più elevati si sono riscontrati nel sesso maschile piuttosto che in quello femminile:  $104.8 \pm 9.8$  vs  $96.2 \pm 9.7$  mmHg rispettivamente ( $p = 0.003$ ) (**Figura 19**). Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata tra PAS centrale e fumo di sigaretta, alcol e droghe, ore settimanali di attività fisica (**Figura 20**), familiarità per ipertensione arteriosa o eventi cardiovascolari precoci. Una correlazione positiva è stata riscontrata con l'età ( $r = 0.32$ ,  $p = 0.02$ ) e con il valore di BMI ( $r = 0.25$ ,  $p = 0.07$ ).

**Figura 19. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) centrale e genere**



**Figura 20. Correlazione di pressione arteriosa sistolica (PAS) centrale e ore di attività fisica**



#### 4.6.2 Alimentazione e stile di vita

Alcune abitudini alimentari sono associate a valori significativamente più elevati di PAS centrale: consumare più di 3 fette di pane al giorno ( $106.5 \pm 11.0$  vs  $98.9 \pm 9.8$  mmHg,  $p = 0.02$ ) (**Figura 21**) e snack fuori pasto almeno una volta a settimana ( $103.8 \pm 11.2$  vs  $98.4 \pm 9.8$  mmHg,  $p = 0.07$ ) (**Figura 22**).

Si è osservato inoltre che gli individui che riferivano di passare molto tempo al computer presentavano valori di PAS centrale significativamente maggiori rispetto a coloro che riferivano di farne un uso più moderato ( $104.2 \pm 11.6$  vs  $97.9 \pm 8.7$  mmHg,  $p < 0.04$ ) (**Figura 23**) anche se non si sono osservate differenze statisticamente significative in base al numero di ore trascorse al computer ( $p = 0.7$ ) (**Figura 24**).

Figura 21. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) centrale e consumo di pane

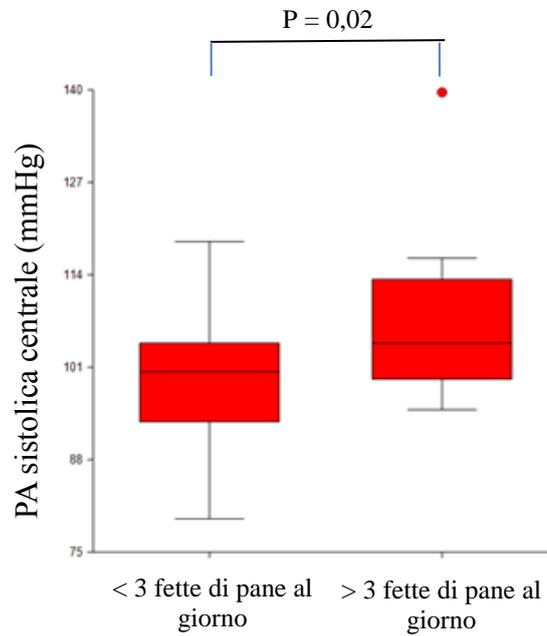
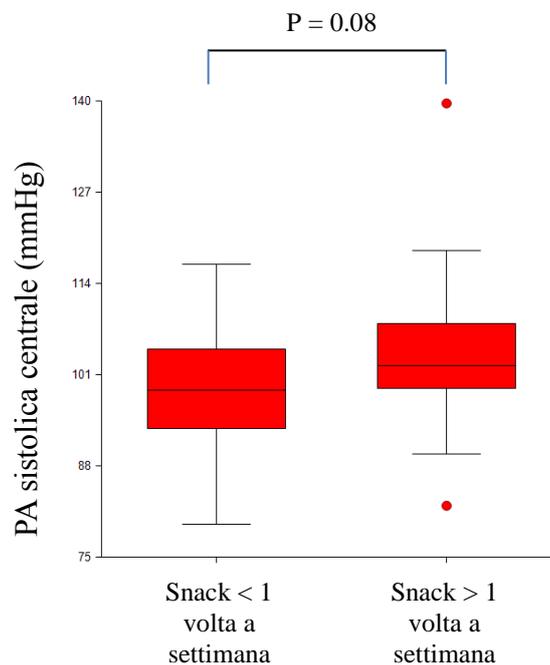


Figura 22. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) centrale e consumo di snack fuori pasto



Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti

Figura 23. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) centrale e uso del computer

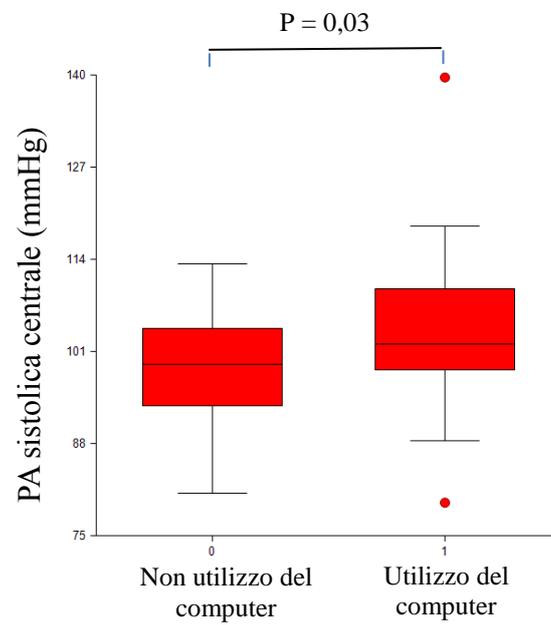
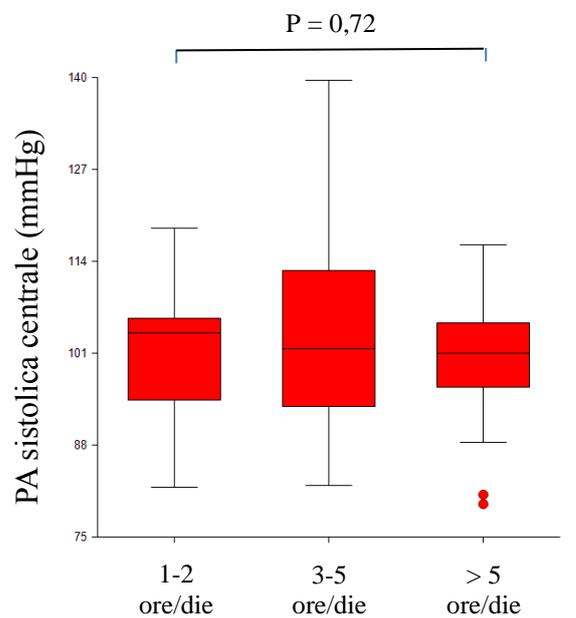


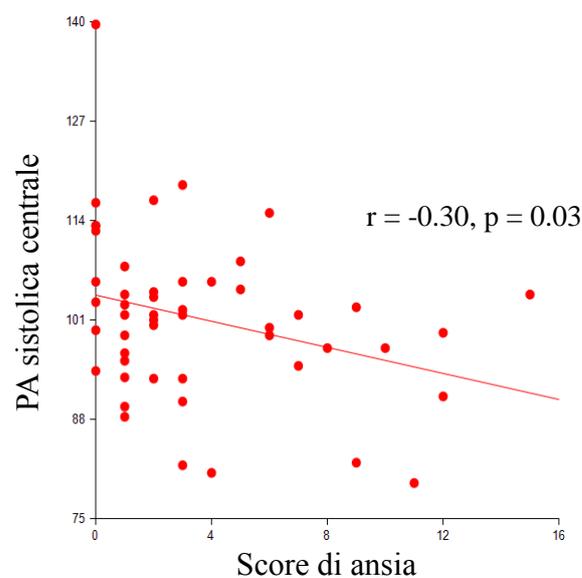
Figura 24. Valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) centrale e ore giornaliere trascorse al computer



#### 4.6.3 Disturbi dell'umore e del sonno

E' stata riscontrata una correlazione inversa tra lo score di ansia (**Figura 25**) e depressione e la PAS centrale ( $r = -0.30, p = 0.03$  e  $r = -0.29, p = 0.04$  rispettivamente). Nessuna associazione statisticamente significativa è stata osservata tra PAS brachiale e stress o insonnia.

**Figura 25. Correlazione tra valori di pressione arteriosa sistolica (PAS) centrale e score di ansia**



#### 4.6.4 Analisi di regressione multipla

Nel modello di regressione multipla che è stato costruito includendo età, sesso e parametri relativi all'alimentazione ed allo stile di vita che erano associati alla PAS centrale in maniera significativa, quali consumo elevato di pane e snack fuori pasto, uso del computer, oltre allo score di ansia, si è osservato che i valori di PAS centrale sono

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

risultati associati in maniera indipendente ai seguenti parametri: l'età ( $\beta=0.30$ ,  $p=0.03$ ), i livelli di ansia ( $\beta= -0.35$ ,  $p=0.01$ ), il consumo elevato di pane ( $\beta= 0.39$ ,  $p=0.003$ ) e snack fuori pasto ( $\beta= 0.33$ ,  $p=0.01$ ), ma non al sesso maschile, al livello di attività fisica o all'uso del computer (**Tabella 19**).

**Tabella 19. Analisi di regressione multipla: PAS centrale come variabile dipendente**

	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>R2</b>	<b>P value</b>
<b>Età</b>	0.30	0.068	0.03
<b>Sesso maschile</b>	0.02	0.0002	0.91
<b>Uso del computer</b>	0.16	0.019	0.23
<b>Ansia</b>	- 0.35	0.090	0.01
<b>Pane &gt; 3 fette al giorno</b>	0.39	0.124	0.003
<b>Snack &gt; 1 volta a settimana</b>	0.33	0.093	0.01

#### **4.6.5 Parametri vascolari**

I parametri vascolari ottenuti mediante tonometria hanno una stretta correlazione con i valori di PAS centrale: PAS brachiale ( $r = 0.9$ ), pressione di pulsazione centrale ( $r = 0.52$ ), PWV ( $r = 0.58$ ).

## **Capitolo 5. Discussione**

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'influenza che alcuni fattori di rischio cardiovascolari hanno sui valori di pressione arteriosa in un campione di 52 giovani adulti di età compresa tra i 18 e i 35 anni. Il risultato principale di questa tesi è che la PAS centrale è associata in maniera indipendente al consumo elevato di cibi ad alto contenuto di sale come il pane e gli snack fuori pasto. La relazione tra eccessivo consumo di sale ed alti valori pressori è ben documentata e confermata da numerosi studi di prevalenza dell'ipertensione arteriosa come quello di Zhao et al.<sup>7</sup> o di Meshram et al.<sup>1</sup>. La spiegazione biologica alla base di questo fenomeno potrebbe risiedere nell'attivazione simpatica indotta dal consumo di sale e che sarebbe poi responsabile di un aumento delle resistenze periferiche e del volume extracellulare, risultando in un incremento della pressione arteriosa. Riducendo l'apporto giornaliero di sale alla dose raccomandata dalla WHO di 5 – 6 g al giorno si riducono infatti i valori di PAS di 1 – 2 mmHg nei soggetti normotesi e fino a 4 – 5 mmHg in individui ipertesi<sup>3</sup>. Nel nostro studio, invece, non si è osservata un'associazione statisticamente significativa con la quantità di sale aggiunta dopo la preparazione degli alimenti, probabilmente perché si tratta di un parametro soggettivo che non tiene conto del sale “nascosto”, cioè di quell'80% del quantitativo totale di sale consumato e che è utilizzato nella preparazione degli alimenti, compresi snack e pane, da parte dell'industria alimentare. Servirebbe quindi una maggiore consapevolezza da parte della popolazione generale, già a partire dalla giovane età, della composizione alimentare dei prodotti confezionati che, proprio perché già pronti, non vengono considerati come una fonte importante di sale.

Un altro risultato importante di questa tesi è la discrepanza tra i fattori determinanti la pressione centrale e quella brachiale. Infatti all'analisi univariata sia i valori di PAS

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

brachiale che quelli di PAS centrale presentavano una correlazione positiva con il consumo elevato di pane (più di 3 fette al giorno) e di snack fuori pasto (almeno una volta a settimana). Tuttavia solo i valori di PAS centrale erano associati in maniera indipendente al consumo elevato di pane e snack fuori pasto. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che nei giovani c'è molta differenza tra PAS brachiale e centrale a causa del fenomeno di amplificazione dell'onda pressoria dal centro alla periferia. La PA diastolica e media, invece, sono relativamente costanti lungo tutto l'albero arterioso. La PAS centrale deriva dalla sommazione dell'onda anterograda, generata dalla contrazione cardiaca con l'onda retrograda dovuta al fenomeno della riflessione. L'onda anterograda pertanto dipende da stroke volume, frequenza cardiaca oltre che dalla compliance dell'aorta che funziona da reservoir (parte dello stroke volume viene momentaneamente immagazzinato nell'aorta), mentre l'onda di riflessione proveniente dalla periferia (misurata come Augmentation Index, AIx) dipende dall'elasticità dei vasi arteriosi (misurata indirettamente dalla PWV), dal tempo di transito e dall'ampiezza dell'onda sfigmica, nonché dai siti di riflessione, che sono influenzati dal tono arteriolare e dai siti arteriosi dove si verifica un mismatch di impedenza, come le biforcazioni<sup>60</sup>. Nei giovani adulti, le cui arterie sono dotate di grande elasticità, la funzione di reservoir dell'aorta durante la sistole viene mantenuta, mentre l'onda di riflessione è ritardata e va a sommarsi all'onda anterograda alla fine della sistole – inizio della diastole, andando ad impattare minimamente sulla pressione sistolica centrale. Negli individui più anziani, dotati di arterie più rigide, l'onda di riflessione è maggiore e ritorna verso l'aorta più precocemente, durante la sistole, andando ad aumentare la PAS centrale che, negli anziani, ha quindi valori molto simili a quelli della PAS brachiale. Infatti l'età rappresenta uno dei maggiori determinanti dell'amplificazione: la differenza tra PAS centrale e PAS brachiale (PP amplification)

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

può variare da 20 mmHg a 20 anni a 12 mmHg a 50 anni fino ad essere quasi nulla negli individui più anziani<sup>61</sup>. La PP amplification è dunque un importante indice di elasticità delle arterie e si riduce con l'invecchiamento. Come dimostrato da alcuni studi, tra cui quello di Saladini et al.<sup>45</sup>, la PAS centrale rappresenta un fattore predittivo di eventi cardiovascolari migliore rispetto alla PAS brachiale nella popolazione dei giovani adulti e potrebbe quindi fornire informazioni più accurate sul rischio cardiovascolare globale rispetto alla pressione brachiale.

Un altro dato emerso da questo studio è che i sintomi di ansia e depressione presentano una correlazione inversa con i valori pressori, sia di PAS centrale che brachiale. Questo risultato è in accordo con lo studio condotto da Licht et al. (the Netherlands study of depression and anxiety)<sup>62</sup> che ha paragonato i livelli pressori degli individui con sintomi di depressione ed ansia con quelli dei controlli sani. I disturbi del tono dell'umore sono risultati associati a valori di PAS più bassi e ad un minor rischio di ipertensione. Come suggerito da Michalkiewicz<sup>63</sup> la spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che gli individui affetti da disturbi del tono dell'umore hanno livelli più bassi di neuropeptide Y, un modulatore dell'attività del sistema nervoso simpatico. Questo si tradurrebbe in una minore attività simpatica e in un abbassamento dei valori pressori. Tuttavia altri studi riportano invece una correlazione positiva tra ansia e depressione e alti livelli pressori. Lo studio Framingham<sup>64</sup>, eseguito su 1223 persone di età > 45 anni inizialmente normotese, ha dimostrato che livelli elevati di ansia sono associati ad elevati valori pressori e ad un maggior rischio di sviluppare ipertensione. Inoltre un'altra possibile spiegazione dell'associazione inversa tra livelli di ansia e valori pressori risiede nel fatto che le persone con tratto ansioso potrebbero avere accettato in misura maggiore di partecipare allo studio, un fenomeno chiamato bias di selezione.

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

Sono stati inoltre dimostrati valori di PAS centrale più alti nei soggetti che riferivano di fare un uso elevato del computer senza però osservare differenze statisticamente significative se viene considerato il numero di ore trascorso al computer. Tuttavia l'uso del computer non è stato confermato come variabile indipendente nell'influenzare i valori di PAS e probabilmente ha un ruolo nell'aumentare i valori di PAS centrale agendo in combinazione con altri fattori relativi allo stile di vita. Sarà interessante valutare l'associazione tra percezione soggettiva di un uso eccessivo del computer e valori pressori in un campione più grande di popolazione.

Abbiamo riscontrato una correlazione diretta tra l'entità dell'attività fisica praticata espressa in numero di ore e i valori pressori brachiali, ma non centrali. Questo risultato è in apparenza sorprendente se si considera che l'attività fisica fa parte dei trattamenti non farmacologici per l'ipertensione arteriosa<sup>3</sup>. Tuttavia questi dati vanno osservati alla luce della relazione tra riflessione d'onda e funzione cardiaca nell'individuo sano. Infatti l'attività fisica è associata ad un'aumentata gittata sistolica cardiaca<sup>65</sup>, che nell'individuo sano gioca un ruolo fondamentale nel determinare una riduzione del tempo di transito dell'onda sfigmica. Questo fenomeno influenza a sua volta il fenomeno di amplificazione dell'onda sfigmica dal centro alla periferia e può essere alla base del fatto che l'attività fisica sia correlata con la PA brachiale ma non con quella centrale.

Infine un'altra discrepanza tra PAS centrale e PAS brachiale che è emersa dal nostro studio riguarda la relazione tra valori pressori e sesso. Nonostante che i maschi presentino valori pressori sia centrali che brachiali più elevati rispetto alle femmine, il sesso maschile risulta associato in maniera indipendente nell'analisi multivariata esclusivamente con la PAS brachiale. Sono possibili due diverse spiegazioni per questo fenomeno: innanzitutto il fenomeno dell'amplificazione dell'onda pressoria dal centro

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

alla periferia è più spiccato nei maschi all'interno della nostra popolazione. Inoltre abbiamo riscontrato numerose differenze in termini di stile di vita tra maschi e femmine che possono giustificare le differenze pressorie. In particolare i ragazzi riferivano un tipo di alimentazione meno sano sia come introito di sale che come aderenza alla dieta mediterranea. In più i ragazzi praticavano più attività fisica, caratteristica che, come già spiegato sopra, è associata a valori pressori brachiali falsamente elevati.

## **Capitolo 6. Conclusioni**

La PAS centrale, ma non quella brachiale, è associata in maniera indipendente al consumo elevato di cibi ad alto contenuto di sale come il pane e gli snack fuori pasto. Questo fenomeno non è evidente considerando la sola PAS brachiale, probabilmente a causa del fenomeno di amplificazione dell'onda pressoria dal centro alla periferia. La pressione centrale e la PWV sono correlate positivamente con la PAS.

Nel giovane adulto la misurazione della pressione centrale potrebbe fornire informazioni più accurate rispetto a quella brachiale.

## **Bibliografia**

1. Meshram, II, Arlappa N, Balkrishna N, Rao KM, Laxmaiah A, Brahmam GN. Prevalence of hypertension, its correlates and awareness among adult tribal population of Kerala state, India. *Journal of postgraduate medicine*. 2012; **58**(4): 255-61.
2. Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, Schumacher JR, Palta M, Pandhi N, et al. Undiagnosed hypertension among young adults with regular primary care use. *Journal of hypertension*. 2014; **32**(1): 65-74.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013; **31**(7): 1281-357.
4. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2009; **27**(9): 1719-42.
5. Nguyen QC, Tabor JW, Entzel PP, Lau Y, Suchindran C, Hussey JM, et al. Discordance in national estimates of hypertension among young adults. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2011; **22**(4): 532-41.
6. Al-Zahrani MS. Prehypertension and undiagnosed hypertension in a sample of dental school female patients. *International journal of dental hygiene*. 2011; **9**(1): 74-8.
7. Zhao Y, Lu F, Sun H, Liu Z, Sun S, Wang S, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Shandong Province of China. *Journal of clinical hypertension*. 2012; **14**(9): 637-43.
8. Cardoso VC, Meritano J, Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA, Grandi C. Size at birth and blood pressure in young adults: findings from a Brazilian birth cohort study. *Revista de saude publica*. 2012; **46**(6): 978-87.
9. Pires JE, Sebastiao YV, Langa AJ, Nery SV. Hypertension in Northern Angola: prevalence, associated factors, awareness, treatment and control. *BMC public health*. 2013; **13**: 90.
10. Vanuzzo D, Lo NC, Pilotto L, Palmieri L, Donfrancesco C, Dima F, et al. [Cardiovascular epidemiologic observatory 2008-2011: preliminary results]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010; **11**(5 Suppl 3): 25S-30S.
11. Winnicki M, Somers VK, Dorigatti F, Longo D, Santonastaso M, Mos L, et al. Lifestyle, family history and progression of hypertension. *Journal of hypertension*. 2006; **24**(8): 1479-87.
12. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2012; **125**(8): 996-1004.
13. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *American journal of hypertension*. 2012; **25**(1): 1-15.
14. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension*. 2008; **51**(3): 629-34.
15. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Archives of internal medicine*. 1998; **158**(11): 1197-207.
16. Vriz O, Piccolo D, Cozzutti E, Milani L, Gelisio R, Pegoraro F, et al. The effects of alcohol consumption on ambulatory blood pressure and target organs in subjects with borderline to

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

- mild hypertension. HARVEST Study Group. American journal of hypertension. 1998; **11**(2): 230-4.
17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; **368**(14): 1279-90.
  18. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2006; **47**(2): 296-308.
  19. Buscemi S, Barile A, Maniaci V, Batsis JA, Mattina A, Verga S. Characterization of street food consumption in Palermo: possible effects on health. *Nutrition journal.* 2011; **10**: 119.
  20. Sijtsma FP, Meyer KA, Steffen LM, Shikany JM, Van Horn L, Harnack L, et al. Longitudinal trends in diet and effects of sex, race, and education on dietary quality score change: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *The American journal of clinical nutrition.* 2012; **95**(3): 580-6.
  21. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European journal of clinical nutrition.* 1999; **53**(11): 831-9.
  22. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *The American journal of clinical nutrition.* 2006; **84**(4): 888-93.
  23. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003; **42**(5): 878-84.
  24. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; **373**(9669): 1083-96.
  25. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2013; **309**(1): 71-82.
  26. Vriz O, Mos L, Frigo G, Sanigi C, Zanata G, Pegoraro F, et al. Effects of physical exercise on clinic and 24-hour ambulatory blood pressure in young subjects with mild hypertension. *J Sports Med Phys Fitness.* 2002; **42**(1): 83-8.
  27. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension.* 2001; **37**(2): 187-93.
  28. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *Jama.* 1991; **265**(17): 2226-8.
  29. Narkiewicz K, Maraglino G, Biasion T, Rossi G, Sanzuol F, Palatini P. Interactive effect of cigarettes and coffee on daytime systolic blood pressure in patients with mild essential hypertension. HARVEST Study Group (Italy). *Hypertension Ambulatory Recording VEnetia Study. Journal of hypertension.* 1995; **13**(9): 965-70.
  30. Vijayaraghavan M, Kushel MB, Vittinghoff E, Kertesz S, Jacobs D, Lewis CE, et al. Housing instability and incident hypertension in the CARDIA cohort. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine.* 2013; **90**(3): 427-41.
  31. Richardson LJ, Hussey JM, Strutz KL. Origins of disparities in cardiovascular disease: birth weight, body mass index, and young adult systolic blood pressure in the national longitudinal study of adolescent health. *Annals of epidemiology.* 2011; **21**(8): 598-607.
  32. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2013; **19**(13): 2409-19.
  33. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006; **47**(5): 833-9.

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

34. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K, et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Archives of internal medicine*. 2009; **169**(11): 1055-61.
35. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *Journal of hypertension*. 2008; **26**(10): 1919-27.
36. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2012; **30**(7): 1289-99.
37. Reeves RA, Myers MG. Reproducibility of ambulatory blood pressure and assessing treatment withdrawal in hypertension trial. *American journal of hypertension*. 1993; **6**(6 Pt 2): 229S-32S.
38. Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, Li Y, Boggia J, Asayama K, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension*. 2014; **64**(5): 1073-9.
39. Viera AJ, Lin FC, Hinderliter AL, Shimbo D, Person SD, Pletcher MJ, et al. Nighttime blood pressure dipping in young adults and coronary artery calcium 10-15 years later: the coronary artery risk development in young adults study. *Hypertension*. 2012; **59**(6): 1157-63.
40. Hyman DJ, Ogbonnaya K, Taylor AA, Ho K, Pavlik VN. Ethnic differences in nocturnal blood pressure decline in treated hypertensives. *American journal of hypertension*. 2000; **13**(8): 884-91.
41. Profant J, Dimsdale JE. Race and diurnal blood pressure patterns. A review and meta-analysis. *Hypertension*. 1999; **33**(5): 1099-104.
42. Burford TI, Low CA, Matthews KA. Night/day ratios of ambulatory blood pressure among healthy adolescents: roles of race, socioeconomic status, and psychosocial factors. *Ann Behav Med*. 2013; **46**(2): 217-26.
43. Muntner P, Lewis CE, Diaz KM, Carson AP, Kim Y, Calhoun D, et al. Racial Differences in Abnormal Ambulatory Blood Pressure Monitoring Measures: Results From the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *American journal of hypertension*. 2015; **28**(5): 640-8.
44. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; **50**(1): 197-203.
45. Saladini F, Mos L, Casiglia E, Malipiero G, Mazzer A, Palatini P. Central blood pressure is an independent predictor of future hypertension in young to middle-aged stage 1 hypertensives. *Blood pressure*. 2013; **22**(1): 9-16.
46. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; **31**(15): 1865-71.
47. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension*. 2006; **47**(4): 785-90.
48. van Lenthe FJ, van Mechelen W, Kemper HC, Twisk JW. Association of a central pattern of body fat with blood pressure and lipoproteins from adolescence into adulthood. The Amsterdam Growth and Health Study. *American journal of epidemiology*. 1998; **147**(7): 686-93.
49. Ferreira I, van de Laar RJ, Prins MH, Twisk JW, Stehouwer CD. Carotid stiffness in young adults: a life-course analysis of its early determinants: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Hypertension*. 2012; **59**(1): 54-61.

**Pressione arteriosa brachiale e centrale nel giovane adulto: associazione con fattori di rischio tradizionali ed emergenti**

50. Donfrancesco C, Ippolito R, Lo Noce C, Palmieri L, Iacone R, Russo O, et al. Excess dietary sodium and inadequate potassium intake in Italy: results of the MINISAL study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2013; **23**(9): 850-6.
51. Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvado J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS one*. 2012; **7**(8): e43134.
52. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011; **34**(5): 601-8.
53. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; **14**(6): 540-5.
54. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976; **4**(2): 97-110.
55. Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka DL, Chervin RD. Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Disord Treat Care*. 2013; **2**(4).
56. Henry JD, Crawford JR. The short-form version of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21): construct validity and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*. 2005; **44**(Pt 2): 227-39.
57. O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *Journal of hypertension*. 1990; **8**(7): 607-19.
58. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012; **30**(3): 445-8.
59. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010; **85**(5): 460-72.
60. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; **27**(21): 2588-605.
61. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. *American journal of hypertension*. 2003; **16**(3): 229-32.
62. Licht CM, de Geus EJ, Seldenrijk A, van Hout HP, Zitman FG, van Dyck R, et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*. 2009; **53**(4): 631-8.
63. Michalkiewicz M, Knestaut KM, Bytchkova EY, Michalkiewicz T. Hypotension and reduced catecholamines in neuropeptide Y transgenic rats. *Hypertension*. 2003; **41**(5): 1056-62.
64. Markovitz JH, Matthews KA, Kannel WB, Cobb JL, D'Agostino RB. Psychological predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? *Jama*. 1993; **270**(20): 2439-43.
65. Bhella PS, Hastings JL, Fujimoto N, Shibata S, Carrick-Ranson G, Palmer MD, et al. Impact of lifelong exercise "dose" on left ventricular compliance and distensibility. *J Am Coll Cardiol*. 2014; **64**(12): 1257-66.