

L'IPERTENSIONE NEI GIOVANI

A. Battistoni, G. Tocci*, G. Pignatelli*, M. Volpe**

*** Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Ospedale Sant'Andrea, Università "La Sapienza" di Roma.
° IRCCS Neuromed, Isernia.**

Le Malattie CardioVascolari (MCV) sono la principale causa di morte nei paesi sviluppati, essendo responsabili, ogni anno, di circa un terzo di tutti i decessi nel mondo¹. Recentemente, la prevalenza delle MCV è aumentata in modo allarmante anche nei paesi in via di sviluppo e si prevede diventerà la principale causa di morte entro il 2020 anche in quei paesi^{2,3}. L'Ipertensione Arteriosa (IA), il più diffuso fattore di rischio CardioVascolare (CV), è la principale causa di ictus cerebrale, malattia coronarica, insufficienza cardiaca ed insufficienza renale¹. Una volta consolidata nel paziente adulto o anziano, l'IA diviene poco responsiva alle modifiche dello stile di vita e meno sensibile al trattamento farmacologico. Nel contempo le alterazioni morfo-funzionali del danno d'organo che caratterizzano l'IA stabile vanno a costituire il background per lo sviluppo degli eventi cardio-cerebro-vascolari del paziente iperteso¹.

Negli ultimi dieci anni, a livello internazionale, si è assistito ad un notevole cambiamento di atteggiamento nei confronti dell'IA nei bambini, negli adolescenti e nei giovani adulti^{4,5}. In primo luogo, è stato dimostrato che la prevalenza di IA di grado lieve nella fascia di età giovane è più comune di quanto si credesse ed in costante aumento⁶. Questo fenomeno è attribuibile principalmente alla crescente prevalenza di obesità tra i bambini e gli adolescenti⁷⁻⁹. Inoltre, studi longitudinali hanno dimostrato che alti livelli pressori durante l'infanzia e l'adolescenza progrediscono spesso fino a sviluppare IA stabile in età adulta, con un impatto epidemiologico e clinico rilevante. Questo fenomeno è noto con il termine di "blood pressure tracking"¹⁰⁻¹³ e può essere descritto come "il fatto che un certo livello di PA nei primi anni di vita precorre e predice i livelli di PA nelle fasi successive della vita"¹⁴.

Una recente revisione sistematica ha largamente confermato questa ipotesi¹⁵ ed è stato anche dimostrato che fattori come un elevato indice di massa corporea, il sesso maschile, la storia familiare di IA essenziale aumentano il rischio di IA persistente in età adulta^{16,17}. Inoltre, in un recente ampio studio di

coorte condotto in Svezia, i livelli di PA all'età di 18 anni hanno mostrato una significativa associazione con la mortalità CV in età adulta¹⁸. Allo stesso modo, lo studio CARDIA, che ha seguito giovani adulti di età compresa tra 18 e 30 anni per 25 anni, ha dimostrato la presenza di modificazioni di tipo aterosclerotico in giovane età che hanno determinato un impatto clinico sulla salute CV negli anni successivi¹⁹⁻²³. Si ritiene inoltre che l'attuale scarsa conoscenza e comprensione da parte dei giovani circa l'IA e le sue conseguenze potrà comportare un incremento del carico di malattie correlato all'IA ed un aumento delle morti per MCV nei prossimi 10-20 anni²⁴.

Nel loro insieme, questi dati supportano quindi la necessaria programmazione di interventi volti a prevenire o controllare in futuro valori pressori tendenzialmente o chiaramente elevati durante la giovane età adulta al fine di contenere le conseguenze nei decenni successivi²⁵⁻³⁰ e rendono pertanto essenziale la necessità di ricercare l'IA nei giovani adulti, sebbene le linee guida principali sull'IA in Europa e negli Stati Uniti spesso non dedichino un'attenzione ed un rilievo adeguato allo sviluppo nell'IA nel giovane, fatto salvo alcuni documenti recenti che peraltro appaiono generici e non sufficientemente incisivi.

Il lungo lasso temporale che separa gli eventi CV nell'età avanzata dai valori pressori elevati nella giovane età rende molto difficile la correlazione tra essi. I grandi studi di intervento sono carenti e comunque coprono uno spazio temporale ragionevolmente limitato e, quindi, non sono in grado di fornire suggerimenti per raccomandazioni basate sulle evidenze circa l'inizio del trattamento, gli obiettivi terapeutici, i valori di PA ottimali, o l'uso preferenziale delle classi di farmaci in condizioni cliniche diverse. Molte delle classificazioni e delle raccomandazioni riguardanti la popolazione giovane si basano su considerazioni statistiche, e sono spesso formulate su ipotesi o da estrapolazione dei dati ottenuti negli adulti^{4,31}. Ancora più spesso, in questi documenti ci si concentra più sulle forme secondarie (relativamente rare) e poco sull'IA essenziale. Per quanto riguarda poi la valutazione del rischio nei pazienti giovani, nelle tabelle del rischio SCORE, il rischio CV totale è espresso come rischio assoluto di morte per MCV in 10 anni. A causa della sua forte dipendenza dell'età, pertanto, il rischio CV totale assoluto in pazienti giovani è generalmente basso, persino in presenza di valori pressori elevati o anche molto elevanti o in presenza di fattori di rischio aggiuntivi. Se non corretta, viceversa, una tale condizione può ovviamente determinare negli anni una situazione ad alto rischio CV, in larga misura irreversibile. Nei soggetti più giovani, le decisioni terapeutiche dovrebbero essere guidate quindi dalla quantificazione del rischio relativo oppure attraverso l'uso del "lifetime risk"³². Un grafico del rischio relativo è disponibile nelle raccomandazioni "Joint European Societies' Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice"³³.

Epidemiologia

La prevalenza esatta di IA nei giovani è difficile da valutare, in quanto i dati variano notevolmente a seconda dell'età, della selezione dei soggetti considerati (studi sulla popolazione generale a fronte di indagini nelle scuole), metodi di misurazione della PA (auscultatorio vs oscillometrico), il numero di misurazioni disponibili, il numero di visite ambulatoriali e le differenze etni-

che³⁴. Si stima comunque che quasi un giovane adulto su cinque negli USA sia affetto da IA. Secondo lo studio Add Health (National Longitudinal Study of Adolescent Health) infatti, il 19% dei 14.000 partecipanti di età compresa tra 24 e 32 anni, presenta elevati valori pressori (27% dei maschi vs 11% delle femmine)^{35,36}. Questi risultati si discostano di molto da quelli rilevati precedentemente dal NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), secondo cui solo il 4% dei giovani adulti soffre di IA^{37,38}. Le differenti caratteristiche delle due popolazioni oggetto di studio e le diverse modalità di registrazione dei valori pressori sono state chiamate in causa da Nguyen et al. per spiegare la discrepanza tra i risultati di questi due studi³⁹. Zhao et al., esaminando 85.371 soggetti della provincia cinese di Shandong, hanno osservato un incremento della prevalenza dell'IA dal 1991 al 2007 con valori rispettivamente del 4.4% e del 14.1% nella fascia di età compresa tra i 18 e i 29 anni e del 7.9% e del 28.5% in quella tra i 30 e i 39 anni⁴⁰. Non sembra essere migliore la situazione in Brasile, dove una ricerca condotta su 2.060 soggetti di età compresa tra 23 e 25 anni ha messo in luce una prevalenza del 13.5% per valori di PA borderline e del 9.5% per IA⁴¹. Dati provenienti dall'India, in particolare dal Kerala State, indicano una prevalenza di ipertensione del 30.5% e 15.3% rispettivamente negli uomini e nelle donne di età compresa fra i 20 ed i 29 anni e del 37.7% e 25.8% in quelli di età compresa fra i 30 ed i 39 anni⁴². Infine, la prevalenza di ipertesi in una coorte di 1.464 individui dell'Africa Sub-Sahariana è stata stimata nell'8.5% per le donne e nel 21.2% per gli uomini nella fascia di età compresa tra 18 e 40 anni⁴³. I soggetti con valori di pressione arteriosa borderline o ipertesi sembrerebbero caratterizzati da un più elevato consumo di alcol e di sale nella dieta e da un BMI significativamente elevato, da uno stile di vita fisicamente attivo e basso livello culturale e socio-economico^{40,42,44}. Alcune informazioni riguardanti questa fascia di età in Italia sono state fornite dallo studio HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study) agli inizi degli anni Novanta e coinvolgente circa 1.000 soggetti ipertesi o con valori di pressione arteriosa borderline, di età compresa tra 18 e 45 anni. In questi soggetti i valori della PA delle 24 ore e della PAS diurna crescevano proporzionalmente al tasso di alcol consumato, mentre fumo e caffè erano connessi ad un incremento dei soli valori di PAS diurna⁴⁵⁻⁴⁸.

Screening e Diagnosi

Numerose società scientifiche raccomandano lo screening per l'IA negli adulti di età maggiore a 18 anni⁴⁹⁻⁵¹. In una recente revisione delle sue raccomandazioni, il National Heart, Lung and Blood Institute non raccomanda nessuna misura di routine tra 0 e 3 anni e misurazioni della PA ogni anno nei bambini e negli adolescenti da 3 a 17 anni di età⁵. La Società Europea di Ipertensione Arteriosa raccomanda di misurare la PA nei bambini di età superiore ai 3 anni che si recano in un ambiente medico⁴. I criteri per la diagnosi di ipertensione nei bambini si basano infatti sull'assunto che la pressione sanguigna aumenti con l'età e le dimensioni del corpo (tab. I)⁵². L'IA viene quindi diagnosticata in un bambino o adolescente se la media della PAS o PAD è al di sopra del 95° percentile per sesso, età e altezza in tre o più misurazioni. La pre-IA è definita come la PAS o PAD uguale o superiore al 90° percentile, ma al di sotto del 95° percentile o PA 120/80 mmHg o superiore, anche qua-

Tabella I - Valori di PA che indicano necessità di approfondimenti diagnostici e/o terapia.

Età in anni	Maschi		Femmine		Maschi e Femmine	
	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP	DBP
3	100	59	100	61	≥100	>60
4	102	62	101	64	≥100	>60
5	104	65	103	66	≥100	>60
6	105	68	104	68	≥105	>70
7	106	70	106	69	≥105	>70
8	107	71	108	71	≥105	>70
9	109	72	110	72	≥110	>75
10	111	73	112	73	≥110	>75
11	113	74	114	74	≥110	>75
12	115	74	116	75	≥115	>75
13	117	75	117	76	≥115	>75
14	120	75	119	77	≥115	>75
15	120	76	120	78	≥120	>80
16	120	78	120	78	≥120	>80
17	120	80	120	78	≥120	>80
≥18	120	80	120	80	≥120	>80

SBP: pressione arteriosa sistolica; DBP: pressione arteriosa diastolica.

lora la PA è pari o inferiore al 90° percentile. L'IA di stadio 1 è definita come la PA tra il 95° e il 99° percentile più 5 mmHg, e l'IA di stadio 2 è definita come PA al di sopra del 99° percentile più 5 mmHg⁵⁰. L'estensione della valutazione clinica di un giovane affetto da IA deve essere guidata dall'entità dell'incremento dei valori pressori e dall'età del soggetto^{51,4}. Più piccolo è il bambino, più probabile è che possa essere identificata una causa patologica responsabile dell'IA. Tra i bambini di età superiore ai 10 anni, l'IA essenziale è molto più diffusa dell'IA secondaria, in particolare se il paziente è in sovrappeso o obeso, ha una storia familiare positiva per ipertensione, o entrambi⁵⁴. Nei bambini di età inferiore ai 12 anni, le patologie renali e l'IA renovascolare sono le cause più comuni, seguite dalla coartazione aortica e dall'IA primaria. Cause endocrine, come il feocromocitoma, l'iperaldosteronismo primario, la sindrome di Cushing, sono invece condizioni rare. D'altra parte, dopo i 12 anni, l'IA primaria è la causa più comune ed è caratterizzata da elevazione della sola PAS, o anche della PAD. Negli ultimi anni è stata riconosciuta l'associazione dell'ipertensione con l'apnea ostruttiva del sonno, in particolare nei giovani obesi (tab. II)^{4,55-57}. Anche se i valori ambulatoriali della PA rimangono l'elemento fondamentale per la diagnosi di IA, il monitoraggio domiciliare della PA delle 24 ore è obbligatorio per confermare la diagnosi di ipertensione ed escludere una condizione di IA mascherata o da camice bianco^{58,59}. La valutazione del giovane iperteso dovrebbe poi includere la raccolta dell'anamnesi familiare, la sua storia clinica e la presenza di fattori di rischio (comprese le abitudini di dieta, il sonno ed il livello di attività fisica), l'uso di farmaci. L'esame obiettivo dovrebbe concentrarsi sulla ricerca dei segni di una condizione di base che possa causare l'IA e sugli indici di danno degli organi bersaglio⁶⁰. La valutazione preliminare dovrebbe comprendere gli esami di laboratorio di routine (misura dei livelli di azotemia, creatinina, elettroliti, emocromo completo, esame delle urine). Ulteriori indagini con test più complessi e

Tabella II - Cause di ipertensione arteriosa secondaria.

- Malattie del parenchima renale (glomerulonefriti, displasia cistica del rene, idronefrosi).
- Ipertensione arteriosa mediata dalla Renina (nefrovascolare, coartazione dell'aorta).
- Ipertensione arteriosa indotta dai mineralcorticoidi (iperaldosteronismo, sindrome di Liddle).
- Ipertensione arteriosa indotta dalle catecolamine (feocromocitoma, postchirurgica).

costosi (dosaggi ormonali, esami di imaging, diagnostica nucleare, genetica molecolare, ecc.) dovrebbero essere eseguiti in centri specializzati, solo qualora sussistesse il dubbio clinico di IA secondaria alle indagini di primo livello ⁶¹. La ricerca dell'Ipertrofia Ventricolare Sinistra (IVS) deve essere condotta nei pazienti di tutte le età, tenendo conto dell'altezza, della superficie corporea e del livello di forma fisica del paziente. L'IVS è presente in circa il 20-40% dei bambini e adolescenti affetti da IA ^{62,63} e rappresenta un'indicazione per l'inizio del trattamento farmacologico antiipertensivo. Pertanto, tutti i pazienti in età pediatrica o adolescenziale con elevata PA dovrebbero essere sottoposti ad un ecocardiogramma. La ricerca di altri indici di danno d'organo non è indicata di routine nei pazienti minori di 18 anni (fig. 1) ^{64,65}.

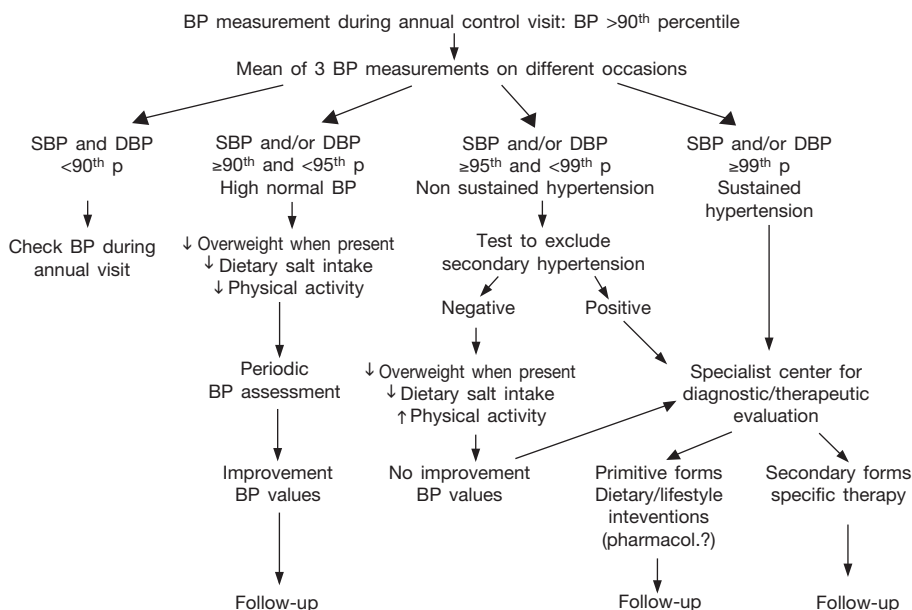


Fig. 1. Diagnosi e gestione del paziente giovane affetto da ipertensione arteriosa.

Terapia

Negli adulti (>18 anni), l'obiettivo del trattamento antiipertensivo è stato stabilito da grandi studi d'intervento randomizzati con end-point di morbilità e mortalità ³⁰ e prevede il raggiungimento di PA <140/90 mmHg. Il Joint National Committee raccomanda che gli adulti più giovani di 30 anni siano trattati come quelli di età compresa tra 30 e 59 anni ⁶⁶.

Nei giovani adulti affetti da IA invece, è quasi impossibile fornire raccomandazioni basate direttamente su evidenze tratte da studi di intervento, dal momento che i risultati sono carenti. Recentemente, un importante studio osservazionale ha coinvolto 1.2 milioni di individui in Svezia, con età media di 18.4 anni arruolati al momento della prima visita di leva militare e li ha seguiti per una mediana di 24 anni. Il rapporto tra la PAS e la mortalità totale presenta una curva a forma di U/U-shaped, con il nadir circa 130 mmHg, ma il rapporto con la mortalità CV aumenta in maniera costante (maggiore era la PA, maggiore era il rischio). In questi giovani uomini il rapporto tra PAD e la mortalità CV era ancora più forte di quello con la PAS, con una soglia apparente intorno a 90 mmHg. Circa il 20% della mortalità totale in questi giovani potrebbe essere spiegato dai valori della loro PAD⁶⁷.

Nonostante l'assenza di trial randomizzati e controllati, l'inizio della terapia in questi individui giovani può essere considerato con prudenza e dopo un congruo periodo di osservazione (3-6 mesi), soprattutto in presenza di altri fattori di rischio, la PA dovrebbe essere ridotta a <140/90 mmHg⁶⁷. In realtà, però, i giovani adulti affetti da IA presentano attualmente la più bassa prevalenza di controllo della PA (38%) rispetto ai pazienti di mezza età (55%) ed agli anziani (53%) oltre alla più bassa prevalenza di trattamento con farmaci antiipertensivi (49%) rispetto ai pazienti di mezza età (73%) ed agli anziani (80%)⁶⁸⁻⁷⁰. Per quanto riguarda i bambini e gli adolescenti, l'obiettivo del trattamento antiipertensivo è derivato da criteri statistici di distribuzione. Secondo le linee guida sia nord-americane che europee, l'obiettivo del trattamento è quello di ridurre la PA al di sotto del 95° percentile in base al sesso, l'età e l'altezza di un individuo^{4,5}. Le linee guida europee suggeriscono che "è probabilmente più saggio e più sicuro ottenere una pressione arteriosa <90° percentile", dato che la PA nel percentile 90-95° non è considerata normale. Nei bambini affetti da malattia renale cronica, diabete mellito, o IA con danno d'organo, l'obiettivo dovrebbe essere <90° percentile. Secondo le linee guida europee, i bambini con malattia renale cronica dovrebbero avere un obiettivo della pressione arteriosa <75° percentile e in presenza di proteinuria <50° percentile⁴.

Il primo passo da intraprendere nel trattamento dell'IA nel giovane riguarda le modificazioni dello stile di vita. Questi interventi comprendono la riduzione del peso corporeo per le persone in sovrappeso, un regime di regolare esercizio aerobico, restrizione dell'assunzione di sale, limitato consumo di alcol e cessazione del fumo⁷¹. A seguito delle modifiche dello stile di vita, le linee guida raccomandano l'uso di farmaci antiipertensivi qualora la PA rimanga elevata^{4,31,72}. Studi precedenti hanno suggerito che, sebbene i giovani adulti abbiano meno probabilità degli adulti più anziani di ricevere una prescrizione di farmaci antiipertensivi⁷³, qualora venga intrapresa la terapia farmacologica, essi possono raggiungere più frequentemente il controllo dei valori pressori (> 60%) entro un tempo più breve^{74,75}.

Per quanto riguarda la scelta di utilizzare un solo farmaco o la combinazione di più farmaci, la titolazione dei dosaggi, il passaggio (switch) da un principio attivo all'altro, si può far riferimento alle linee guida della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa pubblicate nel 2013³². Diuretici (tiazidici, clortalidone e indapamide), beta-bloccanti, calcio antagonisti, ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono tutti adatti e consigliati per

l'avvio ed il mantenimento del trattamento antiipertensivo, sia in monoterapia che in alcune combinazioni tra loro. Alcuni agenti dovrebbero essere considerati come scelta preferenziale in condizioni specifiche perché associati a maggiore efficacia in specifici tipi di danno d'organo ³².

Un discorso a parte riguarda i giovani maschi sani che hanno elevati valori isolati di PAS (>140 mmHg) e normali valori di PAD (<90 mmHg). Questi soggetti a volte presentano una PA centrale normale. Non sono disponibili evidenze che essi beneficino di un trattamento antiipertensivo; al contrario, dati prospettici indicano che questa condizione non dà luogo successivamente a IA sistolica/diastolica. Sulla base dei dati attualmente disponibili, questi giovani individui possono ricevere solo indicazioni sullo stile di vita, ma poiché i dati disponibili sono scarsi e controversi, devono essere seguiti attentamente ⁷⁶.

Prospettive future in Italia

Il Gruppo di Giovani Ricercatori della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA), costituitosi nel 2012, come prima attività ha promosso lo studio I-GAME ovvero un trial osservazionale e multicentrico, attualmente in corso, volto a valutare nuovi aspetti del rischio CV nei giovani adulti. Lo studio prevede l'arruolamento di 2.000 soggetti tra i 18 ed i 35 anni, con reclutamento casuale dalle liste dei medici di medicina generale. Questi pazienti saranno sottoposti, oltre che all'esame obiettivo clinico completo, alla misurazione della PA ambulatoriale e domiciliare delle 24 ore, ad una valutazione globale del danno d'organo tramite ECG, analisi della pulse wave velocity e dello spessore mio-intimale carotideo. Questi dati saranno successivamente correlati con elementi di rischio anamnestici tradizionali (per esempio fumo di sigaretta, familiarità per IA, ecc.) e con presunti ed innovativi elementi di rischio CV molto diffusi al giorno d'oggi proprio tra i giovani, come l'uso di smartphone e pc, l'assunzione di junk food, ecc.

Dalla fase pilota dello studio è emerso che la prevalenza della IA in questa fascia di età in Italia non si discosta da quella degli altri paesi occidentali (14%), trattandosi per lo più di tipo IA sistolica isolata. Essa presenta correlazioni con il sesso (M>F), il BMI, la presenza di OSAS e disturbi dell'umore quali l'ansia. Oltre a ciò, sembra verificata l'influenza negativa dell'assunzione di pasti a base di formaggio e salumi e dei pasti consumati fuori casa, soprattutto nei fast-food.

Questo studio permetterà di trarre delle stime nazionali, aggiornate e puntuali, circa la prevalenza dell'IA nel giovane adulto e potrebbe porre le basi per ulteriori studi d'intervento circa la modificazione di eventuali comportamenti a rischio per la salute CV emersi dalla fase osservazionale ⁷⁷.

BIBLIOGRAFIA

- 1) World Health Organization/International Society of Hypertension statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-92
- 2) European cardiovascular disease statistics. British Heart Foundation 2005. www.heartstats.org

- 3) *Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23
- 4) *Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al.* Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:1719-42
- 5) *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (Corporate Author).* The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-576
- 6) *Muntner P, He J, Cutler JA, et al.* Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA* 2004; 291:2107-13
- 7) *Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, et al.* Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:139-149
- 8) *Kosti RI, Panagiotakos DB.* The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Public Health* 2006; 14:151-159
- 9) *Tzotzas T, Krassas GE.* Prevalence and trends of obesity in children and adults of South Europe. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 1 Suppl 3:448-454
- 10) *Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, et al.* Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995; 8:657-665
- 11) *Vos LE, Oren A, Bots ML, et al.* Does a routinely measured blood pressure in young adolescence accurately predict hypertension and total cardiovascular risk in young adulthood? *J Hypertens* 2003; 21:2027-34
- 12) *Kollias A, Pantiotou K, Karpettas N, et al.* Tracking of blood pressure from childhood to adolescence in a Greek cohort. *Eur J Public Health* 2012; 22:389-393
- 13) *Lurbe E.* Childhood blood pressure: a window to adult hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:2001-03
- 14) *Lauer RM, Clarke WR.* Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989; 84:633-641
- 15) *Chen X, Wang Y.* Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008; 117:3171-80
- 16) *Pileggi C, Carbone V, Nobile CG et al.* Blood pressure and related cardiovascular disease risk factors in 6-18 year-old students in Italy. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:347-352
- 17) *Li, Z, Snieder, H, Harshfield et al.* A 15-year longitudinal study on ambulatory blood pressure tracking from childhood to early adulthood. *Hypertens Res* 2009; 32:404-410
- 18) *Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, et al.* Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011; 342:d643
- 19) *Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al.* Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2013Y2020
- 20) *Jacobs DR Jr, Burke GL, Liu K, et al.* Relationships of low density lipoprotein cholesterol with age and other factors: a cross-sectional analysis of the CARDIA study. *Ann Clin Res* 1988; 20:32Y38
- 21) *Hughes GH, Cutter G, Donahue R, et al.* Recruitment in the Coronary Artery Disease Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Control Clin Trials* 1987; 8:68SY73S
- 22) *Raynor LA, Schreiner PJ, Loria CM, et al.* Associations of retrospective and concurrent lipid levels with subclinical atherosclerosis prediction after 20 years of follow-up: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Ann Epidemiol* 2013; 23:492Y497

- 23) *Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, et al.* Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann Intern Med* 2010; 153:137Y146
- 24) *Paddock C.* Many young American adults deceiving themselves about health, survey. *Medical News Today*. 2011. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/223913.php>
- 25) *Liu K, Daviglius ML, Loria CM, 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; 125:996Y1004
- 26) *Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al.* Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650Y1656
- 27) *Iribarren C, Jacobs DR Jr, Slattery ML, et al.* Epidemiology of low total plasma cholesterol concentration among young adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Prev Med* 1997; 26:495Y507
- 28) *Martin SS, Blumenthal RS, Miller M.* LDL cholesterol: the lower the better. *Med Clin North Am* 2012; 96:13Y26
- 29) *Pearson TA, La Croix AZ, Mead LA et al.* The prediction of midlife coronary heart disease and hypertension in young adults: the Johns Hopkins multiple risk equations. *Am J Prev Med* 1990; 6:23Y28
- 30) *Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, et al.* Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000; 284:311Y318
- 31) *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K 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). *Eur Heart J* June 2013; 34:2159-219
- 32) *Jarett D, Berry, Alan Dyer, Xuan Cai, MS et al.* Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321-329
- 33) *Perk J, De Backer G, Gohlke H et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-1701
- 34) *Chiolerio A, Bovet P, Paradis G.* Screening for elevated blood pressure in children and adolescents: a critical appraisal. *JAMA Pediatr* 2013; 167:266-273
- 35) *Harris, KM, Halpern, CT, Whitset E, et al.* The National Longitudinal Study of Adolescent Health: Research Design 2009
- 36) *Add Health User Guides.* 2010. <http://www.cpc.unc.edu/projects/addhealth/data/guides/>
- 37) National Center for Health Statistics. Health, United States, 2008, With Special Feature on the Health of Young Adults. 2009. <http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus08.pdf>
- 38) CDC (Centers for Disease Control and Prevention). NHANES 2007–2008. 2010. http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2007-2008/nhanes07_08.htm
- 39) *Nguyen QC et al.* Discordance in National Estimates of Hypertension Among Young Adults. *Epidemiology* 2011; 22:532-541
- 40) *Zhao Y et al.* Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Rates in Shandong Province of China. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14:637-643
- 41) *Cardoso VC et al.* Size at birth and blood pressure in young adults: findings from

- a Brazilian birth cohort study. *Rev Saude Publica* 2012; 46:978-87
- 42) Meshram H *et al.* Prevalence of hypertension, its correlates and awareness among adult tribal population of Kerala State, India. *J Postgrad Med* 2012; 58:255-261
 - 43) Pires JE *et al.* Hypertension in Northern Angola: prevalence, associated factors, awareness, treatment and control. *BMC Public Health* 2013; 13:90
 - 44) Macedo A, Santos A, Rocha E, Perdigão C. Percepção da doença cardíaca e cerebral e dos factores de risco cardiovasculares em Portugal: Estudo AMALIA. *Rev Port Cardiol* 2008; 27:569-580
 - 45) Palatini P *et al.* The Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST): a trial on the predictive value of ambulatory blood pressure monitoring for the development of fixed hypertension in patients with borderline hypertension. *High Blood Press* 1993; 2:11-18
 - 46) Winnicki M *et al.* Lifestyle, family history and progression of hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:1479-87
 - 47) Vriz O *et al.* The effects of alcohol consumption on ambulatory blood pressure and target organs in subjects with borderline to mild hypertension. HARVEST Study Group. *Am J Hypertens* 1998; 11:230-234
 - 48) Narkiewicz K *et al.* 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*. *J Hypertens* 1995; 13:965-970
 - 49) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 147:783-786
 - 50) Sheridan S, Pignone M, Donahue K. Screening for high blood pressure: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2003; 25:151-158
 - 51) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K *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). *Eur Heart J* Jul 2013; 34:2159-219
 - 52) Ingelfinger JR. The child or adolescent with elevated blood pressure. *N Engl J Med* 2014; 371:1075
 - 53) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: Suppl:555-76
 - 54) Flynn JT, Urbina EM. Pediatric ambulatory blood pressure monitoring: indications and interpretations. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14:372-82
 - 55) Assadi F. The growing epidemic of hypertension among children and adolescents: a challenging road ahead. *Pediatr Cardiol* 2012; 33:1013-20
 - 56) Lurbe E, Redon J. Secondary hypertension in children and adolescents. In: Mansoor GA, editor. *Secondary hypertension*. Totowa: Humana Press 2004; 279-306
 - 57) Ng DK, Chan C, Chow AS, *et al.* Childhood sleep-disordered breathing and its implications for cardiac and vascular diseases. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:640-646
 - 58) Karpettas N, Kollias A, Vazeou A *et al.* Office, ambulatory and home blood pressure measurement in children and adolescents. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:1567-78
 - 59) Urbina E, Alpert B, Flynn J, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 52:433-445

- 60) *Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R et al.* Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:978-90
- 61) *Gidding SS, Daniels SR, Kavey RE.* Developing the 2011 Integrated Pediatric Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction. *Pediatrics* 2012; 129:e1311-e1319
- 62) *Daniels SR, Witt SA, Glascock B, Khoury PR, Kimball TR.* Left atrial size in children with hypertension: the influence of obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr* 2002; 141:186-190
- 63) *Brady TM, Fivush B, Flynn JT, et al.* Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2008; 152:73-78
- 64) *Erlingsdottir A, Indridason OS, Thorvaldsson O, et al.* Blood pressure in children and target-organ damage later in life. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:323-8
- 65) *Spagnolo A, Giussani M, Ambruzzi AM et al.* Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Italian J Pediatr* 2013; 39:20
- 66) *Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2013;E1YE14
- 67) *Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P, et al.* Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ* 2011; 342:d643.473
- 68) *Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al.* Heart disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:e6-245
- 69) Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prevalence, treatment, and control of hypertension-United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:103-108
- 70) *Campbell NR, So L, Amankwah E et al.* Characteristics of hypertensive Canadians not receiving drug therapy. *Can J Cardiol* 2008; 24:485-490
- 71) *McCambridge TM, Benjamin HJ, Brenner JS et al.* Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. Council on sports and fitness. *Pediatrics* 2010; 125:1287-94
- 72) *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72
- 73) *Ogedegbe G.* Barriers to optimal hypertension control. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10:644-646
- 74) *Bailey KR, Grossardt BR, Graves JW.* Novel use of Kaplan-Meier methods to explain age and gender differences in hypertension control rates. *Hypertension* 2008; 51:841-7
- 75) *Hong SH, Wang J, Tak S.* A patient-centric goal in time to blood pressure control from drug therapy initiation. *Clin Transl Sci* 2013; 6:7-12
- 76) *O'Rourke MF, Adji A.* Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31:649-654
- 77) XXXI National Congress of the Italian Society of Hypertension (SIIA) Selected Abstracts. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2014; 21:285-363