

Indagine sull'Ipertensione Giovanile. Fase II

Coordinatore Processo Linee Guida: dr. Pierluigi Tosi

L'indagine è l'estensione di un intervento avviato nel 2010 su un campione ridotto di studenti dell'ultimo anno delle scuole secondarie superiori della Regione Toscana. Consiste nell'individuazione di "lifestyle determinants" potenzialmente causa di ipertensione e pressione arteriosa normale-alta in età giovanile e viene svolta da Infermieri e medici dei Centri Nefrologici della Toscana.

Finalità dell'indagine è:

- 1) Confermare in tutta la regione i risultati del precedente survey riguardo la prevalenza di ipertensione e suoi sottotipi
- 2) Indagare la rilevanza di alcuni lifestyle determinants che influenzano l'elevazione della PA: livelli di Sodio nella dieta, BMI, circonferenza addominale, attività fisica, consumo di alcool, fumo.
- 3) Misurare la microalbuminuria quale fattore di rischio cardiovascolare e di insufficienza renale
- 4) Social marketing riguardo all'ipertensione per favorire nei soggetti con PA normale-alta il controllo annuale della PA presso il medico di famiglia
- 5) Valutare le differenze geografiche nella regione dei parametri rilevati

L'indagine di prevalenza sull'ipertensione nelle scuole secondarie superiori della Regione Toscana effettuata nel febbraio-marzo 2010 a Firenze, Livorno, Lucca e Poggibonsi (SI) che ha riguardato 2005 studenti dell'ultimo anno, ha rivelato una bassa percentuale d'ipertensione sisto-diastolica (0.7 %) una discreta presenza d'ipertensione sistolica isolata (10.77%) paragonabile però alla prevalenza di altre serie (1) e spiegabile in parte con una maggiore distensibilità delle arterie in soggetti maschi giovani, rivelabile con la PWV (2). La coorte toscana è caratterizzata da una bassa prevalenza di obesità (1.79%) e di sovrappeso (11.67 %). L'obesità ed il sovrappeso rimangono il più forte predittore di sviluppo successivo di ipertensione (3,4) e sono legate con un profilo metabolico sfavorevole: alti livelli di zucchero, colesterolo totale e LDL, bassi livelli di HDL e trigliceridi (4).

Nella coorte giovanile toscana l'analisi delle classi di rischio dell'ipertensione (ottimale, normale ecc.) ha confermato incrementi significativi del BMI all'aumentare della classe di rischio per lo sviluppo di ipertensione. Un dato sembra meritare un approfondimento l'alta percentuale di preipertesi: PA sistolica (PAS) >120 e 140 e/o PA diastolica (PAD) >80 e < 90 54 %, di cui il 22.59 % con PA normale alta PAS >129 e/o PAD >84 e < 90. E' stato dimostrato un legame tra PAS e BMI in tutta la coorte, mentre era assente una correlazione tra BMI e PAS all'interno dello strato con PA normale alta, indicando che fattori diversi dal BMI influenzano valori elevati della PA subito al di sotto della soglia dell'ipertensione vera e propria. E' noto che chi ha la PA normale PAS • 120 e < 130 e/o PAD • 80 e < 85 ed i soggetti con PA normale-alta hanno un rischio di sviluppare ipertensione rispettivamente 3.32 e 7.96 volte maggiore se paragonati a quelli con PA ottimale PA < 120/80 nella serie Framingham (5). L'indagine eseguita attraverso i questionari ha rivelato un'associazione statisticamente significativa tra sesso (maschile) e familiarità e valori di PA, mentre l'associazione con alcool e fumo non è stata chiarita sufficientemente.

Prima della rilevazione della pressione, della circonferenza addominale, della PA sono state effettuate lezioni sui cambiamenti degli stili di vita connessi all'ipertensione e c'è stato un dialogo tra nefrologi, infermieri della nefrologia con gli studenti sulle varie tematiche degli stili di vita collegate all'ipertensione.

L'estensione del survey alle scuole superiori di tutta la regione tramite la rete dei centri di nefrologia permetterebbe di sensibilizzare al problema gli studenti, di avviare una campagna di social marketing direttamente a scuola, che avrebbe per il momento lo scopo di favorire almeno nei soggetti a maggior rischio d'ipertensione ovvero quelli con la PA normale-alta il controllo della PA almeno una volta l'anno presso il medico di famiglia. Un survey più esteso permetterebbe di raggiungere un maggior numero di studenti che, seppure non ammalati di ipertensione, potrebbero essere interessati (anche quelli a minor rischio, con PA ottimale) ad essere indagati, con modalità le meno invasive possibili, per quanto concerne rischio cardiovascolare e sui possibili lifestyle determinants collegati all'instaurarsi dell'ipertensione così come potrebbero specificamente configurarsi nella nostra regione.

La microalbuminuria è stata scelta come biomarker di rischio cardiovascolare e come "lifestyle determinants" sono stati scelti il sale nella dieta e l'uricemia. Più in dettaglio:

1. Microalbuminuria. La microalbuminuria viene segnalata nell'8-15 % delle casistiche di pazienti con ipertensione non diabetici (6,7) individua le persone con un rischio cardiovascolare e di sviluppare insufficienza renale più alto (8). La microalbuminuria si instaura per l'aumento della pressione capillare sistemica intraglomerulare e conseguente iperfiltrazione (10,11) per trasmissione di elevati valori di pressione sistemica all'interno del glomerulo per un maggior carico pressorio (12) ed è dimostrata un'associazione con una disfunzione endoteliale generalizzata che si manifesta da un aumento del passaggio transcapillare di albumina in soggetti clinicamente sani (13). La microalbuminuria è stata

inserita come marker di danno d'organo sublinico nei pazienti ipertesi dalle linee guida europee per l'ipertensione (14). La PA normale-alta è significativamente più associata alla microalbuminuria rispetto alla PA ottimale (15). Da un'analisi di biomarker multipli per valutare il rischio di sviluppare ipertensione: PCR, Plasminogen activator 1 (PAI-1), aldosterone, renina, peptide natriuretico B, il peptide natriuretico proatriale N-terminale, omocisteina, il rapporto albumina/creatinina urinario (ACR), quest'ultima prediceva più di PAI-1 e PCR lo sviluppo di ipertensione incidente. (16) Il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ha rivelato dopo aggiustamento per razza/etnicità, età, diabete, fumo, BMI, una prevalenza di microalbuminuria di 4.5% per la PA < 120/80, 6.3% nei preipertesi, 12.4 per l'ipertensione stadio I, il report terminava dicendo che erano necessarie ulteriori ricerche per capire se la microalbuminuria possa essere utilizzata come mezzo di screening in adulti con preipertensione (17). La determinazione del rapporto albumina/creatinina sulle prime urine fresche del mattino sembra essere al momento la modalità migliore per valutare la microalbuminuria (19,18).

2. Assunzione di Sale. Un collegamento diretto tra assunzione di sale e PA è largamente accettato, anche se scarsamente documentato, c'è invece controversia se quest'effetto si traduca in un maggior rischio cardiovascolare in popolazioni che assumono elevati livelli di sale nella dieta (20). Si ritiene che la sale-sensibilità dell'ipertensione si abbia nell'età avanzata, nell'obesità, nella malattia renale cronica, nel diabete, in alcune etnie come l'afro-americana (20). La sale-sensibilità sembra da attribuirsi ad un danno delle arteriole glomerulari, e che in età giovanile prima cioè che s'instauri il danno microvascolare l'ipertensione sia nel 50% dei casi sale-resistente (21). La sale sensibilità è caratterizzata da microalbuminuria, assenza del pattern dipping notturno della PA, assenza della modulazione del flusso renale plasmatico in risposta al carico di sodio (21). INTERSALT, uno dei più grandi studi osservazionali sull'argomento, che ha confrontato popolazioni diverse con diverso introito di sale non è riuscito a fornire una evidenza completamente convincente del legame tra livelli di sodio nella dieta misurati con l'escrezione urinaria 24/h e PA. Il sodio nelle urine delle 24 ore è ritenuto essere il golden standard, basandosi sul concetto della fisiologia che il 90 % del sodio ingerito viene eliminato con le urine in condizioni di temperatura costante, allo steady state (22). L'unico studio d'intervento randomizzato nel campo della dieta con apporto controllato di sale è stato Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). DASH cercava di modificare la dieta occidentale aumentando le portate con frutta e vegetali, nell'analisi del sottogruppo con riduzione a gradini 150-100 e 100-50 mmol/die del sodio, ha rivelato un'ulteriore riduzione della PAS in paragone alla sola dieta DASH (5.9, 5.2 e 2.2 mmHg nei diversi gradini di sodio rispetto alla dieta controllo) di 1.3 e 1.7 mmHg (23,24). L'escrezione urinaria di sodio nella società occidentale è di 150-200 mmol/die con una tendenza all'aumento ulteriore (20). Una stima dell'escrezione urinaria di sodio accurata quasi quanto la sodiuria nella raccolta delle urine delle 24 ore si può fare su campione spot delle urine corretto per la creatinuria - per tenere conto dello stato di concentrazione delle urine.

3. Uricemia. Valori di uricemia ai limiti alti della norma o al di sopra della norma sono stati associati allo sviluppo negli anni successivi di ipertensione, ci sono 16 studi concordanti a dimostrarlo (25). Livelli di acido urico elevati sono correlati ad uno stato di attivazione del sistema renina-angiotensina nel rene (26). Nell'età pediatrica livelli elevati di uricemia sono associati all'ipertensione essenziale e non a quella secondaria e non sono correlati con la funzione renale (27). In uno studio randomizzato in età pediatrica in ipertesi essenziali iperuricemici l'allopurinolo normalizzava la PA "office" e 24 ore sia sistolica (in maggior misura) che la diastolica (28).

All'indagine si affiancano interventi di social marketing con lezioni nelle scuole su ipertensione e stili di vita seguiti da discussioni con gli studenti, produzione di materiali divulgativi (poster, libretti sull'ipertensione ecc.). Come nella prima indagine, la rilevazione della PA viene effettuata da infermieri dei centri nefrologici partecipanti, a scuola, con apparecchi OMRON 705 IT (doppia rilevazione da ripetere in un giorno diverso nei soggetti con PA >120/80). Dagli stessi viene anche la misurazione di BMI e circonferenza addominale e viene somministrato il questionario atto a rilevare familiarità per ipertensione, livello attività fisica, consumo di alcool, fumo, uso di estroprogestinici. La rilevazione dell'microalbuminuria con ACR e della sodiuria viene effettuata su campione spot da avviare al laboratorio più vicino.

Bibliografia

- 1) Ben-Dov I.Z. Ben-Arie L. Meckler J. Bursztyn M. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinical hypertension: predominance of younger men. *Am. J. Hypert.* 2005; 18: 589-593
- 2) O'Rourke M.F. Chambolos M. Vlachopoulos P. Graham R.M. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc. Med.* 2000; 5: 141
- 3) Tirosh A. Afek A Rudich A et Al. Progression of normotensive adolescents to hypertensive adults. A study of 26980 teenagers. *Hypertension* 2010; 56: 203-209
- 4) Grotto I. Grossman E. Huerta M. Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. *Hypertension.* 2006; 48:254-259
- 5) Verdecchia P. Angeli F. Natural history of hypertension subtypes. *Circulation* 2005; 111: 1094-1096
- 6) Pontremoli R. Leoncini G. Ravera M. Et Al. Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Risk in Primary Hypertension. *J. Am. Soc. of Nephrology*, 13: S169-S172, 2002
- 7) Hillege J. Janssen W.M.T. Bak A.A.A. et Al. Microalbuminuria is common, also in a non-diabetic, non-hypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J. Int. Med.* 2001; 249: 519-526
- 8) Bigazzi R. Bianchi S. Baldari D. Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential Hypertension. *J. of Hypertension.* 1998, 16: 1325-1333
- 9) Pontremoli R. Leoncini G. Viazzi F. et. Al. Evaluation of subclinical organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patient: role of microalbuminuria. *J. Am. Soc. Of Nephrology.* 2006, 17: S112-S114
- 10) Mimran A. Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. *J. of Human Hypertension* 1996, 10, 657-661
- 11) Redon J. Pascual Jose M Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr. Hypertension Rep.* 2006 8: 171-177
- 12) Jensen JS. Borch-Jonsen K. Jensen G. Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. *Clinical Science*, 1995, 88: 629-633
- 13) Palatini P. Mormino P. Mos L. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: a longitudinal study in the early stage of hypertension. *J. of Hypertension*, 2005, 23: 175-182
- 14) ESH guidelines. *J. of Hypertension* 2007, 25(9): 1105-1187
- 15) Knight E.L. Kramer H.M. Curham G.C. High-normal Blood Pressure and Microalbuminuria. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41(3): 588-595
- 16) Wang T.J. Philimon G. Larson M.G. Levy D. et Al. Multiple biomarker and the risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007; 49: 432-438
- 17) Ogunniyi M.O. Croft J.B. Greenlund K.J. Giles W.H. Mensah G.A. Racial/ethnic differences in microalbuminuria among adults with prehypertension and hypertension: National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES), 1999-2006. *Am.J. Hypertens.* 2010; 23:859-864
- 18) Miller G.W. Bruns D.E. Hortin G.L. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin. Chemistry.* 2009;55(1): 24-38
- 19) Lambers Heerspink H.J. Gansevoort R.T. Brenner B.M. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21:1355-1360
- 20) Titze J, Ritz E. Salt and its effect on blood pressure and target organ damage: new pieces in an old puzzle. *J. Nephrol.* 2009; 22: 177-189
- 21) Johnson RJ et Al. "Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt sensitive hypertension" *New Engl. J. Med.* 2002; 346(12): 913-923
- 22) Stamler J.The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. *Am. J. Clin. Nutrition.* 1997; 65: 626S-642S
- 23) Saks F.M. Svetkey L.P. Vollmer W.M. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension. *New Engl. J. Med.* 2001; 344(1): 3-10
- 24) Vollmer M. Saks F.M. Ard J. Effect of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the dash-sodium trial. *Ann. Int. Med.* 2001; 135: 1019-1028
- 25) Feig D.I. Kang Duk-Hee, Johnson RJ Uric acid and cardiovascular risk. *New Engl. J. Med.* 2008; 359(17): 1811-1821
- 26) Perlstein D.S. Gumeniak O. Hopkins P.N. et Al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 2004; 66: 1465-1470
- 27) Feig D.I. Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 43(3): 247-252
- 28) Feig D.I. Soletsky B. Johnson R.J. Effect of allopurinol on Blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA.* 2008; 300(8): 924-932