

Obesità in età pediatrica ed ipertensione arteriosa

Giovanni Di Salvo¹, Giuseppe Pacileo¹, Emanuele Miraglia del Giudice², Alessandra Rea¹, Francesco Natale¹, Biagio Castaldi¹, Simona Gala¹, Fiorella Fratta¹, Giuseppe Limongelli¹, Paolo Calabrò¹, Laura Perrone², Raffaele Calabrò¹

¹Cattedra di Cardiologia, Divisione di Cardiologia Pediatrica, ²Cattedra di Pediatria, Seconda Università degli Studi, Napoli

Key words:
Childhood;
Hypertension; Obesity.

According to the World Health Organization, obesity is one of the most common nutritional problem among children. The major determinant of this enormous increase in obesity prevalence is modern lifestyle and the consumption of very caloric foods such as fast-food products. Actually, there is a strong relationship between obesity and hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, and orthopedic problems. The aim of this review is to discuss the main mechanisms that link obesity to cardiovascular disease.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 394-401)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 30 aprile 2007; nuova stesura il 21 novembre 2007; accettato il 22 novembre 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Di Salvo

Via Omodeo, 45

80128 Napoli

E-mail:

giodisal@yahoo.it

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'obesità costituisce oggi uno dei problemi di salute pubblica più rilevante e tuttavia ancora trascurato. In particolare, l'obesità infantile è il più comune problema nutrizionale tra i bambini dei paesi sviluppati. Dal 1960 al 1990 la prevalenza dell'obesità nella popolazione pediatrica è cresciuta dal 5% all'11% e l'eccesso di peso è diventato uno dei principali problemi di salute in questa fascia di età¹. Negli ultimi 25 anni, c'è stata una crescita compresa tra il 230% e il 330% negli Stati Uniti, tra il 200% e il 280% in Inghilterra, mentre in Egitto il numero di bambini obesi si è quasi quadruplicato¹. Nei paesi industrializzati il problema interessa in maggior misura le classi sociali più povere, dove le diete sono più carenti e sbilanciate: negli Stati Uniti ad esempio, la prevalenza è cresciuta del doppio tra le minoranze etniche rispetto alla popolazione bianca¹. Nei paesi in via di sviluppo, invece, sono le classi più agiate che devono affrontare il non trascurabile problema dell'eccesso ponderale. Infatti, i maggiori imputati dell'aumento della prevalenza di tale patologia sono i nuovi standard di vita, che contemplano un aumento dello stress ma un minore dispendio energetico, la maggiore disponibilità di cibo, l'aumentato introito calorico e il cambiamento dietetico, con un maggiore consumo di alimenti ad alto indice calorico (stile *fast food*). Infatti, oltre a mangiare troppo, il bambino mangia in maniera sregolata,

spesso e male. Le tentazioni sono davvero tante, il frigorifero di casa è sempre stracolmo di merendine e snack, i distributori automatici delle scuole invitano a spuntini fuori pasto, costituiti da prodotti industriali ricchi di calorie e grassi nascosti. Le bevande gassate, infine, eccessivamente zuccherine, risultano un piacere insostituibile, da preferire all'acqua. Oltre all'alimentazione scorretta e squilibrata, non si deve sottovalutare, come fattore di rischio, la ridotta attività fisica o la sedentarietà. I bambini passano ore ed ore davanti al computer e alla televisione (con gli esempi negativi che accentuano le cattive abitudini alimentari), escono sempre meno e così via.

In Italia, secondo i dati pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'ISTAT nel 2000, la regione con più alto numero di bambini obesi è la Campania (36%), mentre il numero più basso è in Valle d'Aosta (14.3%). Osservando i dati, si nota come esista una progressione dal nord verso il sud del paese (media nazionale 25%)².

Negli adulti l'obesità è riconosciuta come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipertensione e cardiopatia ischemica. Anche in età pediatrica esistono dati che dimostrano una forte correlazione tra obesità ed ipertensione, diabete di tipo 2, dislipidemia, sindrome delle apnee notturne, ipertrofia ventricolare sinistra, problemi ortopedici³. Esiste, infatti, una forte evidenza epidemiologica che sostanzia l'obesità come fattore di rischio indipendente

nello sviluppo di ipertensione negli adulti e nei bambini³, sebbene ci siano pochi studi epidemiologici nei bambini⁴.

Relazione tra obesità ed ipertensione

Diversi studi epidemiologici hanno documentato l'associazione tra aumento di peso corporeo ed aumento della pressione arteriosa (PA)³⁻⁵. Lo studio Framingham ha documentato la prevalenza doppia dell'ipertensione negli individui obesi rispetto ai normopeso³. Questa relazione permane in tutti i gruppi di età e nei due sessi. Il rischio cardiovascolare è significativamente più elevato nei bambini con alto indice di massa corporea in relazione all'età³. Freedman et al.⁵ hanno riportato che il sovrappeso determina nei bambini una PA sistolica maggiore di 4.5 volte e una PA diastolica maggiore di 2.4 volte rispetto ai bambini in normopeso, e che la prevalenza di ipertensione negli obesi adolescenti è maggiore di 3 volte rispetto ai normopeso della stessa età.

Relazione tra aumento di peso ed aumento della pressione arteriosa

Numerosi modelli sperimentali hanno dimostrato una relazione fra aumento del peso corporeo ed ipertensione arteriosa. Rocchini et al.⁶ hanno dimostrato che l'incremento di peso nei cani con ipertensione nefrovascolare è responsabile dell'aumento della PA. Gli stessi autori hanno riscontrato nei cani meticci un aumento di peso ed ipertensione arteriosa, se questi venivano nutriti con una dieta ricca di grassi. In tali animali l'ipertensione si associa a ritenzione di sodio ed iperattività simpatica nonché ad iperinsulinemia.

Tuttavia, nell'uomo la relazione non sembra così stretta e altri fattori (genetica) giocano un ruolo non trascurabile. D'altronde nell'uomo è stato chiaramente dimostrato che la perdita di peso si associa a riduzione dei livelli di PA³⁻⁵. Lo studio Hypertension Prevention Trial⁷ ha dimostrato che una perdita media di peso di 5 kg è associata ad una riduzione della PA di 5/3 mmHg negli individui con PA *borderline*. Tuttavia, in questi come in altri studi simili, non è chiaramente ed univocamente dimostrato che la riduzione di PA osservata nei pazienti sia correlata alla sola restrizione calorica in maniera del tutto indipendente da quella sodica. A questo proposito infatti Dahl et al.⁸ riportavano nel loro studio che la restrizione di sodio associata alla dieta ipocalorica, piuttosto che la sola perdita di peso, è responsabile della riduzione della PA. Rocchini et al.⁹ hanno inoltre dimostrato che in un gruppo di adolescenti obesi, nel periodo immediatamente precedente la perdita di peso, la PA era molto sensibile all'assunzione di sodio. Dopo la perdita di peso, invece, gli stessi perdevano la sodio-sensibilità della PA.

Un limite degli studi che dimostrano l'associazione tra riduzione di peso e conseguente riduzione pressoria

è che la maggior parte di essi non è indirizzata agli effetti a lungo termine dei cambiamenti delle PA in relazione al peso nei soggetti sottoposti sì a regimi alimentari ipocalorici ma senza restrizione sodica. Dati recenti suggeriscono che anche una perdita di peso di circa il 10% migliora i valori di pressione, tanto che molti individui raggiungono i valori *target* di pressione senza raggiungere il peso forma. Tuttavia, la perdita di peso ottenuta in tempi troppo lunghi non riduce l'incidenza di ipertensione¹⁰.

Effetti della distribuzione della massa corporea sulla pressione arteriosa

L'obesità è definita non soltanto come un incremento del peso corporeo ma piuttosto come un aumento della massa del tessuto adiposo. Quest'ultima può essere quantizzata in diversi modi: come spessore delle pieghe cutanee, indice di massa corporea, pesata idrostatica, impedenziometria, metodi di diluizione di acqua. In molti studi clinici l'indice di massa corporea è usato come indice di adiposità, e si parla di obesità quando è >30 kg/m² nell'adulto. Nel 1956 Jean Vague¹¹ ha riportato che le conseguenze cardiovascolari erano maggiori negli individui in cui la distribuzione del grasso favoriva i segmenti superiori. A partire da questa osservazione diversi studi hanno poi dimostrato che l'obesità nella parte superiore del corpo è un fattore di rischio cardiovascolare più importante del solo indice di massa corporea. Il Normative Aging Study¹² ha riportato una significativa relazione tra circonferenza addominale e PA diastolica. Ciò è stato anche dimostrato nei bambini e nei giovani adulti¹². È stato infatti osservato che la PA correla maggiormente con il pattern di distribuzione del grasso nei segmenti superiori, piuttosto che con la misura dell'obesità globale¹². Purtroppo però sono ancora limitate le informazioni riguardo alla distribuzione del grasso nella popolazione pediatrica.

Meccanismo attraverso cui l'obesità potrebbe causare ipertensione

L'esatto meccanismo fisiopatologico con cui l'obesità causa ipertensione è ancora sconosciuto. Il binomio obesità-ipertensione è una condizione complessa e multifattoriale che sembra coinvolgere l'insulino-resistenza, l'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS), del sistema renina-angiotensina, un'abnorme ritenzione di sodio renale, possibile resistenza alla leptina e reattività vascolare alterata, nonché alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Aumentata ritenzione di sodio

La maggior parte degli autori crede che la ritenzione dei fluidi sia il punto di congiunzione di un sentiero

comune che lega l'obesità all'ipertensione. La relazione esistente tra escrezione urinaria di sodio e PA media può essere modificata da fattori riconosciuti estrinseci ed intrinseci che influenzano la funzione renale. Studi in questione hanno messo in luce che l'iperinsulinemia endogena nei bambini obesi in seguito al carico di glucosio induce ritenzione di sodio urinario¹³. Un altro meccanismo che può legare l'insulina e l'insulino-resistenza all'ipertensione sensibile al sale è quello dell'alterazione della struttura del recettore dell'insulina¹³. Kolterman et al.¹⁴ hanno invece suggerito che l'insulino-resistenza nell'obesità sia dovuta ad un difetto del tessuto bersaglio (ridotta sensibilità all'insulina, ridotta risposta o un difetto combinato). La ridotta sensibilità all'insulina deriva presumibilmente da un difetto a livello pre-recettoriale o recettoriale stesso¹⁴. Alternativamente la ridotta risposta all'insulina può essere associata ad un difetto distale rispetto al complesso insulina-recettore¹⁵. Infine, ci sono cambiamenti strutturali nei reni di individui obesi che possono causare una ritenzione di fluidi. Infatti, i reni degli umani come degli animali obesi sono incapsulati da tessuto grasso. Un po' di questo penetra anche l'ilo e la midollare. La pressione interstiziale più elevata riduce il flusso sanguigno e causa compressione tubulare, riduzione del flusso ed aumento del riassorbimento¹⁶. Quindi l'obesità causa ritenzione di fluidi per una combinazione di effetti ormonali e meccanici sul rene.

Insulino-resistenza

Diversi studi hanno evidenziato nei bambini un'associazione tra i livelli di insulina a digiuno e la PA a riposo^{17,18}. Molti autori suggeriscono che l'insulino-resistenza possa essere il legame metabolico che connette l'obesità all'ipertensione. Del resto è stato ampiamente documentato che la perdita di peso si associa ad una riduzione della PA e ad un aumento della sensibilità all'insulina¹⁰. Secondo il Tecumseh Study¹⁹ bambini con pressione *borderline* hanno maggiori livelli di insulina nel plasma e un peso maggiore rispetto agli individui normotesi. Oltre alla ritenzione di sodio, l'insulino-resistenza può modulare lo sviluppo di ipertensione attraverso cambiamenti nella struttura e funzione vascolare, come alterazione nel flusso di cationi, attivazione del sistema renina-angiotensina e del sistema nervoso centrale^{19,20}.

Alterazione della struttura e della funzione vascolare

Le alterazioni della struttura e della funzione vascolare presenti nei soggetti obesi giocano un ruolo importante nell'indurre lo sviluppo di ipertensione. Negli adolescenti obesi Rocchini ed al.²¹ hanno dimostrato che una risposta vascolare anormale all'esercizio fisico correla

direttamente con la concentrazione di insulina a digiuno e con la ricaptazione del glucosio. Steinberg e Baron²² hanno anche dimostrato che individui insulino-resistenti presentano una scarsa vasodilatazione insulino-mediata e una ridotta dilatazione endotelio-dipendente. Nei bambini obesi^{22,23} l'esame eco-color Doppler delle carotidi ha poi evidenziato una riduzione della compliance vascolare.

Alterazioni del trasporto ionico

In vitro è stato dimostrato l'effetto diretto che l'insulina esplica sul trasportatore sodio-idrogeno, sull'attività della Na/K ATPasi e sul controtrasporto Na/Li²⁴⁻²⁶. In uno studio sul contenuto di sodio nei leucociti e sull'attività della pompa del sodio in soggetti obesi ed ipertesi è emerso che questi ultimi accumulano sodio intracellulare a causa della presenza di anomalie della pompa stessa²⁷. L'accumulo di sodio porta di conseguenza ad incremento del calcio intracellulare e così ad ipertensione per l'effetto vasocostrittore sul muscolo liscio. L'insulina da sola è anche la responsabile degli elevati livelli di calcio citosolico negli adipociti nei soggetti sani^{27,28}. Infatti, la perdita di peso negli individui obesi si accompagna ad un significativo decremento dei livelli di calcio libero nelle piastrine²⁷.

Stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone gioca un ruolo determinante nel regolare il tono delle arterie glomerulari efferenti e il riassorbimento di sodio. La sua attività è modulata dall'ingestione di sale e dalla PA. Quindi alterazioni del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono alterare la natriuresi da pressione. Rocchini ed al.¹³ osservarono che un dato incremento dell'attività plasmatica reninica causava un aumento nella concentrazione di aldosterone maggiore negli adolescenti obesi rispetto ai controlli normopeso. Inoltre osservarono che la riduzione del peso in questi stessi soggetti si accompagnava anche ad un significativo decremento delle concentrazioni di aldosterone e della stessa PA.

Iperattivazione del sistema nervoso simpatico

Nel 1981 Weidmann²⁹ ha messo in evidenza che un'alterazione del fisiologico equilibrio esistente tra SNS, rapporto sodio/fluidi corporei, sistema renina-angiotensina, caratteristiche funzionali e strutturali del cuore e dei vasi sanguigni, è causa di un persistente incremento non fisiologico del tono basale della muscolatura arteriolare e/o della reattività vascolare agli stimoli ipertensivanti inducendo ipertensione. Il digiuno sop-

prime l'attività del SNS, contrariamente, un'iperattività con carboidrati o grassi stimola il SNS³⁰. Si suppone che negli individui obesi il SNS sia cronicamente attivato nel tentativo di prevenire ulteriori incrementi di peso e che l'ipertensione sia un sottoprodotto di un SNS iperattivo³⁰. Il Bogalusa Heart Study riporta che in un gruppo birazziale di bambini la frequenza cardiaca a riposo correlava positivamente con la PA e con lo spessore delle pliche cutanee sottoscapolari⁵. Questi autori hanno altresì dimostrato che uno stato cardiovascolare iperdinamico è associato all'obesità⁵. Anche dati dal Normative Aging Study¹² suggeriscono fortemente che l'obesità sia associata ad un'iperattività del SNS. Questo studio ha dimostrato che l'attività simpatica, misurata attraverso l'escrezione di noradrenalina nelle urine delle 24 h, è direttamente correlata con la circonferenza addominale, con il rapporto cavaglia-anca e con l'indice di massa corporea.

Obesità come rischio cardiovascolare

Il Framingham Heart Study³ ha identificato l'obesità e l'ipertensione come fattori di rischio indipendenti nello sviluppo di malattie cardiovascolari. Gli obesi normotesi e gli ipertesi maschi hanno una più alta frequenza di malattie coronariche³¹. Nelle donne il rischio relativo di malattia coronarica fatale non aumenta andando dal più basso al più alto quartile³¹. L'obesità in età pediatrica si associa allo sviluppo di patologie arteriose precoci; Kortelainen³² ha valutato i risultati emersi dalle autopsie di 210 bambini tra i 5 e i 15 anni deceduti di morte violenta, e hanno concluso che l'indice ponderale predice significativamente il peso del cuore e la presenza di strie lipidiche intimali. Anche nel Bogalusa Heart Study è stato riportato che i bambini ed i giovani adulti morti di trauma mostrano un'associazione tra indice di massa corporea, PA sistolica e diastolica, la presenza di strie lipidiche e placche fibrose nell'aorta e nelle coronarie⁵. L'obesità di lunga durata si associa a dilatazione ventricolare sinistra³³, ad una ridotta funzione sistolica ed anche a scompenso cardiaco come causa di morte in quelli con marcata obesità^{33,34}. Un cambiamento fisiologico che può contribuire allo sviluppo di dilatazione ventricolare sinistra associata ad obesità è la sodio-ritenzione e il concomitante incremento del volume sanguigno e della gittata cardiaca. Molti infatti riportano che l'obesità è associata ad un aumento del volume ematico e della gittata^{19,33,34}; tuttavia, l'incremento della gittata non può essere dovuto solamente all'aumento del tessuto adiposo; del resto anche la massa non adiposa è aumentata in questi soggetti³⁵, dunque l'obesità è caratterizzata da un'espansione di volume relativo in presenza di una ridotta capacità vascolare. Questa condizione conduce alla dilatazione del ventricolo sinistro, ma anche all'aumento dello stress parietale e ad ipertrofia compensatoria³⁶. L'ipertensione aumenta il postcarico e, come conse-

guenza, il ventricolo sinistro si adatta attraverso un incremento dello spessore di parete. La combinazione di obesità ed ipertensione quindi crea un doppio fardello sul cuore, portando infine ad una riduzione della funzione ventricolare^{24,36}. Il 50% degli individui che sono in sovrappeso (più del 50% della loro massa corporea) hanno ipertrofia ventricolare sinistra³⁵. Nei bambini l'adiposità incide sullo spessore della massa ventricolare sinistra. Urbina e al.³⁶ riportano che il fattore che maggiormente influenza la massa ventricolare sinistra nei bambini è una crescita lineare definita dall'altezza e dalle misure di ponderosità. Daniels e al.³⁷ hanno riportato che nei bambini l'indice di massa corporea nella norma è il più importante determinante della massa sinistra, ma la massa grassa e la PA sistolica sono altrettanto importanti. Infatti, la perdita di peso può indurre una riduzione degli spessori parietali del ventricolo sinistro^{37,38}.

Se è però unanimemente accettato che l'obesità condiziona l'ipertrofia ventricolare sinistra, è anche vero che non tutti gli studi concordano sulla riduzione della funzione ventricolare. Infatti, Schmieder e Messerli³⁹ riportano che gli obesi ipertesi hanno una funzione sistolica globale normale misurata con la frazione di accorciamento e la velocità di accorciamento circonferenziale. Tuttavia, dal momento che entrambi questi indici di funzione sistolica sono dipendenti dal precarico e dal postcarico, lo studio di Schmieder e Messerli non dimostra che la contrattilità è normale.

Più recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato in bambini obesi, non ipertesi, che la funzione sistolica, valutata con *strain* e *strain rate* imaging, risultava significativamente alterata⁴⁰. Infatti, è stato dimostrato che, anche quando gli indici convenzionali che valutano la funzione di pompa del ventricolo sinistro risultavano nella norma, indici più sensibili e relativamente non influenzati dalle condizioni di pre- e postcarico, come lo *strain* e lo *strain rate*, erano significativamente ridotti nei pazienti obesi, non ipertesi, rispetto ai controlli.

Queste alterazioni della funzione sistolica risultano correlate con l'indice di massa corporea, la durata dell'obesità, la concentrazione sierica di insulina, l'insulino-resistenza e la massa ventricolare sinistra indicizzata per altezza⁴⁰.

L'ipertrofia ventricolare sinistra, la ridotta contrattilità e la disfunzione diastolica possono predisporre ad un'eccessiva frequenza di extrasistoli ventricolari. Messerli e al.⁴¹ hanno riportato che la prevalenza di battiti ectopici ventricolari era 30 volte più alta in individui obesi con ipertrofia eccentrica rispetto ai normopeso. Infine similmente all'ipertensione, l'insulino-resistenza può essere correlata sia all'ipertrofia cardiaca che all'anormale funzionalità cardiaca osservata negli individui obesi. Nakajima e al.⁴² hanno riportato l'esistenza di una relazione diretta tra la quota di grasso intraddominale e le anomalie cardiache associate all'obesità. Dal momento che l'incremento del grasso addominale e dei segmenti superiori del corpo si correla al-

l'insulino-resistenza, anche senza un'obesità polidistrettuale, questi studiosi hanno supposto che la disfunzione cardiaca osservata negli individui obesi possa essere correlata all'insulino-resistenza.

In conclusione l'obesità è riconosciuta come fattore di rischio indipendente nello sviluppo di cardiopatia ischemica⁴³. L'obesità sia nei bambini che negli adulti è associata allo sviluppo di disfunzione cardiaca. Gli individui obesi hanno un rischio maggiore di sviluppare dilatazione ventricolare, funzione sistolica ridotta, disfunzione diastolica, ipertrofia ventricolare sinistra ed ipertensione sistemica^{28,40,44,45}.

Trattamento dei bambini obesi con ipertensione arteriosa

In generale, la PA deve essere misurata almeno una volta nel corso dell'infanzia, dell'età scolare e dell'adolescenza. Un particolare riguardo va riservato ai bambini che presentano sovrappeso (peso >90° percentile), PA >95° percentile, familiarità per ipertensione arteriosa, un parente di primo grado e due parenti di secondo grado (specie se l'ipertensione arteriosa è insorta prima dei 55 anni), basso peso alla nascita e specifiche patologie predisponenti (nefropatie, coartazione aortica, endocrinopatie)⁴⁶. Contrariamente agli adulti, dove la definizione e la severità dell'ipertensione sono definite da valori soglia basati sul rischio di complicanze, i bambini richiedono una diversa soglia di valore normale di pressione ad ogni stadio della crescita in base all'età, al sesso e all'altezza durante tutta l'infanzia e sono solo matematicamente definiti. Il più recente report del National High Blood Pressure Education Program Working Group ha fornito nuovi percentili basati sulla popolazione per i valori di pressione nei bambini delineati in base all'età, al sesso e all'altezza⁴⁷. In tale lavoro i valori che superano il 90° e il 95° percentile sono definiti rispettivamente "pressione normale-alta" e "ipertensione", quelli che invece superano il 99° percentile definiscono un'"ipertensione severa". Questo consente una più precisa classificazione dei valori di PA poiché permette di tenere conto della crescita corporea e dei suoi effetti sulla pressione⁴⁸. Così, l'identificazione di una soglia di pressione per l'ipertensione nei bambini richiede dapprima la determinazione del percentile dell'altezza, seguita dall'interpretazione di una densa tabella contenente valori pressori con specifici valori soglia per ogni combinazione di sesso, età e percentile d'altezza. Si considera iperteso il bambino a cui viene riscontrata una pressione arteriosa >95° percentile in tre misurazioni, non consecutive, eseguite correttamente e con strumenti adeguati. Tale bambino deve essere sottoposto in seguito ad un monitoraggio ambulatoriale della PA (ABPM); anche i valori registrati mediante ABPM vanno riferiti agli standard di normalità ABPM⁴⁶.

Con l'aumentare dell'età del bambino si riduce progressivamente l'incidenza dell'ipertensione arteriosa

secondaria mentre aumenta l'incidenza dell'ipertensione arteriosa essenziale collegata all'obesità. Questa, infatti, comincia ad evidenziarsi proprio nell'età scolare. Fino a qualche anno fa la causa principale dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica era costituita dalle malattie renali, oggi con la pandemia di obesità in età pediatrica a cui stiamo assistendo, la situazione a cui più spesso ci si trova di fronte nella pratica clinica è proprio il riscontro di elevati valori pressori in un bimbo obeso con familiarità per ipertensione arteriosa. Tuttavia, il bambino con ipertensione arteriosa deve essere sempre sottoposto ad un iter diagnostico approfondito per escludere cause secondarie. In tal senso, gli esami di primo livello da effettuare sono alcuni esami di laboratorio e strumentali come azotemia, creatininemia, emocromo, sodio, potassio, glicemia, profilo lipidico, cortisolemia, attività reninica plasmatica, aldosteronemia, funzione tiroidea, esame urine completo, ecografia addominale, eco-color Doppler delle arterie renali, ECG ed ecocardiografia.

Dopo aver indagato l'entità dell'ipertensione arteriosa, mediante misurazioni ripetute ed ABPM, ed escluso una causa secondaria, vanno praticati esami di laboratorio ed esami strumentali volti ad indagare il danno d'organo, per poter poi impostare un'eventuale terapia e un adeguato follow-up. Nel bambino obeso ed iperteso il punto di partenza deve essere rappresentato sempre da misure non farmacologiche, come la riduzione del sovrappeso, dell'introito di sodio e l'aumento dell'attività fisica e la lotta al fumo.

La perdita di peso è la pietra miliare del trattamento negli individui obesi ed ipertesi⁴⁹. La perdita di peso sia negli adulti che negli adolescenti migliora tutte le anomalie cardiovascolari associate all'obesità incluse ipertensione, dislipidemia, sodio-ritenzione, le anomalie strutturali delle resistenze vascolari e l'ipertrofia ventricolare sinistra con la disfunzione miocardica associata⁴⁹.

Il modo in cui si raggiunge la perdita di peso è rilevante. È stato dimostrato che una stretta aderenza alla dieta mediterranea è associata ad una netta riduzione dell'obesità e ad una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare e da cancro⁵⁰. La principale caratteristica di questa dieta è un grosso consumo di vegetali, frutta e pesce e un ridotto apporto di carne⁵⁰.

Sebbene la perdita di peso, in generale, determina una caduta della PA sistolica/diastolica e delle frequenze cardiaca, quando questa perdita è associata all'esercizio fisico si può raggiungere il più elevato decremento della pressione sistolica a riposo, della frequenza cardiaca e del picco di pressione diastolica sotto esercizio³³. Similmente un programma di perdita di peso che includa l'esercizio fisico associato alla restrizione calorica produce gli effetti più favorevoli sull'insulino-resistenza, dislipidemia e reattività vascolare³³. L'allenamento di resistenza migliora l'insulino-resistenza sia negli obesi che nei non obesi, aumentando la capacità ossidativa del muscolo e la densità capillare⁵¹. La mag-

gior parte degli autori ritiene che l'effetto additivo dell'esercizio sulla perdita di peso sia dovuto al miglioramento dell'insulino-resistenza, indipendentemente dalla perdita di peso. L'attività dinamica, se eseguita correttamente e per un sufficiente periodo di tempo, può essere di grande ausilio nel controllare l'ipertensione arteriosa⁵²⁻⁵⁵.

Inoltre, le raccomandazioni australiane sull'attività fisica suggeriscono che i bambini non debbano passare più di 2 h al giorno davanti alla televisione o ai videogiochi⁵⁵. L'unica controindicazione allo svolgimento di un'attività fisica riguarda l'attività fisica agonistica o di tipo isometrico nel soggetto con ipertensione severa non controllata o con danno d'organo.

Sebbene perdita di peso ed esercizio fisico siano fondamentali nella gestione dell'ipertensione nell'obeso, la maggior parte degli obesi non riescono o non sono intenzionati a perdere peso o sono incapaci di mantenere il peso raggiunto.

A nostro avviso è particolarmente importante un approccio che coinvolga tutta la famiglia nella prevenzione cardiovascolare. I genitori per primi devono privilegiare per loro stessi cibi sani e poveri di grasso come i vegetali, la frutta e il pesce, devono incoraggiare lo svolgimento di una regolare attività fisica e limitare il tempo speso dai loro figli dinanzi alla televisione e ai videogiochi⁵⁶.

In questi soggetti si può pertanto rendere necessaria la terapia farmacologica. Questa terapia si divide nel trattamento dell'obesità e/o dell'ipertensione. L'utilizzo dei farmaci per trattare l'obesità infantile è controverso. Molti dei farmaci dell'obesità testati sugli adulti hanno mostrato effetti collaterali, come la fenfluramina e la dexfenfluramina⁵⁷. Inoltre, pochi sono stati gli studi ben condotti sull'opportunità di utilizzare questi farmaci nel bambino obeso e sulla loro tollerabilità. L'orlistat, un inibitore della lipasi gastrointestinale, può essere un promettente farmaco per il trattamento dell'obesità infantile. In generale, i diuretici tiazidici e i betabloccanti riducono l'insulino-resistenza e la tolleranza glucidica, i calcioantagonisti e i diuretici risparmiatori di potassio non influenzano l'omeostasi glucidica, ed infine gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e gli α_1 -bloccanti possono migliorare il metabolismo glucidico e l'insulino-resistenza⁵⁸. Sembrerebbe che la clonidina od altri farmaci simili abbiano un effetto favorevole sugli obesi ipertesi⁵⁸. In aggiunta ai loro effetti collaterali sull'insulino-resistenza, i tiazidici riducono la secrezione pancreatica di insulina e incrementano le lipoproteine a bassa densità e il colesterolo totale⁵⁹. Tuttavia, malgrado i differenti profili farmacologici degli antipertensivi, non esistono chiare raccomandazioni per gli obesi ipertesi. Esistono dati in aumento che confermano che gli ACE-inibitori e i sartani danno specifici benefici agli individui affetti da diabete, aterosclerosi, disfunzione ventricolare sinistra e insufficienza renale^{60,61}. Infine, ci sono altre due classi di farmaci: le biguanidi (metformina) ed

i tiazolidinedioni (pioglitazone, rosiglitazone, troglitazone), che altresì possono agire sull'insulino-resistenza, l'ipertensione e la dislipidemia^{62,63}. Il troglitazone, invece, è stato associato ad una significativa tossicità epatica⁶³. È troppo presto per conoscere il ruolo che questi farmaci giocheranno nel trattamento dell'ipertensione associata ad obesità infantile. Quando scegliamo un farmaco antipertensivo è essenziale adattare il farmaco al paziente, alcuni farmaci come i diuretici e i betabloccanti, possono migliorare la tolleranza glucidica ma alterare i livelli plasmatici di lipidi. Invece gli ACE-inibitori, gli agenti modulatori dell'attività del SNS, come per esempio la clonidina, migliorano l'ipertensione e l'insulino-resistenza associata all'obesità, e sono altresì efficaci nel ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio e la mortalità cardiovascolare⁶⁴. Per tale motivo, nella nostra pratica clinica i farmaci che utilizziamo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel bambino obeso (sempre dopo il fallimento di almeno 6 mesi di dieta ipocalorica ed iposodica) sono gli ACE-inibitori ed i sartani. Questi ultimi potrebbero avere il vantaggio di un'ottima tollerabilità anche in età pediatrica. Nel caso in cui questi farmaci siano non tollerati, controindicati o inefficaci è possibile utilizzare betabloccanti, diuretici tiazidici e calcioantagonisti. Questi ultimi nella nostra esperienza danno meno frequentemente edemi declivi rispetto all'adulto, mentre gli antagonisti adrenergici periferici e centrali sono da utilizzare solo in casi estremamente selezionati, data la scarsa esperienza sul loro impiego in età pediatrica.

Prospettive future

La prevalenza e la severità dell'obesità sta crescendo nei bambini e negli adolescenti. Basandoci sull'incremento dell'incidenza dell'obesità infantile ci troviamo di fronte ad un'epidemia di diabete di tipo 2 e di ipertensione nei bambini. Nel passato la maggior parte dei pediatri riteneva che l'ipertensione nel bambino fosse una rara condizione associata a malattie renali. In realtà l'ipertensione secondaria nel bambino è diventata meno comune rispetto alla forma essenziale.

Nella pediatria di base il tipico bambino iperteso è un adolescente per il resto sano ma affetto da un'obesità e da una combinazione di rischi cardiovascolari associati all'obesità stessa. Numerosi studi dimostrano come già in età pediatrica l'obesità di per sé sia in grado di determinare precoci alterazioni cardiovascolari. L'obesità nell'infanzia è una condizione medica cronica e richiede lunghi trattamenti che coinvolgono anche la famiglia.

Riassunto

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'obesità costituisce oggi uno dei problemi di salute pubblica più rilevante e

il più comune problema nutrizionale in età pediatrica. I maggiori imputati dell'aumento della prevalenza di tale patologia sono i nuovi standard di vita, come il maggiore consumo di alimenti ad alto indice calorico (stile *fast food*), e l'eccessiva sedentarietà. Scopo di questa rassegna è di esaminare i meccanismi principali che legano l'obesità ad anomalie della funzione cardiovascolare.

Parole chiave: Età pediatrica; Ipertensione arteriosa; Obesità.

Bibliografia

- Ogden CL, Troiano RP, Briefel RR, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL. Prevalence of overweight among preschool children in the United States, 1971 through 1994. *Pediatrics* 1997; 99: E1.
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Indagine sullo stato di salute e ricorso ai servizi sanitari 1999-2000. Roma: ISTAT, 2001.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
- Chiolero A, Bovet P, Paradis G, Paccaud F. Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic? *Pediatrics* 2007; 119: 544-53.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103 (6 Pt 1): 1175-82.
- Rocchini AP, Moorehead C, Wentz E, Deremer S. Obesity-induced hypertension in the dog. *Hypertension* 1987; 9 (6 Pt 2): III64-III68.
- Hypertension Prevention Trial Research Group. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990; 150: 153-62.
- Dahl LK, Silver L, Christie RW. The role of salt in the fall of blood pressure accompanying reduction in obesity. *N Engl J Med* 1958; 258: 1186-92.
- Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580-5.
- Dornfeld LP, Maxwell MH, Waks AU, Schroth P, Tuck ML. Obesity and hypertension: long-term effects of weight reduction on blood pressure. *Int J Obes* 1985; 9: 381-9.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
- Troisi RJ, Weiss ST, Segal MR, Cassano PA, Vokonas PS, Landsberg L. The relationship of body fat distribution to blood pressure in normotensive men: the normative aging study. *Int J Obes* 1990; 14: 515-25.
- Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989; 14: 367-74.
- Kolterman OG, Insel J, Saekow M, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J Clin Invest* 1980; 65: 1272-84.
- Sechi LA. Mechanisms of insulin resistance in rat models of hypertension and their relationships with salt sensitivity. *J Hypertens* 1999; 17: 1229-37.
- Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 58-64.
- Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
- Voors AW, Radhakrishnamurthy B, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Plasma glucose level related to blood pressure in 272 children, ages 7-15 years, sampled from a total biracial population. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 347-56.
- Julius S, Majahalme S, Nesbitt S, et al. A "gender blind" relationship of lean body mass and blood pressure in the Tecumseh study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 258-63.
- Sharma V, McNeill JH. The etiology of hypertension in the metabolic syndrome part four: the systemic perspective - the role of the neuroendocrine and immune systems, and the challenge of integration. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 349-81.
- Rocchini AP, Katch V, Schork A, Kelch RP. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987; 10: 267-73.
- Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002; 45: 623-34.
- Aggoun Y, Tounian P, Dabbas-Tyan M, et al. Arterial rigidity and endothelial dysfunction in obese children. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95: 631-5.
- Funahashi T, Matsuzawa Y. Metabolic syndrome: clinical concept and molecular basis. *Ann Med* 2007; 39: 482-94.
- Reaven GM, Ho H, Hoffman BB. Attenuation of fructose-induced hypertension in rats by exercise training. *Hypertension* 1988; 12: 129-32.
- Reaven GM, Ho H, Hoffmann BB. Somatostatin inhibition of fructose-induced hypertension. *Hypertension* 1989; 14: 117-20.
- McCarty MF. PKC-mediated modulation of L-type calcium channels may contribute to fat-induced insulin resistance. *Med Hypotheses* 2006; 66: 824-31.
- Mondon CE, Reaven GM. Evidence of abnormalities of insulin metabolism in rats with spontaneous hypertension. *Metabolism* 1988; 37: 303-5.
- Weidmann P. Pressor factors and cardiovascular pressor responsiveness in essential hypertension. *Int J Obes* 1981; 5 (Suppl 1): 51-67.
- Reaven GM, Chang H, Hoffman BB, Azhar S. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes isolated from spontaneously hypertensive rats. *Diabetes* 1989; 38: 1155-60.
- Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987; 1: 821-4.
- Kortelainen ML. Adiposity, cardiac size and precursors of coronary atherosclerosis in 5 to 15-year-old children: a retrospective study of 210 violent deaths. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 691-7.
- MacMahon SW, Wilcken DE, Macdonald GJ. The effect of weight reduction on left ventricular mass. A randomized controlled trial in young, overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1986; 314: 334-9.
- Alpert MA, Singh A, Terry BE, Kelly DL, Villarreal D, Mukerji V. Effect of exercise on left ventricular systolic function and reserve in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1478-82.
- de Divitiis O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M. Obesity and cardiac function. *Circulation* 1981; 64: 477-82.
- Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995; 91: 2400-6.

37. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation* 1995; 92: 3249-54.
38. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 1907-11.
39. Schmieder RE, Messerli FH. Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? *Circulation* 1993; 87: 1482-8.
40. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2689-95.
41. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiopathy in obesity. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1725-8.
42. Nakajima T, Fujioka S, Tokunaga K, Matsuzawa Y, Tarui S. Correlation of intraabdominal fat accumulation and left ventricular performance in obesity. *Am J Cardiol* 1989; 64: 369-73.
43. Becque MD, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C. Coronary risk incidence of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics* 1988; 81: 605-12.
44. McMahan CA, Gidding SS, Viikari JS, et al. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1124-9.
45. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension* 2007; 49: 34-9.
46. Ardissino G, Edefonti A, Bianchetti MG, et al. Criteri diagnostici e terapeutici dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica. *G Ital Nefrol* 2006; 23: 149-62.
47. 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 (2 Suppl): 555-76.
48. Stabouli S, Kotsis V, Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage in pediatrics. *J Hypertens* 2007; 25: 1979-86.
49. Daniels SR. Obesity in the pediatric patient: cardiovascular complications. *Prog Pediatr Cardiol* 2001; 12: 161-7.
50. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
51. Hagberg JM, Goldring D, Ehsani AA, et al. Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamic features of hypertensive adolescents. *Am J Cardiol* 1983; 52: 763-8.
52. Hagberg JM, Goldring D, Health GW, Ehsani AA, Hernandez A, Holloszy JO. Effect of exercise training on plasma catecholamines and haemodynamics of adolescent hypertensives during rest, submaximal exercise and orthostatic stress. *Clin Physiol* 1984; 4: 117-24.
53. Hansen HS, Froberg K, Hyldebrandt N, Nielsen JR. A controlled study of eight months of physical training and reduction of blood pressure in children: the Odense school-child study. *BMJ* 1991; 303: 682-5.
54. Alpert BS. Exercise as a therapy to control hypertension in children. *Int J Sports Med* 2000; 21 (Suppl 2): S94-S97.
55. Salmon J, Shilton T. Endorsement of physical activity recommendations for children and youth in Australia. *J Sci Med Sport* 2004; 7: 405-6.
56. Di Salvo G, Perrone L, Calabrò R. Traditional diet: hope for our children [author reply]. *Eur Heart J* 2007; 28: 638-9.
57. Ryan DH, Bray GA, Helmcke F, et al. Serial echocardiographic and clinical evaluation of valvular regurgitation before, during, and after treatment with fenfluramine or dexfenfluramine and mazindol or phentermine. *Obes Res* 1999; 7: 313-22.
58. Ferdinand KC. Update in pharmacologic treatment of hypertension. *Cardiol Clin* 2001; 19: 279-94.
59. 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.
60. Wells T, Rippley R, Hogg R, et al. The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1064-74.
61. Shahinfar S, Cano F, Soffer BA, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005; 18 (2 Pt 1): 183-90.
62. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 89-94.
63. Basu A, Jensen MD, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner MJ, Rizza RA. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 510-4.
64. Flynn JT, Daniels SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr* 2006; 149: 746-54.