

Nadciśnienie pierwotne u dzieci i młodzieży jest chorobą immuno-metaboliczną

Mieczysław Litwin

Klinika Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut – „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”
Warszawa

Hipoteza badawcza:

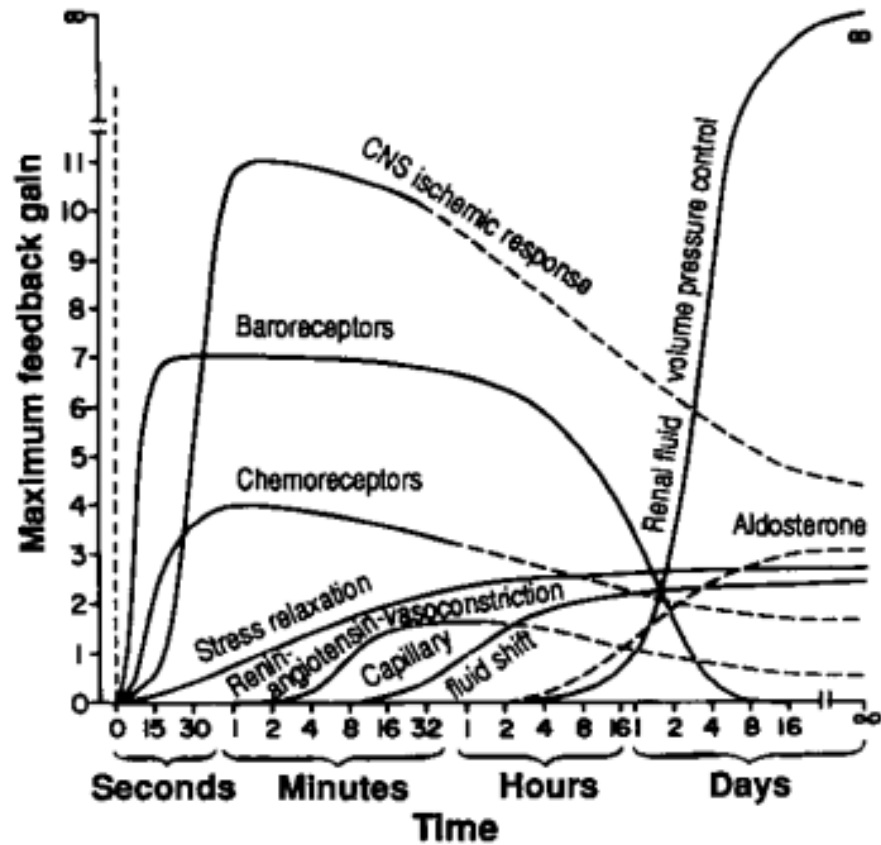
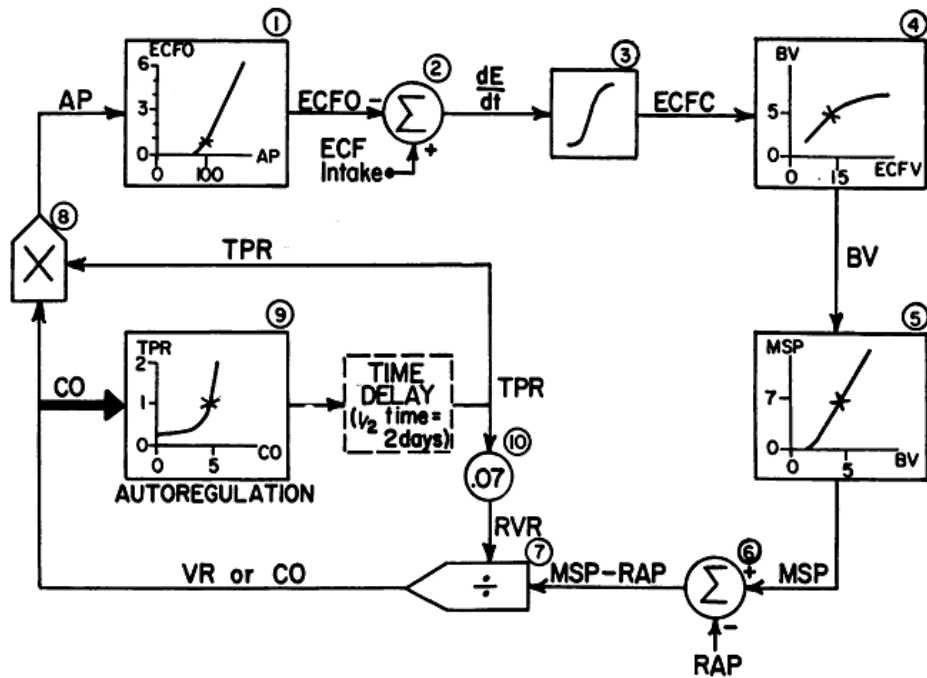
Nadciśnienie tętnicze pierwotne u dzieci i młodzieży jest chorobą immuno-metaboliczną przebiegającą ze zwiększonym napędem współczulnym i powikłaną podwyższeniem ciśnienia tętniczego

Dowód na:

- zaburzenia metaboliczne
- zaburzenia immunologiczne
- zaburzenia aktywacji układu współczulnego
- ich wzajemny związek
- związek w/w zaburzeń z uszkodzeniem narządowym
- normalizacja zaburzeń immuno-metabolicznych i aktywacji współczulnej a regresja uszkodzenia narządowego

Schemat prezentacji

- Modele regulacji ciśnienia tętniczego a patogeneza nadciśnienia tętniczego
 - model regulacji ciśnienia tętniczego wg Guytona
 - teorie aktywacji immunologicznej i współczulnej w patogenezie nadciśnienia tętniczego
- Jak wygląda nastolatek z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (ntp) – fenotyp pośredni ntp
 - fenotyp antropometryczny
 - metaboliczny
 - neurologiczny (układ współczulny)
 - immunologiczny
- Uszkodzenie narządowe w ntp u dzieci i młodzieży
- Determinanty nadciśnieniowego uszkodzenia narządowego i jego regresji u dzieci z ntp



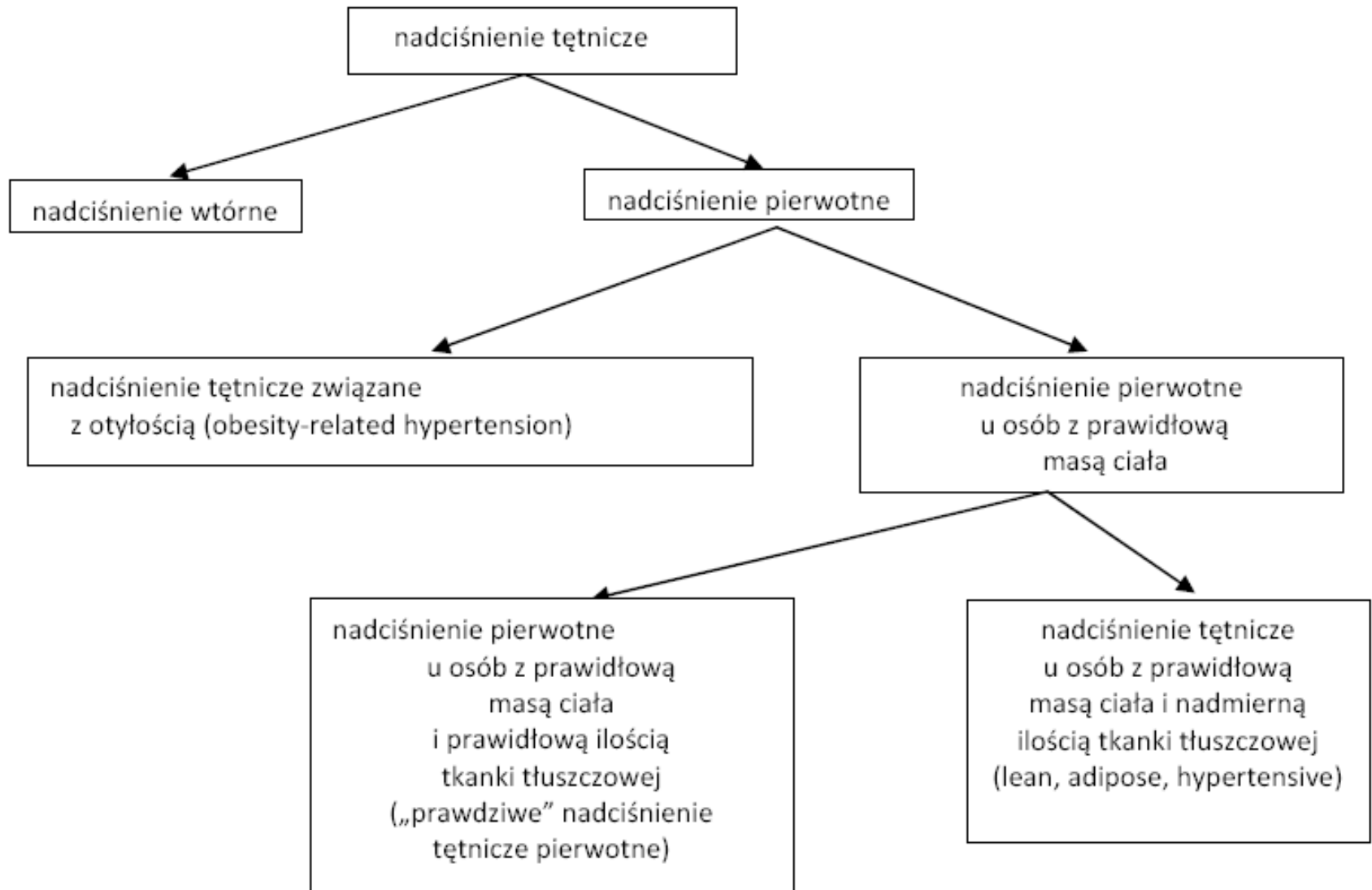
Guyton AC 1969

Guyton AC 1991

Mechanistyczne modele regulacji ciśnienia tętniczego opisują fizjologię i mechanizmy adaptacji do zmian zależnych od objętości (sód) i oporu naczyniowego.

Jednak modele te nie opisują pierwotnych zaburzeń prowadzących do nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

Diagnostyka różnicowa nadciśnienia u dzieci to odróżnienie nadciśnienia wtórnego od pierwotnego



Jak wygląda nastolatek z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

- Dzieci z ntp są wyższe, cięższe i mają większe BMI niż ich normotensyjni rówieśnicy.

Flynn J, Alderman MH Pediatr Nephrol 2005;

Litwin M et al. Pediatr Nephrol 2004

- Adolescenci z ntp mają większy stosunek masy tłuszczowej do masy mięśniowej niż normotensyjni rówieśnicy.

Pludowski P et al. Hypertension 2008

- Ntp u dzieci jest związane z bardziej zaawansowanym (przyspieszonym) dojrzewaniem biologicznym (wyrażonym jako różnica między wiekiem kostnym (BA) i wiekiem chronologicznym (CA) niż ich normotensyjni, dopasowani pod względem BMI rówieśnicy .

Pludowski P et al. Hypertension 2009

- Zespół metaboliczny występuje 10 razy częściej u dzieci z ntp (20%) niż w ogólnej populacji pediatrycznej (2%).

Litwin M et al. Am J Hypertens 2007

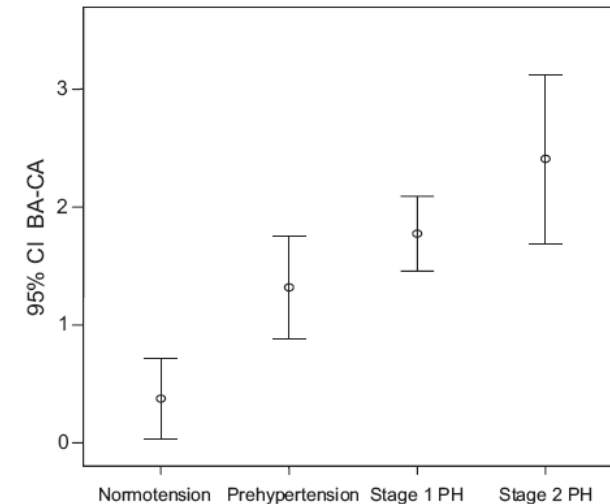
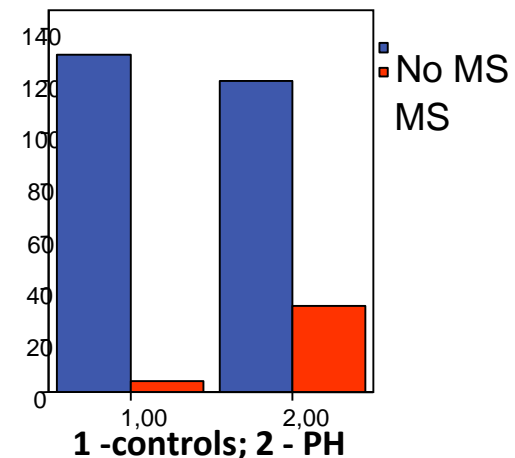


Figure 2. Biological maturity expressed as a difference between BA and CA in relation to blood pressure status. Significant differences between normotensive cases and prehypertensive ($P=0.006$) and hypertensive patients ($P=0.0001$), as well as between stage-2 hypertensives and prehypertensives ($P=0.009$).

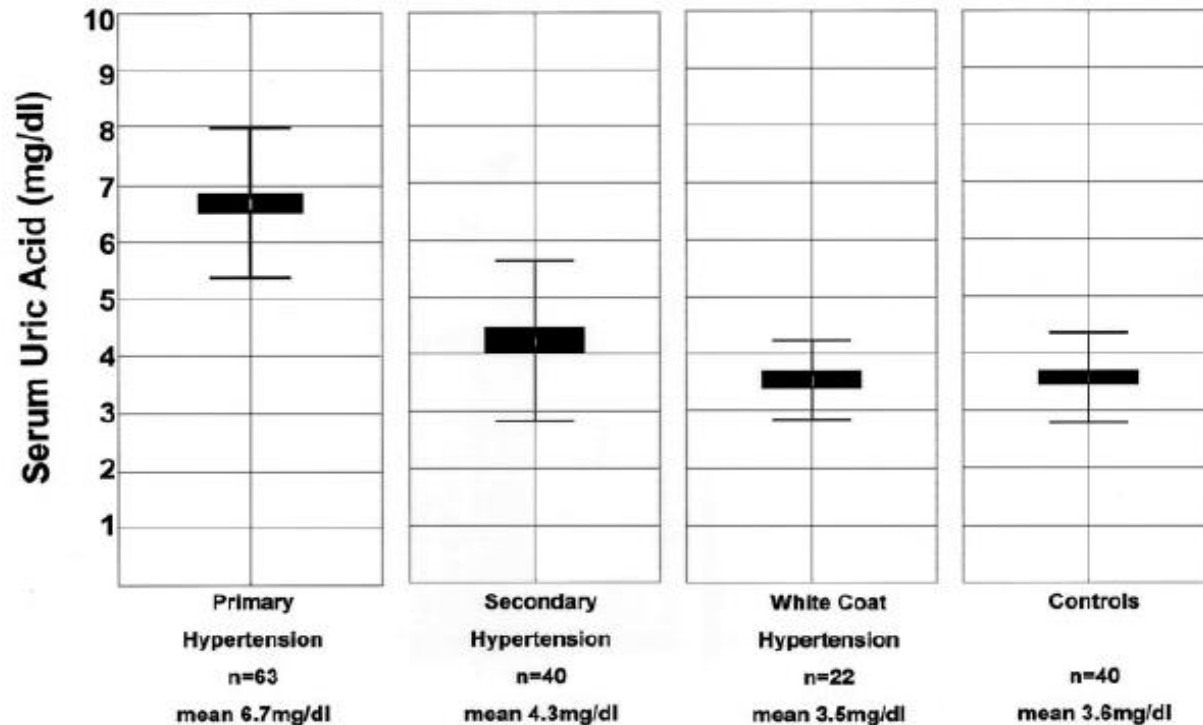


Hyperuricemia in Childhood Primary Hypertension

Daniel I. Feig, Richard J. Johnson

Hypertension. 2003;42:247-252.

80% dzieci z ntp ma stężenia kwasu moczowego > 5.5 mg/dl

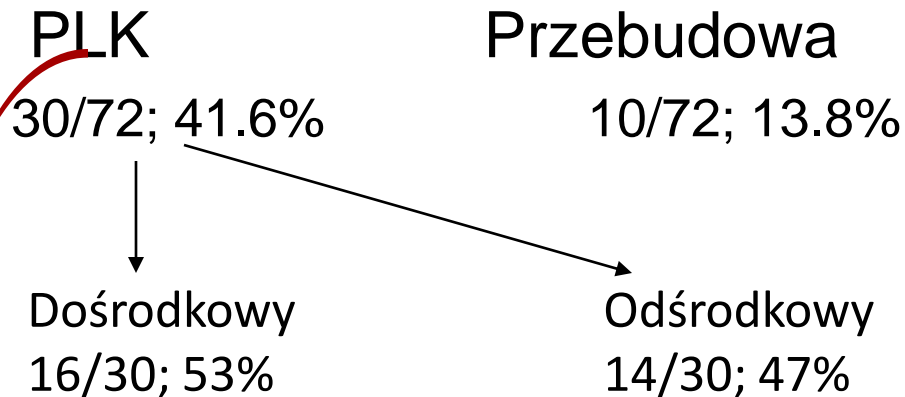


Allopurinol stosowany gdy stęż. k. moczowego >7.5 mg/dl powodował obniżenie zarówno k. moczowego jak ciśnienia tętniczego

Soletzky B & Feig DI Hypertension 2012

Powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego pierwotnego u dzieci i młodzieży – serce.

Polska: ntp
(n = 72)



Istotny (ciężki PLK)
10/72 (13.8%)

Litwin i wsp. Pediatr Nephrol 2006

USA: ntp

PLK - 40% (ECHO)
dośrodkowy – 71%
odśrodkowy – 29%
przebudowa dośrodkowa – 25%

Daniels i wsp. Circulation 2002

Powiększenia narządowe u dzieci z ntp

- Przerost i masa lewej komory:

Ntp: masa lewej komory większa o śr. 6,9 g/m wzrostu^{2,7}

Nadciśnienie białego fartucha: masa lewej komory większa o śr. 2,7g/m wzrostu^{2,7}

Przerost lewej komory w ntp – ok. 40%

Ciężki przerost lewej komory w ntp – 13%

- IMT u dzieci z ntp: IMT o 0,03 mm większe u dzieci z ntp niż u dzieci normotensyjnych
- Upośledzona elastyczność tt. szyjnej wspólnej u dzieci z ntp w porównaniu z dziećmi normotensyjnymi

Korelaty uszkodzenia narządowego u dzieci z ntp

Ciśnienie tętnicze jest stosunkowo słabym determinantem masy lewej komory u dzieci z ntp

Brady et al. J Pediatr 2008

Masa lewej komory koreluje ze stęż. kw. moczowego i masą urodzeniową, a głównym predyktorem jest BMI

Litwin et al. Pediatr Nephrol 2008, 2010

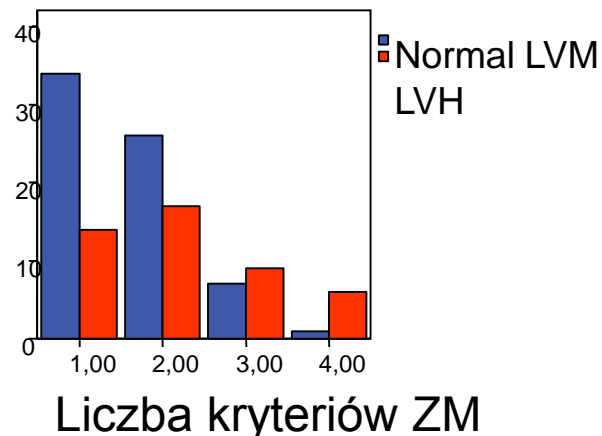
IMT koreluje ze stęż. adiponektyny, hsCRP SBP i ciśnieniem tętna

Litwin M et al. Am J Hypertens 2007, Pediatr Nephrol 2010

Im większa liczba kryteriów zespołu metabolicznego, tym większa częstość przerostu lewej komory.

Ciężki przerost lewej komory obserwowano tylko u dzieci z zespołem metabolicznym.

Litwin M et al.. Am J Hypertens 2007



Stres oksydacyjny u dzieci z ntp

- Podwyższone stęż. ADMA i SDMA u dzieci z ntp

Goonasekara DAC et al. J Hypertens 1997; 15: 901 - 909

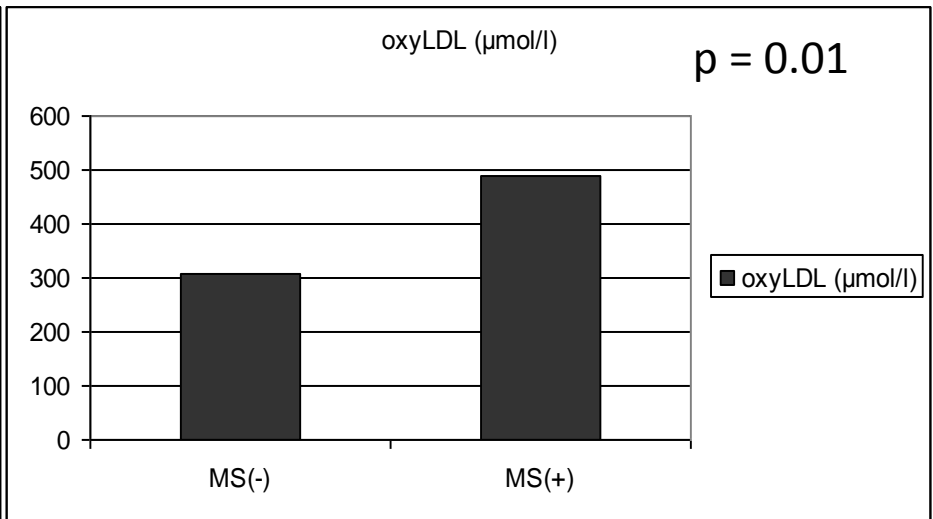
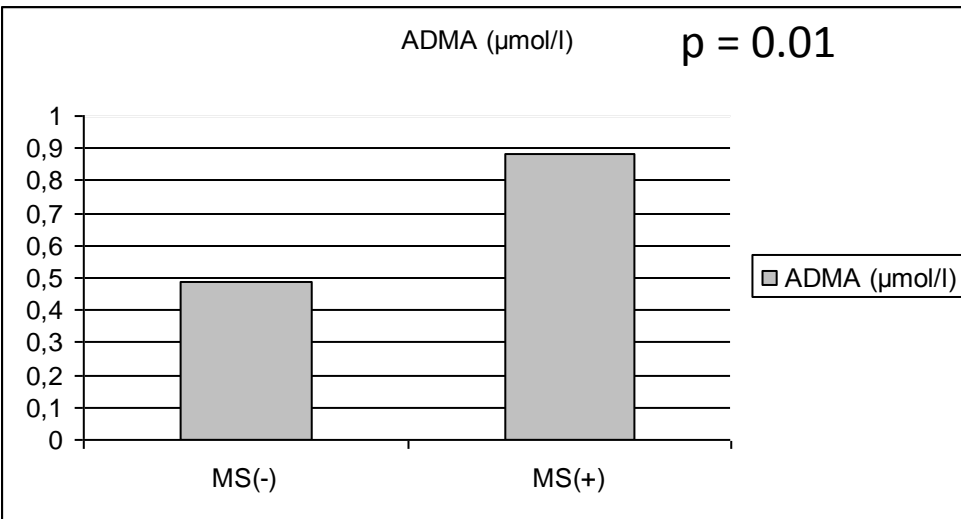
- Deplecja wewnątrzerytrocytarnego glutationu
- Niezależny od BMI wzrost stosunku oksydowanych lipidów/NO w osoczu dzieci z ntp

Turi S et al. J Hypertens 2003; 21: 145 - 52

STRES OKSYDACYJNY, ZESPÓŁ METABOLICZNY (MS) I PRZEROST LEWEJ KOMORY (MS) U DZIECI Z NTP

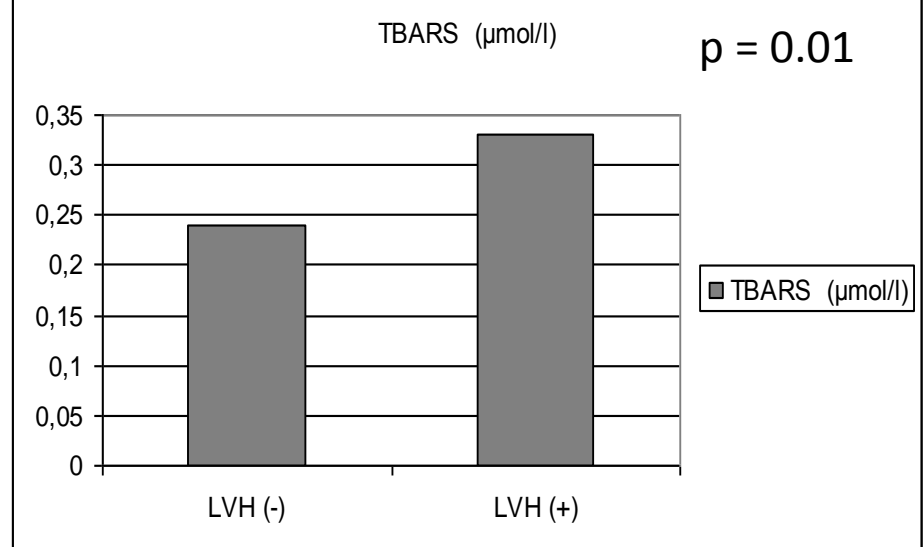
MS = GENERACJA ADMA

MS = STRES OKSYDACYJNY



Dzieci z ntp i ZM mają większe stężenia ADMA i oksydowanego chol. LDL.

Dzieci z ntp i z przerostem lewej komory (LVH) miały większy stres oksydacyjny niż dzieci z ntp i bez przerostu lewej komory.



Śladowska-Kozłowska J et al. *Pediatr Nephrol* 2013

Overweight and Hypertension

A 2-Way Street?

Hypertension. 2000;35:807-813

Stevo Julius, Mariaconsuelo Valentini, Paolo Palatini

Przyrost masy ciała i wzrost ciśnienia tętniczego mogą być tylko fenotypem pośrednim uwarunkowanym wzmożoną aktywnością współczulną

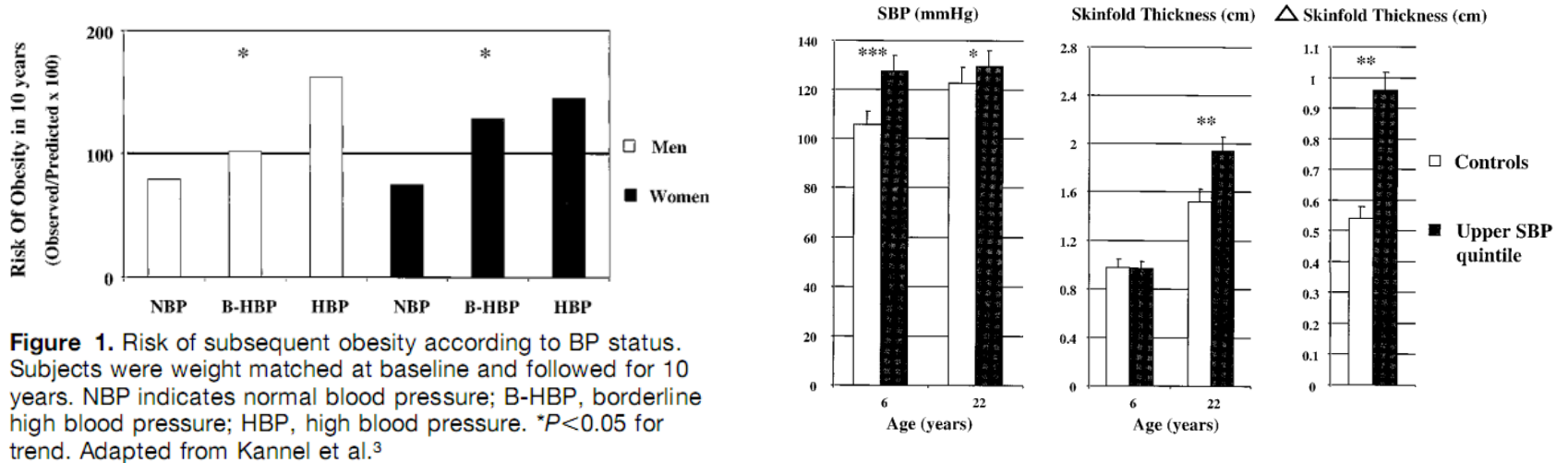
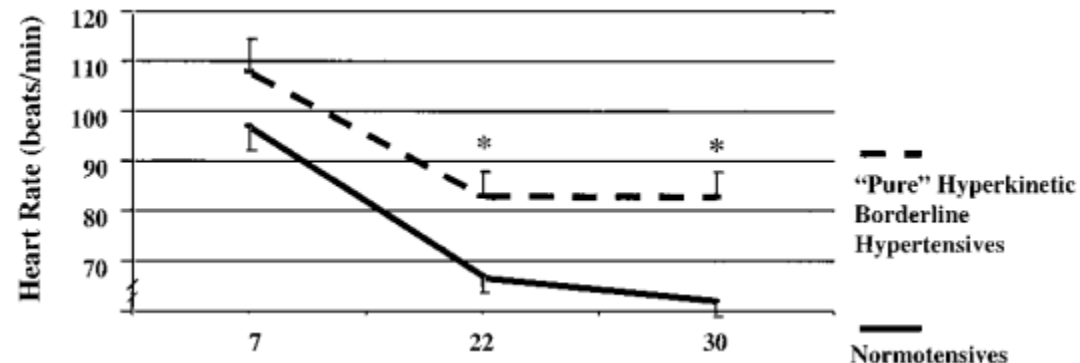


Figure 1. Risk of subsequent obesity according to BP status. Subjects were weight matched at baseline and followed for 10 years. NBP indicates normal blood pressure; B-HBP, borderline high blood pressure; HBP, high blood pressure. * $P < 0.05$ for trend. Adapted from Kannel et al.³



Wzrost ciśnienia tętniczego i szybszy rytm serca poprzedzają rozwój otyłości i zab. metabolicznych

Aktywacja ośrodkowego układu nerwowego/współczulnego u nastolatków z ntp – rytmy ciśnienia tętniczego i serca

Adolescenci z ntp mają zaburzone rytmy ciśnienia tętniczego i serca – istotnie większa częstość rytmów 12-to godzinnych

- wydłużenie akrofaz (czas od północy do najwyższej wartości ciśnienia w danym rytmie – wskaźnik utrzymywania się pobudzenia współczulnego)

Litwin M et al. *Pediatr Res* 2010

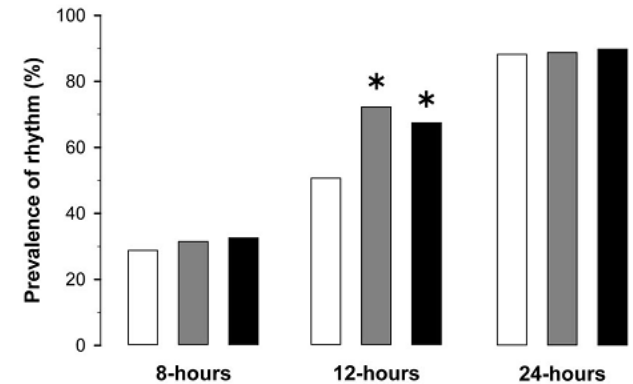


Figure 1. Prevalence of circadian and ultradian (12 and 8 h) MAP rhythms in children with PH (■), children with WCH (▒), or healthy children (□). The prevalence of 12-h rhythm was significantly ($p < 0.0001$) higher in primary hypertensive and WCH children compared with controls (*).

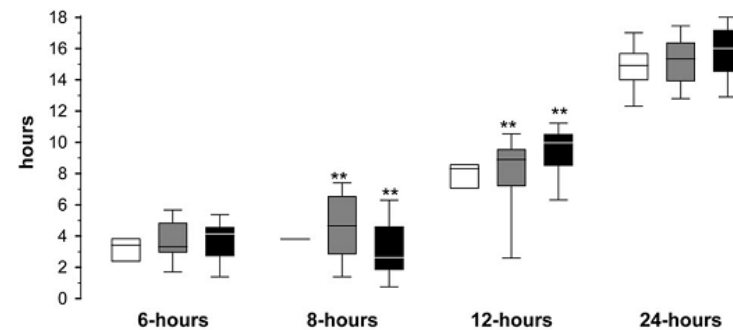


Figure 3. Acrophases of the 24-, 12-, 8- and 6-h MAP rhythms in obese ($n = 54$, ▒) and lean ($n = 75$, ■) children with PH, compared with normotensive obese children ($n = 15$, □). Box plots indicate 25th, 50th (median) and 75th percentiles, whisker 10th and 90th percentiles of healthy children. ** indicates significant ($p < 0.05$) differences between obese and lean children with PH.

Aktywacja układu immunologicznego w nadciśnieniu tętniczym - wiele danych eksperymentalnych i klinicznych

- Podwyższone stężenia hsCRP, IL-6, chemokin (MCP-1)
- Nacieki z limfocytów T i makrofagów nerkach i tętniczkach doprowadzających u osób z ntp
- Zwierzęce modele nadciśnienia i normotensji u myszy RAG^{-/-} ; przywrócenie wrażliwości na AngII po przetoczeniu limfocytów T
- Zmniejszenie liczby limfocytów Treg po wlewie AngII; przetoczenie limfocytów Treg obniża ciśnienie tętnicze i uszkodzenie narządowe
- etc...

Aktywacja immunologiczna u dzieci z ntp – związek z zaburzeniami metabolicznymi i otyłością trzewną

Podwyższone stężenia MIP-1 β i RANTES u dzieci z ntp w porównaniu z dziećmi normotensyjnymi

Większe stężenie hsCRP u dzieci z ntp i ZM niż u dzieci z ntp i bez ZM

Im więcej zab. metabolicznych tym większa aktywność immunologiczna.

Większa aktywność immunologiczna (mniej adiponektyny), tym większa IMT tt. szyjnych wspólnych.

Litwin M et al. Pediatr Nephrol 2010; 25: 1711-8

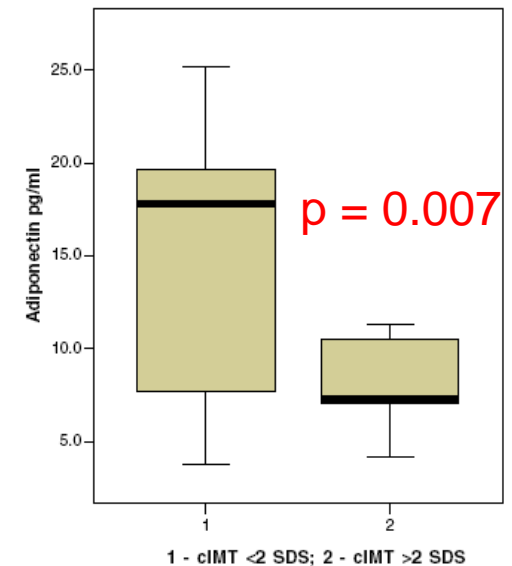
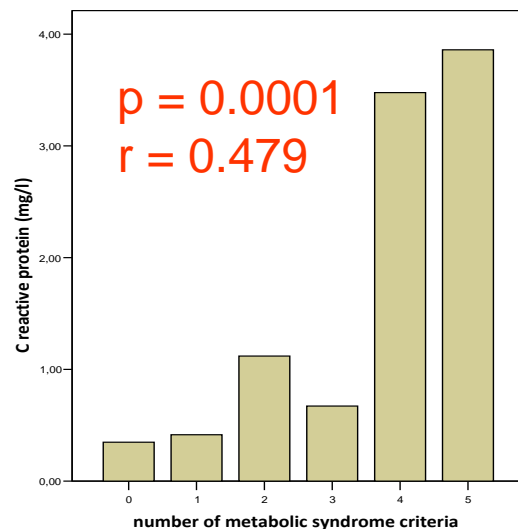
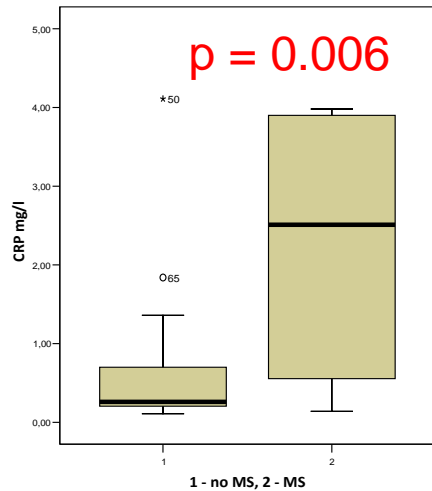
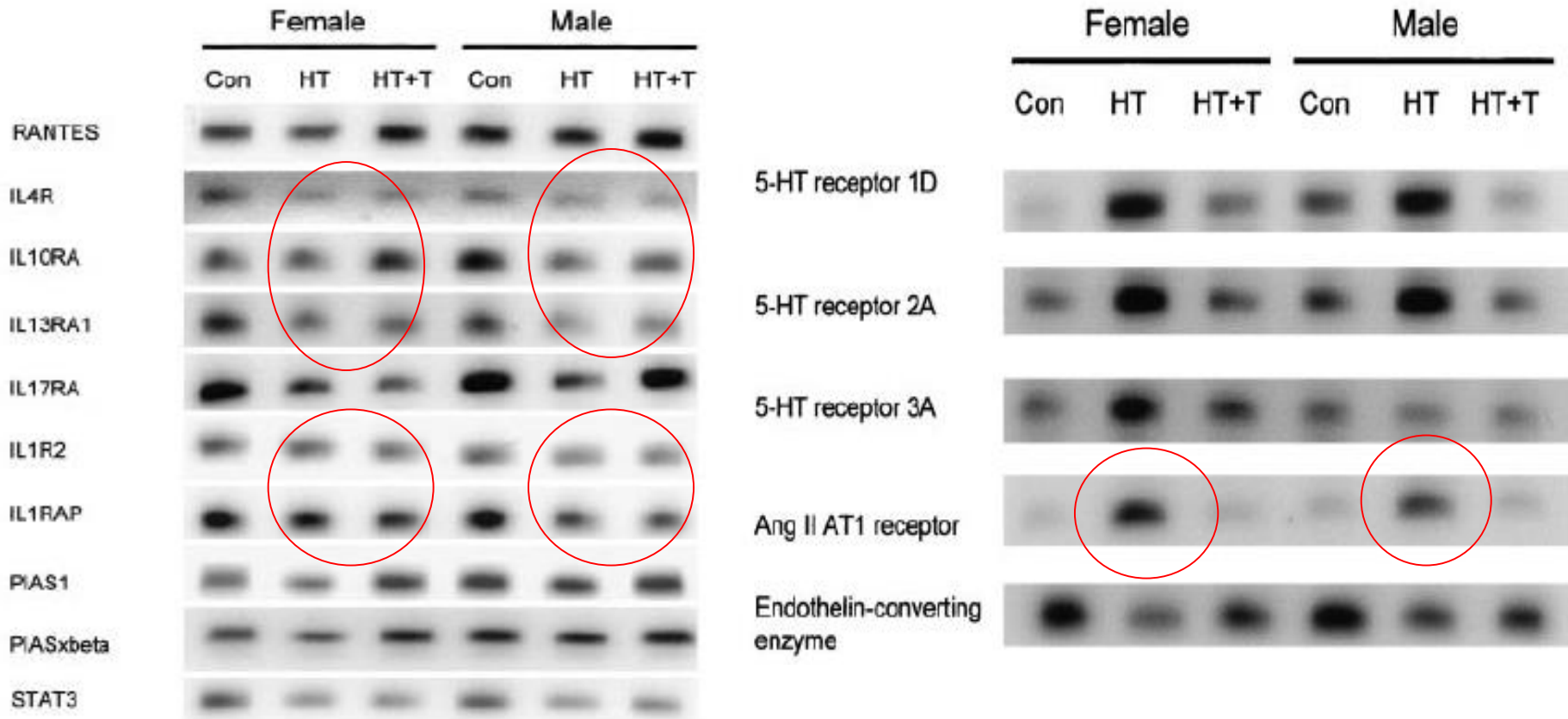


Fig. 1 Comparison of serum adiponectin concentrations in relation to carotid intima-media thickness (*cIMT*) below (group 1) and above (group 2) two standard deviation scores (*SDS*) from the median of the normal values ($p=0.006$)

EKSPRESJA GENÓW W LEUKOCYTACH KRWI OBWODOWEJ DOROSŁYCH Z NTP

Chon H et al. Hypertension 2004; 43: 947 - 951

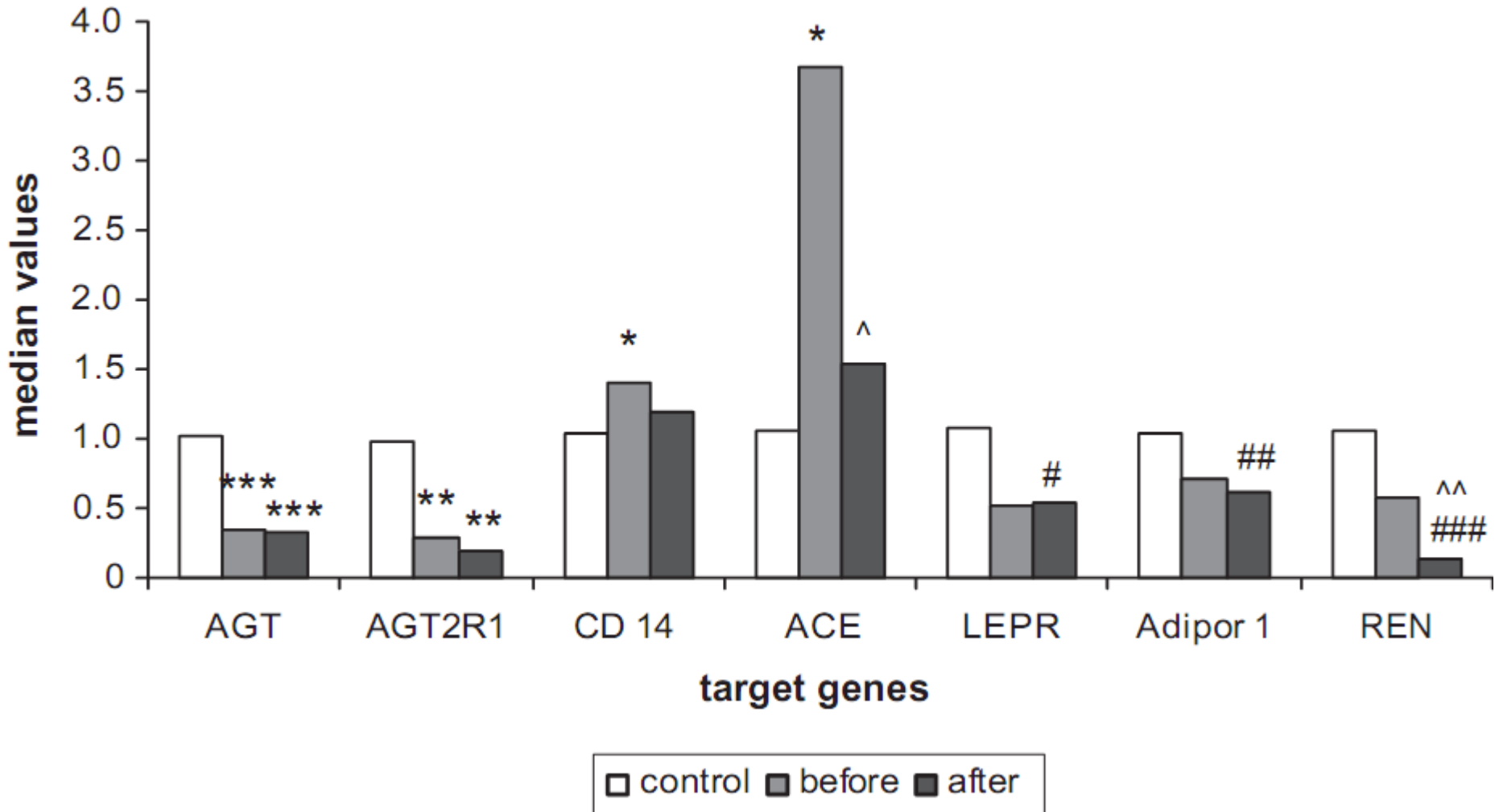


Zmniejszona ekspresja receptorów cytokin przeciwzapalnych: IL-4, IL-10A, IL-13^α1, IL-1 IL-1AP

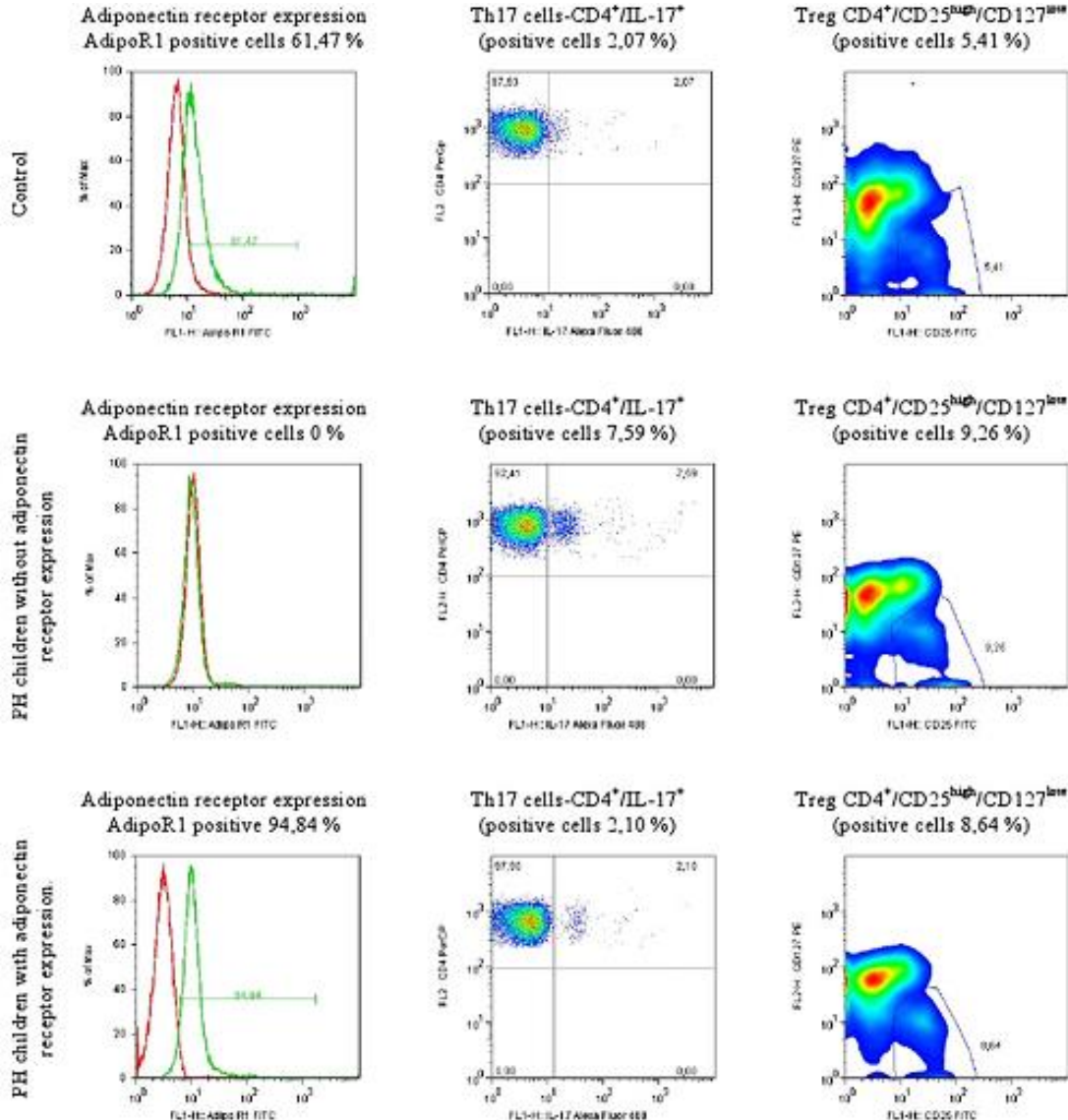
Zwiększona ekspresja genów receptora typu 1 Ang II u nieleczonych dorosłych z ntp

Ekspresja genów w leukocytach krwi obwodowej 23 dzieci (15 ±2,1 lat) przed i po 6 m-cach leczenia nefarmakologicznego – porównanie do normotensyjnej grupy kontrolnej (n = 23). Normalizacja do konstytutywnego poziomu ekspresji genu w leukocytach.

Litwin M & Michalkiewicz J Hypertension 2013



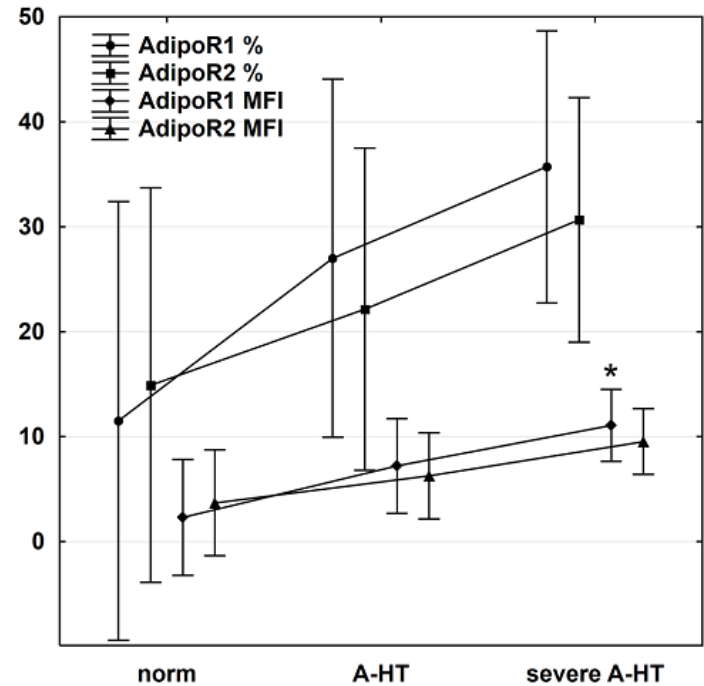
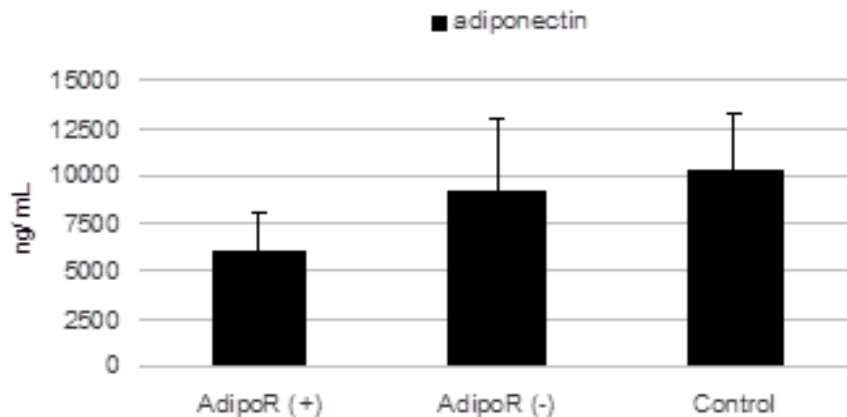
Adipocytokiny, układ immunologiczny i ntp u dzieci – zaburzenie rozkładu subpopulacji limfocytów i ich receptorów



Liczba limfocytów Treg u dzieci z ntp jest większa (1.9 x) niż u dzieci normotensyjnych.

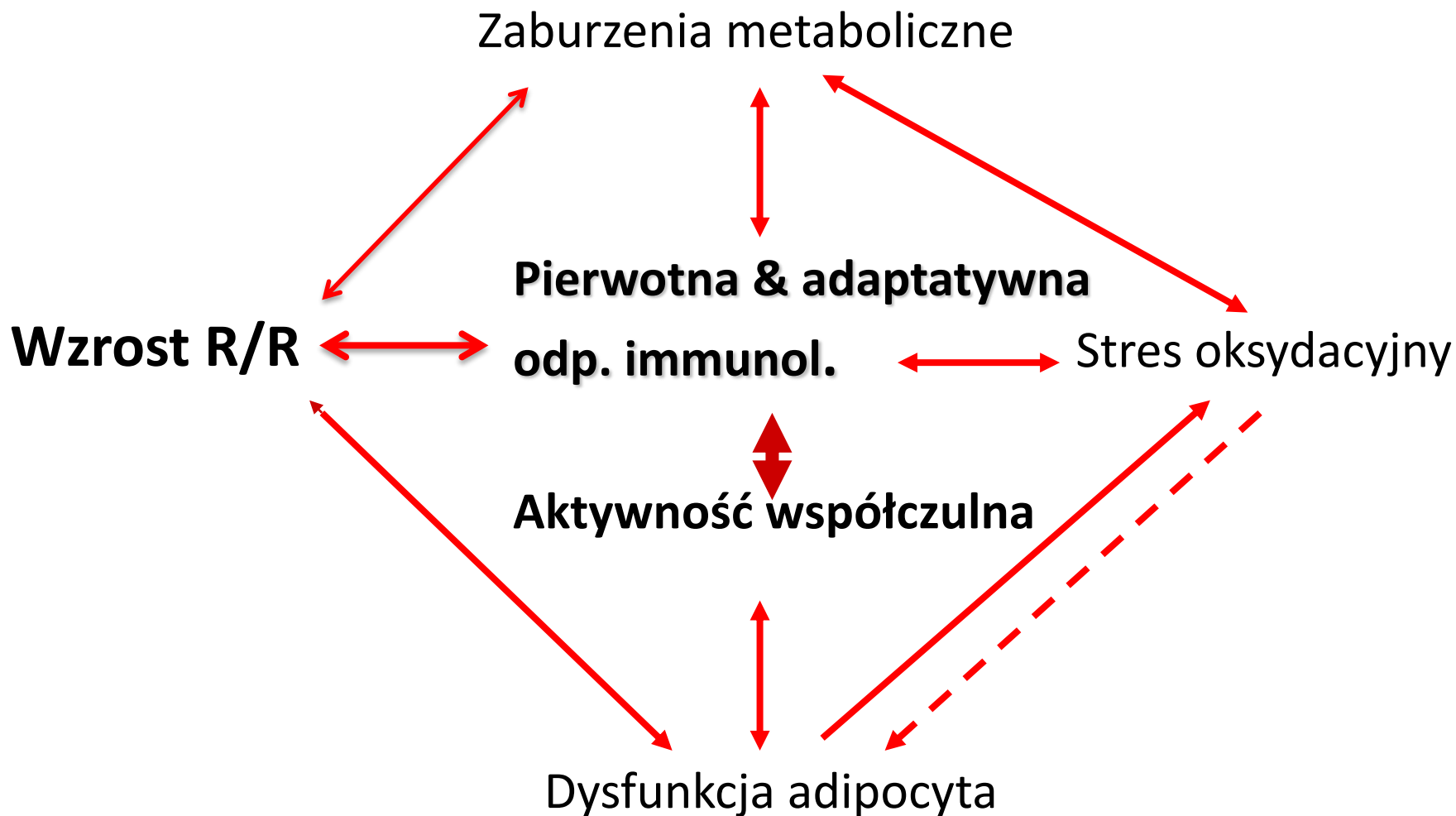
Dzieci z ntp mają większą liczbę komórek Th17 i limfocytów produkujących IFN i TNF.

Adiponektyna, receptory adiponektyny, układ immunologiczny, a stopień nadciśnienia i uszkodzenie narządowe



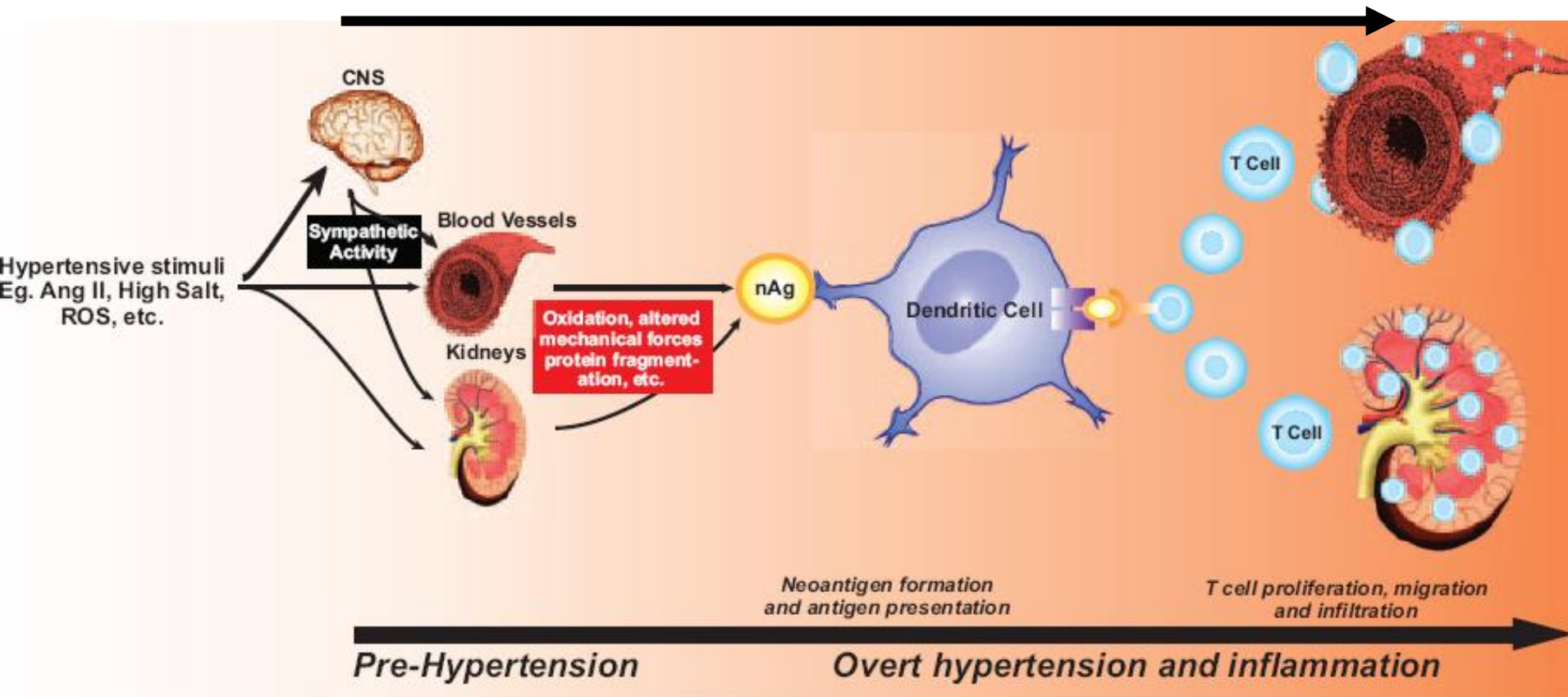
Dzieci z ntp różnią się między sobą ekspresją receptorów dla adiponektyny (AdipoR). Te, które mają podobną ekspresję AdipoR do dzieci normotensyjnych, mają prawidłowe stężenie adiponektyny (niezależnie od BMI), na ogół nieznacznie podwyższone ciśnienie tętnicze i mniejszy zakres uszkodzenia t. szyjnych wspólnych (IMT: 0,42 vs 0,45 mm) (wszystkie różnice: $p < 0,05$).

Nadciśnienie pierwotne u dzieci i młodzieży jako choroba immuno-metaboliczna z aktywacją współczulną



Nadciśnienie tętnicze pierwotne jako choroba immuno-metaboliczna powikłana wzrostem ciśnienia tętniczego

dzieciństwo – dojrzewanie – wiek dorosły



Czy u dzieci/młodzieży z ntp możliwa jest regresja uszkodzenia narządowego, normalizacja zaburzeń metabolicznych, immunologicznych i aktywacji współczulnej ?

Od czego zależy regresja uszkodzenia narządowego ?

- Dla przypomnienia:

Przerost lewej komory – 40%

Ciężki przerost lewej komory – 13%

Arteriopatia nadciśnieniowa – 42%

Zespół metaboliczny – 20%

Jak leczyć ntp u dzieci i nastolatków ?

- Leczenie nefarmakologiczne – dieta, wysiłek fizyczny (sport)
- 8 grup leków hipotensyjnych do wyboru
 - diuretyki
 - tiazyny i tiazydopodobne
 - pętlowe
 - betaadrenolityki
 - „stare beta-blokery”
 - „nowe beta blokery”
 - alfaadrenolityki
 - Ca-blokery
 - IKA
 - BRA
 - antagoniści reniny
 - antagoniści aldosteronu
 - klonidyna i pochodne

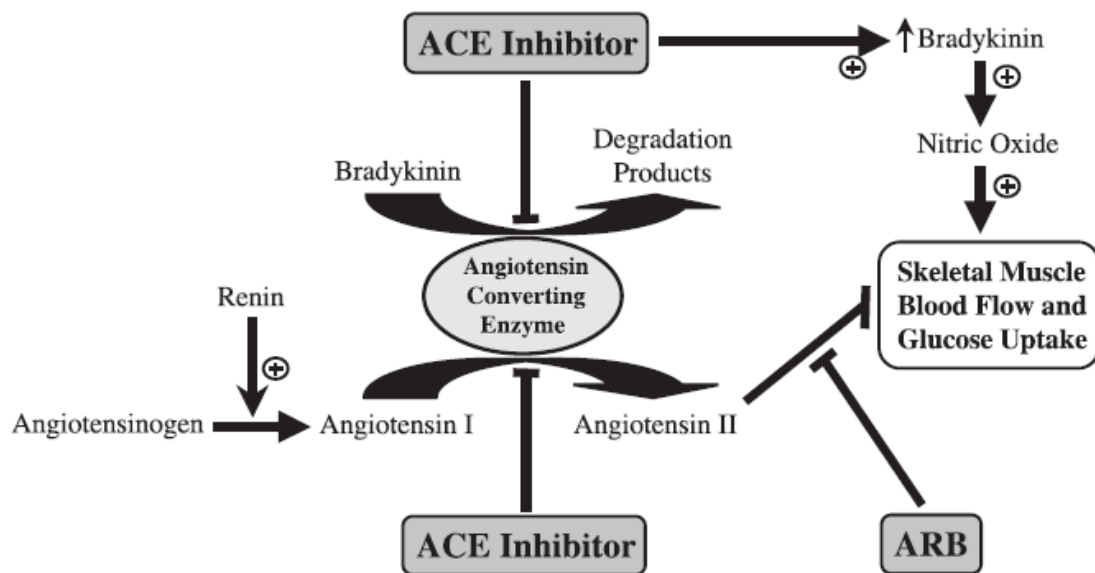
Jak leczyć ntp u dzieci i nastolatków ?

- **Leczenie nefarmakologiczne – dieta, wysiłek fizyczny (sport)**
- 8 grup leków hipotensyjnych do wyboru
 - diuretyki
 - tiazyny i tiazydopodobne
 - pętlowe
 - betaadrenolityki
 - „stare beta-blokery”
 - „nowe beta blokery”
 - alfaadrenolityki
 - Ca-blokery
 - IKA
 - BRA
 - antagoniści reniny
 - antagoniści aldosteronu
 - klonidyna i pochodne

Jak leczyć ntp u dzieci i nastolatków ?

Leczenie farmakologiczne

- 8 grup leków hipotensyjnych do wyboru
 - diuretyki
 - tiazyny i tiazydopodobne
 - pętlowe
 - betaadrenolityki
 - „stare beta-blokery”
 - „nowe beta blokery”
 - alfaadrenolityki
 - **Ca-blokery**
 - **IKA**
 - **BRA**
 - antagoniści reniny
 - antagoniści aldosteronu
 - klonidyna i pochodne



Determinanty regresji uszkodzenia narządowego u dzieci z ntp

- N = 86 (22 dziewczynki); 14.1 ±2.4 lat
- 12 m-cy leczenia opartego na interwencji nefarmakologicznej i ACEi/ARB

24hABPM

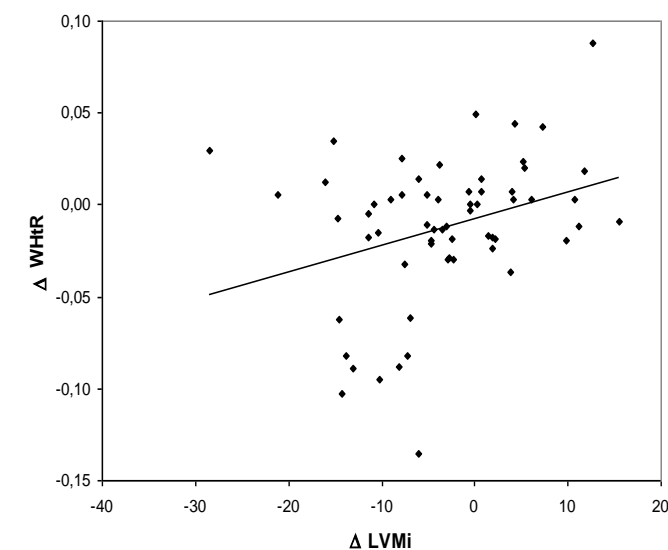
masa lewej komory & IMT tt. szyjnych wspólnych

zab. metaboliczne

aktywność immunologiczna

Variable	At the start	Second evaluation after 12 months of treatment	<i>p</i>
Girls/boys	20/66		
Mean age (years)	14.1±2.4		
Height (cm)	169.4±14.8	172.2±13.5	0.0001
Body mass (kg)	72.9±18.8	75.8±17.4	0.0001
BMI (kg/m ²)	25.1±4.7	25.3±4.3	n.s.
BMI-SDS	1.8±1.8	1.8±1.7	n.s.
Waist-to-hip ratio	0.85±0.07	0.83±0.05	0.01
Waist-to-height ratio	0.49±0.07	0.48±0.05	0.008
Normotension	0	54 (62.8%)	0.0001
Pre-hypertension	0	10 (11.6%)	0.0001
Ambulatory hypertension	50 (58.1%)	21 (24.4%)	0.004
Severe ambulatory hypertension	36 (41.9%)	1 (1.2%)	0.004
cIMT (mm)		0.44±0.05 0.42±0.04	0.0001
cIMT-SDS		1.4±1.5 0.9±1.3	0.008
WCSA (mm ²)		7.5±1.3 6.9±1.2	0.002
WCSA-SDS		1.05±1.5 0.2±1.3	0.001
fIMT (mm)		0.34±0.04 0.33±0.03	n.s.
fIMT-SDS		0.01±1.4 -0.2±1.1	n.s.
Left ventricular mass (g)		161±55 148±44	0.0001
Left ventricular mass index (g/height ^{2.7})		38.5±10.7 35.2±7.5	0.0001
Left ventricular hypertrophy (%)		40 (46.5%) 27 (31.4%)	0.0001
Severe left ventricular hypertrophy (%)		10 (11.6%) 1 (1.2%)	0.006
Left ventricular hypertrophy diagnosed with age- and gender-specific cut-off values (%)		39 (45.3%) 24 (27.9%)	0.0001
Metabolic syndrome (%)		13 (15.1%) 6 (7%)	0.0001
hsCRP (mg/l)		1.1±1.0 0.7±0.7	0.002

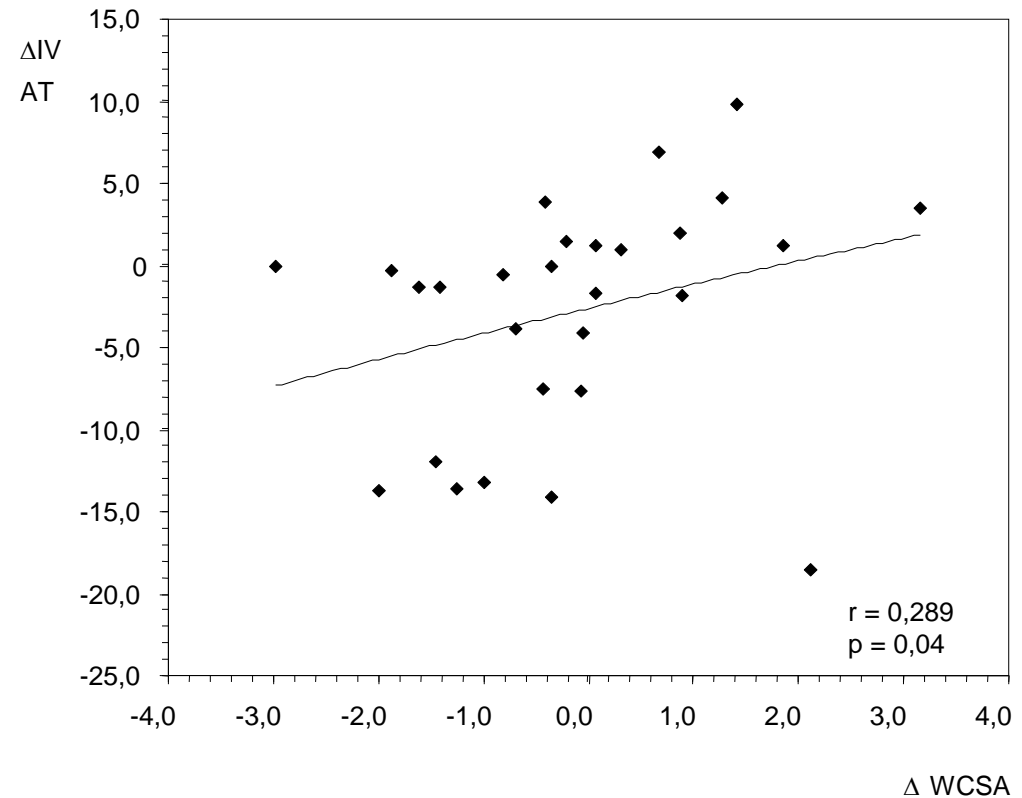
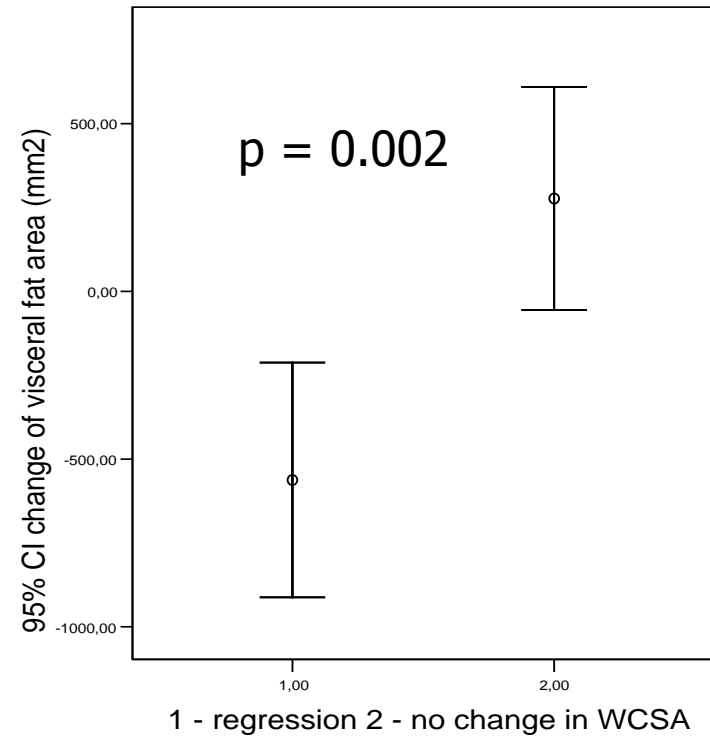
Variable	Decreased	Stable or increased	<i>p</i>
	LVMi (<i>n</i> =58)	LVMi (<i>n</i> =28)	
ΔWaist-to-hip ratio	-0.01±0.14	0.07±0.02	0.02
ΔWaist	-3.2±6.4	2.5±5.1	0.001
ΔHOMA-IR	-0.3±1.7	0.3±1.2	0.05
	cIMT-SDS (<i>n</i> =56)	cIMT-SDS (<i>n</i> =30)	
ΔCRP	-0.5±1.1	-0.07±0.3	0.05
	WC-SA-SDS (<i>n</i> =56)	WC-SA (<i>n</i> =30)	
ΔWaist-to-hip ratio	-0.05±0.06	0.02±0.03	0.05
ΔWaist circumference	-4.8±7.5	3.0±5.3	0.005
ΔISI	0.6±1.4	-0.5±1.2	0.02



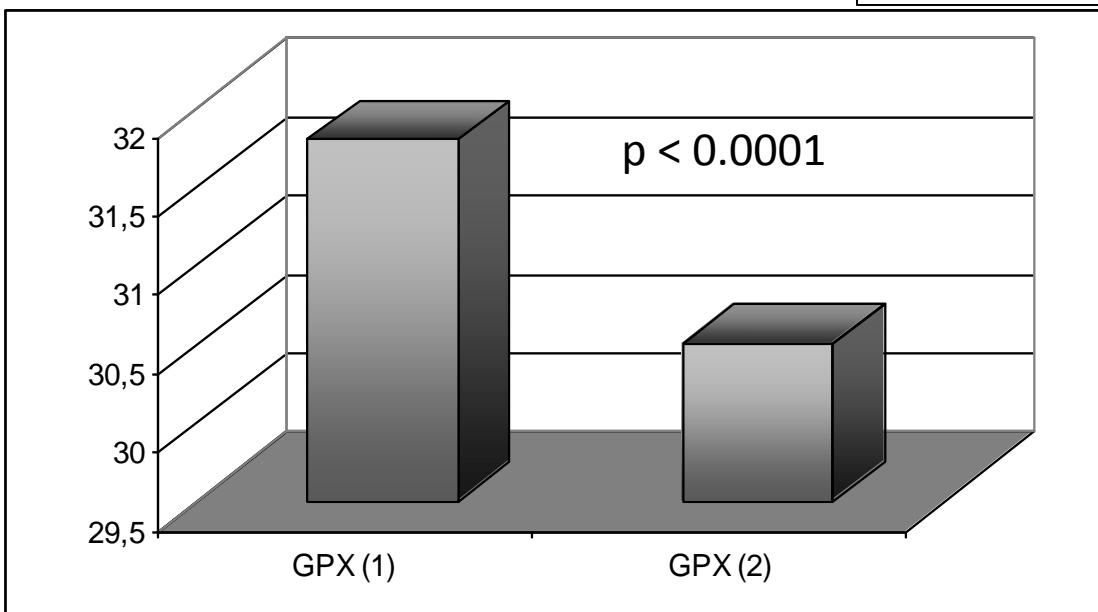
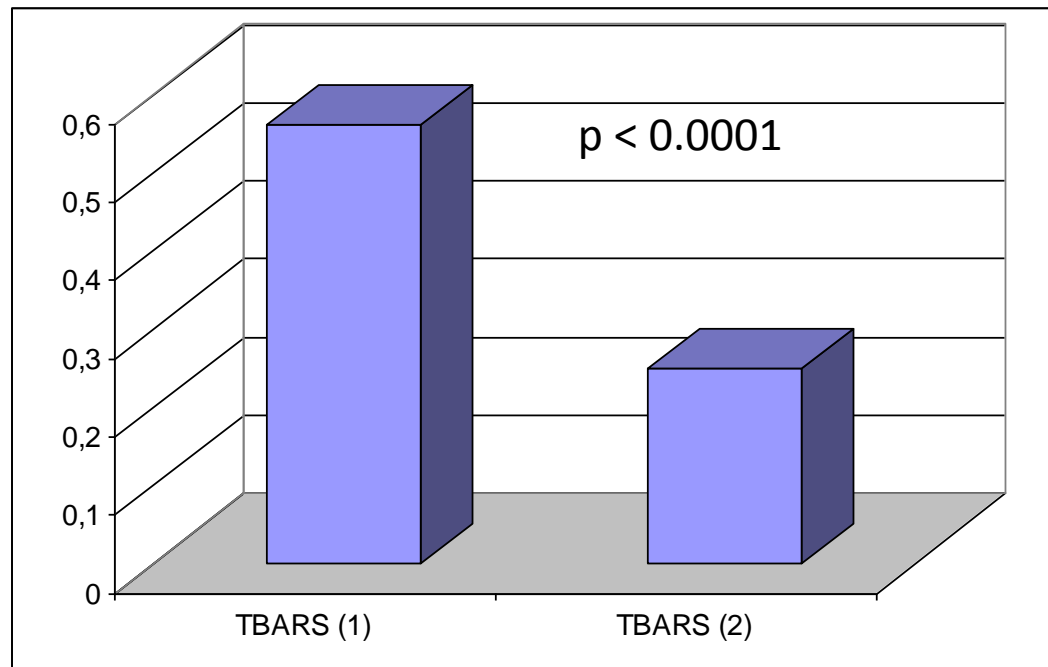
step-wise regression analysis revealed that the main predictor of an LVMi decrease was a decrease in abdominal fat expressed as a decrease in WC ($\beta=0.558$), explaining about 28% of variability ($R^2=0.280$, $p=0.005$), for WC-SA-SDS a decrease in WC ($R^2=0.332$, $\beta=0.611$, $p=0.009$), and for the cIMT-SDS decrease the main predictor was a decrease in hsCRP concentrations ($R^2=0.137$, $\beta=0.412$, $p=0.03$).

Zmniejszenie ilości tłuszczu trzewnego (oceniane w MRJ) korelowało ze zmniejszeniem IMT tt. szyjnych (WCSA) wspólnych po 12 m-cach leczenia

Correlation between decrease of intraperitoneal VAT and regression of carotid Wall Cross Sectional Area (WCSA).



Istotne zmniejszenie stresu oksydacyjnego



Determinanty aktywności współczulnej u nastolatków z ntp

Normalizacja akrofaz była związana ze zmniejszeniem ilości tłuszczu trzewnego (ocenianego w MRJ), ale była niezależna od obniżenia ciśnienia tętniczego. Zmniejszenie ilości tłuszczu trzewnego było główną determinantą normalizacji zaburzonych rytmów dobowych ciśnienia tętniczego.

Pomimo obniżenia ciśnienia tętniczego, dobowe rytmy ciśnienia nie uległy normalizacji. Wskazuje to na pierwotne zaburzenie w aktywacji układu współczulnego.

Niemirska A et al.. Hypertension 2013

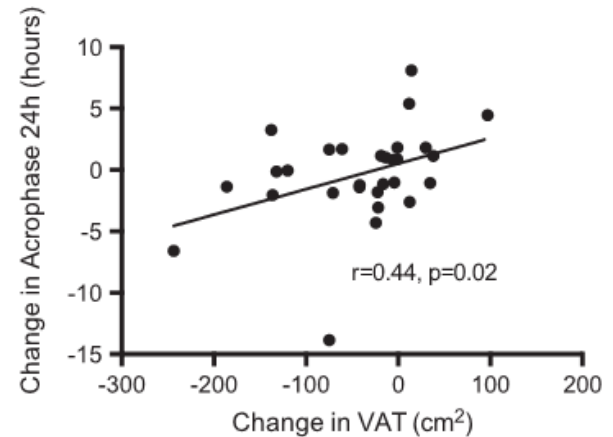


Figure 2. Correlation between change in 24-hour mean arterial pressure acrophase and change in visceral adipose tissue distribution. VAT indicates visceral adipose tissue.

Table 2. Coefficients of Spearman Rank Correlation Test Between Pairs of Variables Describing Changes in MAP/HR Rhythmicity and Independent Variables

Dependent Variables	Independent Variables	R	P Value
Δ 24-h MAP amplitude	Δ WC	0.45	0.035
Δ 24-h MAP acrophase	Δ VAT	0.44	0.02
Δ 24-h HR acrophase	Δ VAT	0.23	0.021

Δ indicates the difference between the measurement at the 12th month and at the start of treatment; 24-h HR, 24-h heart rate; 24-h MAP, 24-h mean arterial pressure; VAT, visceral adipose tissue; and WC, waist circumference.

Konkluzje

- Ntp u dzieci i młodzieży to zespół zaburzeń immuno-metabolicznych z aktywacją współczulną powikłanych wzrostem ciśnienia tętniczego
- Fenotyp pośredni ntp obejmuje
 - otyłość trzewną i/lub zaburzoną relację między mięśniową i tłuszczową masą ciała
 - przyspieszone tempo rozwoju biologicznego,
 - insulinooporność i zaburzenia metaboliczne typowe dla ZM,
 - stres oksydacyjny,
 - aktywację immunologiczną,
 - zaburzona aktywność układu współczulnego
- Najlepszym klinicznym korelatem regresji uszkodzenia narządowego, normalizacji zaburzeń metabolicznych, immunologicznych i neurologicznych jest zmniejszenie ilości tłuszczu trzewnego.