

# IPERTENSIONE ARTERIOSA ASSOCIATA AD INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ALDOSTERONE: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE IN MEDICINA GENERALE

Analisi di prevalenza, studio di farmacosenibilità e caratterizzazione genetica in una coorte di soggetti rappresentativa della popolazione generale della ASL 22. Un possibile esempio qualificato di *primary care* e di collaborazione tra Medici di Medicina Generale, strutture sanitarie territoriali ed università

ALBERTO CIACCIARELLI<sup>1</sup>, ENRICA CASTELLANI<sup>2</sup>, ENNIO CARDONE<sup>3</sup>, ROBERTO CORROCHER<sup>4</sup>, CHIARA CRESSONI<sup>1</sup>, SALVATORE FALCONE<sup>2</sup>, ALESSIO MICCHI<sup>1</sup>, OLIVIERO OLIVIERI<sup>4</sup>, MARCO CAPUTO<sup>5</sup>, FRANCESCA PIZZOLO<sup>4</sup>, DENISE SIGNORELLI<sup>6</sup>, GIANSTEFANO BLENGIO<sup>2</sup>, CON IL GRUPPO COLLABORATIVO MEDICI DI MEDICINA GENERALE ASL 22<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Medico di Medicina Generale, <sup>2</sup> Servizio Epidemiologia, <sup>3</sup> Direttore Sanitario, ASL 22 Regione Veneto; <sup>4</sup> Istituto Medicina Interna B, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Verona; <sup>5</sup> Laboratorio Chimica Clinica e Microbiologia, Bussolengo (VR); <sup>6</sup> Direzione Sanitaria, Ufficio Programmazione Sanitaria, ASL 22 Regione Veneto; <sup>7</sup> Anna Barbera, Tiziano Bonaldi, Annarosa Bovo, Marco Cherubini, Alberto Ciacciarelli, Giorgio Ciampalini, Giuseppe Coccia, Maria Chiara Cressoni, Giuliana Dal Pozzo, Roberto Esposti, Guido Stefano Filippini, Anna Fioretta, Adelheid Fischer, Carlo Andrea Franchini, Guglielmo Frappporti, Federica Galvani, Angelo Garofalo, Walter Idolazzi, Giorgio Lacinati, Moreno Leoncini, Livio Libardi, Italo Lovato, Silvio Mantovani, Raffaella Marrocchella, Innocenzo Maurelli, Silvia Menegazzi, Ernesto Menini, Alessio Micchi, Mauro Montana, Osvaldo Morbioli, Franco Motta, Antonio Panzino, Adriano Ramanzini, Arianna Rizzi, Rudi Santini, Gustavo Sartori, Paolo Scarpolini, Francesco Schiera, Lionello Signorati, Mariella Varaschin

Nel febbraio 2005 su questa Rivista il nostro gruppo di lavoro ha presentato i risultati della prima fase di un progetto, nato da una collaborazione tra Medici di Medicina Generale (MMG), operanti nel territorio dell'ASL 22 (Bussolengo) della Regione Veneto, Direzione Sanitaria - Servizio di Epidemiologia dell'ASL 22, e il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Unità di Medicina Interna dell'Università di Verona,

articolato in due fasi, con gli obiettivi richiamati nella Tabella I.

La situazione che la letteratura<sup>2-7</sup> ha di recente delineato relativamente alla condizione di iperaldosteronismo primario appare caratterizzata da:

1. probabile alta prevalenza (sicuramente almeno tra pazienti afferenti a centri di tipo secondario o terziario);
2. assenza di sensibilità ad elementi tradizionali di

## OBIETTIVI PRIMA FASE

1. Stima della prevalenza di ipertensione arteriosa nella popolazione generale residente nel territorio della ASL 22 assistita dai MMG, nella classe d'età 35-74 anni.
2. Stima della prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare associati all'ipertensione.
3. Stima della prevalenza di ipertensione associata ad inappropriata secrezione di aldosterone su un campione di popolazione rappresentativo della popolazione dell'intera ASL 22, cioè in condizioni di *primary care*.

## OBIETTIVI SECONDA FASE

4. Verifica, mediante uno studio di intervento farmacologico controllato, della sensibilità all'azione degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone in quei soggetti individuati da un elevato ARR.
5. Creazione di una genoteca di tutti i soggetti ipertesi identificati, in vista di un suo possibile fruttuoso utilizzo per l'identificazione delle anomalie genetiche responsabili di questa e/o di altre forme di malattia ipertensiva. In particolare, in prima istanza, valutare su questi soggetti la presenza della variante -344C/T sul gene CYP11B2.
6. Individuazione di un "background genetico" per la sensibilità all'azione degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone (analisi farmacogenomica).

**TABELLA I**  
**Caratteristiche dei soggetti aderenti alla seconda fase dello studio.**

	FEMMINE	MASCHI	TOTALE
Numerosità totale popolazione	55 (50,9%)	53 (49,0%)	108 (100,0%)
Classi di età			
35-44	5 (9,1 %)	10 (18,9%)	15 (13,9%)
45-54	9 (16,4%)	15 (28,3%)	24 (22,2%)
55-64	27 (49,1%)	18 (33,2%)	45 (41,7%)
65-74	14 (25,4%)	10 (18,9%)	24 (22,2%)
Classi di AARR			
< 32	29 (52,7%)	40 (75,5%)	69 (63,9)
≥ 32	26 (47,3%)	13 (24,5%)	39 (36,1)

sospetto (ipopotassiemia, aumento assoluto oltre i range di norma dell'aldosterone sia plasmatico sia urinario);

3. sostanziale assenza di informazioni a livello di prevalenza nella popolazione generale *non* selezionata (un solo lavoro disponibile, concernente la popolazione seguita da un unico Medico di famiglia Inglese);
4. elevata percentuale di pazienti ipertesi *non* correttamente diagnosticati con conseguente trattamento *non patogenetico*.

Va tuttavia ricordato che un riscontro di elevato rapporto AARR (*aldosterone to active renin ratio*) non è di per sé elemento sufficiente e conclusivo per la diagnosi, che richiede la dimostrazione di una secrezione aldosteronica svincolata dai meccanismi di feed-back fisiologico mediante appropriati test di inibizione. D'altra parte la sensibilità diagnostica del rapporto AARR appare molto elevata nello screening sulla popolazione di soggetti ipertesi. Se si considera inoltre che pazienti ipertesi con elevato rapporto AARR potrebbero essere estremamente responsivi alla monoterapia con antagonisti recettoriali dell'aldosterone (ARA), tipo Spironolattone o Canrenoato di potassio e che tale terapia è di relativo basso costo, appare chiaro che un lavoro capillare di screening e di identificazione precoce potrebbe risultare altamente "cost-effective" sotto molti profili, non solo sanitari.

Va inoltre ricordato che a tutt'oggi non esistono studi approfonditi di intervento farmacologico con antagonisti recettoriali dell'aldosterone in soggetti ad alto o basso AARR. Appare pertanto quanto mai opportuno uno studio che contribuisca a chiarire se tale "impressione clinica" sia una realtà concreta da considerare nella pratica clinica corrente.

Va infine segnalato che esiste una rara forma di iperaldosteronismo (0,5-1%) geneticamente determinata, nota come *glucocorticoid remediable aldosteronism* (GRA), in cui la secrezione dell'aldosterone è controllata dall'ACTH. Il test genetico ha una sensibilità e specificità del 100% per la diagnosi di GRA, la cui prevalenza in ampie popolazioni di soggetti ipertesi non è ancora nota.

È pertanto possibile ipotizzare che, similmente ai pazienti afferenti ad *hypertension units*, anche nella popolazione generale vi siano numerosi soggetti ipertesi caratterizzati:

1. biochimicamente, da un elevato AARR;
2. farmacologicamente, da una particolare suscettibilità ad antagonisti recettoriali dell'aldosterone (spironolattone, canrenoato di potassio, epleronone).

Alcuni di questi soggetti potrebbero presentare delle forme geneticamente determinate di ipertensione arteriosa (GRA ...).

## OBIETTIVI

I risultati dello studio di prevalenza (fase 1) ci hanno consentito di identificare 2 gruppi di pazienti ipertesi: un gruppo, più numeroso, caratterizzato da un valore di AARR normale-basso (< 32 pg-ml/pg-ml) ed un secondo gruppo con AARR elevato (≥ 32 pg-ml/pg-ml). Lo studio qui presentato intende verificare la risposta al trattamento con canrenoato di potassio nei due gruppi e se il gruppo con AARR elevato si differenzi dal primo per una diversa sensibilità all'azione del farmaco. A tal fine, tutti i pazienti ipertesi che hanno dato il consenso sono stati trattati secondo il protocollo sotto descritto. Va sottolineato che l'antialdosteronico in questione è un farmaco già approvato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, pur non essendo ad oggi non disponibile un dato di diversa sensibilità al farmaco sulla base dell'AARR.

## ARRUOLAMENTO DEI SOGGETTI

Lo studio è stato condotto da 32 MMG che avevano già partecipato alla prima fase del progetto. Ad ognuno è stata inviata la lista dei propri pazienti reclutabili che erano risultati ipertesi nella fase 1. Sono stati esclusi i soggetti per i quali era controindicato sospendere la terapia farmacologica in corso o assumere un antagonista dell'aldosterone. In particolare hanno costituito criterio di esclusione.

1. la presenza di gravi malattie cardiovascolari o condizioni ad alto rischio cardiovascolare, quali: infarto

miocardico nei 5 anni precedenti, *angina pectoris*, scompenso cardiaco, ipertensione severa con valori > a 170/110, iperkaliemia, insufficienza renale, instabilità elettrica per aritmie maggiori come FA, FLA, WPW, blocchi AV > 2° grado, sindrome bradi/tachicardia);

2. malattie che comportano una prognosi infausta a breve scadenza;
3. impedimento a fare i controlli ematochimici previsti;
4. la gravidanza: le donne in età fertile che aderivano allo studio acconsentivano ad evitare una gravidanza durante i due mesi di somministrazione; prima dell'inizio dello studio veniva comunque escluso lo stato di gravidanza sulla base di un dosaggio ormonale.

Un assenso scritto mediante modulo di consenso informato è stato ottenuto da ciascun candidato allo studio dopo dettagliata spiegazione. La sperimentazione è stata condotta nel rispetto dei criteri definiti dalla dichiarazione di Helsinki.

Intervento farmacologico e monitoraggio dei pazienti

Lo studio ha previsto un periodo di "run-in" seguito dal trattamento con antagonista specifico dell'aldosterone con titolazione della dose fino a raggiungimento di valori pressori adeguati.

Sono stati previsti i tempi a seguito riportati:

- **T0:** arruolamento dei pazienti, misurazione dei valori pressori (secondo le modalità già definite nella fase 1) e sospensione di eventuali terapie in atto interferenti sull'asse renina-aldosterone; definizione di un periodo di "run-in" di gg. 15, in cui i pazienti sono stati trattati con farmaci neutrali sull'asse renina-aldosterone (verapamil e/o alfa-litici, con dosaggi ritenuti opportuni dal singolo sanitario in funzione dei valori di TA); trattamento analogo a quello effettuato nel periodo antecedente i dosaggi ormonali nella fase 1; esecuzione di dosaggi ematochimici al fine di escludere dal protocollo pazienti con significativa iperkaliemia o insufficienza renale. Oltre al prelievo ematico sono state raccolte le urine delle 24 ore per il dosaggio degli steroidi urinari;
- **T1:** dopo 15 gg (a seguire), misurazione della pressione e inizio del trattamento attivo con potassio canrenoato 50 mg/die (fornito direttamente dal medico sperimentatore); il medico ha provveduto a prescrivere una potassiemia, al fine di monitorare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali, il cui esito è stato comunicato agli sperimentatori;
- **T2:** al 45° giorno (30 giorni dopo l'inizio del trattamento attivo), valutazione con monitoraggio dell'andamento pressorio, degli elettroliti sierici (Na, K), della creatininemia e degli eventuali effetti collaterali; possibile titolazione a 100 mg/die di potassio canrenoato in caso di insufficiente risposta pressoria oppure, in alternativa, sospensione dei farmaci addizionali (verapamil e/o alfa-litici) a giudizio del curante;
- **T3:** al secondo mese di terapia, valutazione conclusi-

va di efficacia e di tollerabilità con misurazione della pressione.

In ogni momento, in caso di effetti indesiderati, sintomi attribuibili ad ipotensione o ipertensione o comunque attribuibili al trattamento, il paziente poteva rivolgersi al proprio MMG che a sua volta poteva decidere di sospendere o continuare la somministrazione del farmaco, sentito il parere consultivo (non vincolante) del Comitato degli Investigatori.

I criteri per il dosaggio del potassio canrenoato nelle diverse fasi dello studio in rapporto ai valori di pressione e del potassio erano indicati in dettaglio nelle schede di monitoraggio e relativo pro-memoria appositamente predisposti dal Comitato degli Investigatori.

Il medico ha valutato la compliance al trattamento verificando l'assunzione delle compresse di potassio canrenoato. Gli eventuali eventi avversi venivano segnalati dal MMG al responsabile dello studio entro 5 gg.

## ANALISI STATISTICA

Lo studio prevede di testare l'efficacia del trattamento proposto nei due gruppi di soggetti (quelli con AARR elevato e quelli con AARR normale/basso).

Prevede altresì di confrontare tra loro i valori pressori nei due gruppi prima e dopo la somministrazione del farmaco antagonista specifico dell'aldosterone in aggiunta al trattamento 'di base' con farmaci neutrali sull'asse renina-aldosterone.

Si è tenuto conto della correlazione tra soggetti, utilizzando quindi test statistici per dati appaiati, nel caso di semplice confronto tra medie, od utilizzando tecniche statistiche per misure ripetute (*longitudinal data analysis*)<sup>8,9</sup>.

Le elaborazioni statistiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico Stata 8 (*Stata Corporation*)<sup>10</sup>.

## RISULTATI

I MMG che hanno aderito alla seconda fase dello studio sono stati 32 (54% del totale dei MMG che hanno partecipato alla prima fase). I pazienti aderenti a questa fase sono stati 108 (37% dei soggetti ipertesi che hanno accettato di essere sottoposti a prelievo ematico nella prima fase): la Tabella I descrive in dettaglio le caratteristiche del campione di Fase 2.

Il 36,1% del campione (47,3% per i maschi e 24,5% per le femmine) ha valori di AARR  $\geq$  32 pg-ml/pg-ml.

Le Figure 1 e 2 evidenziano graficamente la riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici nel corso delle due visite (T2 e T3) successive al *wash-out*. Nei grafici sono riportate le traiettorie lineari individuali (per ciascun soggetto) stimate dal modello di regressione utilizzato. Questo permette di rilevare l'ampia variabilità delle 'slope', che esprime, di massima, la diversa sensibilità individuale al trattamento. In colore rosso viene poi rappresentato l'andamento 'medio' dell'abbassamento pressorio ai tempi T2 e T3, stimato con la funzione 'lowess' (*locally weighted*). È chiaramente

evidenziata una netta e progressiva diminuzione della pressione sistolica (riduzione media di circa 15 mm/hg a T3) e diastolica (riduzione media di circa 7 mm/hg a T3) in entrambi i gruppi.

Nella Tabella II sono riportati i valori di riduzione, in mm/Hg, dei valori pressori sistolici e diastolici rilevati all'atto della seconda visita, dopo due mesi di terapia (T3), rispetto a quelli rilevati al wash-out (T1); nella stessa tabella sono riportati i valori dei relativi t-test sulle differenze di riduzione pressoria rilevate nei due gruppi di soggetti (AARR < 32 pg-ml/pg-ml e AARR ≥ 32 pg-ml/pg-ml): si osserva un effetto rilevante di riduzione dei valori pressori in entrambi i gruppi. La riduzione osservata nei soggetti con AARR elevato non risulta significativamente diversa da quella osservata nei soggetti con AARR basso.

Le differenze di riduzione dei valori pressori nei due gruppi sono state testate anche:

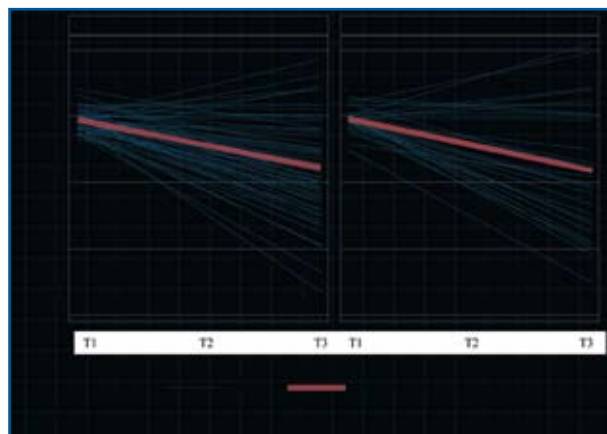
- sulla base di una divisione in quartili (anziché dicotomica) dei valori di AARR ed utilizzando come variabile di risposta il 'successo' terapeutico (dati non mostrati);
- utilizzando un modello statistico appropriato per dati longitudinali (panel o longitudinal data), che tiene conto della correlazione dei dati intra-soggetto (Tab. III).

Tutti i test risultano statisticamente non significativi, sebbene le stime puntuali rilevino un calo più elevato nel gruppo di soggetti con AARR elevato.

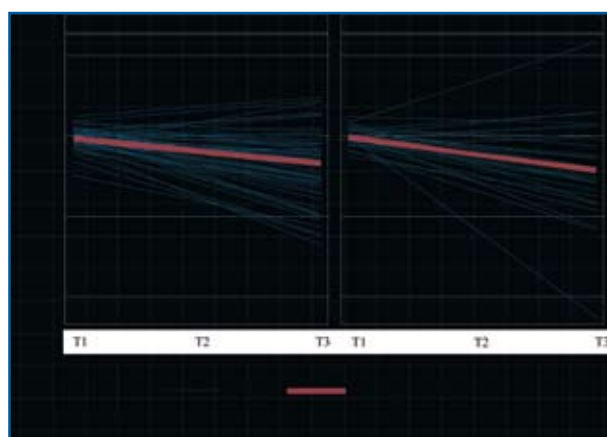
Dall'esame combinato delle tabelle e figure sopra citate è quindi possibile evidenziare:

- consistente e significativo calo dei valori pressori in entrambi i gruppi, già al tempo T2 ed ancor più marcato al tempo T3; non è distinguibile, nel nostro campione, un maggior effetto nel gruppo con AARR alto, seppure se ne colga una suggestione per una più marcata discesa dei valori pressori tra i tempi T2 e T3;
- una notevole variabilità del rateo di riduzione dei valori pressori ai tempi T2 e T3 (effetto casuale - slope nelle Figure 1 e 2).

Nel corso dello studio è stata altresì creata una genoteca di 277 pazienti ipertesi. Sui campioni di DNA raccolti è stato valutato il polimorfismo -344CT sul promotore del gene dell'aldosteron-sintasi (noto come CYP11B2),



**Figura 1**  
Riduzione dei valori pressori sistolici (in mm/Hg) nel corso delle due visite (T2 e T3) successive al wash-out nei due gruppi di pazienti (0 = AARR basso, 1 = AARR alto).



**Figura 2**  
Riduzione dei valori pressori diastolici (in mm/Hg) nel corso delle due visite (T2 e T3) successive al wash-out nei due gruppi di pazienti (0 = AARR basso, 1 = AARR alto).

in quanto tale variante polimorfica era stata associata, in alcuni studi, ad ipertensione con elevato AARR. Nella nostra popolazione questo dato non si conferma, non essendo state riscontrate differenze significative (Test Chi quadrato di Pearson) nella frequenza delle tre varianti alleliche (CC, CT e TT) tra pazienti con AARR elevato e pazienti con AARR normale), come riportato in Tabella IV.

TABELLA II				
Valori di riduzione, in mm/Hg, dei valori pressori sistolici e diastolici tra i tempi T1-T3.				
DIFFERENZA T1 - T3 (MM/HG) IN SOGGETTI AARR BASSO (A) (IC 95%)	DIFFERENZA T1 - T3 ( MM/HG) IN SOGGETTI AARR ALTO (B) (IC 95%)	DIFFERENZA (A-B)	T-TEST H <sub>0</sub> : DIFFERENZA (A-B) ≠ 0	P - VALUE
<b>PRESSIONE SISTOLICA</b>				
-14,80 [-18,34; -11,26]	-16,14 [-21,89; -10,40]	1,34	0,42	0,67
<b>PRESSIONE DIASTOLICA</b>				
-6,18 [- 8,20; -4,17]	-7,51 [-10,48; -4,54]	1,32	0,76	0,45

**TABELLA III**  
**Effetto delle covariate inserite nel modello finale (regressione lineare per dati longitudinali) in termini di riduzione dei valori di pressione sistolica e diastolica (in mm/Hg).**

VARIABILE	PRESSIONE SISTOLICA		PRESSIONE DIASTOLICA	
	COEFFICIENTE	P - VALUE	COEFFICIENTE	P - VALUE
Time	- 7,31 [-9,30; -5,32]	< 0,001	- 3,14 [-4,31; -1,96]	< 0,001
AARR*	0,26 [-2,06; 2,58]	0,83	0,21 [-1,35; 1,76]	0,79
AARR*Time**	- 0,58 [- 3,91; 2,74]	0,73	- 0,80 [ -2,76; 1,16]	0,42
Costante	- 0,89 [-2,29; 0,50 ]	0,35	- 0,44 [-1,38; 0,49 ]	0,35

\* AARR = Soggetti con AARR elevato; \*\* AARR\*Time = Termine di interazione tra le variabili AARR e Time.

Su questa popolazione è stato ricercato anche il gene chimerico responsabile di una forma di iperaldosteronismo familiare, il Glucocorticoid Remediable Aldosteronism (GRA). Nessun paziente è risultato affetto da GRA.

## CONCLUSIONI

Si ritiene che i risultati del presente lavoro confermino in pieno le considerazioni generali già effettuate nel precedente articolo pubblicato su questa rivista ed in particolare quelle relative alle grandi opportunità connesse con l'attività di ricerca di tipo epidemiologico sul territorio condotta, in un rapporto "tra pari", da MMG, Aziende Sanitarie Locali e Cliniche Universitarie.

Con specifico riferimento ai risultati della fase 2 dello studio, oggetto del presente lavoro, sono possibili le ulteriori seguenti considerazioni:

- su 294 pazienti ipertesi che hanno partecipato in modo completo alla prima fase dello studio, 108 hanno aderito anche alla fase 2 che prevedeva l'assunzione dell'antagonista dell'aldosterone. Su questi pazienti la distribuzione del polimorfismo -344CT non ha dimostrato di predire la risposta allo spironolattone; tuttavia la relativa scarsa numerosità del campione formatosi sulla base dell'adesione volontaria alla fase 2 dello studio non consente di trarre conclusioni definitive;
- l'effetto della somministrazione di potassio canrenoato per un periodo di 60 giorni dopo wash-out

si è dimostrato in grado di ridurre mediamente la pressione sistolica di circa 15 mm/Hg e la pressione diastolica di circa 7 mm/hg, senza differenze significative nei due gruppi di pazienti (AARR elevato vs. AARR basso). Il tipo di studio effettuato disponeva di un campione di numerosità tale da evidenziare come valori pressori per effetto del potassio canrenoato nei due gruppi di soggetti (AARR elevato e basso) pari a 10 mm/Hg. Nello studio tale effetto differenziale, definito dal termine di interazione nel modello di regressione, è risultato pari a 1,34 mm/Hg per la pressione sistolica e a 1,32 mm/Hg per la pressione diastolica e non ha raggiunto la significatività statistica;

- va comunque sottolineato il dato dell'importante riduzione dei valori pressori ottenuta in entrambi i gruppi con l'utilizzo del potassio canrenoato, riduzione di entità paragonabile (se non addirittura superiore) a quella riportata per i comuni farmaci antipertensivi.

Si ritiene che, in particolare nel contesto della Medicina Generale, tale dato possa avere delle ricadute di non poco conto, soprattutto in considerazione della tollerabilità e del basso costo del potassio canrenoato, che verrebbe dunque ad assumere, stando ai risultati del presente lavoro, "pari dignità" rispetto ai farmaci normalmente impiegati per il controllo dell'ipertensione.

### Bibliografia disponibile a richiesta

**TABELLA IV**  
**Frequenza delle tre varianti alleliche (CC, CT e TT) tra pazienti con AARR elevato e pazienti con AARR normale.**

GENOTIPO CYP11B2	PAZIENTI CON ARR < 32	PAZIENTI CON ARR > 32	
CC	23,3 %	21,2%	Chi2 = 0,834
CT	52,7%	49,4%	p = 0,65
TT	24%	29,4%	