

اثر کاهش میکروآلبومینوری در بهبود هیپرتروفی بطن چپ در کودکان و نوجوانان دچار پرفشاری خون اولیه

چکیده

فرحناک اسدی*

گروه نفرولوژی کودکان، دانشگاه شیکاگو

ترجمه و تدوین:

پروین اکبری اسبق^۱

نیلوفر حاجی زاده^۲

۱- گروه کاردیولوژی کودکان

۲- گروه نفرولوژی کودکان

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: میکروآلبومینوری همراه با افزایش خطر مشکلات قلبی-عروقی در بیماران دچار پرفشاری خون است ولیکن مطالعه‌ای بطور اختصاصی اثرات کاهش میکروآلبومینوری در بهبود هیپرتروفی بطن چپ (LVH) در کودکان دچار پرفشاری خون را مورد بررسی قرار نداده است. **روش بررسی:** این مطالعه: ۵۵ بیمار ۱۱ تا ۱۹ ساله دچار پرفشاری خون اولیه مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران بطور همزمان با داروهای هیدروکلروتیازید و Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) درمان می شدند. پنج بیمار برای کنترل فشار خون مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین Angiotensin Receptor Blocker (ARB) دریافت می کردند. در ابتدا و ۱۲ ماه پس از درمان Left Ventricular Mass Index (LVMI) بوسیله اکوکاردیوگرافی و نیز نسبت میکروآلبومین به کراتی نین MA/Cr در ادرار بررسی شد. در صورت نسبت MA/Cr بیش از $30 \mu\text{g}/\text{mg}$ میکروآلبومینوری و $38/6 \text{g}/\text{m}^{2.7}$ LVMI بعنوان هیپرتروفی بطن چپ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج در این بررسی وزن، سطح بدن، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک همگی ارتباط مستقیم با LVMI داشتند ولی ارتباط میکروآلبومینوری، فشار خون سیستولیک و Body Mass Index (BMI) با LVMI بسیار واضح تر بود. در این بررسی میکروآلبومینوری قویترین عامل در پیگیری LVMI بود. **نتیجه‌گیری:** نتایج میکروآلبومینوری یک عامل مهم و قوی در پیش بینی LVH در کودکان و نوجوانان دچار پرفشاری خون بوده و کاهش میکروآلبومینوری موجب عدم بروز و یا بهبودی LVH در آنان می شود.

کلمات کلیدی: میکروآلبومینوری، پرفشاری خون، هیپرتروفی بطن چپ.

*نویسنده مسئول

نشانی: گروه کودکان، بخش نفرولوژی، مرکز پزشکی

دانشگاهی Rush، شیکاگو، ایلی نویز

پست الکترونیک: fassadi@rush.edu

مقدمه

می باشد^{۳،۴} که نشان می دهد ارتباط بین پرفشاری خون و افزایش بروز CVD بعزت بیماری التهابی است.^{۵-۸} این ارتباط با واسطه التهاب می باشد پس کاهش میکروآلبومینوری می تواند هدف درمان قرار گیرد.^{۹-۱۱} با توجه به یافته های بالینی فوق کاهش میکروآلبومینوری موجب ممانعت بروز و یا حتی بهبود LVH خواهد شد.^{۱۲} هرچه کنترل میکروآلبومینوری بهتر باشد، کنترل بیمار بهتر است.^{۱۳} البته موارد فوق در کودکان مورد بررسی قرار نگرفته است و هدف از این

هیپرتروفی بطن چپ (LVH) یک علامت مهم در پرفشاری خون و عامل تعیین کننده قوی در موربیدیتی و مورتالیتی بیماران است.^{۱۴} میکروآلبومینوری (MA) که یک علامت التهاب سیستمیک است، همراه با افزایش خطر بروز بیماری های قلبی-عروقی Cardio Vascular Disease (CVD) در بالغین با پرفشاری خون

مطالعه بررسی اثرات درمانهای کاهنده MA در عدم پیشرفت و یا حتی بهبودی LVH در کودکان دچار پرفشاری خون اولیه است.

regression برای بررسی ارتباط بین درمان فشار خون و MA و LVMI استفاده شد.

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه آینده نگر، nonrandomized همراه با controlled trial بین ژولای ۲۰۰۳ تا دسامبر ۲۰۰۵ می باشد. مطالعه روی ۱۷۳ بیمار کمتر از ۱۹ سال دچار پرفشاری خون که تحت درمان قرار نداشتند انجام شد. بیماران دچار اختلال عملکرد کلیه ($Cr > 1 \text{ mg/dl}$)، پروتئینوری، هماچوری، سدیمان ادراری غیر طبیعی و یا اختلالات ساختمانی سیستم ادراری و نیز بیماران دچار آنومالیهای قلبی-عروقی، کم خونی، عفونت فعال، بیماری التهابی، اختلال واضح کبدی، بدخیمی و یا $HbA1C > 6\%$ از مطالعه حذف شدند. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک به روش auscultation و با مانومتر aneroid با کاف مناسب، در حالت نشسته در دست راست، سه بار به فاصله حداقل پنج دقیقه اندازه گیری شد و متوسط سه نوبت اندازه گیری مورد ارزیابی قرار گرفت پرفشاری خون بصورت فشار خون سیستولیک و یا دیاستولیک بیش از ۹۵٪ برای سن، جنس و قد در نظر گرفته شد. فشار متوسط شریانی و Body Mass Index از فرمول زیر محاسبه شد:

$$BMI = \frac{Wt(kg)}{Ht(m)^2} \quad \text{و} \quad MAP = \text{Dias.P} + 1/3(\text{Sys.P} - \text{Dias.P})$$

اولین نمونه ادرار صبح از نظر میکروآلبومین بررسی شده و در صورت نسبت میکروآلبومین به کراتینین $MA/Cr > 30 \mu\text{g/mg}$ بصورت میکروآلبومینوری در نظر گرفته شد. توده عضلانی بطن چپ (LVM) بوسیله یک فرد و با اکوکاردیوگرافی دو بعدی و M-Mode محاسبه شد. LVMI با بیش از $38/6 \text{ g/m}^2.7$ بعنوان هیپرتروفی بطن چپ در نظر گرفته شده و هدف از درمان کاهش این مقدار به میزان ۲۵٪ یا بیشتر بود. همه بیماران تحت درمان با هیدروکلروتیازید و ACEI و پنج بیمار علاوه بر آنها تحت درمان با ARB هم قرار گرفتند. بیماران هر چهار هفته برای حداقل یکسال مورد ارزیابی قرار می گرفتند. بررسی های آماری با استفاده از نرم افزار SAS Multivariable linear (version 8.2) انجام شد. از بررسی های

یافته ها

از ۱۷۴ بیمار، ۶۴ نفر (۳۷٪) وارد مطالعه شدند که ۳۳ نفر پسر و ۳۱ نفر دختر بودند. سن بیماران ۱۱ تا ۱۹ سال بود. همه بیماران هیدروکلروتیازید با دوز پایین (۱۲/۵mg در روز) همراه با یک ACEI (vasotec) دریافت کردند. در پنج بیمار برای کنترل فشار خون از ARB (cozaar) هم استفاده شد. از ۶۴ بیمار، ۵۵ نفر (۸۵٪) مطالعه را تا پایان ادامه دادند. هیچ مورد عارضه جانبی شدید گزارش نشد. در این بررسی وزن، سطح بدن، BMI، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و MAP و MA همگی با LVMI ارتباط داشتند ($P < 0/001$) ولی وزن، جنس، GFR و کلسترول توتال بطور غیر وابسته در LVMI نقش نداشتند. در بررسی های Multiple linear regression مشخص شد، MA، BMI و فشار خون سیستولیک همگی عوامل مستقل پیش بینی کننده LVMI می باشند که از این بین مهمترین آنها میکروآلبومینوری بوده است. یکسال پس از درمان در ۸۰٪ بیماران فشار خون نرمال بود، ۴۵٪ بیماران کاهش در میکروآلبومینوری ($P < 0/001$) و ۳۲٪ کاهش در LVMI ($P < 0/001$) داشتند (جدول شماره ۱). کاهش فشار خون اثر مهمی در کاهش LVMI داشت ($P < 0/01$) و درصد کاهش MA مهمترین عامل تعیین کننده در بهبود LVH (با در نظر گرفتن BMI و فشار سیستولیک در آنالیز) بود.

جدول ۱- ارتباط کلی بین شاخص توده بطن چپ و متغیرهای غیر وابسته

متغیر	هیپرتروفی بطن چپ	P
وزن	۰/۸۳	۰/۰۲
سطح بدن	۰/۸۵	۰/۰۲
شاخص توده بدن	۰/۸۶	۰/۰۲
فشار خون سیستولیک	۰/۵۷	۰/۰۲
فشار خون دیاستولیک	۰/۴۹	۰/۰۴
فشار متوسط شریانی	۰/۵۳	۰/۰۳
نسبت میکروآلبومین به کراتینین	۰/۸۷	۰/۰۱

بحث

نشانه اختلال عملکرد اندوتلیال^{۱۹} و یا التهاب^{۲۰} همراه با پرفشاری خون باشد همچنین ممکن است یک عامل ژنتیک شایع مستعدکننده پرفشاری خون در MA هر دو باشد. تفاوت‌های ژنتیکی در ژن ACEI مورد بررسی قرار گرفته است.^{۲۱} ادامه همین مطالعات باعث شد در بالغین دچار پرفشاری خون همراه با CVD و MA از ACEI یا ABR برای تاخیر در پیشرفت بیماری استفاده شود.^{۲۲} و^{۱۱} شواهد بالینی حاکی از آن می‌باشند که مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین بوسیله ACEI یا ARB بدون در نظر گرفتن میزان فشار خون اثرات محافظتی روی کلیه دارد^{۲۳-۲۶} مهار فعالیت آنژیوتانسین در کلیه موجب کاهش فشار اینترآگلومرولار و کاهش فعالیت TGF و التهاب شده و پیشرفت بیماری کلیوی و حوادث قلبی-عروقی را مهار می‌کند.^{۲۳}

کاهش LVH همراه با مصرف ACEI نشانه آن است که MA یک بیومارکر از افزایش خطرات قلبی-عروقی در افراد دچار پرفشاری خون است. اقدامات پیشگیرانه اولیه برای کاهش MA اثرات مهمی در پیشگیری از LVH دارد.^{۲۲} در زمان مصرف ACEI و ARB مصرف نمک باید محدود شود زیرا مصرف نمک زیاد اثرات ضد پروتئینوری این داروها را از بین می‌برد.^{۲۷} بطور خلاصه، نتایج فوق نشان می‌دهد ACEI احتمال خطر LVH در کودکان و نوجوانان دچار پرفشاری خون اولیه را بوسیله کاهش MA کم می‌کند. برای کنترل فشار خون و کاهش خطرات قلبی-عروقی آن با عوامل ACEI باید MA کنترل شود. بررسی MA، گروه پرخطر برای بروز CVD را مشخص می‌کند.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد ارتباط مثبتی بین MA و بروز LVH در کودکان و نوجوانان با پرفشاری خون اولیه وجود دارد که نشانگر اختلالات عروقی در مراحل اولیه پرفشاری خون است. همچنین این مطالعه نشان می‌دهد که درمان کاهنده MA می‌تواند مانع پیشرفت و یا حتی بهبودی LVH در کودکان و نوجوانان دچار پرفشاری خون شود. عوامل خطر برای بروز بیماری قلبی-عروقی و کلیوی شامل، چاقی، فشار خون بالا و MA می‌باشد. مداخلات درمانی مثل تغذیه، ورزش منظم، ACEI یا ARB باید در نظر گرفته شوند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد درمان دارویی از افزایش فشار خون از مرحله Prehypertensive به پرفشاری خون واضح پیشگیری می‌کند.^{۱۵} اینکه MA عامل تعیین کننده خوبی برای CVD در کودکان Prehypertensive هم باشد باید مورد بررسی بیشتر قرار گیرد.

چندین مطالعه گذشته‌نگر نشان داده است که شیوع CVD در بالغین دچار پرفشاری خون و MA بطور واضحی بیش از بیماران بدون MA است^{۱۷، ۱۶، ۳۷} و حتی بیماری عروق کرونر در بیماران دچار MA بیشتر است.^{۱۶} در دو مطالعه آینده‌نگر^{۳۸، ۳۹} نیز MA مهمترین تعیین کننده موربیدیتی CVD در بیماران دچار پرفشاری خون بوده است. نقش MA در تعیین LVMI هنوز بطور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار نگرفته است. فشار خون بالا می‌تواند بوسیله افزایش GFR و صدمه کلیوی موجب MA شود.^{۱۸} از طرف دیگر MA ممکن است

References

- Dell'Omo G, Penno G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1-8.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 45: 1291-7.
- Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnson K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
- Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pontremoli R, Mariani M. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 79-89.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-96.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
- Knight EL, Kramer HM, Curhan GC. High-normal blood pressure and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 588-95.
- Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, D'Agostino RB, et al. Low-grade albuminuria and risk of hypertension and high blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111: 1370-6.
- Grandi AM, Santillo R, Bertolini A, Imperiale D, Broggi R, Colombo S, et al. Microalbuminuria as a marker of preclinical diastolic dysfunction in never-treated essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; 14: 644-8.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnson K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan Intervention for endpoints reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
- Wachtell K, Palmieri V, Olson MH, Bella JM, Aalto T, Dahlof B, et al. Urine albumin/creatinine ratio and electrocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J* 2002; 143: 319-26.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Int Med* 2003; 139: 244-52.
- De Zeeuw. Albuminuria, not only a cardiovascular/renal risk marker, but also a target for treatment? *Kidney Int* 2004; 66: S2-6.
- Assadi FK. Quantitation of microalbuminuria using random urine samples. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 107-10.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.
- Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223-8.
- Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
- Kotchen TA, Piering AW, Cowley AW, Grim CE, Gaudet D, Hamel P, et al. Glomerular filtration in hypertensive African Americans. *Hypertension* 2000; 35: 822-3.
- Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Mellilo E, Dell'Omo G, Matteucci E, et al. Microalbuminuria and essential dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-8.
- Festa A, D'Agostino O, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The insulin resistance atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000; 58: 1703-10.
- Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, Nicillela C, Berruti V, Leoncinni G, Giacomelli F, et al. Genetic polymorphism of the rennin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 561-9.
- Asselbergs FW, Diercks GH, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809-16.
- Reddan D, Owen W. IgA nephropathy and inhibitors of the rennin-angiotensin system: Is reduction in proteinuria adequate proof of efficacy? *Ann J Kidney Dis* 2001; 28: 182-5.
- Rodicio J, Campo C, Ruilope L. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1998; 54: 551-4.
- ACE inhibition in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001 134: 370-9.
- Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
- Herbert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Rovin BH. Renoprotection: One or many therapies? *Kidney Int* 2001 59: 1211-26.

Effect of Microalbuminuria-lowering on regression of Left Ventricular Hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension

Assadi F*

Department of Pediatrics
Section of Nephrology,
Rush University Medical
Center, Chicago IL.

Translated by:
Akbari Asbagh P¹
Hajizadeh N²

1- Department of Pediatrics,
Section of Cardiology
2- Department of Pediatrics,
Section of Nephrology.

Tehran University of Medical
Sciences.

*Corresponding author
Department of Pediatrics,
Section of Nephrology,
Rush University Medical Center
Chicago, IL 60612
Email: fassadi@rush.edu

Abstract

Background: Microalbuminuria (MA) is associated with increased cardiovascular risk in hypertensive patients, but not many studies have specifically examined the effects of MA-lowering on regression of left ventricular hypertrophy (LVH) among pediatric patients with hypertension.

Methods: Fifty-five patients with essential hypertension, 11 to 19 years old were prospectively studied. All patients received concomitant therapy of hydrochlorothiazide and angiotensin-converting-enzyme inhibitor. Five patients also required angiotensin-receptor blocker to achieve the blood pressure goal. Baseline and 12-month follow-up measures of left ventricular mass index (LVMI) determined by echocardiography and urine microalbumin/creatinine ratio (MA/Cr) were collected. MA was defined as MA/Cr>30. LVH was defined as LVMI>38.6 g/m². The primary end points were 25% or more reductions in MA and the LVMI.

Results: Weight (r=0.83), body surface area (r=0.85), body mass index (BMI) (r=0.86), systolic blood pressure (SBP) (r=0.57), diastolic blood pressure (DBP) (r=0.49), mean arterial pressure (r=0.53) and MA (r=0.87) were all univariate correlates of LVMI. In a multiple regression analysis, MA, BMI and SBP were significant correlates of LVMI. MA alone explained 76% of the variance of LVMI, whereas BMI and SBP explained only 1.6% and 0.4% of the variance, respectively. MA was the most significant correlate of follow-up LVMI after BMI and SBP were included in the overall multiple regression models.

Conclusion: MA is a strong predictor of LVH in hypertensive children and adolescents. MA-lowering halts the progression of LVH or induces its regression.

Keywords: Microalbuminuria, hypertension, left ventricular hypertrophy