



*Καθοριστικοί παράγοντες υποστροφής της υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς: αποτελέσματα παρακολούθησης 5 ετών

**Ε. Ανδρίκου
Κ. Τσιούφης
Ι. Ανδρίκου**

**Δ. Κωνσταντινίδης
Π. Ηλιάκης
Δ. Τούσουλης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός μελέτης: Στα πλαίσια της σημασίας που έχει η υποστροφή της υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας (LVH) στη βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης, αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των κύριων παραγόντων που επηρεάζουν μακροπρόθεσμα την υποστροφή και την παρεμπόδιση ανάπτυξης LVH σε υπερτασικούς ασθενείς.

Μεθοδολογία: 2.380 ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση (AY) μέσης ηλικίας 58 ± 12 ετών, 50,3% άρρνες, με ΑΠ ιατρείου 143/89 mmHg, ετέθησαν υπό παρακολούθηση για μέση περίοδο $5,3 \pm 3,3$ ετών. Στην αρχική και τελική επίσκεψη έγινε μέτρηση ΑΠ ιατρείου, εργαστηριακές εξετάσεις εκτίμησης μεταβολικών παραμέτρων, εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), καθορισμός της αλβουμινουρίας, ηλεκτροκαρδιογραφική και υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση για τον προσδιορισμό του δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας (LVMI). Κύρια καταληκτική παράμετρος ήταν η Υποστροφή/παρεμπόδιση ανάπτυξης LVH (LVH Regr/prev), που ορίστηκε ως: παρουσία LVH στην baseline επίσκεψη και απουσία LVH στην τελική επίσκεψη ή απουσία LVH στην baseline και στην τελική επίσκεψη. Θεωρήθηκε καλή η «ρύθμιση της ΑΠ» όταν ο μέσος όρος των μετρήσεων ΑΠ στο σύνολο των επισκέψεων παρακολούθησης κάθε ασθενούς ήταν $<140/90$ mmHg.

Αποτελέσματα: Κατά την περίοδο παρακολούθησης, LVH Regr/prev σημειώθηκε στο 44,7% των ατόμων. Ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες της LVH Regr/prev ήταν τα χαμηλά επίπεδα baseline LVMI (HR=0,98, 95% CI 0,97-0,99, $p < 0,0001$), οι χαμηλές τιμές BMI (HR=0,96, 95% CI 0,93-0,99, $p = 0,008$), η επαρκής «ρύθμιση της ΑΠ» κατά τη διάρκεια του follow-up (HR=1,26, 95% CI 1,01-1,56, $p = 0,03$), τα χαμηλά επίπεδα \log_{10} ACR baseline (HR=0,77, 95% CI 0,60-0,99, $p = 0,04$) και ο baseline GFR (HR=1,03, 95% CI 1,02-1,04, $p = 0,003$).

Συμπεράσματα: Η υποστροφή της LVH καθορίζεται από την επαρκή ρύθμιση της ΑΠ, από μεταβολικούς παράγοντες και από την παρουσία άλλων βλαβών οργάνων-στόχων. Επίσης, κατά την αρχική εκτίμηση των υπερτασικών ασθενών η ανίχνευση μικροαλβουμινουρίας ή επιδεινωμένης νεφρικής λειτουργίας προσφέρουν προγνωστικές πληροφορίες για μελλοντικές δομικές καρδιακές διαταραχές, χρησιμεύοντας για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ως προς την ανάπτυξη ή υποστροφή της LVH.



Λέξεις-κλειδιά: Υποστροφή υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας, αλβουμινουρία, αρτηριακή υπέρταση

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Μονάδα Υπέρτασης, 1η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Ειρήνη Ανδρίκου, Μονάδα Υπέρτασης, 1η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, Δημητράκοπούλου 47, Αθήνα • Τηλ: 6932 501493 • E-mail: eirini_andrikou@yahoo.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (LVH) αποτελεί προσαρμοστική απάντηση της καρδιάς στη χρόνια αύξηση του αιμοδυναμικού φορτίου και συνιστά αναγνωρισμένο ενδιάμεσο δείκτη των συνδεδεμένων με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) βλαβών στα όργανα-στόχους¹. Η ΑΥ είναι ο κύριος πυροδοτικός μηχανισμός που επάγει μια σειρά βιολογικών γεγονότων τα οποία ως κατάληξη έχουν την ανάπτυξη LVH. Ωστόσο και μη αιμοδυναμικοί παράγοντες, όπως η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), εμπλέκονται στην ανάπτυξη LVH². Επιπλέον καθοριστικοί παράγοντες της LVH είναι η ηλικία, το φύλο και η παχυσαρκία, η οποία περιλαμβάνει αύξηση του αιμοδυναμικού φορτίου ανεξαρτήτως ΑΠ και συσχετίζεται με αυξημένο όγκο πλάσματος και καρδιακή παροχή³.

Πολλές κλινικές μελέτες σε υπερτασικούς έχουν επιβεβαιώσει ότι η LVH είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και προάγγελος καρδιαγγειακών (CV) συμβαμάτων⁴. Φαίνεται ότι υπάρχει ισχυρή, συνεχής συσχέτιση ανάμεσα στο δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας (LVMI) και στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ακόμη και κατόπιν προσαρμογής για άλλους παράγοντες κινδύνου⁵. Σημειώτέον ότι ο κίνδυνος είναι ανιχνεύσιμος ακόμα και σε τιμές LVMI κάτω από τα παραδεκτά ανώτερα φυσιολογικά όρια⁵. Επιπλέον, η μελέτη LIFE κατέδειξε ότι η υποστοροφή της LVH βελτιώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή έκβαση και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση, ανεξαρτήτως επιπέδων ΑΠ^{6,7}.

Στα πλαίσια της σημασίας υποστοροφής της LVH, αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των κύριων παραγόντων που επηρεάζουν μακροπρόθεσμα την υποστοροφή και την παρεμπόδιση ανάπτυξης LVH σε υπερτασικούς ασθενείς.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας >18 ετών με ιδιοπαθή υπέρταση (συστολική/διαστολική ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg). Κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης ήταν: η δευτεροπαθής ΑΥ, υπέρταση λευκής μπλούζας, νεφροπάθεια τελικού σταδίου [υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <15 ml/min/1,73 m²], παρουσία νεοπλασματικής ή άλλης συστηματικής νόσου.

Στην αρχική (baseline) επίσκεψη ελήφθη πλήρες ιατρικό ιστορικό, καθορίστηκαν τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, έγινε η συνιστώμενη από

την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) φυσική και εργαστηριακή εξέταση ρουτίνας των υπερτασικών ασθενών καθώς και μέτρηση της ΑΠ ιατρείου. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση και έγινε μέτρηση των επιπέδων αλβουμινουρίας. 2.380 ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ παρακολούθηθηκαν εν συνεχεία για μια μέση περίοδο $5,3 \pm 3,3$ ετών και αποτέλεσαν τον πληθυσμό μελέτης. Στην τελευταία επίσκεψη-αξιολόγηση έγιναν μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, εργαστηριακές εξετάσεις εκτίμησης μεταβολικών παραμέτρων, εκτίμηση του GFR (με βάση τη φόρμουλα Modification of Diet in Renal Disease - MDRD), καθορισμός της αλβουμινουρίας, ηλεκτροκαρδιογραφική και υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση και καταγραφή της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (follow-up).

Προσδιορισμός του δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας

Η μάζα αριστεράς κοιλίας υπολογίστηκε με τη μέθοδο Devereux⁸ και σταθμίστηκε ως προς την επιφάνεια σώματος (BSA) για να εκτιμηθεί ο LVMI. Ως υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (LVH) καθορίστηκαν τιμές LVMI ≥ 115 g/m² για τους άνδρες και ≥ 95 g/m² για τις γυναίκες.

Προσδιορισμός της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα

Η απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα εκφράστηκε ως ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (ACR), η τιμή του οποίου καθορίστηκε από το μέσο όρο των τιμών ACR σε δύο μη διαδοχικά δείγματα πρωινών ούρων, χρησιμοποιώντας την ποσοτική μέθοδο μέτρησης DCA 2000, Bayer Diagnostics Europe, Dublin, Ireland, με διακύμανση (coefficient of variation) 2,8%.

Κύρια καταληκτική παράμετρος που εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη ήταν η Υποστοροφή/παρεμπόδιση ανάπτυξης υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας (LVH Regr/prev), που ορίστηκε ως: παρουσία LVH στην baseline επίσκεψη και απουσία LVH στην τελική επίσκεψη ή απουσία LVH στην baseline και στην τελική επίσκεψη. Εφόσον ο μέσος όρος των μετρήσεων ΑΠ στο σύνολο των επισκέψεων που πραγματοποίησε ο κάθε ασθενής κατά τη διάρκεια του follow-up ήταν <140/90 mmHg, θεωρήθηκε καλή η «ρύθμιση της ΑΠ».

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό σύστημα ανάλυσης SPSS, 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) για όλες τις στατιστικές αναλύσεις. Η κανονικότητα της κατανομής για τις συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκε με τη στατιστική μέθοδο Shapiro-Wilk statistic, και προέκυψε ότι όλες οι μεταβλητές είχαν κανονική κατανομή εκτός από το λόγο ACR, που ως εκ τούτου υπέστη λογαριθμική μετατροπή (\log_{10}) πριν χρησιμοποιηθεί η παράμετρος για τις επακόλουθες στατιστικές αναλύσεις. Πραγματοποιήθηκαν independent-samples t-test και χ^2 test για να συγκριθούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς LVH Regr/prev. Χρησιμοποιήθηκε μοντέλο ανάλυσης Cox-παλινδρόμησης (Cox-regression analysis) για να αναγνωριστούν οι ανεξάρτητοι καθοριστικοί παράγοντες της LVH Regr/prev. Οι επιδράσεις των ανεξάρτητων μεταβλητών παρουσιάστηκαν ως hazard ratios (HR) και 95% confidence intervals (CI). Όλοι οι έλεγχοι θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικοί στο επίπεδο τιμής $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.380 υπερτασικοί ασθενείς, μέσης ηλικίας 58 ± 12 ετών, 50,3% άρρενες, με ΑΠ ιατρείου 143/89 mmHg, ετέθησαν υπό παρακολούθηση για μέση περίοδο $5,3 \pm 3,3$ ετών.

Τον πληθυσμό μελέτης απετέλεσαν άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) $28,4 \pm 4,4$ kg/m², 25% καπνιστές, 16,7% διαβητικοί, με μέση διάρκεια υπέρτασης $7,1 \pm 6,5$ έτη και με ιστορικό επιβεβαιωμένης CV νόσου (στεφανιαία νόσος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σοβαρή περιφερική αρτηριοπάθεια) σε ποσοστό 9,9%. Στην αρχική επίσκεψη οι ασθενείς είχαν LVMI $104,1 \pm 27,4$ g/m², low-density lipoprotein (LDL) $135,2 \pm 35,3$ mg/dl, GFR $92,0 \pm 31,3$ ml/min/1,73 m², ACR $26,6 \pm 49,5$ mg/g, logACR $1,1 \pm 0,5$ mg/g.

Στο συνολικό πληθυσμό, 581 άτομα (24,4%) είχαν LVH στην αρχική επίσκεψη. Σημειώθηκε κατά την περίοδο παρακολούθησης LVH Regr/prev σε 1.064 άτομα (44,7%), ενώ 1.355 άτομα (56,9%) είχαν σε αυτή τη διάρκεια καλή ρύθμιση ΑΠ.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς LVH Regr/prev κατά τη διάρκεια του follow-up παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι υπερτασικοί

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς LVH Regr/prev κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Παράμετροι	LVH Regr/prev (n=1.064)	Χωρίς LVH Regr/prev (n=1.316)	p
Ηλικία (έτη)	56±11	61±11	<0,001
Φύλο, άρρεν (%)	51,6	49	0,4
BMI baseline (kg/m ²)	28,1±4,1	29,4±4,2	<0,001
Κάπνισμα baseline (%)	24	23	0,7
Διάρκεια υπέρτασης (έτη)	6,1±6,9	8,5±8,1	<0,001
ΣΔ II (%)	12,3	21,7	<0,001
CVD baseline (%)	7,3	12	0,008
Συστολική ΑΠ ιατρείου baseline (mmHg)	142,8±16,7	146,5±18,4	0,001
Διαστολική ΑΠ ιατρείου baseline (mmHg)	89,5±11,3	88,4±12,6	0,12
LDL-χοληστερίνη (mg/dl)	135,8±34,8	134,9±35,5	0,60
GFR baseline (ml/min/1,73 m ²)	94,1±21,3	88,2±25,1	0,002
Log ₁₀ ACR baseline (mg/g)	1,00±0,4	1,11±0,4	0,03
LVMI baseline (g/m ²)	95,6±20,8	130,5±28,2	<0,001
Ρύθμιση ΑΠ (%)	61	54	0,005
ACE-αναστολείς (%)	19	17	0,3
ARBs (%)	69	64	0,02
CCBs (%)	39	41	0,4
β-αναστολείς (%)	24	26	0,4
Διουρητικά (%)	45	43	0,3

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΔ II: σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, ACE: μεταρρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, ACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων, ARBs: ανταγωνιστές των υποδοχέων 1 της αγγειοτενσίνης II, BMI: δείκτης μάζας σώματος, CCBs: αναστολείς διαύλων ασβεστίου, CVD: καρδιαγγειακή νόσος, GFR: ρυθμός σπειρωματικής διήθησης, LDL: low density lipoprotein, LVH: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, LVMI: δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας

ασθενείς που σημείωσαν LVH Regr/prev σε σχέση με αυτούς που δε σημείωσαν LVH Regr/prev ήταν νεότεροι, είχαν μικρότερο BMI κατά $1,3 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$, μικρότερο ποσοστό σακχαρώδους διαβήτη κατά 9,4%, βραχύτερη διάρκεια ΑΥ κατά $2,4 \pm 1,2$ έτη και είχαν ιστορικό CV νόσου σε μικρότερο ποσοστό στην αρχική επίσκεψη κατά 4,7%. Επίσης μικρότερα επίπεδα συστολικής ΑΠ αρχικά κατά $3,7 \pm 1,7 \text{ mmHg}$, αλλά και υψηλότερο ποσοστό ρύθμισης ΑΠ κατά τη διάρκεια του follow-up κατά 7%. Στην αρχική επίσκεψη είχαν χαμηλότερες τιμές LVMI κατά $34,9 \pm 7,4 \text{ g/m}^2$, αλλά και λιγότερη αλβουμινουρία (κατά $0,11 \text{ mg/g}$ λιγότερο logACR) και υψηλότερο GFR κατά $5,9 \pm 3,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ως προς τη φαρμακευτική αγωγή, το ποσοστό των ασθενών που ελάμβανε ανταγωνιστές των υποδοχέων 1 της αγγειοτενσίνης II (ARBs) σε περισσότερες από τις μισές επισκέψεις κατά τη διάρκεια του follow-up ήταν υψηλότερο κατά 5% στην ομάδα των ατόμων που σημείωσαν LVH Regr/prev. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ως προς τις υπόλοιπες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, ως προς το φύλο, το κάπνισμα, τα επίπεδα χοληστερίνης και τη διαστολική ΑΠ στην αρχική επίσκεψη.

Οι παράγοντες που προαναφέρθηκαν, κατά τους οποίους διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό οι δύο ομάδες, συμπεριλήφθηκαν σε επακόλουθη Cox ανάλυση παλινδρόμησης (Πίνακας 2), έτσι ώστε να προσδιοριστούν οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μελλοντικής LVH Regr/prev. Επιπλέον εισήχθη στο μοντέλο και το φύλο

και η αντιυπερτασική αγωγή, καθώς από άλλες μελέτες έχουν φανεί να είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες υποστροφής της LVH. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι ανεξάρτητοι προβλεπτικοί παράγοντες της LVH Regr/prev ήταν τα επίπεδα baseline LVMI (HR=0,98, 95% CI 0,97-0,99, $p < 0,0001$), ο baseline BMI (HR=0,96, 95% CI 0,93-0,99, $p = 0,008$), η επαρκής «ρύθμιση της ΑΠ» κατά τη διάρκεια του follow-up (HR=1,26, 95% CI 1,01-1,56, $p = 0,03$), ο \log_{10} ACR baseline (HR=0,77, 95% CI 0,60-0,99, $p = 0,04$) και ο baseline GFR (HR=1,03, 95% CI 1,02-1,04, $p = 0,003$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη σε 2.380 υπερτασικούς ασθενείς μετά 5,3 έτη παρακολούθησης αναδεικνύονται ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μελλοντικής υποστροφής και παρεμπόδισης ανάπτυξης LVH τα χαμηλά επίπεδα LVMI, η καλή ρύθμιση της ΑΠ, το χαμηλό BMI, τα χαμηλότερα επίπεδα αλβουμινουρίας και η καλή νεφρική λειτουργία.

Οι προγνωστικοί παράγοντες των διαχρονικών αλλαγών της μάζας αριστεράς κοιλίας έχουν μελετηθεί λιγότερο, ιδίως για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Η μελέτη CARDIA έδειξε ότι σε 2.426 άτομα γενικού πληθυσμού, προγνωστικοί παράγοντες αύξησης της μάζας αριστεράς κοιλίας και του συγκεντρικού προτύπου ήταν η ηλικία, ο BMI, η μέση ΑΠ, το κάπνισμα και το χρονικό διάστημα παρουσίας σακχαρώδους διαβήτη⁹.

Στην παρούσα μελέτη ενισχύεται η αντίληψη ότι κύριος προγνωστικός παράγοντας υποστροφής της LVH είναι η ρύθμιση της ΑΠ. Στη μελέτη Cardio-Sis φάνηκε ότι η εντατική πτώση της ΑΠ ($< 130 \text{ mmHg}$) σε ενήλικους, μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς, μείωσε την πιθανότητα της ηλεκτροκαρδιογραφικώς προσδιοριζόμενης LVH, σε σχέση με την πτώση της ΑΠ $< 140 \text{ mmHg}$ ¹⁰.

Ωστόσο, η εμφάνιση LVH δε σχετίζεται πάντα με τα επίπεδα της ΑΠ. Στη μελέτη PAMELA ακόμα και στα υπερτασικά άτομα με καλό έλεγχο της 24ωρης ΑΠ, η εμφάνιση LVH ήταν σχεδόν πάντοτε φορές μεγαλύτερη σε σχέση με νορμοτασικά άτομα¹¹. Η μελέτη Strong Heart δείχνει επιπλέον ότι, ακόμα και με καλά ρυθμισμένη ΑΠ, δε μειώνεται η μάζα αριστεράς κοιλίας σε άτομα με πολλούς παράγοντες CV κινδύνου¹². Στην παρούσα μελέτη τα άτομα που σημείωσαν LVH Regr/prev

Πίνακας 2. Cox ανάλυση παλινδρόμησης – Ανεξάρτητοι Καθοριστικοί παράγοντες της LVH Regr/prev

Μεταβλητές	Adjusted HR (95% CI Lower, Upper)	p
LVMI baseline (g/m^2)	0,98 (0,97, 0,99)	$< 0,0001$
BMI baseline (kg/m^2)	0,96 (0,93, 0,99)	0,008
Ρύθμιση ΑΠ	1,26 (1,01, 1,56)	0,03
Log ₁₀ ACR baseline (mg/g)	0,77 (0,60, 0,99)	0,04
GFR baseline (ml/min/1,73 m^2)	1,03 (1,02, 1,04)	0,003

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων, BMI: δείκτης μάζας σώματος, CI: confidence interval, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, HR: hazard ratio, LVH: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, LVMI: δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας

ήταν νεότερα άτομα, με χαμηλότερο BMI, με χαμηλή ΑΠ στην αρχική επίσκεψη και καλύτερη ρύθμιση ΑΠ στη διάρκεια του follow-up. Επίσης είχαν μικρότερη διάρκεια ΑΥ, μικρότερα επίπεδα LVMI και αλβουμινουρίας αρχικά, ήταν σε μικρότερο ποσοστό διαβητικοί και είχαν και σε μικρότερο ποσοστό CV νόσο αρχικά. Πρόκειται δηλαδή για άτομα χαμηλότερου CV κινδύνου. Η άποψη ότι η υποστροφή ή η ανάπτυξη LVH είναι πολυπαραγοντική και εν μέρει ανεξάρτητη της ΑΠ, ιδίως σε παχύσαρκα άτομα με πολλούς παράγοντες CV κινδύνου υποστηρίζεται στην πρόσφατη ανάλυση του Campania Salute Network¹³. Φαίνεται ότι στα άτομα με παχυσαρκία και άλλους παράγοντες κινδύνου η LVH σχετίζεται όχι μόνο με υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, αλλά και με τη δράση ινοβλαστών και αντιποκυττάρων, που δυσχεραίνουν την υποστροφή της LVH. Στην παρούσα μελέτη δεν καταδείχτηκε ο ανεξάρτητος ρόλος των φαρμάκων του άξονα στην LVH Regr/preven. Ωστόσο, η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη για να ελέγξει την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής και αυτό είναι περιορισμός της παρούσας ανάλυσης.

Υπάρχει ένδεια μακροχρόνιων μελετών και δεδομένων που αφορούν τη διαχρονική αλληλεπίδραση νεφρικής δυσλειτουργίας/αλβουμινουρίας και LVH. Μελέτη σε 168 ασθενείς με παρακολούθηση ενός έτους περίπου κατέδειξε ότι ασθενείς που σημείωσαν μείωση της αλβουμινουρίας είχαν ίδιες πιθανότητες υποστροφής της LVH με άτομα που παρέμειναν νορμοαλβουμινουρικά¹⁴. Ομοίως μελέτη σε παιδιά και εφήβους έδειξε ότι η αλβουμινουρία ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγων υποστροφής της LVH¹⁵. Αποτελέσματα από τη μελέτη CARDIA επισημαίνουν τον προγνωστικό ρόλο χαμηλών επιπέδων GFR στη μελλοντική αύξηση των επιπέδων LVMI¹⁶. Φαίνεται πως υπάρχει παράλληλη επιδείνωση των σχετιζόμενων με την υπέρταση βλαβών οργάνων-στόχων¹⁷, καθώς και αμφίπλευρη σχέση, διαχρονικά, μεταξύ νεφρικής δυσλειτουργίας και μάζας αριστεράς κοιλίας, αφού έχει δείχθει από μελέτες και ότι τα αυξημένα επίπεδα LVMI έχουν επιταχυντικό ρόλο στην ανάπτυξη μικροαλβουμινουρίας (MA)¹⁸. Πρόσφατη μελέτη σε 539 υπερτασικούς της Ν. Ασίας έδειξε ότι μετά 7 έτη παρακολούθησης τα υψηλά επίπεδα αλβουμινουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς και η επιδείνωσή τους διαχρονικά, σχετίζονται με ανάπτυξη LVH¹⁹. Πέραν αυτής της μελέτης, δεν

υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα για τη συνδυασμένη επίδραση της αλβουμινουρίας και της νεφρικής δυσλειτουργίας στην LVH διαχρονικά. Στην παρούσα ανάλυση παρουσιάζεται ότι, σε μεγάλο δείγμα υπερτασικών ασθενών (2.380 άτομα), τόσο τα χαμηλότερα επίπεδα αλβουμινουρίας, όσο και τα υψηλότερα επίπεδα GFR στην αρχική επίσκεψη ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες μελλοντικής υποστροφής της LVH, ανεξαρτήτως επιπέδων ΑΠ.

Κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια συνδέουν την LVH και την MA, όπως η υπερενεργοποίηση του άξονα RAS με αποτέλεσμα τη μυοκαρδιακή υπερτροφία και ίνωση αλλά και την περιαγγειακή ίνωση και νεφροσκλήρυνση. Εμπλέκεται επίσης η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η συστηματική φλεγμονή και το αυξημένο αιμοδυναμικό φορτίο που χαρακτηρίζουν την υπέρταση²⁰.

Συμπερασματικά, η υποστροφή της LVH καθορίζεται από αιμοδυναμικούς και μεταβολικούς παράγοντες και από την παρουσία άλλων βλαβών οργάνων-στόχων. Είναι απαραίτητη η έγκαιρη και καλή ρύθμιση της ΑΠ και η αντιμετώπιση των λοιπών παραγόντων κινδύνου, ώστε να καταστεί δυνατή η υποστροφή της LVH. Επίσης, κατά την αρχική εκτίμηση των υπερτασικών ασθενών η αντίχνευση μικροαλβουμινουρίας ή επιδεινωμένης νεφρικής λειτουργίας προσφέρουν προγνωστικές πληροφορίες για μελλοντικές δομικές καρδιακές διαταραχές, χρησιμεύοντας για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ως προς την ανάπτυξη ή υποστροφή της LVH.

SUMMARY

Andrikou E, Tsioufis K, Andrikou I, Konstantinidis D, Iliakis P, Tousoulis D

Left ventricular hypertrophy regression/prevention determinants during a 5-year follow-up study of hypertensive patients

Arterial Hypertension 2019; 28: 163-168.

Aims: Regression of left ventricular hypertrophy (LVH) is independently associated with improved cardiovascular outcome. In this setting, we investigated the main factors influencing LVH regression and the prevention of LVH development in hypertensive subjects over time.

Methods: 2380 hypertensive subjects, (mean age 58±12 years), 50.3% males, with baseline office blood

pressure (BP) 143/89 mmHg were followed for a mean period of 5.3±3.3 years. At baseline and last follow-up visit all patients underwent office BP, laboratory and glomerular filtration rate (GFR) evaluation, echocardiographical determination of left ventricular mass index (LVMI) and albumin/creatinine ratio (ACR) assessment. Main outcome variable was LVH Regression/prevention (LVH Regr/prev), defined as: LVH at baseline visit with normal LVMI values at last visit or absence of LVH at baseline and last visit. BP control was considered optimal when the mean of office BP measurements during follow-up was <140/90 mmHg.

Results: 44.7% of study population presented LVH Regr/prev during follow-up period. Cox-regression analysis, after adjustment for clinical, biochemical and treatment variables, revealed that low levels of baseline LVMI (HR=0.98, 95% CI 0.97-0.99, p<0.0001), low baseline BMI levels (HR=0.96, 95% CI 0.93-0.99, p=0.008), optimal BP control during follow-up (HR=1.26, 95% CI 1.01-1.56, p=0.03), low baseline ACR levels (HR=0.77, 95% CI 0.60-0.99, p=0.04) and baseline GFR (HR=1.03, 95% CI 1.02-1.04, p=0.003) were independent predictors of LVH Regr/prev during follow-up.

Conclusion: In conclusion, beyond optimal BP control, metabolic factors like BMI and the presence of other organ damages are significant predictors of LVH regression. Moreover, during the baseline evaluation of hypertensive subjects, renal dysfunction or albuminuria detection can offer information about the risk of structural cardiac alterations, LVH regression or development in the future.

Key-words: Left ventricular hypertrophy regression, albuminuria, arterial hypertension.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mancini GB1, Dahlöf B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004; 109(25 Suppl 1): IV22-30.
- du Cailar G, Pasquie JL, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular adaptation to hypertension and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2000; 14(3): 181-8.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108(1): 7-13.
- Havranek EP, Emsermann CD, Froshaug DN, et al. Thresholds in the relationship between mortality and left ventricular hypertrophy defined by electrocardiography. *J Electrocardiol* 2008; 41(4): 342-50.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35(2): 580-6.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292(19): 2350-6.
- Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16(11 Pt 1): 895-9.
- Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110(11): 1456-62.
- Gidding SS, Liu K, Colangelo LA, et al. Longitudinal determinants of left ventricular mass and geometry: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(5): 769-75.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374(9689): 525-33.
- Mancia G, Carugo S, Grassi G, et al. Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control: data from the PAMELA population. Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. *Hypertension* 2002; 39(3): 744-9.
- de Simone G, Devereux RB, Izzo R, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(3): e000144.
- Lønnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, et al. Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc* 2017; 6(3).
- Rodilla E, Pascual JM, Costa JA, Martin J, Gonzalez C, Redon J. Regression of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria changes during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2013; 31: 1683-91.
- Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 27-33.
- Bansal N, Lin F, Vittinghoff E, et al. Estimated GFR and subsequent higher left ventricular mass in young and middle-aged adults with normal kidney function: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 227-34.
- Andrikou E, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Parallel deterioration of albuminuria, arterial stiffness and left ventricular mass in essential hypertension: integrating target organ damage. *Nephron Clin Pract* 2011; 119: c27-34.
- Andrikou E, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Left ventricular mass index as a predictor of new-onset microalbuminuria in hypertensive subjects: a prospective study. *Am J Hypertens* 2012; 25(11): 1195-201.
- Feng L, Khan AH, Jehan I, Allen J, Jafar TH. Albuminuria and kidney function as prognostic marker of left ventricular mass among South Asians with hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(12): 811-822.e2.
- Tsioufis C, Dimitriadis K, Andrikou E, et al. ADMA, C-reactive protein, and albuminuria in untreated essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(6): 1050-9.