

MICROALBUMINURIA ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PRIMARĂ LA COPII

Nelea Mătrăgună – dr. în şt. med., conf. cercet.,
Institutul de cardiologie, laborator ştiinţific de cardiologie pediatrică
naleamatragun@rambler.ru

Rezumat

Microalbuminuria prezintă un marker independent de prognostic nefavorabil pentru copii cu hipertensiune arterială primară. Spre deosebire de literatura de specialitate la adulţi, există un număr mic de studii clinice, care analizează riscurile cardiovasculare pe termen lung la copiii cu hipertensiune arterială primară şi microalbuminurie. Totodată alegerea unui tratament antihipertensiv este extrem de important prin efectul nefroprotector al medicamentului şi ca urmare îmbunătăţirea evoluţiei bolii la această categorie de copii.

Cuvinte-cheie: copii, hipertensiune arterială, microalbuminurie

Summary: Microalbuminuria in primary arterial hypertension at children

Microalbuminuria is an independent marker of the unfavorable course of the primary arterial hypertension at children. In comparison with the adults, in paediatrics there is a small number of the clinical investigations analyzing cardiovascular risk at children with primary arterial hypertension and microalbuminaria. At the same time the choice of the treatment of the hypertension with renal protection effect is very important in improvement of the course of such disease in this category of children

Key words: children, arterial hypertension, microalbuminuria

Резюме: Микроальбуминурия и первичная артериальная гипертензия у детей

Микроальбуминурия является независимым маркером неблагоприятного течения первичной артериальной гипертензии у детей. В сравнении со взрослыми, в педиатрии существует небольшое количество клинических исследований, анализирующих сердечно-сосудистый риск у детей с первичной артериальной гипертензией и микроальбуминурией. В тоже время выбор антигипертензивного лечения с нефропротективным эффектом является чрезвычайно важным в улучшении течения данного заболевания у этой категории детей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети, микроальбуминурия

În ultimul deceniu au fost realizate numeroase studii, care au examinat rolul diversilor markeri în dezvoltarea hipertensiunii arteriale la copii. Este de menționat faptul că, relația dintre hipertensiune arterială și tulburările metabolice a devenit una dintre problemele cheie pentru cardiologi, pediatri și endocrinologi. La momentul actual studiile epidemiologice privind hipertensiunea arterială esențială au demonstrat faptul că, debutul acesteia revine perioadei de copilărie, iar epidemia de obezitate contribuie la creșterea incidenței hipertensiunii arteriale esențiale la copii [1].

Este bine cunoscut faptul, că rinichii joacă un rol important în reglarea circulației sistemice. Astfel, rinichiul răspunde zilnic adecvat și stabil la fluctuațiile tensiunii arteriale. Protecția împotriva hiperperfuziei este realizată prin intermediul majorării tonusului arteriolelor aferente a glomerulilor. Pe măsura creșterii frecvenței și duratei episoadelor de majorare a valorilor tensionale, au loc modificări structurale în pereții vaselor renale, morfologic exprimată prin hipertrofia intimei medii ale vasului. Unul din markerii precoci al dereglărilor funcționale ale rinichilor este reprezentat de către microalbuminurie [2].

Prevalența microalbuminuriei la pacienții adulți cu hipertensiune arterială în studii populaționale mari raportează date destul de diferite, variind de la 8% până la 23% și este definit prin majorarea concentrației de albumină în urină într-un interval de 30-300 mg/zi sau de la 20 la 200 μ g/minut. Datele publicate ale studiului NHANES a raportat o prevalență a microalbuminuriei, la copii și adolescenți de 5.7-7.3% la băieți și 12.7-15.1% la fete [3]. În ultimii ani a fost dovedit înrăutățirea prognosticului evoluției hipertensiunii arteriale la copii în prezența microalbuminuriei de 30 mg/zi, care au influențat revederea definiției de microalbuminurie, astfel fiind considerată normală microalbuminuria în limitele de 10-20 mg/zi și normal crescută 20-30 mg/zi [4].

De asemenea, a fost demonstrat cert la pacienții hipertensivi o asociere între microalbuminurie și alți factori de risc cardiovasculari, precum dislipidemia, disfuncția endotelială, rezistența la insulină, majorarea sensibilității la sare și activitatea crescută a sistemului renin-angiotensin-aldosteron [5, 11, 12].

Mecanismele patogenice principale majore în

apariția microalbuminuriei sunt declanșate de hiperfiltrarea glomerulară și disfuncția endotelială. Creșterea de presiune intraglomerulară este produsă prin îngustarea arteriolelor eferente astfel, acționând direct asupra endoteliului vascular și activând în exces sistemul nervos simpatic. Modificările precoci în glomeruli includ: creșterea dimensiunii glomerulare, expansiunea mezangiului, și estomparea proceselor în podocite. În urma acestor modificări are loc supra-solicitarea proceselor de filtrare-hiperfiltrare, având ca consecință apariția albuminei în urina primară. Al doilea mecanism-cheie cu rol esențial în apariția albuminuriei este disfuncția endoteliului vascular. Endoteliocitul este principala țintă pentru care factorii de risc, conduc la creșterea excreției urinare de albumină, iar „lovitură” hemodinamică impune celulele endoteliale să mărească expresia unor molecule vasoactive cu efect vasoconstrictor cum ar fi angiotensina II, endotelina și celulele de adeziune vasculară (VCAM-1) [6]. Totodată cercetările realizate în ultimul deceniu au dovedit efectul nociv al hiperleptinemiei la pacienții obezi hipertensivi, care provoacă fibroza renală prin activarea expresiei factorului de creștere- β [7,8].

Rolul microalbuminurie la adulți cu hipertensiune este bine stabilit, iar numeroase studii experimentale, clinice și epidemiologice indică faptul că, microalbuminuria este unul dintre cei mai importanți factori de risc independenți pentru complicații cardiovasculare și cerebrovasculare, inclusiv fatale. Astfel, un studiu prospective realizat de J.S. Jensen și colaboratorii derulat în decurs de 10 ani au demonstrat că, prezența microalbuminuriei la pacienții cu hipertensiune arterială a fost un predictor fiabil de boli cardiace coronariene. Grupul de cercetători al studiului HOPE au dovedit convingător că, microalbuminuria este asociată cu riscul dezvoltării bolii ischemice cardiace, insuficienței cardiace și moarte. Riscul de accident vascular cerebral la un pacient cu HTA în absența microalbuminuriei este de 4.9%, iar prezența acesteia crește acest risc până la 7.3%, dezvoltarea de hipertrofie ventriculară stângă - de la 13.8% până la 24%, iar boala ischemică cardiacă de la 22.4% până la 31%. O cercetare realizată de Mimran A. Si Ribstein J. a determinat prezența microalbuminuriei la 35% din pacienții netratați cu

hipertensiune arterială și obezitate și doar la 26% din pacienții hipertensivi nonobezi.

Spre deosebire de literatura de specialitate ale adultului, cercetările în populația pediatrică antrenate în această problemă sunt puține, fiind necesare studii prospective mari, care ar da un răspuns clar privind rolul microalbuminuriei în hipertensiunea arterială esențială la copii. Astfel, într-un studiu cohortă realizat în Republica Cehă, care a cuprins 52 de copii în vârstă medie de 13 ani, cu hipertensiune arterială primară, a demonstrat prezența microalbuminuriei mai mare decât valorile de referință la 20% dintre acești copii [9]. Studiul realizat în Federația Rusă în 2013 pe un grup de 93 copii în vârstă de 8-17 hipertensivi obezi a dovedit corelarea dintre valorile tensionale, indicele masei corporale și nivelul microalbuminuriei [7]. Studiul desfășurat în școlile din Nigeria (2012), care a inclus 829 de copii în vârstă de 10-19 ani au determinat prezența microalbuminuriei la 214 copii (33,2%). În aceeași cercetare s-a constatat prezența obezității în 35,4% de cazuri, hipertensiune arterială în 70,6% de cazuri, iar anamneză eredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială în 59,5%, fapt ce demonstrează interdependența importantă între hipertensiunea arterială esențială și microalbuminurie [10]. Un alt studiu realizat pe un eșantion de 64 de copii cu hipertensiune arterială primară și obezitate din SUA cu vârstă cuprinsă între 11-19 ani a constatat o corelație pozitivă a microalbuminuriei cu tensiunea arterială sistolică și indicele masei corporale [12].

La momentul actual microalbuminuria este în diagnostic accesibilă, iar metodologia existentă este caracterizată printr-o sensibilitate și siguranță înaltă. Conform Recomandărilor Societății Europene de Hipertensiune Arterială la copii și adolescenți (2009) microalbuminuria a fost inclusă ca fiind unul dintre testele de rutină efectuate la toți copiii hipertensivi, menționând totodată insuficiența dovezilor clinice de eficacitate a acestea [11].

Terapia copiilor cu hipertensiune arterială primară necesită o abordare patogenetică cu caracteristici nefroprotectoare. Perceperea patogenetică în apariția microalbuminuriei în hipertensiunea arterială primară la copii, oferă posibilitatea determinării grupului de medicamente și inițierii tratamentului care, sunt capabile să influențeze progresia microalbuminuriei. Medicamente antihipertensive cu influență asupra procesului de hiperfiltrare și afectare endotelială sunt inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA) [14,15]. Cea mai importantă acțiune a ACE și ARA este considerată diminuarea efectului angiotensinei II asupra arteriolelor renale eferente, micșorând presiunea și hiperfiltrarea intraglomerulară, având ca

consecință reducerea microalbuminuriei. Cercetările privind tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și microalbuminurie la copii sunt unice. Astfel, Studiul ESCAPE a demonstrat o reducere efectivă a tensiunii arteriale și a nivelului proteinuriei utilizând Ramipril timp de 12 luni consecutiv la 352 de copii cu vârstă cuprinsă între 3-18 ani cu hipertensiune arterială primară și microalbuminurie [16]. Un studiu pe un eșantion de 64 de adolescenți cu hipertensiune arterială esențială în vârstă medie 15,3 ani, cu hipertensiune arterială primară a constatat o prevalență a microalbuminuriei de 58%, iar tratamentul cu ACE inhibitori și hidroclorotiazida a redus important atât valorile tensionale cât și nivelul microalbuminuriei [17]. În ultimii ani, au fost acumulate date cu privire la eficacitatea antagoniștilor receptorilor de angiotensină la copii hipertensivi. Datele unei cercetări care a inclus 17 copii cu vârstă cuprinsă între 1 și 6 ani tratați cu Candesartan în doză de 0,16-0,47 mg/kg a scăzut semnificativ tensiunea arterială și proteinuria [18]. Un studiu realizat în 2010 (SUA) care a inclus 306 copii în vârstă de 1-17 ani cu hipertensiune arterială esențială și microalbuminurie care, au administrat Losartanul în doză de 0,7- 1,4 mg pe o durată de 12 săptămâni a scăzut semnificativ microalbuminuria [19]. Astfel dovezile din studiile mici sugerează faptul că, terapia precoce cu inhibitori ai ACE și ARA sunt capabile să diminueze semnificativ proteinuria la copiii cu hipertensiune arterială [20].

Concluzie

Microalbuminuria prezintă un marker independent de prognostic dezavantajos pentru copiii cu hipertensiune arterială primară, iar progresia microalbuminuriei este însoțită de schimbări structurale în glomerul inclusiv pierderea și deteriorarea podocitelor. Cercetările în acest domeniu la copii, sunt importante reduse decât la populația adultă, de aceea sunt necesare studii prospective pe termen lung la copiii cu hipertensiune arterială primară pentru a cunoaște posibilul impact direct asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în perioada de matur. Tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale la copii a fost desfășurat, iar studiile au arătat că, medicamentele antihipertensive reduc în mod eficient TA la copiii cu un avantaj în ameliorarea funcției renale.

Bibliografie

1. Guarnieri G., Zanetti M., Vinci P., et al. *Metabolic syndrome and chronic kidney disease*. J Ren Nutr., 2010; 20, p.19-23.
2. М.Н. Кочуева, В.А. Гаврилюк. *Нейроэндокринные механизмы развития нефропатии у больных эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением*. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини, 2014; No 1, p. 43-50.

3. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P et al. *Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. Pediatrics* This study used NHANES data to show that the relation of albuminuria to cardiovascular risk differed depending on the weight status of the subjects. This finding supports the idea that albuminuria functions as an integrated marker of risk and may be the final endpoint of multiple adverse risk factors. 2008; 121, p.37 – 45.
4. Nataša Marčun Varda, *Microalbuminuria in pediatric patients with hypertension. Health*, 2013; Vol.5, (4) p. 40-46.
5. Brantsma, A.H., Bakker, S.J., de Zeeuw, D., de Jong, P.E., *Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. Journal of the American Society of Nephrology*, 2006; 17, p.331-335.
6. Singh, A. and Satchell, S.C. *Microalbuminuria: Causes and implications. Pediatric Nephrology*, 2011; 26, p.1957- 1965.
7. Гайсина Лейля Рафаэлевна. *Нарушение парциальных функций почек у детей и подростков с ожирением. Практическая медицина*, 2011; 3 (51) с.162-165.
8. Xinyu Liu, Yu Liu, Youming Chen, Yongqiang Li, Xiaofei Shao, Yan Liang, Bin Li, Harry Holthöfer, et al., *Mass Index (BMI) Is Associated with Microalbuminuria in Chinese Hypertensive Patients*, Int. J. Environ. Res. Public Health, 2015; 12, p.1998-2008.
9. Seeman, T., Pohl, M., Palyzova, D. and John, U. *Microalbuminuria in children with primary and white- coat hypertension. Pediatric Nephrology*, 2012; 27, p. 461-467.
10. AN Okpere, IC Anochie, FU Eke. *Prevalence of Microalbuminuria among secondary school children, African Health Sciences*, 2012; 12(2), p.4314.
11. Anurag Singh, Simon C. Satchell. *Microalbuminuria: causes and implications. Pediatr Nephrol*. 2011; 26(11), p. 1957–1965.
12. Tsioufis, C., Mazaraki, A., Dimitriadis, K., Stefanidis, C.J. and Stefanadis, C., *Microalbuminuria in the paediatric age: Current knowledge and emerging questions. Acta Paediatrica*, 2011; 100, p.1180-1184.
13. Mohammed Sanad., *Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. Pediatric Nephrology*, 2011; p.17.
14. O'Hare AM, Hotchkiss JR, Kurella Tamura M, et al. *Interpreting treatment effects from clinical trials in the context of real-world risk information: end-stage renal disease prevention in older adults. JAMA Intern Med* 2014; 174, p.391.
15. Johannes FE Mann, George L Bakris, *Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults. Am J Med*. 2012; 125(11), p. 1057–1062.
16. Helmy M. Siragy. *ESCAPE: From Hypertension to Renal Failure. Curr Hypertens*, 2010; 12(4) p. 207–209.
17. Zaffanello M, Franchini M, Fanos V: *New therapeutic strategies with combined renin-angiotensin system inhibitors for pediatric nephropathy. Pharmacotherapy* 2008; 28, p. 125–130.
18. Simonetti G.D., von Vigier R.O., Konrad M., Rizzi M., Fossali E., Bianchetti M.G. *Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data, Pediatr. Nephrol*. 2006; 21, p.1480-1482.
19. Nicholas J. A. Webb, Chun Lam, Tom Loeys, *Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Losartan in Children with Proteinuria, Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5, p. 417–424.
20. Piotr Czarniak, Aleksandra Zurowska., *Treatment Strategies to Prevent Renal Damage in Hypertensive Children., A. Curr Hypertens Rep*, 2014; p.423.