

## 좌심실 비대와 고혈압성 심혈관 합병증; 소아 심장 의사의 관점

부산대학교병원 소아청소년과

조 민 정

= Abstract =

### Left Ventricular Hypertrophy and Prelude to Hypertensive Cardiovascular Diseases; from the Pediatric Cardiologist's Point of View

Min Jung Cho, M.D.

*Department of Pediatrics, Pusan National University Hospital, Pusan, Korea*

Although left Left ventricular hypertrophy (LVH) is not only an adaptive response of the heart to increased cardiac workload in hypertension, it surelybut also is the most potent risk factor of overt cardiovascular complications such as coronary heart disease, heart failure, arrhythmia and stroke in the hypertensive population. Also it has become generally accepted that subclinical cardiovascular disease begins in childhood and LVH is the most readily assessed marker for that. As LVH can be seen in children and adolescents with even mild blood pressure elevation with the reported prevalence of 10 to 47%, aggressive antihypertensive treatment is critical in preventing the development of hypertensive heart disease in that those cases. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2011;15:14-21)

**Key Words :** Hypertension, Pediatrics, Hypertrophy, Ventricles

### 서 론

성인에서 고혈압은 심부전, 허혈성 심질환, 부정맥과 같은 심혈관계 질환의 이환율 및 사망률을 좌우하는 결정적인 위험 인자이다. 소아 청소년기에도 조기 죽상 동맥 경화증과 같은 심혈관 합병증이 발생할

수 있지만 성인과 달리 주로 좌심실 비대가 유일한 변화일 경우가 많다. 하지만 이러한 좌심실 비대는 소아 청소년 고혈압 환자에서 10-47% 정도라 보고될 정도로 흔하며[1, 2], 치료하지 않고 두었을 경우 성인의 심혈관 합병증으로 이어짐을 뒷받침하는 많은 근거들이 있으므로 이를 간과해서는 안되겠다. 이에 소아 청소년 고혈압 환자에서 좌심실 비대의 의미 및 이와 관련한 고혈압 치료 원칙에 대해 정리해 보고자 한다.

\*본 연구는 2011년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음

접수 : 2011년 3월 25일, 수정 : 2011년 4월 12일

승인 : 2011년 4월 13일

책임저자 : 조민정, 부산광역시 서구 아미동 1가 10

부산대학교병원 소아청소년과

Tel : 051)240-7298 Fax : 051)248-6205

E-mail : mjchomd@gmail.com

본 론

1. 고혈압성 심혈관 변화의 기전

고혈압으로 인해 심장에 과도한 압력과 후 부하가 가해 지면 심근의 수축 예비능(myocardial contractile reserve)이 제한되어 있는 신생아 및 영아에서는 주로 심부전의 증상이 나타나지만[3, 4], 이후 소아 전반 및 성인에 있어서는 이를 보상하기 위한 좌심실 비대가 먼저 나타나게 된다. 하지만 이는 운동 선수에서 볼 수 있는 단순한 심근 세포 비후와는 다른 병적인 비대이다. 즉, 심근에 가해지는 과도한 압력 부하 및 후 부하는 물리적으로 심근 세포의 비후를 자극함은 물론 norepinephrine, endothelin, angiotensin-II과 같은 여러 호르몬 및 사이토카인(cytokine)들의 상호 작용도 유발하게 되는데[5] (Fig. 1), 이로 인해 심근 세포 자체의 비후와 함께 혈관을 비롯한 심근 주위 조직의 섬유화와 관상 동맥

중막의 비후도 함께 초래되게 된다. 교감신경계(sympathetic nervous system), 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(renin-angiotensin-aldosterone system), transforming growth factor- $\beta$ 와 같은 염증 매개 물질, insulin-like growth factor와 같은 성장 인자들은 섬유화를 촉진하는 물질들(profibrotics)이며 bradykinin, nitric oxide, natriuretic peptides, glucocorticoids 등은 반대의 작용을 하는 물질들(collagenolytics)이다(Fig. 2) [6]. 특히 angiotensin-II는 동맥 혈관 중막의 비후에 중요한 역할을 하는 물질로서 동물 실험에서 증명된 바 있다[7].

2. 고혈압성 심혈관 질환

고혈압으로 심근 세포는 비후되나 이에 혈류를 공급해 줄 관상 동맥이 따라 잡기 성장을 못해줌으로 인해 심근 허혈이 생길 수 있으며, 심근의 경직도가 증가하면서 좌심실 이완기 장애가 생기고, 이로 인해

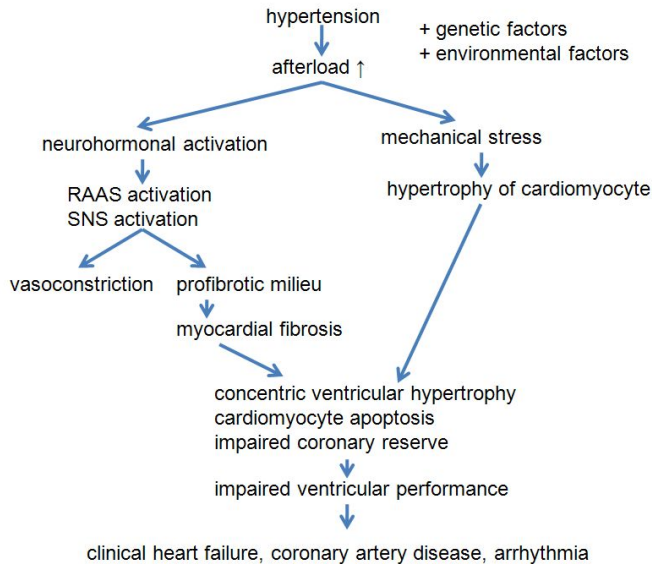
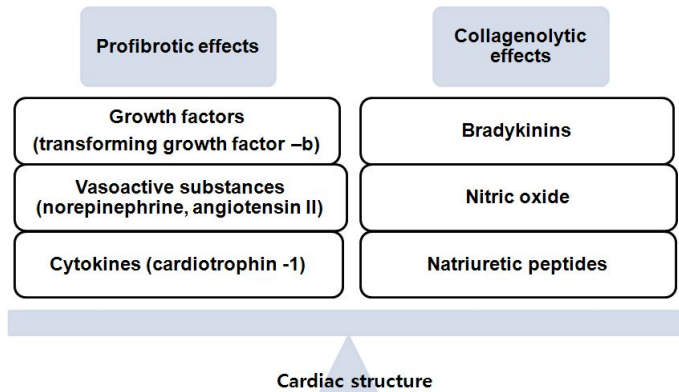


Fig. 1. Pathophysiology of hypertensive heart disease in association with ventricular hypertrophy and myocardial remodeling Abbreviations : RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SNS, sympathetic nerve system.



**Fig. 2.** Mediators contributing to myocardial structural remodeling; Reciprocal regulation between profibrotic and collagenolytic substances keeps cardiac structure. Loss of this regulation leads to increased collagen synthesis and reduced collagenase activity, contributing to myocardial fibrosis.

높아진 폐동맥 췌기압(pulmonary capillary wedge pressure) 및 심실의 이완기말 압력(end-diastolic pressure)은 이완기 장애성 심부전 증상으로 이어지게 된다. 따라서 고혈압은 성인에서 심부전, 허혈성 심질환, 부정맥과 같은 심혈관계 질환의 이환율 및 사망률을 좌우하는 결정적인 위험 인자로 작용하게 되며 1996년 Framingham heart study에서는 새로 심부전이 발생한 성인 환자의 91%가 고혈압을 가지고 있었다는 연구 결과를 발표한 바도 있다[8]. 하지만 이는 소아 청소년기부터 시작된 심혈관계의 변화가 성인이 되어 질환으로 나타나는 것이라 생각되며 단순히 성인 고혈압 환자에 국한된 문제는 아니다(Fig. 1).

### 3. 소아 청소년기 고혈압에서 좌심실 비대의 의미

심근 수축 예비능이 제한되어 있는 신생아 및 영아기에는 고혈압으로 인해 심각한 심부전 증상이 나타날 수 있으며[9], 갈색세포종(pheochromocytoma)으로 인한 이차성 고혈압의 경우에도 카테콜아민(catecholamine)의 과다 분비로 인해 심부전 증상이 동반될 수 있다[10]. 이러한 경우를 제외하

면 소아 청소년기에 고혈압으로 인한 심혈관 변화는 초음파상의 좌심실 비대만이 유일한 경우가 많다.

하지만 소아 청소년 고혈압을 관리하는데 있어서 심장의 이러한 변화를 간과해서는 안 되는데 그 이유는 아래와 같다. 첫째, 좌심실 비대는 심혈관 합병증의 시작점이며 심초음파를 통한 좌심실 비대 여부의 판단은 고혈압으로 인한 표적 장기의 손상 여부를 판단하는데 가장 유용한 방법이 된다는 점이다[11]. 둘째로 좌심실 비대 자체가 관상 동맥 질환, 심부전, 급사와 같은 질환의 이환과 사망에 독립적인 위험 요소이며 이를 뒷받침하는 여러 연구 결과들이 성인을 대상으로 발표된 바 있다[12, 13]. 마지막 중요한 이유는 소아청소년기에 진단된 좌심실 비대의 여부는 이들이 성장하면서 심혈관 질환에 이환 될 것을 가장 강력히 예측할 수 있는 기준이 되기 때문이다. 소아청소년기에 보이는 무증상의 좌심실 비대와 성인의 고혈압 성 심혈관 합병증간의 관계에 대한 여러 연구 결과들 또한 이 시기의 좌심실 비대가 성인기의 심혈관 합병증으로 이어짐을 일관되게 주장하고 있으며[14-18], 소아청소년기 고혈압 환자의 10-47% [1, 2], 심지어 투석이 필요한 만성 신부전 환자를 대상으로 한 조사에서는 69%까지도 좌심실 비대를 보고하고 있으므로[19] 이에 대한 관심 및 정

기적인 검사가 반드시 필요하다.

#### 4. 고혈압의 정도와 좌심실 비대

소아 청소년에서 어느 정도로 심한 고혈압이 얼마나 오래 지속되어야지 좌심실 비대가 초래되는 지 여부는 알려져 있지 않다[19]. 수축기 혈압이 높을수록 좌심실 비대를 더 자주 동반 한다는 연구 결과도 있는 반면[20, 21], 고혈압은 물론 고혈압 전 단계 군에서 모두 정상 혈압 군에 비해 의미 있게 많은 빈도로 좌심실 비대를 볼 수 있었지만 정작 고혈압 군과 고혈압 전 단계 군 사이에는 좌심실 비대의 빈도 차이가 나지 않았다는 연구 결과도 있다[17].

24시간 활동 혈압 측정법(ambulatory BP monitoring)을 이용한 24시간(혹은 주간이나 야간 동안) 평균 수축기 혹은 이완기 혈압이 성별과 키에 비추어 95백분율을 넘어서면 활동성 고혈압(ambulatory hypertension)으로 정의하는데[22], 이러한 활동 혈압 측정법이 수시 혈압 측정법에 비해 고혈압 및 이로 인한 심혈관 합병증을 더욱 잘 반영한다는 의견이 일반적으로 받아들여 지고 있다[23]. BP load (하루 중 혹은 주간/야간에 95백분율을 넘어서는 혈압의 비율), 야간 혈압 강하(nocturnal-dip; 활동 시에 비해 수면 중 10% 이상의 혈압 강하가 나타나는 정상 일주기 혈압 양상), 그리고 ABP index (환자의 평균 활동 혈압 값을 95백분율에 해당하는 값으로 나눈 지수)와 같은 다양한 지표가 비교 및 연구 중인데, 평균 혈압이 비슷한 경우라도 주간과 비교한 야간 혈압 강하가 10%에 못 미치는 “non-dipper” 형태를 보이는 소아의 경우 좌심실 비대가 빈번한 것으로 보고되고 있다[24, 25]. 하지만 아직도 이들 지표 중 어떤 것이 좌심실 비대를 가장 잘 반영해 주는지는 좀 더 연구가 되어야 할 부분이다[17, 23, 26]. 다만 수시 혈압 측정 시에는 정상으로 판단되었던 청소년의 20%에서 활동성 혈압 측정 시 고혈압으로 재진단 되었으며 이러한 숨겨진 고혈압(masked hypertension)으로 진단된 청소년에서

좌심실 비대의 빈도가 정상군에 비해 의미 있게 높았다는 연구 결과는 소아 청소년 고혈압 진료 시 활동성 혈압 측정을 좀 더 적극적으로 이용해야 함을 시사한다[27].

#### 5. 고혈압성 심혈관 변화의 진단

소아 청소년기 고혈압 환자에서 좌심실 비대가 비교적 흔히 관찰 되는 이상 소견이면서 표적 장기 손상 여부에 대한 가장 명백한 증거이기는 하나[28] 심전도상의 소견 혹은 고혈압의 심한 정도만으로는 좌심실 비대를 정확하게 예측할 수는 없다[29, 30]. 이러한 이유로 2004년 미국에서 4차 개정된 NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program Working Group) 보고서[28]에서는 고혈압으로 진단된 모든 소아 청소년에서 심초음파를 통해 좌심실 비대 여부를 검사하기를 권유하고 있으며 특별히 비만, 고지질혈증, 당뇨 혹은 만성 신장 질환이 함께 있는 경우에는 고혈압 전 단계(pre-hypertensive state)부터 검사 대상에 포함시킬 것을 권하고 있다.

일반적으로 심초음파를 통해 측정된 좌심실 질량을 체표면적으로 보정한 좌심실 질량 지수(LV mass index)가  $51 \text{ g/m}^2$  이상이면 소아 청소년기를 통틀어 99백분위 이상에 속하며 성인의 고혈압 성 심혈관 질환 이환율이 4배 이상 증가하는 시점으로 본다[1].

#### 6. 고혈압성 심장변화와 관련한 고혈압 치료원칙

소아 청소년 고혈압 환자를 진단하고 치료하는 데 있어 초기에 판단되어야 할 일은 치료가 가능한 이차성 고혈압인지의 여부, 심혈관 합병증의 위험도를 높여줄 동반 요소가 있는지의 여부, 그리고 항고혈압 약제가 필요한 대상인지의 여부이다. 2004년 NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program Working Group) 4차 보고서에서

도 소아 청소년 고혈압의 단계를 분류하고 심혈관 합병증 위험 요소 여부를 조사하여 이를 기준으로 치료 방법을 결정할 것을 권유하였다(Table 1). 즉 성별, 연령, 신장을 고려한 기준 혈압의 90-95백분위 범위 혹은 90백분위 이하지만 120/80 mmHg를 초과하는 경우는 '고혈압 전 단계'로, 기준 혈압의 95백분위 이상은 '고혈압'으로 분류하였으며 이들을 다시 1단계(95-99백분위수+5 mmHg)와 2단계(>99백분위수+5 mmHg) 고혈압으로 세분화 하였다. 이와 함께 심혈관 합병증의 동반 위험 인자로서 비만, 고지질혈증, 조기 심혈관 질환의 가족력 여부를, 그리고 심혈관 합병증의 위험을 더해주는 동반 질환으로서 당뇨, 만성 신장 질환 여부를 알아 보아 이에 해당되면 목표 혈압을 더욱 엄격히(90백분위수 이하) 유지하도록 권유 하였다(Table 2). 앞서 언급 하였듯이 좌심실 비대를 표적 장기 손상(target organ damage)의 중요한 지표로 두어 약물 치료 대상에 포함시켰다[28].

약제를 써서 혈압을 낮춰주는 것 만으로도 좌심실 비대를 되돌리는데 많은 도움이 되겠지만 다양한 기전의 항고혈압 약제들이 섬유화 및 세포자멸(apoptosis)에 의해 손상된 심근 조직 및 관상 동맥 미세 혈류를 회복시키는 데 같은 효과를 보이는 것은 아니

다. Dahlof 등[31]은 109편의 논문을 분석하여 항고혈압제와 초음파상의 좌심실 비대의 퇴축 정도를 비교하였는데 이노제를 사용한 경우에 7.7%의 감소, ACE inhibitor의 경우는 16.3%의 감소를 보여 ACE inhibitor가 가장 효과적인 약제라는 결론을 내렸다. 2003년 Klingbeil 등[32]의 메타 분석에서는 이노제는 별 효과가 없는 것으로 분석 되었지만

**Table 2.** Conditions Under which BP Should be Lowered to <90<sup>th</sup> Percentile for Childhood Hypertension Treatment Based on 2004 NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program Working Group) Recommendation [28]

Accompanying other comorbid risk factors
overweight/obesity
Family history of premature cardiovascular disease
dyslipidemia
Evidence of end-organ damage
Left ventricular hypertrophy
proteinuria
renal scarring
retinopathy
Associated diseases with high risk of early atherosclerosis
Diabetes mellitus
Chronic kidney disease
History of Kawasaki disease

**Table 1.** Classification and Pharmacologic Therapy Recommendation of Hypertension in Children and Adolescents Based on 2004 NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program Working Group) Report [28]

	Definition	Pharmacologic therapy indications
Normal	<90 <sup>th</sup> percentile	Not need
Prehypertension	90 <sup>th</sup> percentile to <95 <sup>th</sup> percentile, or >120/80	Chronic kidney disease, diabetes mellitus, heart failure, left ventricular hypertrophy
Stage 1 hypertension	95 <sup>th</sup> percentile to the 99 <sup>th</sup> percentile+5 mmHg	Chronic kidney disease, diabetes mellitus, heart failure, left ventricular hypertrophy or below; ① Symptomatic hypertension ② Secondary hypertension ③ Hypertensive target organ damage ④ Persistent hypertension despite nonpharmacologic measures
stage 2 hypertension	>99 <sup>th</sup> percentile+5 mmHg	Initiate pharmacologic therapy

ACE inhibitor, angiotensin 수용체 차단제 및 칼슘 차단제 등은 모두 베타 차단제에 비해 좌심실 비대의 퇴축에 효과가 우수했던 것으로 보고 되고 있다. 특히 angiotensin 수용체 차단제인 losartan과 칼슘 차단제인 amlodipine의 항고혈압 효과 및 좌심실 비대의 퇴축 효과는 비슷하지만 심근 세포 자멸 반응 및 심근 조직 섬유화의 감소에 대해서는 losartan이 더 우수하며[33, 34] 이에 따라 좌심실 경직도의 감소 및 이완기 장애의 회복효과까지 생각할 있을 것으로 추측하는 견해가 많다[35]. 이렇게 연구마다 약간의 이견이 있기는 하지만, 공통된 생각은 ACE inhibitor, angiotensin 수용체 차단제 및 spironolactone은 aldosterone이 관여하는 혈관 주위의 섬유화 및 혈관 중막의 비후 과정을 막아 줌으로서 가장 우수한 효과를 보이는 것으로, 혈관 확장제인 hydralazine, minoxidil 등은 혈압을 낮추기는 하지만 좌심실 비대를 정상으로 되돌리는 데는 직접적인 영향을 미치지 않는 것으로 보고 있다[36, 37].

## 요 약

좌심실 비대는 심부전, 허혈성 심질환, 부정맥과 같은 심혈관계 질환의 이환율 및 사망률을 높이는 강력한 위험 인자이며 고혈압으로 초래되는 가장 초기 단계의 심장 변화이기도 하다. 소아청소년 고혈압 환자들은 분명한 심혈관계 합병증 보다는 무증상의 좌심실 비대만 볼 수 있는 경우가 대부분이나 치료하지 않는 경우 성인에서의 심혈관 합병증으로 이행될 위험이 크다. 표적장기 손상의 가장 대표적인 증거이기도 한 좌심실 비대는 소아청소년에서 고혈압 전 단계 상태에서도 나타나므로 고혈압의 진단 당시와 추후의 추적 진료 중 정기적으로 심초음파를 통한 좌심실 질량의 측정이 이루어 져야 한다. 좌심실 비대가 보인다면 적극적인 약물 치료가 또한 이루어져야 한다.

## References

- 1) Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998;97:1907-11.
- 2) Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J, Association IPH. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics* 2004;113:328-33.
- 3) McGonigle LF, Beaudry MA, Coe JY. Recovery from neonatal myocardial dysfunction after treatment of acute hypertension. *Arch Dis Child* 1987;62:614-5.
- 4) Hawkins KC, Watson AR, Rutter N. Neonatal hypertension and cardiac failure. *Eur J Pediatr* 1995;154:148-9.
- 5) Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:326-41.
- 6) Laurent GJ. Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. *Am J Physiol* 1987;252:1-9.
- 7) Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:803-12.
- 8) Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
- 9) Sasaki N, Joashi UC, Vergara M, Saland JM, Love BA. Postrenal biopsy AVM leading to severe hypertension and dilated cardiomyopathy. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2459-62.
- 10) Kelley SR, Goel TK, Smith JM. Pheochromocytoma presenting as acute severe con-

- gestive heart failure, dilated cardiomyopathy, and severe mitral valvular regurgitation: a case report and review of the literature. *J Surg Educ* 2009;66:96-101.
- 11) Giles TD. Assessment of global risk: a foundation for a new, better definition of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(8 Suppl 2):5-14.
  - 12) Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000;140:848-56.
  - 13) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
  - 14) Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815-9.
  - 15) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
  - 16) Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: the Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2273-9.
  - 17) Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A, et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1545-51.
  - 18) Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003;111:61-6.
  - 19) Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Khoury P, Strife CF. Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 2001;16:318-23.
  - 20) White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989;118:782-95.
  - 21) Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-36.
  - 22) Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004;144:7-16.
  - 23) Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension* 2002;39:903-8.
  - 24) Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1539-45.
  - 25) Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:273-80.
  - 26) Belsha CW, Wells TG, McNiece KL, Seib PM, Plummer JK, Berry PL. Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:410-7.
  - 27) McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive

- adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension* 2007;50:392-5.
- 28) Adolescents NHBPEPWGoHBPICa. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- 29) Ramaswamy P, Patel E, Fahey M, Mahgerefteh J, Lytrivi ID, Kupferman JC. Electrocardiographic predictors of left ventricular hypertrophy in pediatric hypertension. *J Pediatr* 2009;154:106-10.
- 30) Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2008;152: 73-8.
- 31) Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
- 32) Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Mes-serli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
- 33) González A, López B, Ravassa S, Querejeta R, Larman M, Díez J, et al. Stimulation of cardiac apoptosis in essential hypertension: potential role of angiotensin II. *Hypertension* 2002;39:75-80.
- 34) López B, Querejeta R, Varo N, González A, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:286-91.
- 35) Díez J, Querejeta R, López B, González A, Larman M, Martínez Ubago JL. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002;105:2512-7.
- 36) Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM. Reversal of cardiac hypertrophy in renal hypertensive rats: medical vs. surgical therapy. *Am J Physiol* 1981;240:408-12.
- 37) Gaddam KK, Verma A, Thompson M, Amin R, Ventura H. Hypertension and cardiac failure in its various forms. *Med Clin North Am* 2009;93:665-80.