

透析前慢性腎臓病における左室肥大に関する心筋バイオマーカーを用いた評価

木村友則* 飯尾健一郎**, 小尾佳嗣* 林 晃正

Left ventricular hypertrophy in predialysis chronic kidney disease :
Impact of cardiomuscular stress markers

Tomonori KIMURA*, Ken-ichiro IIO**, Yoshitsugu OBI*, and Terumasa HAYASHI*

*Department of Nephrology, Rinku General Medical Center, Izumisano Municipal Hospital,

**Department of Geriatric and Nephrology, Osaka University School of Medicine, Osaka, Japan

要 旨

背 景：心血管関連死のリスクファクターである左室肥大(left ventricular hypertrophy : LVH)は透析導入時の70%にみられる。海外からは、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)において、高血圧や貧血がLVHのリスクであると報告されている。しかし、これは純粋な体液因子を評価に含んでいない。

方 法：当施設通院中の保存期慢性腎臓病のクレアチニンクリアランス(Ccr)が10~60 mL/minの患者で、明らかな心血管病変、不整脈を有さない90例について、心エコーによりleft ventricular mass index(LVMi)を算出し、LVHに関する因子について心筋バイオマーカーを含めcross-sectional studyを行った。

結 果：LVH罹患率は全体で40.0%と高率であった。また、stage 3で22.7%、stage 4で43.6%、stage 5(Ccr > 10 mL/min)で48.3%であり、罹患率はCKDのstageが進むごとに有意差はないものの増加傾向であった。LVH有無の2群間での単変数の比較では、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)、アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb)、収縮期血圧、脈圧と β ブロッカー、利尿剤の使用頻度で有意差を認めた。ステップワイズ法による重回帰分析では、LVMiは \ln hANP($\beta=0.471$, $p<0.001$)と Alb^2 ($\beta=-0.331$, $p<0.001$)に相関した。変数減少法によるロジスティック回帰分析ではhANPがLVHに対する有意に独立した危険因子として選択された($p<0.001$)。

考 察：腎専門医受診の段階ですでにLVHの併発頻度は高く、その後も体液過多、Albの低下とともにLVHは進行する可能性がある。CKD早期からの厳密な体液・栄養管理がLVH進展を抑制し、ひいては心血管疾患のリスクを軽減する可能性が示唆された。

Left ventricular hypertrophy(LVH), which is a strong predictor of mortality in patients with end-stage renal disease, is present in over 70% of patients commencing dialysis. However, only a few studies on LVH are available in patients before the start of dialysis treatment. The purpose of this study was to evaluate the prevalence and clinical correlates of LVH in patients with advanced stages of chronic kidney disease(CKD).

We performed a cross-sectional study of 90 patients who had renal diseases but no history of either cardiovascular diseases or arrhythmia. Circulating levels of human atrial natriuretic peptide(hANP) were also measured.

LVH was present in 40.0% of the study population. The prevalence of LVH tended to increase with

progression of renal decline : 22.7 % in stage 3, 43.6 % in stage 4, and 48.3 % in stage 5 (creatinine clearance > 10 mL/min) ($p=0.15$). Univariate analyses revealed that hANP and albumin were significantly different between the groups with and without LVH. Stepwise logistic regression analysis showed that hANP and albumin were selected as the independent risk factors.

These findings suggest that strict control of body fluid and nutrition could prevent the progression of LVH, and as a result, could attenuate the risk of cardiovascular events in CKD.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 1007-1013.

Key words : chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, cardiomyocardial biomarker, human atrial natriuretic peptide, hypoalbuminemia

はじめに

心血管疾患は末期腎不全での重要な死因であり、同世代の集団に比して10~30%死亡率が高いとされる¹⁾。近年、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)は心血管障害の発症危険因子の一つとして強調されるようになってきた。心血管合併死の独立したリスクファクターである左室肥大(left ventricular hypertrophy : LVH)は透析導入時患者の70%にみられる^{2,3)}。また、透析患者において、LVHの全死亡に対する相対リスクは2.9、心臓関連死に対しては2.7であると報告されている⁴⁾。したがって、透析導入時にLVHを減らすことが、透析患者の死亡率を改善する可能性がある。今後、LVH抑制は透析導入前CKDでの重要な治療戦略となることが予想される。

これまでのCKDにおけるLVHの頻度調査は海外において数少ないながらもなされており、LVHの頻度の高さは注目される^{5,6)}。しかし、心筋バイオマーカーは指標に入っておらず、LVHに対する寄与因子としての体液の評価は十分になされていない。今回われわれは、通常の腎専門医が診ることが多いCKD stage 3~5でのLVHの頻度と心機能の評価を、心臓超音波検査(心エコー)でのleft ventricular mass index(LVMi)と心筋バイオマーカーを指標にcross-sectional studyを行った。

対象および方法

当施設通院中のstage 3以降の保存期腎不全の患者90例について心エコーによりLVMiを算出し、LVMiに関与する因子についてcross-sectional studyを行った。透析導入直前の患者を除外するため、Ccrが10 mL/min以上の患者を対象とした。すでに不整脈や冠動脈疾患が明らかな患者、および心エコーにて左室の壁運動不整、壁運動低下(駆出率(EF) < 55%)がある患者は除外した。これらの患者は内シャント作製やグラフト増設などは行われていな

かった。すべての患者に本研究の目的・意義に関して説明し、文書でインフォームド・コンセントを取得した。

ヘモグロビン(Hb)、クレアチニン(Cr)、アルブミン(Alb)、インタクトPTH(iPTH)は通常の方法で検査した。ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)はRIA法にて測定した。クレアチニククリアランス(Ccr)の推定には、Cockcroft-Gault式を用いた⁷⁾。血圧は外来診察時に5分以上の安静の後、座位で測定した。

全員が二次元Mモードによる心エコーを同一検者にて行った。心室中隔(IVS)、左室後壁(PW)、左室拡張期末期径(LVIDD)を測定し、Devereuxらの式により左室重量(left ventricular mass : LVM)を計算した⁸⁾。LVMiはLVMを体表面積で除して計算した。LVHは男性でLVMi ≥ 131 g/m²、女性でLVMi ≥ 100 g/m²で定義した。CKDのstageはK/DOQIガイドラインに従い分類した。

データは平均 \pm SD(range)にて表記した。グループ間の比較には分散分析(ANOVA)を用いた。Fテストが有意な場合にはScheffe's Procedureを使用した。カテゴリー変数での比較の場合には χ^2 二乗検定ないしFisher直接確率検定を用いた。LVMiと連続変数の相関の有義検定にはPearsonの相関係数(r_p)を用いた。AlbとiPTH、hANPはそのままでは正規分布を示さなかったが、二乗ないし対数変換にて正規分布を示したため、ANOVAなどの分析にはこれを用いた。単回帰にて相関を示した項目につき、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。LVHの独立した予測因子の決定には変数減少法による多重ロジスティック回帰分析を用いた。すべての推定の予測因子としては、年齢、性別、Hb、Ccr、Alb、iPTH、血圧(収縮期・拡張期・脈圧)、hANPを組み込んだ。p値が0.05未満をもって有意差ありとした。すべてのデータはSPSS 11.0ソフトウェア(www.SPSS.com)を用いて解析した。

Table 1. Demographic and clinical data for 90 patients with CKD

Age(y)	65 ± 12(34~87)
Sex(male/female)	56/34
Renal diseases	
Glomerulonephritis(%)	28(31.1)
Diabetes mellitus(%)	35(38.8)
Hypertensive nephrosclerosis(%)	20(22.2)
Ccr(mL/min)	22.6 ± 10.7(10.3~54.1)
Hb(g/dL)	10.7 ± 1.9(7.9~18.4)
Alb(g/dL)	3.9 ± 0.5(2.6~4.8)
EF(%)	68.1 ± 5.1(57.0~78.0)
LVMi(g/m ² body surface area)	131.9 ± 33.6(75.4~239.5)
hANP(pg/mL)	48.0 ± 34.2(10.0~160.0)
iPTH(pmol/L)	142.3 ± 120.3(29.0~680.0)
SBP(mmHg)	143 ± 23(196~100)
DBP(mmHg)	74 ± 12(54~110)
Pulsatile pressure(mmHg)	69 ± 22(24~128)
Use of ACEi(%)	22(24.4)
Use of ARB(%)	42(41.7)
Use of beta blocker(%)	20(22.2)
Use of rEpo(%)	27(30.0)
Use of diuretics(%)	36(40.0)

NOTE: Values are expressed as mean ± SD (range) or number of patients (%).

Abbreviations: Ccr, creatinine clearance; Hb, hemoglobin; Alb, albumin; EF, ejection fraction; iPTH, intact parathyroid hormone; LVMi, left ventricular mass index; hANP, human anti-natriuretic peptide; ACEi, ACE inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; rEpo, recombinant erythropoietin

結 果

Table 1 は対象患者の背景因子である。年齢は 34~87 歳で、62% は男性であった。腎不全の原疾患としては慢性腎炎が 28 例(31.1%)、糖尿病 35 例(38.8%)、高血圧性疾患 20 例(22.2%) であった。腎機能は Ccr 10.3~54.1 mL/min であった。エリスロポエチン製剤は 30.0% に使用されていた。

対象患者の内訳は、stage 3 が 22 例(24.4%)、stage 4 が 39 例(43.3%)、stage 5 が 29 例(32.2%) であった。Table 2 は対象患者の各 stage 間での比較である。性別で偏りを認めたが、その他に Hb、hANP で stage 3 に対し、4 と 5 で有意差を認めた。stage 4 と 5 の間では有意差はなかった。また、血圧、年齢では有意差はなかった。エリスロポエチン製剤の使用頻度について stage 5 で他の stage に比して有意に高頻度であった。

LVH 頻度は対象患者全体で 40.0% であった。また、stage 3 で 22.7%、stage 4 で 43.6%、stage 5 で 48.3% であり、LVH の罹患率は CKD の stage が進むごとに有意差はないものの増加傾向であった($p=0.15$) (Fig.)。ただし、LVMi の数値自体では CKD の stage 間で有意差を認めなかった(Table 2)。

LVH 有無の 2 群間の比較では、Hb($p=0.03$)、Alb($p=0.004$)、収縮期血圧($p=0.007$)、脈圧($p=0.02$) と hANP

($p<0.001$) で有意差を認めた。また、 β ブロッカー($p=0.004$)、利尿薬($p=0.005$) の使用頻度で有意差を認めた(Table 3)。さらに、統計学的に有意差はないものの、薬剤ではエリスロポエチン製剤がよく用いられる傾向にあった($p=0.16$)。基礎疾患を分けて検討した場合には、臨床データ、LVH の頻度ともに有意差を認めなかった(data not shown)。

LVMi と他の連続変数での有意な相関の決定のために Pearson の相互関連係数を計算したところ、Hb($p=0.04$)、Alb²($p<0.001$)、ln hANP($p<0.001$) と関連した(Table 4)。単相関ないし有意差のみられた諸項目につき、ステップワイズ法による重回帰分析を行ったところ、LVMi は ln hANP($\beta=0.471$, $p<0.001$) と Alb²($\beta=-0.331$, $p<0.001$) とに相関し、これにより LVMi の 41.0% が説明されることが判明した。LVH のリスクファクター決定のため、変数減量法による多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、ln hANP($p<0.001$) が有意に独立した危険因子として同定された(Table 5)。

考 察

今回の cross-sectional な検討において、これまでの報告と同様、透析療法導入前にすでに高頻度で LVH が存在することがわかった。全体で 40.0% というのは Levin らの報

Table 2. Demographic and clinical data for 90 patients at each stage of CKD

	Stage 3 (Ccr 31~60 mL/min)	Stage 4 (Ccr 16~30 mL/min)	Stage 5 (Ccr 11~15 mL/min)	p value
No. of patients (%)	22 (24.4)	39 (43.3)	29 (32.2)	
Age (y)	64.5 ± 9.4	65.6 ± 11.7	65.6 ± 12.9	0.86
Male (%)	20 (90.9)	22 (56.4)	14 (48.3)	0.002
Renal diseases				
Glomerulonephritis (%)	5 (22.7)	13 (35.0)	10 (34.5)	0.62
Diabetes mellitus (%)	13 (59.1)	13 (33.3)	9 (31.0)	0.08
Hypertensive nephrosclerosis (%)	3 (13.6)	8 (20.5)	9 (31.0)	0.32
Ccr (mL/min)	38.1 ± 6.9	20.5 ± 3.7*	12.6 ± 1.9*	<0.001
Hb (g/dL)	11.9 ± 1.9	10.5 ± 1.9*	10.1 ± 1.4*†	0.002
Alb (g/dL)	3.8 ± 0.5	3.9 ± 0.5	4.0 ± 0.4	0.73
EF (%)	68.4 ± 4.9	66.8 ± 5.0	69.6 ± 5.0	0.07
LVMi (g/m ² body surface area)	126.9 ± 27.6	131.7 ± 32.4	136.1 ± 39.4	0.63
Prevalence of LVH (%)	22.7	43.6	48.3	0.15
hANP (pg/mL)	37.0 ± 26.3	46.6 ± 27.1*	48.5 ± 38.4*	0.04
iPTH (pmol/L)	73.7 ± 40.0	117.7 ± 70.5*	230.6 ± 169.6*†	<0.001
SBP (mmHg)	139 ± 21	145 ± 25	142 ± 23	0.58
DBP (mmHg)	72 ± 10	76 ± 13	72 ± 11	0.30
Pulsatile pressure (mmHg)	67 ± 18	69 ± 25	69 ± 22	0.89
Use of ACEi (%)	54.5	12.8	17.2	<0.001
Use of ARB (%)	54.5	52.8	31.0	0.12
Use of beta blocker (%)	27.3	17.9	24.1	0.67
Use of rEpo (%)	9.0	23.1	55.2	<0.001
Use of diuretics (%)	18.2	46.2	48.3	0.06

*Significant difference compared with patients at stage 3, p at least <0.05, Scheffe's post hoc test.

†Significant difference compared with patients at stage 4, p at least <0.05, Scheffe's post hoc test.

Abbreviations : LVH, left ventricular hypertrophy

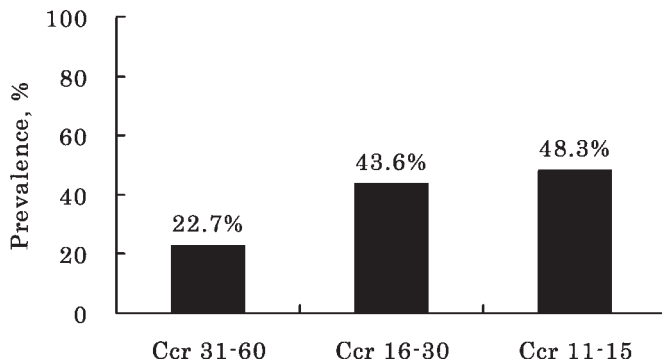


Fig. The prevalence of LVH in patients at each stage of CKD

The prevalence of LVH tended to increase as renal function declines.

告(39%)⁵⁾, McMahanらの報告(30%)⁹⁾と同程度であった。当検討の対象患者は、より高齢で、腎機能が悪かったことを考慮すると、比較的良好に管理されていた可能性も考えられた。また、CKD stageが進むごとに頻度が上昇する傾向にあり、LVHが心血管疾患のリスクであることを考えると、心血管疾患のリスクが腎機能悪化とともに進ん

でいる可能性も示された。しかし、LVMiの数値自体はstageの進行とともに大きく変動しているわけではなく、管理しただけでは進行期CKDにおいてもLVMiを増加させずにすむ可能性もある。

今回の検討の結果では、hANPがLVHの独立した予測因子として同定された。これまでにCKDにおいてhANPに代表される心筋バイオマーカーを用いた厳密な体液の評価を行った報告はほとんどない。例えばMcMahonらのCKD stage 3~4群での検討では、LVH進展のリスクファクターとして、年齢、腎機能、脈圧を同定したが、貧血は含まれなかった⁹⁾。このことから、血圧と体液量を管理することがLVHの進行を抑えるのではないかと結論している。しかし、彼らの検討においても体液因子は含まれていなかった。

今回検討に用いたhANPは心臓から分泌されるホルモンであり、血液量と動脈血圧の生理学的維持に関係している。hANPの分泌を起こす最も重要な因子は心房のメカニカルな進展であり、これは通常、細胞外液量や血液量の増量が引き金となる¹⁰⁾。臨床的に、hANPは体液量の良い

Table 3. Mean values and prevalence of abnormalities of variables in patients with and without left ventricular hypertrophy

	No LVH	LVH present	p value
No. (%)	54 (60.0)	36 (40.0)	
Male (%)	39 (72.2)	17 (47.2)	0.03
Age (y)	64.5 ± 11.3	66.0 ± 12.2	0.53
Renal diseases			
Glomerulonephritis (%)	31.5	30.5	0.56
Diabetes mellitus (%)	37.0	41.6	0.67
Hypertensive nephrosclerosis (%)	24.0	19.4	0.80
Ccr (mL/min)	24.3 ± 11.0	20.0 ± 9.8	0.06
Hb (g/dL)	11.1 ± 1.9	10.2 ± 1.8	0.03
Alb (g/dL)	4.0 ± 0.4	3.7 ± 0.5	0.004
EF (%)	67.4 ± 5.0	69.0 ± 5.1	0.16
hANP (pg/mL)	32.0 ± 16.6	72.2 ± 39.6	<0.001
iPTH (pmol/L)	141.8 ± 122.2	146.0 ± 124.9	0.76
SBP (mmHg)	137.4 ± 20.8	150.0 ± 23.2	0.007
DBP (mmHg)	73.0 ± 10.8	74.7 ± 13.5	0.51
Pulsatile pressure (mmHg)	64.3 ± 18.6	75.4 ± 25.6	0.02
Use of ACEi (%)	15 (27.8 %)	7 (19.4 %)	0.46
Use of ARB (%)	27 (50.0 %)	15 (42.9 %)	0.52
Use of beta blocker (%)	6 (11.1 %)	14 (38.9 %)	0.004
Use of rEpo (%)	13 (24.1 %)	14 (38.9 %)	0.16
Use of diuretics (%)	15 (27.8 %)	21 (58.3 %)	0.005

NOTE : The upper portion of the table demonstrates the mean values ± SD for variables in patients with and without LVH ; the middle portion demonstrates the proportion of patients with hypertension, anemia, and hyperparathyroidism in patients with and without LVH. Note that patients with LVH have a lower creatinine clearance, higher systolic blood pressure, and lower hemoglobin than those without.

Table 4. Univariate correlation analysis of factors related to LVMi

Variable	r_p	p
Age	0.011	0.92
ln Ccr	-0.089	0.41
Hb	-0.22	0.04
Alb ²	-0.399	<0.001
EF	0.154	0.15
ln hANP	0.548	<0.001
ln iPTH	-0.018	0.87
sBP	0.156	0.14
dBp	-0.045	0.68
Pulsatile pressure	0.184	0.09

Table 5. Odds ratios of covariates associated with the presence of LVH

Variables	Odds ratio	p
ln hANP	18.8 (4.4~81.2)	<0.001
Alb ²	0.86 (0.71~1.03)	0.10
sBP	1.03 (1.00~1.06)	0.06

NOTE : Values are expressed as odds ratio (95 % confidence interval).

マーカーとされる。ただし、心筋虚血、不整脈も hANP の放出の引き金となりうる。実際、これまでの検討^{5,9)}では、CKD 患者として心機能異常例も含めており、このような患者を検討に加えたのでは高めの値をとる¹¹⁾。それゆえ、今回の検討した集団は、心エコーも行い、心機能異常と不整脈存在の hANP 上昇への影響を除外することで、hANP による体液の評価に正確性を期することができたと考える。

これまでの報告では、貧血により LVM が増加すること、エリスロポエチン製剤による貧血の是正が LVM の低下に重要であることが示されてきている^{5,12,13)}。しかし今回の検討では、貧血は危険因子として含まれなかった。この理由の一つとして、腎性貧血の治療に用いたエリスロポエチン製剤の影響が考えられる。エリスロポエチン製剤は stage 4 で 23.1 %、stage 5 で 55.2 % に使用されており、この結果、stage が進んでも貧血はよく管理されていた。また、エリスロポエチン製剤は、腎性貧血の改善のみならず心室のリモデリングを抑制することが実験レベルで報告されるようになってきており、この要素も LVMi 低下に働

いているかもしれない^{14,15)}。その結果、エリスロポエチン製剤使用下ではLVHに対する寄与因子としては貧血よりむしろ、体液因子のほうが重要となった可能性がある。

AlbもLVHの独立した予測因子である可能性が示された。低アルブミン血症は血液透析患者で心臓病および死亡率と高い相関関係があることが知られている^{3,16)}。また、血液透析患者のLVH進展に低アルブミン血症がリスクとして同定されている¹⁷⁾。これまでの検討では低アルブミン血症がLVHにつながる機序について同定されていなかったが、保存期CKDでも低アルブミン血症のLVHおよび心血管系疾患への関与が考えられる。低アルブミン血症は低栄養状態や血管内皮障害、体液過多状態を反映しているのかもしれない¹⁸⁾。どのようなメカニズムであれ、低アルブミン血症が保存期CKDでもLVHにつながる可能性があるという知見は興味深い。症例数のためか有意差は認められなかったが、今後の検討を要する。

LVHの治療に関連する他の薬剤の影響としては、まず、アンジオテンシン系阻害薬はLVHのある群で使用頻度が高い傾向にはあるが、有意差はなかった。LVHに対する抑制効果について十分なエビデンスがあるにも関わらず使用頻度に有意差がなかった理由としては、おそらく高度な腎機能低下がある際に使用が困難であることが要因と考えられる。次に、βブロッカーは、心不全に対する治療薬として確立されている。作用機序としては、Caイオンの過負荷の軽減、レニン・アンジオテンシン系の抑制、β受容体のuncouplingの改善などが考えられており、これにより、心室のリモデリングを抑制し、心血管関連死の低下につながると考えられる¹⁹⁾。それゆえ当院では、LVHを有するCKD患者に対し、積極的にβブロッカーを使用しており、統計学的に有意差を認めた。CKDにおいてβブロッカーの使用頻度は低い傾向にあるが、LVH管理のためむしろ積極的に使用したい薬剤である。CKDでは体液管理のため利尿薬は使用されるが、当院の使用経験ではLVHのある患者で使われていることが多かった。利尿薬単独にてLVHの管理はできないが、本検討で体液因子が危険因子として同定されたことを考えると、今後、体液過多のLVHの患者には積極的に使用されることが望ましい。今回の検討は記述的であるため、LVHの抑制についての効果について推測することはできなかったが、これらの薬剤のCKDでの使用についてはprospectiveな更なる検討が期待される。

本検討の限界は、単一施設による検討であること、cross-sectionalな検討であるため、降圧薬や利尿薬、エリ

スロポエチン製剤によりある程度これらの因子が管理された影響を除外することはできなかったことである。

今回の検討の結果、LVHに対する治療戦略として、貧血の改善も重要であるが、体液量はLVHの発生に重要な因子であり、今回検討したCKD stage 3~5では、貧血以上に大切な因子である可能性がある。また、CKD stage 3以降は体液・栄養管理が難しくなり、尿蛋白が増加する時期でもあり、LVHの進展に拍車をかけている可能性がある。厳密な体液管理を行うと、腎不全でのLVHの頻度は下がり、ひいては心血管イベントの減少につながる可能性があるのではないかと考えられた。今後、prospectiveな検討での証明が期待される。

結 語

保存期腎不全の段階ですでにLVHを合併している頻度は高く、また、その後も進行する可能性があることがわかった。その寄与因子として体液はきわめて重要であり、この厳密な管理により、その後の心血管疾患のリスクを軽減する可能性が示唆された。

文 献

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
2. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-290.
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192.
4. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, Barre PE. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990; 55: 114-120.
5. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-354.
6. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G.

- Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 320-327.
7. Cockcroft D GM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.
 8. Devereux RB, Pickering TG, Alderman MH, Chien S, Borer JS, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy in hypertension. Prevalence and relationship to pathophysiologic variables. *Hypertension* 1987 ; 9 : II 53-60.
 9. McMahon LP, Roger SD, Levin A. Development, prevention, and potential reversal of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1640-1647.
 10. Dietz JR. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res* 2005 ; 68 : 8-17.
 11. Vasani RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction : the Framingham heart study. *JAMA* 2002 ; 288 : 1252-1259.
 12. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Hori M. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 250-256.
 13. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease : impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 125-134.
 14. Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA* 2005 ; 293 : 90-95.
 15. Miki T, Miura T, Yano T, Takahashi A, Sakamoto J, Tanno M, Kobayashi H, Ikeda Y, Nishihara M, Naitoh K, Ohori K, Shimamoto K. Alteration in erythropoietin-induced cardioprotective signaling by postinfarct ventricular remodeling. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ; 317 : 68-75.
 16. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, Sunagawa H, Yoshihara K, Yoshi S, Toma S, Kowatari T, Wake T, Oura T, Fukiyama K. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 1212-1217.
 17. Moon KH, Song IS, Yang WS, Shin YT, Kim SB, Song JK, Park JS. Hypoalbuminemia as a risk factor for progressive left-ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000 ; 20 : 396-401.
 18. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001 ; 103 : 1869-1874.
 19. Bakris GL, Tarka EA, Waterhouse B, Goulding MR, Madan A, Anderson KM. Cardiovascular risk factors in hypertension : rationale and design of studies to investigate the effects of controlled-release carvedilol on regression of left ventricular hypertrophy and lipid profile. *Am J Cardiol* 2006 ; 98 : 46-52.