



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΕΛΕΤΙΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

*«24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης και
καταγραφή της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι βάση
πρωτοκόλλου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο»*

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Α. ΜΑΝΟΥΣΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΘΗΝΑ

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2021

Ημερομηνία αιτήσεως της διατριβής: 30/01/2014

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: 6/02/2014

Μέλη τριμελούς επιτροπής:

Καθηγητής Ν. ΖΑΚΟΠΟΥΛΟΣ (Επιβλέπων)

Καθηγητής Μ.Α. ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

Καθηγητής Δ. ΒΛΑΧΑΚΟΣ

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 31/3/2014

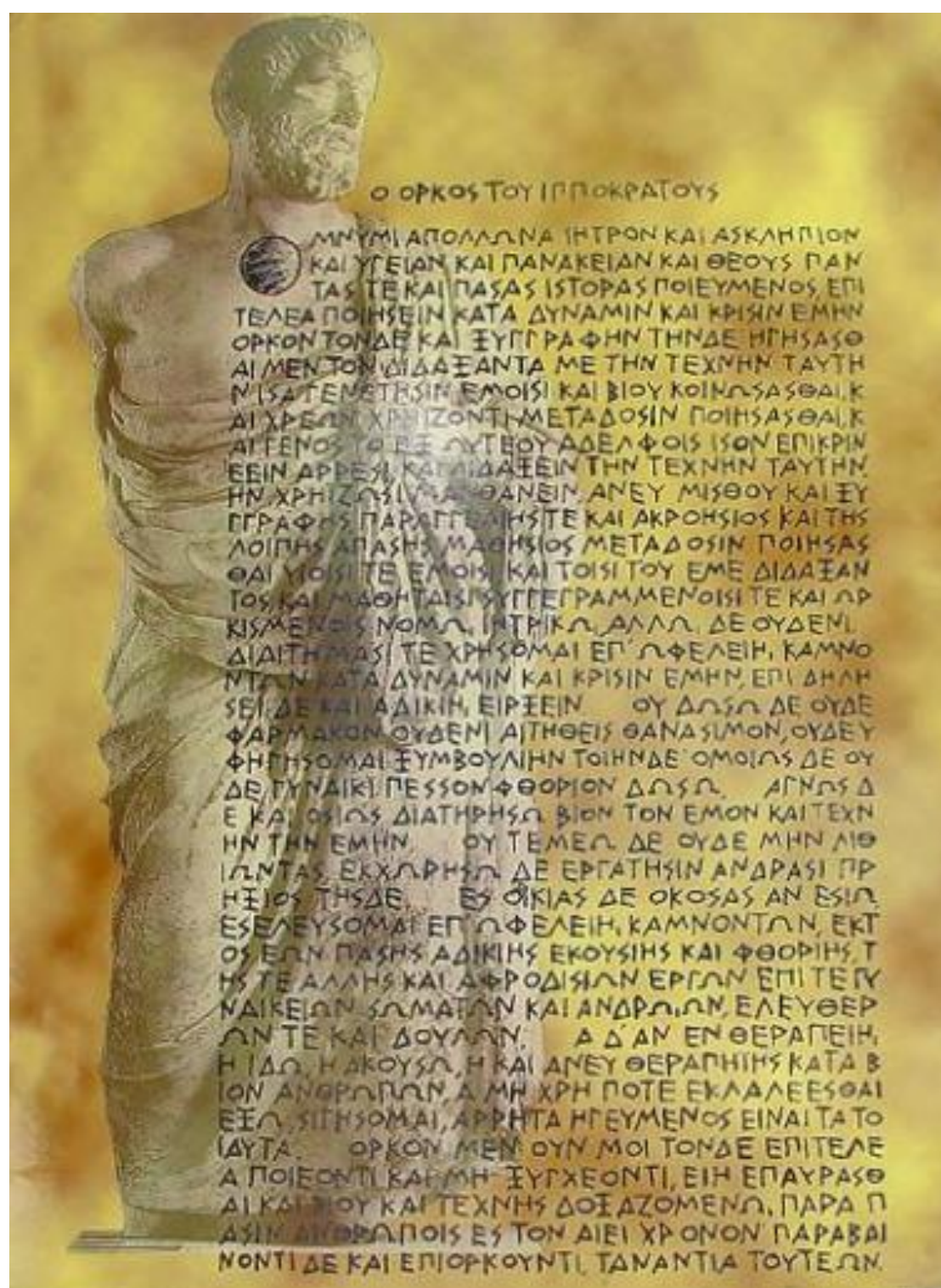
Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής:

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής : Καθηγητής Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

Μέλη επταμελούς επιτροπής:

Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διατριβή :

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα(Νόμος 5543/1932, άρθρον 202, παράγραφος 2)



ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Μάρτιος 2020	Εκπαιδευόμενος στο αιμοδυναμικό εργαστήριο του Ε.Ε.Σ.
Μάρτιος 2020	Απόκτηση του τίτλου ειδικότητας της καρδιολογίας.
Ιούλιος 2011	Ιατρική Σχολή Δημοκριτείου Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη.Πτυχίο Ιατρικής - Βαθμός:7.69/10
Ιούλιος 2005	Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,Ιωάννινα. Πτυχίο Βιολογίας-Βαθμός:7.83/10
Ιούνιος 2000	Ενιαίο Λύκειο “ΚΩΣΤΕΑΣ-ΓΕΙΤΟΝΑΣ” - Απολυτήριο με Βαθμό Άριστα 18.4/20

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Μάρτιος 2020 έως Δεκέμβριος 2020	Παράταση σε θέση ειδικευόμενου καρδιολογίας στην Α' Καρδιολογική κλινική του νοσοκομείου Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός.
Δεκέμβριος 2015 - Δεκέμβριος 2019	Ειδικευόμενος Καρδιολογίας - Εκπλήρωση της 4ετούς εκπαίδευσης Καρδιολογίας (10 μήνες στο ΓΝ. Ηλείας, Πύργος) και οι υπόλοιποι στην Α' Καρδιολογική κλινική του νοσοκομείου Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός.
Δεκέμβριος 2013 – Δεκέμβριος 2015	Ειδικευόμενος Παθολογίας στην Α' Παθολογική κλινική του ΓΝ Μεσσηνίας, Καλαμάτα - Εκπλήρωση της απαραίτητης 2ετούς εκπαίδευσης Παθολογίας για

την έναρξη της ειδικότητας της Καρδιολογίας.

Αύγουστος 2012- Αύγουστος 2013	Αγροτικός Ιατρός στο Άγονο Π.Ι Ραπτόπουλο του, του ΓΝ Κυπαρισσίας, Μεσσηνία.
Σεπτέμβριος 2011 – Μάιος 2012	Οπλίτης Ιατρος στην Ρόδο, στο Καστελλόριζο και στο κέντρο τεθωρακισμένων Αυλώνας, Αττικής.

ΒΡΑΒΕΙΑ

1. Βραβείο 3^{ης} Θέσης στο **The Great cardiovascular quiz ESC Congress Munich August 2018.** (12 μήνες δωρεάν συνδρομής ESC Professional Membership και χρηματικό έπαθλο)
2. Βραβείο 7^{ης} Θέσης στο **ΗΚΓ κουίζ της Ελληνικής ρυθμιολογικής εταιρίας 27 Σεπτεμβριού 2019.** (Έπαθλο βιβλίο)

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ

1. **Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Υπερήχων EACVI Transthoracic Echocardiography** (level 2 certificate) Αύγουστος 2018 Μόναχο, Γερμανία εξετάσεις 29/08/2018
2. **Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Υπερήχων EACVI Transesophageal Echocardiography** (level 2 certificate) Δεκέμβριος 2018 Μιλάνο, Ιταλία εξετάσεις 06/12/2018

3. **Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Μαγνητικής Καρδιάς EACVI TOMI** (level 1 certificate)
Οκτώβριος 2019 Αθήνα 01- 03/10/2019
4. **Πιστοποιητικό στη δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία** στο 1^ο Σεμινάριο Δυναμικής Υπερηχοκαρδιογραφίας (1st stress echo course) EACVI 5-8/11/2020
5. **Advanced Cardiac Life Support Course Certification** Αθήνα Σεπτέμβριος 2013

EPEYNA

Φεβρουάριος 2014 έως σήμερα

Υποψήφιος Διδάκτωρ της ιατρική σχολής του
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- **Manousopoulos Konstantinos**, Bourboulis Nikolaos Anomalous Origin of all Coronary Arteries from Right Sinus of Valsalva (RSOV) *Cardiology and Vascular Research*, 2019 ;3 (1) 1-6
- **Konstantinos Manousopoulos**, Eleni Koroboki, Gerassimos Barlas, Aikaterini Lykka, Nefeli Tsoutsoura, Konstantina Flessa, Ioannis Kanakakis, Ioannis Paraskevaïdis, Nikolaos Zakopoulos, Efstathios Manios Association of home and ambulatory blood pressure variability with left ventricular mass index in chronic kidney disease patients *Hypertens Research* 2020 Jul 16 ;44(1):55-62

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Αλγόριθμος αντιμετώπισης αιμορραγίας ανώτερου και κατώτερου πεπτικού στο βιβλίο 22^ο Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική :Κλίμακες, Αλγόριθμοι, Πρωτόκολλα, Όρια, Κριτήρια και Δείκτες του Ομότιμου Καθηγητή τμήματος

Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ Γεώργιου Ι. Μπαλτόπουλου τον Δεκέμβριο του 2019 σελ 99
με συγγραφείς Γ.Μαρινάκης, Γ.Γκούβελος, Ε.Τατση, **Κ. Μανουσόπουλος**,
Α.Αμυγδάλου, Μ. Πατράνη

ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ

1. Τύποι εγκεφαλικών επεισοδίων, λειτουργική έκβαση των ασθενών και αρτηριακή υπέρταση στο 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο υπέρτασης Αθήνα 31/3/2018
2. Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη στα πλαίσια του 2^ο Συνεδρίου “Σύγχρονες προσεγγίσεις κλινικής καρδιολογίας” Σπέτσες 20/09/2020
3. Αντιθρομβωτική θεραπεία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο 23^ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρική Ελλάδα Λάρισα 10/10/2020
4. Παράσιτα ή δυσλειτουργία του απινιδωτή? 6^ο Workshop Αρρυθμιών και βηματοδότησης συνέδριο Αθήνα 30/10/2020

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. The time rate of systolic blood pressure variation is associated with common carotid artery intima media thickness in prehypertensive subjects

*Manios, E.; Koroboki, E.; Michas, F.; **Manousopoulos, K.**; Lykka, K.; Papageorgiou, C.; Dimitriou, A.; Zakopoulos, N*

Journal of Hypertension 2015; 33 Suppl 1: e294.

25th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 12-15, 2015.

2. Nocturnal hypertension but not non-dipping pattern is associated with left ventricular mass

index in untreated masked hypertensives

*Manios, E.; Koroboki, E.; Michas, F.; **Manousopoulos, K.**; Lykka, K.; Papageorgiou, C.; Dimitriou, A.; Zakopoulos, N*

Journal of Hypertension 2015; 33 Suppl 1: e294.

25th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 12-15, 2015.

3. Association of isolated systolic, diastolic and systolic/diastolic white coat hypertension with common carotid artery intimamedia thickness

questionnaire in newly diagnosed hypertension

*Manios, E.; Koroboki, E.; Michas, F.; **Manousopoulos, K.**; Lykka, K.; Papageorgiou, C.; Dimitriou, A.; Zakopoulos, N*

Journal of Hypertension 2015; 33 Suppl 1: e295.

25th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 12-15, 2015.

4. Association of normotension, white coat hypertension, masked hypertension and sustained hypertension with non-alcoholic fatty liver disease

*Manios, E.; Chouzouri, V.; Michas, F.; Lykka, A.; **Manousopoulos, K.**; Papageorgiou, C.; Vettou, C.; Zakopoulos, N*

Journal of Hypertension 2016; 34 Suppl 2: e117.

26th European Meeting on Hypertension, Paris, France, June 10-13, 2016.

5. Nocturnal hypertension but not non-dipping pattern is associated with non-alcoholic fatty liver disease in normotensive and untreated hypertensive subjects

*Lykka, A.; Manios, E.; Chouzouri, V.; **Manousopoulos, K.**; Vettou, C.; Zampeli, E.; Michopoulos, S.; Zakopoulos, N*

Journal of Hypertension 2016; 34 Suppl 2: e120-121.

26th European Meeting on Hypertension, Paris, France, June 10-13, 2016.

6. Visceral adiposity index is associated with nocturnal hypertension but not non-dipping pattern in untreated hypertensive patients

Manousopoulos, K.; Manios, E.; Chouzouri, V.; Michas, F.; Lykka, A.; Papageorgiou, C.; Vettou, C.; Zakopoulos, N

Journal of Hypertension 2016; 34 Suppl 2: e289.

26th European Meeting on Hypertension, Paris, France, June 10-13, 2016.

7. Reproducibility of circadian blood pressure variation in chronic kidney disease patients

Manousopoulos, K.; Lykka, A.; Michas, F.; Kostogianni, K.; Dimitriou, A.; Zakopoulos, N.; Manios, E.

Journal of Hypertension 2017; 35 Suppl 2: e143-144.

27th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 16-19, 2017.

8. Association of nocturnal hypertension and non-dipping pattern with carotid artery intima media thickness in chronic kidney disease patients

Manousopoulos, K.; Lykka, A.; Michas, F.; Kostogianni, K.; Dimitriou, A.; Zakopoulos, N.; Manios, E

Journal of Hypertension 2017; 35 Suppl 2: e144.

27th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 16-19, 2017

9. Reproducibility of dipping pattern and nocturnal hypertension in normotensive and essential hypertensive subjects

Lykka, A.; **Manousopoulos, K.;** Michas, F.; Koroboki, E.; Papageorgiou, C.; Zakopoulos, N.; Manios, E.

Journal of Hypertension 2017; 35 Suppl 2: e222.

27th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 16-19, 2017

10. Reproducibility of morning blood pressure surge in normotensive and essential hypertensive subjects

*Lykka, A.; **Manousopoulos, K.**; Michas, F.; Koroboki, E.; Papageorgiou, C.; Zakopoulos, N.; Manios, E*

Journal of Hypertension 2017; 35 Suppl 2: e222.

27th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 16-19, 2017

11. Association of short-term variability indices with common carotid artery intima media thickness in chronic kidney disease patients

***Manousopoulos, K.**; Lykka, A.; Michas, F.; Kostogianni, K.; Koroboki, E.; Dimitriou, A.; Zakopoulos, N.; Manios, E*

Journal of Hypertension 2018; 36 Suppl 1: e70.

28th European Meeting on Hypertension, Barcelona, Spain, June 08-11, 2018.

12. Reproducibility blood pressure phenotypes by means of ambulatory blood pressure monitoring

*Lykka, A.; **Manousopoulos, K.**; Michas, F.; Koroboki, E.; Dimitriou, A.; Zakopoulos, N.; Manios, E*

Journal of Hypertension 2018; 36 Suppl 1: e265.

28th European Meeting on Hypertension, Barcelona, Spain, June 08-11, 2018.

13. Reproducibility of blood pressure variability indices in normotensive and hypertensive subjects

*Lykka, A.; **Manousopoulos, K.**; Michas, F.; Koroboki, E.; Dimitriou, A.; Zakopoulos, N.; Manios, E*

Journal of Hypertension 2018; 36 Suppl 1: e266-267.

28th European Meeting on Hypertension, Barcelona, Spain, June 08-11, 2018.

- 14.** Association of short-term variability indices with common carotid artery intima-media thickness in normotensive and hypertensive subjects

E, Manios.; E, Koroboki; A, Lykka; K, Manousopoulos; E, Mitsikosta; S, Spiliopoulou; A, Dimitrio; N, Zakopoulos.

Journal of Hypertension 2019; 36 Suppl

29th European Meeting on Hypertension, Milan, Italy, June 21-24, 2019

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος –Ευχαριστίες	16
Περίληψη	17
Abstract	21
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Αρτηριακή υπέρταση	25
1.1. Ορισμός	25
1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία	28
1.3. Ταξινόμηση	31
1.4. Διάγνωση	31
1.5. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης	33
1.5.1. Μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο ή στην κλινική	33
1.5.2. Χωρίς την παρουσία ιατρού μέτρηση της ΑΠ	35
1.5.3. Κατ'οίκον μέτρηση της ΑΠ	35
1.5.4.1. Υπέρτασης Λευκής Μπλούζας (Μεμονωμένη Υπέρταση Ιατρείου)	37
1.5.4.2. Συγκαλυμμένη Υπέρταση	37
1.6. Θεραπεία	38
1.6.1. Μη φαρμακευτική θεραπεία	38
1.6.2. Φαρμακευτική θεραπεία	39
2. Αρτηριακή υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσος	40

2.1. Εισαγωγή	40
2.2. Η μέτρηση της ΑΠ και ο ρόλος της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ	41
2.3. Ο στόχος της ΑΠ σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	42
2.4. Η παθοφυσιολογία της ρύθμισης της ΑΠ σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	43
2.4.1. Η ρύθμιση του νατρίου	44
2.4.2. Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος	45
2.4.3. Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAS)	46
2.5. Η χρόνια νεφρική νόσος και η ανθεκτική υπέρταση	46
2.6. Η μη φαρμακολογική θεραπεία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	47
2.7. Η φαρμακολογική θεραπεία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	48
3. Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης	51
3.1. Εισαγωγή	51
3.2. Η μέτρηση της μεταβλητότητας	52
3.3. Η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα	52
3.4. Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα	53
3.5. Η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα	56
3.6. Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα	58
4. Μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	60
4.1. Η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	60

4.2. Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	60
4.3. Η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	64
4.4. Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	66
5. Σκοπός της μελέτης	69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	70
6. Υλικό και μέθοδος	71
6.1. Πληθυσμός	71
6.2. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο	72
6.3. Μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου	73
6.4. Περιπατητική 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης	73
6.5. Αξιολόγηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων	75
6.5.1. Καταγραφή δεδομένων	75
6.5.2. Ανάλυση δεδομένων	77
6.6. Υπερηχογράφημα καρδιάς	79
6.7. Αγγειολογικές εξετάσεις	79
6.7.1. Μέτρηση ταχύτητας του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας - μηριαίας αρτηρίας (Pulse Wave Velocity Femoral, PWVf)	79
6.7.2. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (Intima-Media Thickness, IMT) των καρωτίδων αρτηριών	81
6.7.3. Μέτρηση του σφυγμο-βραχιόνιου δείκτη (ABI)	82

7. Στατιστική επεξεργασία	83
8. Αποτελέσματα	84
8.1. Δημογραφικά στοιχεία	84
8.2. Υπερτροφία αριστερής κοιλίας (LVH)	89
8.3. Διάμετρος αριστερού κόλπου (LA)	97
8.4. Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας(MCCA)	100
8.5. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV)	103
8.6. Σφυρο-βραγχιόνιος δείκτης (ABI)	106
8.7. Δείκτης επαύξησης (AI)	108
9. Συζήτηση	112
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	116

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με αφορμή την παρουσίαση της διδακτορικής μου διατριβής με θέμα *«Μελέτη της 24ωρης αρτηριακής πίεσης και της πίεσης στο σπίτι σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο»* θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στους Καθηγητές μου, στους συνεργάτες μου και στην θεραπευτική κλινική του Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα.

Ειδικότερα: Τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. *Ν.Α. Ζακόπουλο* για την ανάθεση του θέματος της Διδακτορικής αυτής Διατριβής και για την καθοριστική συμβολή του σε όλη την επιστημονική μου εξέλιξη. Η αμέριστη επιστημονική όσο και ανθρώπινη στήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησής της, καθώς και η εμπιστοσύνη που μου επέδειξε, αποτέλεσαν ισχυρά κίνητρα για την ολοκλήρωση της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας και όχι μόνο. Το ήθος, η επιστημονική του κατάρτιση και η διάθεσή του να μεταλαμπαδεύσει τις γνώσεις του και την εμπειρία του αποτελούν παραδείγματα προς μίμηση που θα με συνοδεύουν σε όλη τη μετέπειτα πορεία μου.

Στον *Αν. Καθηγητή Ευστάθιο Μανιό*, ο οποίος ήταν αυτός που με ενέπνευσε να ασχοληθώ με την έρευνα, που μου δίδαξε την αφοσίωση και την συνέπεια σε αυτό που κάνω, αλλά και εκείνος που μου παρείχε κατά την συγγραφή ουσιώδη συνδρομή προσφέροντάς μου, σε καθημερινό σχεδόν επίπεδο, την υπερπολύτιμη γνώμη του και διαρκή ενθάρρυνση.

Στον *αναπληρωτή καθηγητή Κίμωνα Σταματελόπουλο* για την συνεισφορά του στις αγγειολογικές μετρήσεις και την ευγενική παραχώρηση υλικοτεχνικού εξοπλισμού για τις ανάγκες της διατριβής.

Στον *Καθηγητή Α. Μελέτιο Δημόπουλο* και τον *Καθηγητή Δ. Βλαχάκο* για τις συμβουλές τους και την ηθική τους συμπαράσταση.

Στις υποψήφιες διδάκτορες *Αικατερίνη Λύκκα* και την *Νεφέλη Τσούτσουρα* και στον διδάκτορα *Φώτιο Μίχα* για την βοήθεια τους κατά τη διάρκεια τη διδακτορικής διατριβής.

Στην διευθύντρια Καρδιολογίας του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού *Κωνσταντίνα Φλέσσα* για την βοήθεια της στις υπερηχογραφικές μελέτες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η κλινική αξία των μέσων επιπέδων της αρτηριακής πίεσης για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης είναι σημαντική. Υπάρχει επιπρόσθετη προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) στη διάγνωση ΒΟΣ ασχέτως από τα μέσα επίπεδα της ΑΠ. Στους υπερτασικούς ασθενείς η αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίζεται με την εμφάνιση βλαβών σε όργανα στόχους (ΒΟΣ) καθώς και με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση της ΜΑΠ σε ΒΟΣ. Σε μελέτη 1173 ασθενών ΧΝΝ η μεταβλητότητα της 24ωρης ΑΠ συσχετίστηκε με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να συγκρίνει σε ασθενείς ΧΝΝ τιμές μεταβλητότητας ΑΠ σπιτιού και 24ωρης καταγραφής με το δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας (ΔΜΑΚ), τη διάμετρο του αριστερού κόλπου (LΑ), το πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας αρτηρίας (ΜCCA), την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV), τον δείκτη επαύξησης (ΑΙ) και τον σφυρο-βραγχιόνιο δείκτη (ΑΒΙ).

Μέθοδοι

Όλοι οι ασθενείς μετρήθηκαν τόσο στο σπίτι και στο ιατρείο όσο και με 24ωρες καταγραφές. Συμπεριλήφθησαν 137 ασθενείς οι οποίοι εκπληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια : (1) ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) μεταξύ 15 και 60 ml/min/1.73 m² σε δύο επισκέψεις μέσα σε διάστημα 3 μηνών, (2) ΑΠ ιατρείου (συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg και ή διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg) και 24ωρη ΑΠ (24-h ΣΑΠ ≥ 130 mmHg και/ή 24ωρη ΔΑΠ ≥ 80 mmHg) ή ήδη σε αντιυπερτασική αγωγή, (3) χωρίς ιστορικό ηλεκτροκαδιογραφήματος κολπικής μαρμαρυγής, και (4) με τουλάχιστον 3 έγκυρες μετρήσεις ανά ώρα στην 24ωρη καταγραφή. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι για 7 ημέρες και υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση για την εύρεση του ΔΜΑΚ.

Η νεφρική λειτουργία αξιολογήθηκε από τις τιμές του eGFR οι οποίες προέκυψαν από την CKD-EPI εξίσωση. $eGFR = 141 \times \min (Scr / \kappa, 1) \alpha \times \max (Scr / \kappa, 1)$

$.201.209 \times 0,993$ Ηλικία $\times 1,018$ [αν ο ασθενής είναι γυναίκα] $\times 1,159$ [αν ο ασθενής είναι αφροαμερικανός] Παράγοντες κινδύνου όπως το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, το ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος καταγράφηκαν.

Αποτελέσματα

137 ασθενείς ΧΝΝ συμμετείχαν τη μελέτη. Η Pearson's συσχέτιση χρησιμοποιήθηκε για να μελετήσει τις συσχετίσεις μεταξύ των τιμών μεταβλητότητας της ΑΠ και του ΔΜΑΚ. Η απο ημέρα σε ημέρα συστολική ΑΠ του σπιτιού συσχετίστηκε σημαντικά με το ΔΜΑΚ ($r = 0.180$, $p = 0.044$). Η 24ωρη ($r = 0.341$, $p < 0.001$) και η ημερήσια tr της ΣΑΠ 24ωρου ($r = 0.331$, $p = 0.001$) συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΑΚ. Όσον αφορά τις μέσης τιμές, μόνο η ΣΑΠ ιατρείου ($r = 0.230$, $p = 0.010$), ΣΑΠ του σπιτιού ($r = 0.238$, $p = 0.007$), και η 24ωρη ΣΑΠ ($r = 0.301$, $p = 0.001$) συνδέθηκαν σημαντικά με το ΔΜΑΚ. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με το ΔΜΑΚ υπολογίστηκαν μέσω μόνο και πολυπαραγοντικών γραμμικών αναδρομικών μοντέλων. Η ΣΑΠ ιατρείου, η 24ωρη ΣΑΠ, το tr της ΣΑΠ 24ώρου, το SD της απο ημέρας σε ημέρας ΣΑΠ σπιτιού, το eGFR, και το ανδρικό φύλο συμπεριλήφθησαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Η ΣΑΠ οικίας συσχετίστηκε σημαντικά με το ΔΜΑΚ. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης κατέδειξε μια σημαντική συσχέτιση του ΔΜΑΚ με το tr της 24ωρης καταγραφής ($B = 9.204$, 95% CI: 1.735–16.672; $p = 0.016$). Μία 0.1-mmHg/min αύξηση της ΣΑΠ 24ώρου συσχετίστηκε με μία αύξηση 9.204 g/m² του ΔΜΑΚ ανεξαρτήτως των παραγόντων κινδύνου. Το προβλεπόμενο μοντέλο υπολόγισε το 43.4% της μεταβολής του ΔΜΑΚ ($R^2 = 0.188$). Όσον αφορά τον αριστερό κόλπο (LA), μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας της 24ωρης καταγραφής, η cv της διαστολικής ΑΠ 24ωρου ($r = -.182$, $p = .049$), η sd της ημερήσιας διαστολικής ΑΠ 24ώρου ($r = -.286$, $p = .003$), η cv της ημερήσιας διαστολικής ΑΠ 24ώρου ($r = -.306$, $p = .001$), η tr της ημερήσιας διαστολικής ΑΠ 24ώρου ($r = -.209$, $p = .023$) συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάμετρο του αριστερού κόλπου (LA) Η πρωϊνή μειον απογευματινή SBP ($r = -.183$, $p = .048$) και

η πρωϊνή μείον απογευματινή DBP ($r = -.209$, $p = .023$) είναι οι μοναδικοί δείκτες μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας που συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάμετρο του αριστερού κόλπου (LA). Η πολυπαραγοντική γραμμική αναλύση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση του LA με τον δείκτη μάζας σώματος ($B = .276$, 95% CI: $.004 - .548$, $p = .047$) και την πρωϊνή μείον απογευματινή DBP ($B = -.326$, 95% CI: $-.610 - .041$, $p = .025$). Όσον αφορά την MCCA, μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας της 24ωρης καταγραφής, η 24ωρη SBP ($r = .271$, $p = .006$), η 24ωρη DBP ($r = .210$, $p = .033$), η CV της 24ωρης DBP ($r = -.238$, $p = .015$) και η ημερήσια SBP ($r = .213$, $p = .030$) συσχετίστηκαν σημαντικά με την MCCA. Η συστολική HBPM ($r = .331$, $p = .001$), η διαστολική HBPM ($r = .331$, $p = .001$), η πρωϊνή συστολική HBPM ($r = .304$, $p = .002$), η πρωϊνή διαστολική HBPM ($r = .311$, $p = .001$), η απογευματινή συστολική HBPM ($r = .339$, $p = .000$) και η απογευματινή διαστολική HBPM ($r = .333$, $p = .001$) είναι οι μοναδικοί δείκτες μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας που συσχετίστηκαν σημαντικά με το MCCA. Όσον αφορά το PWV, μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας της 24ωρης καταγραφής, η 24ωρης SBP ($r = .348$, $p = .001$), η ημερήσια SBP ($r = .267$, $p = .009$), η νυκτερινή SBP ($r = .245$, $p = .016$), η sd της νυκτερινής SBP ($r = .220$, $p = .031$), η tr της νυκτερινής DBP ($r = .204$, $p = .046$), συσχετίστηκαν σημαντικά με την PWV. Η HBPM SBP ($r = .267$, $p = .006$), η πρωϊνή συστολική HBPM ($r = .240$, $p = .018$), η απογευματινή συστολική HBPM ($r = .278$, $p = .006$) είναι οι μοναδικοί δείκτες μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας που συσχετίστηκαν σημαντικά με το PWV. Η ηλικία, το ιστορικό ΣΔ, το ανδρικό φύλο και η συστολική ABPM 24ωρου συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Η πολυπαραγοντική γραμμική αναλύση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση του PWV με την ηλικία ($B = .130$, 95% CI: $.056 - .205$, $p = .001$), το ιστορικό ΣΔ ($B = 1.379$, 95% CI: $.202 - 2.556$, $p = .022$), τη συστολική ABPM ($B = .964$, 95% CI: $.021 - .107$, $p = .004$). Όσον αφορά το ABI, η απογευματινή HBPM SBP ($r = -.271$, $p = .008$) είναι ο μοναδικός δείκτης μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας που συσχετίστηκε σημαντικά με το ABI. Η συστολική HBPM, η sd της συστολικής HBPM συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Η πολυπαραγοντική γραμμική αναλύση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση

του ABI με τη συστολική HBPM ($B = -.003$, 95% CI: $-.006 - .000$ · $p = .000$) και την sd της συστολικής HBPM ($B = -.015$, 95% CI: $-.029 - .000$ · $p = .050$). Όσον αφορά το AI, μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας της 24ωρης καταγραφής μόνο η cv της 24ωρης DBP ($r = .206$, $p = .043$) συσχετίστηκε σημαντικά με τον AI. Η sd της συστολικής HBPM ($r = .211$, $p = .038$), η sd της απογευματινής συστολικής HBPM ($r = .266$, $p = .008$) και η cv της απογευματινής συστολικής HBPM ($r = .242$, $p = .017$) είναι οι μοναδικοί δείκτες μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας που συσχετίστηκαν σημαντικά με το AI. Η πολυπαραγοντική γραμμική αναλύση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση του AI με το ανδρικό φύλο ($B = -.235$, 95% CI: $-7.491 - -.834$ · $p = .015$), την ηλικία ($B = .309$, 95% CI: $.115 - .472$ · $p = .002$) και το κάπνισμα ($B = .264$, 95% CI: $1.235 - 7.083$ · $p = .006$).

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης απέδειξαν σε ασθενείς με ΧΝΝ ότι η μεταβλητότητα της 24ωρης ΑΠ και πιο συγκεκριμένα το tr της ΣΑΠ της 24ωρης συσχετίστηκε με το ΔΜΑΚ. Αντιθέτως η μεταβλητότητα της ΑΠ στο σπίτι απέτυχε να αποδείξει μια τέτοια συσχέτιση. Σε ασθενείς ΧΝΝ η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίστηκε με το ΔΜΑΚ ανεξαρτήτων των επιπέδων της ΑΠ και των παραγόντων αγγειακού κινδύνου. Απο τις τρεις παραμέτρους μεταβλητότητας 24ωρης ΑΠ μόνο το tr της ΣΑΠ συσχετίστηκε σημαντικά με το ΔΜΑΚ. Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν ότι διαφορετικές τιμές μεταβλητότητας ΑΠ έχουν διαφορετική προγνωστική αξία.

SUMMARY

Background

The clinical value of average blood pressure (BP) levels for the management and treatment of arterial hypertension has been well established. However, over recent decades, there has been increasing interest in the additional prognostic value of BP variability (BPV) in addition to the impact of mean BP levels. Evidence from observational and interventional studies has clearly demonstrated that increased BPV has been associated with the development and progression of target organ damage (TOD) as well as with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients beyond the impact of the average BP level alone. Nevertheless, in patients with chronic kidney disease (CKD), there is limited evidence regarding the impact of BPV on TOD. A multicenter study of 1173 CKD patients illustrated that ambulatory BPV was associated with left ventricular hypertrophy, independent of the 24-h mean BP values. The aim of our study was to compare the association of home and ambulatory BPV indices with the left ventricular mass index (LVMI), the left atrium diameter (LA), intima-media thickness of carotid arteries (MCCA), pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AI), ankle-brachial index (ABI) in CKD patients.

Methods

All patients underwent office BP measurements and 24-h ambulatory BP monitoring. A total of 137 patients fulfilled the following inclusion criteria: (1) an estimated glomerular filtration rate (eGFR) between 15 and 60 ml/min/1.73 m² in two visits with an interval of 3 months, (2) abnormal office (systolic BP (SBP) $\geq$ 140 mmHg and/or diastolic BP (DBP) $\geq$ 90 mmHg) and 24-h ambulatory BP (24-h SBP $\geq$ 130 mmHg and/or 24-h DBP $\geq$ 80 mmHg) values or antihypertensive treatment, (3) no history of electrocardiographic evidence of atrial fibrillation, and (4) at least three valid BP measurements per hour from 24-h ambulatory BP monitoring. This cohort underwent further evaluation with 7-day home BP monitoring and echocardiographic measurements of the LVMI according to a prespecified protocol.

Renal function was assessed using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation, which calculates the eGFR from the following formula: $\text{eGFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 [\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$. Risk factors such as diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking, and body mass index were recorded.

Results

Our study population consisted of 137 patients with CKD. Pearson's correlation coefficient was used to investigate the correlations between the BPV indices and the LVMI. Among all home BPV indices included in our analysis, only the day-to-day systolic SD was significantly correlated with the LVMI ($r = 0.180$, $p = 0.044$). Regarding the ambulatory BPV indices, the 24-h ($r = 0.341$, $p < 0.001$) and daytime TR of SBP variation ($r = 0.331$, $p = 0.001$) were significantly associated with the LVMI. In terms of average BP values, only the office SBP ($r = 0.230$, $p = 0.010$), home SBP ($r = 0.238$, $p = 0.007$), and 24-h SBP ($r = 0.301$, $p = 0.001$) were significantly correlated with the LVMI. The factors associated with the LVMI were determined by means of univariate and multivariate linear regression models. The office SBP, 24-h SBP, TR of 24-h SBP variation, day-to-day home systolic SD, eGFR, and gender were included in the multivariate model. Home SBP was also significantly associated with the LVMI; however, it was not included in the multivariate model as it was collinear with another variable (highly correlated with 24-h SBP, $r > 0.6$). The multivariate linear regression analyses showed a significant and independent association of the LVMI with the TR of the 24-h SBP variation ($B = 9.204$, 95% CI: 1.735–16.672; $p = 0.016$). A 0.1-mmHg/min increase in the 24-h rate of SBP variation was associated with an increment of 9.204 g/m² in the LVMI independent of BP and other vascular risk factors. The predicted model accounted jointly for 43.4% of the variation in the LVMI ($R^2 = 0.188$).

Conclusion

The results of our study showed that ambulatory BPV and, more specifically, the TR

of SBP variation were significantly and positively associated with the LVMI in patients with CKD, even after adjustment for BP levels and vascular risk factors. In contrast, home BPV failed to demonstrate such an association. In conclusion, our study demonstrated that short-term BPV, but not mid-term BPV, was associated with the LVMI in CKD patients, independent of BP levels and other vascular risk factors. Moreover, among the three ambulatory BPV indices included in our analysis, only the TR of SBP variation was significantly associated with LVMI. Our findings support that different types and indices of BPV have different prognostic significance.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Αρτηριακή υπέρταση

1.1.Ορισμός

Ως αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) ορίζεται η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) πάνω από καθορισμένα φυσιολογικά όρια που θεωρούνται απαραίτητα για την επαρκή αιμάτωση των περιφερικών ιστών. Η αυξημένη ΑΥ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων¹⁻³. Τα οφέλη από τη θεραπεία (είτε με αλλαγή τρόπου ζωής, είτε φαρμακευτικά) είναι πολλαπλάσια από ενδεχόμενους κινδύνους⁴⁻⁶. Στην κλινική πρακτική τιμές –όρια της ΑΠ χρησιμοποιούνται για να απλοποιήσουν τη διάγνωση και τις αποφάσεις για τη θεραπεία. Η ΑΥ ορίζεται σαν τιμές συστολικής πίεσης ιατρείου $\geq 140\text{mmHg}$ και / ή τιμές διαστολικής πίεσης ιατρείου $\geq 90\text{ mmHg}$. Τα στοιχεία αυτά αντλούνται από πολλαπλές πολυκεντρικές μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι η θεραπεία ασθενών με αυτές τις τιμές της αρτηριακής υπέρτασης είναι ευεργετική. Η ίδια κατάταξη χρησιμοποιείται σε νεαρούς, μεσήλικες και ηλικιωμένους⁷. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ατόμων με αυξημένη ΑΠ δε θα πρέπει να επικεντρώνεται μόνο στο ύψος της ΑΠ αλλά και στο συνολικό καρδιαγγειακό προφίλ του ασθενούς δεδομένων και των τρέχουσων κατευθυντηρίων οδηγιών.

Το ύψος της ΑΠ, οι παράγοντες κινδύνου, οι βλάβες στα όργανα-στόχους, η συνοσηρότητα και η επίδρασή τους στο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο ενός ατόμου αποτυπώνονται στους **πίνακες 1 και 2**:

Πίνακας 1 : Παράγοντες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΑΥ

Demographic characteristics and laboratory parameters
Sex ^a (men >women)
Age ^a
Smoking (current or past history) ^a
Total cholesterol ^l and HDL-C
Uric acid
Diabetes ^a
Overweight or obesity
Family history of premature CVD (men aged <55 years and women aged <65 years)
Family or parental history of early-onset hypertension
Early-onset menopause
Sedentary lifestyle
Psychosocial and socioeconomic factors
Heart rate (resting values >80 beats/min)
Asymptomatic HMOD
Arterial stiffening: Pulse pressure (in older people) ≥ 60 mmHg Carotid–femoral PWV >10 m/s
ECG LVH (Sokolow–Lyon index >35 mm, or R in aVL ≥ 11 mm; Cornell voltage duration product >2440 mm.ms, or Cornell voltage >28 mm in men or >20 mm in women)
Echocardiographic LVH [LV mass index: men >50 g/m ^{2.7} ; women >47 g/m ^{2.7} (height in m ^{2.7}); indexation for BSA may be used in normal-weight patients; LV mass/BSA g/m ² >115 (men) and >95 (women)]
Microalbuminuria (30–300 mg/24 h), or elevated albumin–creatinine ratio (30–300 mg/g; 3.4–34 mg/mmol) (preferentially on morning spot urine) ^b
Moderate CKD with eGFR >30–59 mL/min/1.73 m ² (BSA) or severe CKD eGFR <30 mL/min/1.73 m ^{2b}
Ankle-brachial index <0.9
Advanced retinopathy: haemorrhages or exudates, papilloedema
Established CV or renal disease
Cerebrovascular disease: ischaemic stroke, cerebral haemorrhage, TIA
CAD: myocardial infarction, angina, myocardial revascularization
Presence of atheromatous plaque on imaging
Heart failure, including HFpEF
Peripheral artery disease
Atrial fibrillation

BSA = δείκτη μάζας σώματος; CAD = στεφανιαία νόσος; CKD = χρόνια νεφρική νόσος; CV = καρδιαγγειακός; CVD = καρδιαγγειακή νόσος; ECG = ηλεκτροκαρδιογράφημα; eGFR = ρυθμός σπειραματικής διήθησης; HDL-C = HDL χοληστερόλη; HFpEF = καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης; HMOD = βλάβη οργάνων στόχων που οφείλεται στην υπέρταση; LV = αριστερά κοιλία; LVH = υπερτροφία αριστεράς κοιλίας; PWV = ταχύτητα σφυγμικού κύματος; SCORE = Σύστημα αξιολόγησης του κινδύνου στεφανιαίας νόσου; TIA = παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

^aκαρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου που συμπεριλαμβάνονται στο σύστημα SCORE.

^bΗ πρωτεинуρία και το μειωμένο eGFR

είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου

Πηγή : Williams B. et al , ESC guidelines for the management of arterial hypertension 2018 (τροποποίηση Κ.Μανουσόπουλος)

Πίνακας 2 : Ταξινόμηση σταδίων της υπέρτασης ανάλογα με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, την παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, την επαγόμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνου-στόχου και τις συννοσηρότητες.

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, or disease	BP (mmHg) grading			
		High normal SBP 130–139 DBP 85–89	Grade 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Grade 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Grade 3 SBP 180 or DBP 110
Stage 1 (uncomplicated)	No other risk factors	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	3 risk factors	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
Stage 2 (asymptomatic disease)	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus without organ damage	Moderate to high risk	High risk	High risk	
Stage 3 (established disease)	Established CVD, CKD grade 4, or diabetes mellitus with organ damage	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υπολογισμένος για ένα μεσήλικα άνδρα BP: αρτηριακή υπέρταση, CKD: χρόνια νεφρική νόσος, CV: καρδιαγγειακός κίνδυνος, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, HMOD: επαγόμενη από την αρτηριακή πίεση βλάβη οργάνου-στόχου, SCORE: Σύστημα αξιολόγησης του Κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου⁸ Πηγή : Williams B. et al , ESC guidelines for the management of arterial hypertension 2018 (Τροποποίηση Κ. Μανουσόπουλος)

1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία

Η υπέρταση αποτελεί την πιο κοινή αιτία επίσκεψης των ασθενών στα ιατρεία και αποτελεί έναν από τους μείζονες λόγους νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως (1,13 δισεκατομμύρια υπερτασικοί το 2015)⁹. Η υπέρταση γίνεται όλο και πιο συχνή προϊούσης της ηλικίας. Έχει επιπολασμό >60% σε ασθενείς άνω των 60 ετών¹⁰. Με τη γήρανση του πληθυσμού, τον καθιστικό τρόπο ζωής και το αυξανόμενο βάρος, οι υπερτασικοί θα συνεχίζουν να αυξάνονται σε αριθμό και θα φτάσουν το 1,5 δισεκατομμύριο το 2025¹¹. Το 25% των Ελλήνων νοσεί από ΑΥ. Από το σύνολο των υπερτασικών ασθενών, 40% παραμένουν αδιάγνωστοι, 10% είναι διαγνωσμένοι αλλά δε λαμβάνουν θεραπεία. Ωστόσο μόνο το 25% των υπό θεραπεία υπερτασικών ασθενών έχουν ρυθμίσει την ΑΥ¹².

Συνοπτικά, οι κίνδυνοι που συνδέονται με αυξημένα επίπεδα ΑΠ παρουσιάζονται στον **πίνακα 3**:

Πίνακας 3 :Παράγοντες που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως υπολογίζεται από το σύστημα SCORE

Social deprivation, the origin of many causes of CVD
Obesity (measured by BMI) and central obesity (measured by waist circumference)
Physical inactivity
Psychosocial stress, including vital exhaustion
Family history of premature CVD (occurring at age <55 years in men and <60 years in women)
Autoimmune and other inflammatory disorders
Major psychiatric disorders
Treatment for infection with human immunodeficiency virus
Atrial fibrillation
LV hypertrophy
CKD
Obstructive sleep apnoea syndrome

BMI = δείκτης μάζας σώματος; CKD = χρόνια νεφρική νόσος; CVD = καρδιαγγειακή νόσος LV = αριστερά κοιλία. Social deprivation: κοινωνική ανάπτυξη, Obesity: παχυσαρκία, Physical inactivity: καθιστική ζωή, autoimmune: αυτοάνοσες παθήσεις, atrial fibrillation: κοιλιακή μαρμαρυγή, LV hypertrophy: υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, Obstructive sleep apnoea syndrome: σύνδρομο υπνικής άπνοιας

Πηγή : Williams B. et al , ESC guidelines for the management of arterial hypertension 2018 (Τροποποίηση Κ.Μανουσόπουλος)

Νόσηματα όπως, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο και ο διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης είναι αλληλένδετα με την υπέρταση^{13,14} γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί από πληθώρα επιδημιολογικών μελετών (μελέτη Framingham)^{15,16}. Συγκεκριμένα η συχνότητα πρόκλησης εγκεφαλικών επεισοδίων και στεφανιαίας νόσου εξαρτάται από το ύψος της ΑΠ^{17,18,19}. Επιπροσθέτως, η ΑΠ σχετίζεται με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, την καρδιακή ανεπάρκεια, την περιφερική αγγειακή νόσο, την αθηροσκλήρωση των καρωτιδικών αρτηριών, τη νεφρική δυσλειτουργία και με πλειάδα υποκλινικών καρδιαγγειακών βλαβών²⁰. Οι υπερτασικοί ασθενείς είναι πιθανότερο να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και δυσλιπιδαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης σε σχέση με τους νορμοτασικούς¹⁵. Ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου πραγματοποιείται με το SCORE (συστηματικός κίνδυνος στεφανιαίου συμβάματος)²¹. Το SCORE υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο ενός ενδεχόμενου θανατηφόρου αθηροθρομβωτικού συμβάματος. Τα άτομα κατατάσσονται σε 4 ομάδες κινδύνου, σύμφωνα με τον **πίνακα 4**:

Πίνακας 4: Κατηγορίες ασθενών δεκαετούς καρδιαγγειακού κινδύνου SCORE

Very high risk	People with any of the following: Documented CVD, either clinical or unequivocal on imaging. • Clinical CVD includes acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, aortic aneurysm, and PAD • Unequivocal documented CVD on imaging includes significant plaque (i.e. $\geq 50\%$ stenosis) on angiography or ultrasound; it does not include increase in carotid intima-media thickness • Diabetes mellitus with target organ damage, e.g. proteinuria or a with a major risk factor such as grade 3 hypertension or hypercholesterolaemia • Severe CKD (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) • A calculated 10 year SCORE of $\geq 10\%$
High risk	People with any of the following: • Marked elevation of a single risk factor, particularly cholesterol > 8 mmol/L (> 310 mg/dL), e.g. familial hypercholesterolaemia or grade 3 hypertension (BP $\geq 180/110$ mmHg) • Most other people with diabetes mellitus (except some young people with type 1 diabetes mellitus and without major risk factors, who may be at moderate-risk) Hypertensive LVH Moderate CKD eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²) A calculated 10 year SCORE of 5-10%

Moderate risk	People with: • A calculated 10 year SCORE of ≤ 1 to $< 5\%$ • Grade 2 hypertension • Many middle-aged people belong to this category
Low risk	People with: • A calculated 10 year SCORE of $< 1\%$

BP = αρτηριακή πίεση; CKD = χρόνια νεφρική νόσος; CVD = καρδιαγγειακή νόσος; eGFR = ρυθμός σπειραματικής διήθησης; LVH = υπερτροφία αριστερής κοιλίας; TIA = παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο; PAD = περιφερική αγγειοπάθεια; SCORE = Σύστημα αξιολόγησης του Κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου. Πηγή : *Williams B. et al* , Esc guidelines for the management of arterial hypertension 2018 (Τροποποίηση Κ.Μανουσόπουλος)

Μία σημαντική παράμετρος του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η βλάβη οργάνων στόχων (ΒΟΣ), δηλαδή η επαγόμενη από την αρτηριακή πίεση βλάβη οργάνου – στόχου. Η ΒΟΣ περιγράφει τις επαγόμενες από την υπέρταση δομικές, ή και λειτουργικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο, στην καρδιά, στα αγγεία και στους νεφρούς και έχει σαφή προγνωστική αξία. Η παρουσία πολλαπλών παραγόντων ΒΟΣ στον ίδιο ασθενή αυξάνει εκθετικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σύμφωνα με τη μελέτη Framingham ο κίνδυνος ένας άντρας, ή μία γυναίκα ηλικίας 55 έως 65 ετών να αναπτύξουν υπέρταση είναι της τάξης του 90%²³. Η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) αποτελεί ένα μείζον ζήτημα²², στοιχείο που επιβεβαιώνεται και από τα δεδομένα της Framingham. Μάλιστα στις ηλικίες 65 έως 89 ετών, η αύξηση της ΣΑΠ ανευρίσκεται στο 87% των ανδρών και στο 93% των γυναικών. Αξιοσημείωτο είναι ότι η ΣΑΠ είναι δυσκολότερο να ρυθμιστεί σε σχέση με την διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ)²⁴. Σε ανθρώπους άνω των 50, ή 60 ετών η ΣΑΠ αποτελεί πιο αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για βλάβες σε όργανα-στόχους και μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με την ΔΑΠ^{22,25}. Παράλληλα για κάθε αύξηση της ΣΑΠ κατά 20 mmHg ο καρδιαγγειακός κίνδυνος διπλασιάζεται¹⁷. Τα αποτελεσματικά φαρμακευτικά σκευάσματα αναμένεται να οδηγήσουν την επόμενη δεκαετία ολοένα και περισσότερους ασθενείς στην λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, αντιμετωπίζοντας με αυτόν τον τρόπο έγκαιρα τη νόσο. Η τήρηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων ενδεχομένως αποτελεί το κλειδί για την μείωση της ΑΠ σε ανθρώπους άνω των 40 ετών που δεν πληρούν τα κριτήρια για φαρμακευτική

αντιμετώπιση²⁶. Επίσης νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η συνολική και πρόωμη υιοθέτηση της υγιεινοδιαιτητικής προσέγγισης μειώνει την ΑΠ.

1.3. Ταξινόμηση

Θα αναφερθούμε στο σύστημα ταξινόμησης της, η Ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία καθορίζει τα στάδια της υπέρτασης βάσει των τιμών της ΑΠ ιατροείου. Το σύστημα ταξινόμησης παρατίθεται στον **πίνακα 5**:

Πίνακας 5 : Ταξινόμηση αρτηριακής υπέρτασης

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension ^b	≥140	and	<90

©ESC/ESH 2018

Η κατηγοριοποίηση ισχύει σε όλους τους ασθενείς άνω των 16 ετών.

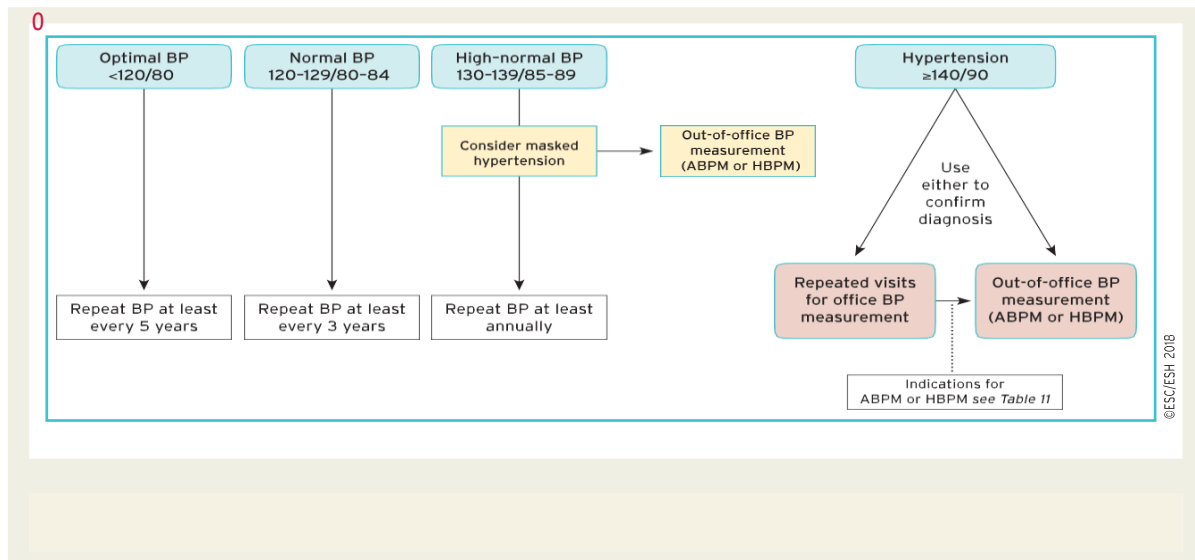
Πηγή: Williams B. et al , ESC guidelines for the management of arterial hypertension 2018 (Τροποποίηση Κ.Μανουσόπουλος)

1.4. Διάγνωση

Η μεγάλη μεταβλητότητα της ΑΠ καθιστά δύσκολη τη διάγνωσή της κατά τη διάρκεια μίας επίσκεψης στο ιατρείο εκτός αν η ΑΠ είναι πολύ αυξημένη (υπέρταση σταδίου 3), ή υπάρχουν παράγοντες ΒΟΣ.

Απαιτούνται αρκετές επισκέψεις στο ιατρείο προκειμένου να διαγνωστεί η ΑΥ σταδίου 1 και 2. Η 24ωρη καταγραφή, ή οι μετρήσεις στο σπίτι για 1 εβδομάδα βάση πρωτοκόλλου (HBPM), αποτελούν επιπλέον διαγνωστικές μεθόδους πέραν των προγραμματισμένων επισκέψεων στο ιατρείο. Αυτό φαίνεται στο **σχήμα 1**:

Σχήμα 1: Διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης.



ABPM: περιπατητική μέτρηση της ΑΠ 24ώρου, HBPM : μέτρηση της αρτηριακής πίεσης για 7 ημέρες στο σπίτι βάσει πρωτοκόλλου. High-normal BP: υψηλή-κανονική ΑΠ, masked hypertension: συγκεκαλυμμένη υπέρταση.

Πηγή : Williams B. et al , ESC guidelines for the management of arterial hypertension 2018 (τροποποίηση Κ.Μανουσόπουλος)

Η διαδικασία της διάγνωσης της υπέρτασης στοχεύει:

- Στην εξακρίβωση του ύψους της πίεσης
- Στην αναγνώριση αιτιών δευτεροπαθούς υπέρτασης
- Στην αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχει ένας ασθενής αναζητώντας άλλους παράγοντες κινδύνου, βλάβες στα όργανα-στόχους και συνυπάρχουσες παθήσεις

Η διαγνωστική διαδικασία περιλαμβάνει:

- Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ
- Λήψη ιστορικού
- Φυσική εξέταση
- Εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις

1.5 Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης

Η ΑΠ χαρακτηρίζεται από ευρείες μεταβολές τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και μεταξύ ημερών και μηνών²⁷⁻²⁹. Επομένως, η διάγνωση της υπέρτασης θα πρέπει να στηρίζεται σε πολλαπλές μετρήσεις της ΑΠ που θα πραγματοποιούνται σε διαφορετικές περιστάσεις για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα. Αν η ΑΠ είναι ελαφρώς αυξημένη, οι μετρήσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται για κάποιους μήνες ώστε να προσδιοριστεί επακριβώς η μέση πίεση του ασθενούς. Αν από την άλλη πλευρά, ο ασθενής έχει μία αξιοσημείωτη αύξηση της ΑΠ θα πρέπει να αναζητούνται στοιχεία ΒΟΣ και να σκιαγραφείται το καρδιαγγειακό προφίλ του και πρέπει οι μετρήσεις που ενδεχομένως θα επιβεβαιώσουν την υψηλή ΑΠ να πραγματοποιηθούν πιο σύντομα (εβδομάδες ή ημέρες). Γενικά, η διάγνωση της υπέρτασης προϋποθέτει τουλάχιστον 2 μετρήσεις της ΑΠ ανά επίσκεψη και τουλάχιστον 2 με 3 επισκέψεις. Μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις πολύ υψηλής ΑΠ η διάγνωση μπορεί να βασιστεί σε μια επίσκεψη. Οι μετρήσεις της ΑΠ δύναται να πραγματοποιηθούν από ιατρό, ή εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό στο ιατρείο, ή στην κλινική ή και από τους ίδιους τους ασθενείς στο σπίτι, ή με την τοποθέτηση 24ωρης καταγραφής ΑΠ. Οι παραπάνω τρόποι μέτρησης της ΑΠ περιγράφονται αναλυτικά στη συνέχεια.

1.5.1 Συμβατική μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο, ή στην κλινική

Η ΑΠ στο ιατρείο, ή στην κλινική, παλαιότερα μετρούταν με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο. Οι συσκευές θα πρέπει να είναι πιστοποιημένες σύμφωνα με τις διεθνείς προδιαγραφές³⁰. Αν και το υδραργυρικό πιεσόμετρο είναι το πιο αξιόπιστο, η χρήση του προοδευτικά εγκαταλείφθηκε λόγω της περιβαλλοντικής μόλυνσης. Για αυτό το λόγο άλλες μη επεμβατικές συσκευές (σφυγμομανόμετρα υπό πίεση, ημι-αυτοματοποιημένες συσκευές) χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ΑΠ. Κατά τη διάρκεια της μέτρησης στο ιατρείο με υδραργυρικό πιεσόμετρο και στηθοσκοπική τεχνική θα πρέπει να επιλέγεται το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας. Οι διαστάσεις του αεροθαλάμου της περιχειρίδας πρέπει να είναι ανάλογες με την περίμετρο του βραχίονα του εξεταζομένου (το μήκος του αεροθαλάμου να καλύπτει 80-100% της περιμέτρου του βραχίονα). Η μέτρηση της ΑΠ πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο

τρόπο: Ο εξεταζόμενος κάθεται ήρεμος για λίγα λεπτά με το βραχίονα υποστηριζόμενο σε σταθερή επιφάνεια. Επιλέγεται η κατάλληλη περιχειρίδα και τοποθετείται ξεφούσκωτη, σφιχτά γύρω από το βραχίονα, ~2,5 cm άνωθεν της καμψής του αγκώνα στο ύψος της καρδιάς. Το κέντρο του αεροθαλάμου πρέπει να βρίσκεται πάνω από την βραχιόνια αρτηρία. Με το ένα χέρι του εξεταστή ψηλαφάται η κερκιδική αρτηρία και με το άλλο φουσκώνεται ο αεροθάλαμος μέχρι 30-50mmHg πάνω από το ύψος της στήλης υδραργύρου που αντιστοιχεί στην εξαφάνιση των κερκιδικών σφύξεων. Γίνονται τουλάχιστον 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1-2 λεπτών και επιπρόσθετες αν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 πρώτων μετρήσεων. Η αποσυμπίεση της περιχειρίδας γίνεται με ρυθμό 2 mmHg ανά δευτερόλεπτο. Το στηθοσκόπιο τοποθετείται κάτω από το χέιλος της περιχειρίδας και επί της βραχιόνιας αρτηρίας. Ως ΣΑΠ καταγράφεται το σημείο εμφάνισης των ρυθμικών ήχων Korotkoff (ήχος I) και ως ΔΑΠ το σημείο εξαφάνισής τους (ήχος V). Σε περιπτώσεις όπου ο ρυθμικός ήχος ακούγεται μέχρι το 0 mmHg για τον προσδιορισμό της ΔΑΠ χρησιμοποιείται το σημείο εξασθένησης των ήχων (ήχος IV). Η μέτρηση της ΑΠ γίνεται στα δύο άνω άκρα, ταυτόχρονα, για τυχόν διαφορές λόγω περιφερικής αγγειοπάθειας. Διαφορές στην αρτηριακή πίεση πάνω από 15mmHg υποδηλώνουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο³¹ πιθανότερα λόγω αθηρωμάτωσης των αγγείων. Όταν ανευρίσκεται διαφορά σε ταυτόχρονη μέτρηση θα λαμβάνεται πάντα ως έγκυρη η μεγαλύτερη τιμή ΑΠ. Σε άτομα υπό θεραπεία γίνεται μέτρηση 1 και 3 λεπτά μετά από έγερση σε όρθια θέση (ιδίως στους διαβητικούς και στους ηλικιωμένους) για το ενδεχόμενο ορθοστατικής υπότασης. Ορθοστατική υπόταση (ΟΥ) ορίζεται η μείωση της ΣΑΠ ≥ 20 mmHg. ή της ΔΑΠ ≥ 10 mmHg μετά από 3 λεπτά ορθοστασίας του ασθενούς. Η ΟΥ σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο³². Η καρδιακή συχνότητα πρέπει να μετράται καθώς αυξημένοι παλμοί ηρεμίας αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα³³. Μία ειδική περίπτωση αποτελούν οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή στους οποίους οι μετρήσεις καλό θα είναι να γίνουν με σφυγγομανόμετρο καθώς οι περισσότερες ημι-αυτοποιημένες συσκευές δεν κάνουν σωστές μετρήσεις.

1.5.2 Χωρίς την παρουσία ιατρού μέτρηση της ΑΠ

Στις αυτοματοποιημένες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο (όταν ο ασθενής βρίσκεται χωρίς την φυσική παρουσία του ιατρού) το φαινόμενο λευκής μπλούζας μειώνεται δραματικά, ή εξαλείφεται³⁴. Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης είναι κατά 5-15 mmHg χαμηλότερες από αυτές που λαμβάνονται με τον συμβατικό τρόπο και είναι πιο κοντινές σε αυτές που λαμβάνονται με την 24ωρη καταγραφή της πίεσης, ή με το HBPM. Σε μια πρόσφατη κλινική μελέτη (τη SPRINT) χρησιμοποιήθηκε αυτός ο τρόπος υπολογισμού της αρτηριακής πίεσης. Όμως υπάρχουν ακόμη αμφιβολίες για την προγνωστική αξία αυτών των μετρήσεων³⁵.

1.5.3 Κατ'οίκον μέτρηση της ΑΠ (HBPM)

Η κατ' οίκον μέτρηση της ΑΠ (HBPM) ορίζεται ως η μέτρηση της ΑΠ με ένα πιστοποιημένο πιεσόμετρο για τουλάχιστον 3 ημέρες και ιδανικά για 7 συνεχείς ημέρες. Οι μετρήσεις γίνονται το πρωί και το απόγευμα αφότου ο ασθενής ξεκουραστεί για 5 λεπτά και βρεθεί σε κατάσταση ηρεμίας. Κάθε φορά γίνονται 2 μετρήσεις με χρονική διαφορά 1 με 2 λεπτών η πρώτη από την δεύτερη³⁶. Υπολογίζεται ο μέσος όρος των μετρήσεων αφού αφαιρεθούν οι μετρήσεις της πρώτης ημέρας που συνήθως είναι υψηλότερες και για το λόγο αυτό δε χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό του μέσου όρου. Η HBPM φαίνεται να κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος στη διάγνωση και παρακολούθηση της ΑΠ. Αυτό συμβαίνει λόγω της δυνατότητας απόκτησης φθηνών, εύχρηστων και έγκυρων, αυτοματοποιημένων συσκευών μέτρησης ΑΠ από τους ασθενείς με ΑΥ αλλά και από τα πολλά πλεονεκτήματα που παρέχει η κατ' οίκον μέτρηση της ΑΠ σε σχέση με τη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο, ή την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Για τη διάγνωση της ΑΥ με βάση τις μετρήσεις κατ' οίκον παθολογική τιμή θεωρείται όταν ο μέσος όρος της ΑΠ υπερβαίνει την τιμή 135/85 mmHg. Συγκριτικά με την μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο η HBPM προσφέρει πιο αξιόπιστα δεδομένα που συσχετίζονται με την ΒΟΣ και συγκεκριμένα με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας⁵⁸. Λίγες διαθέσιμες μεταanalύσεις έχουν δείξει ότι η HBPM προβλέπει καλύτερα από την ΑΠ ιατρείου³⁸ την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα.

Έχει αποδειχθεί ότι ο ασθενής συμμορφώνεται πιο εύκολα, όσον αφορά την φαρμακευτική του θεραπεία, όταν παρακολουθεί ο ίδιος την ΑΠ αποκτώντας ενεργό ρόλο στην θεραπεία του³⁹.

1.5.4 Περιπατητική 24ωρη καταγραφή της ΑΠ (ABPM)

Σήμερα η καταγραφή της ΑΠ μπορεί να γίνει και κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου, σε τακτικά χρονικά διαστήματα, με φορητές κατάλληλες αυτοματοποιημένες συσκευές που δεν εμποδίζουν την καθημερινή δραστηριότητα του ασθενούς. Οι πληροφορίες που παρέχει η ABPM αφορούν στη μέση τιμή της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου, αλλά και στις μέσες τιμές κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας. Η συσκευή προγραμματίζεται να μετρά την ΑΠ κάθε 15-30λεπτά. Ο ασθενής θα πρέπει να κρατά ένα σημειωματάριο με τις δραστηριότητες του την ημέρα που θα φορά την 24ωρη καταγραφή. Για να καταστεί μια καταγραφή αξιόπιστη θα πρέπει είναι διαθέσιμο τουλάχιστον το 70% των μετρήσεων. Παθολογικές θεωρούνται οι τιμές της ΑΥ που υπερβαίνουν κατά μέσο όρο το 130/80 mmHg για ολόκληρη την καταγραφή καθώς και 135/85 mmHg για τις μετρήσεις ημέρας και 120/70 mmHg για τις νυχτερινές μετρήσεις. Η ABPM έχει καλύτερο προγνωστικό δείκτη για τις βλάβες σε όργανα στόχους (ΒΟΣ) από ότι ο υπολογισμός της ΑΠ στο ιατρείο⁴⁰ και μπορεί να συμβάλλει στην πρόβλεψη μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁴¹⁻⁴⁷. Η ΑΠ φυσιολογικά βυθίζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι ασθενείς, στους οποίους η βύθιση της πίεσης κατά την διάρκεια της νύκτας είναι μεγαλύτερη από 10% από τις τιμές τους κατά τη διάρκεια της ημέρας, ορίζονται σαν «dippers». Οι ασθενείς που κατά τη διάρκεια της νύχτας παρουσιάζουν μείωση της ΑΠ λιγότερη από 10%, ορίζονται σαν «non dippers» και εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση. Αναγνωρισμένοι παράγοντες για την απώλεια της νυχτερινής βύθισης της αρτηριακής πίεσης είναι η αποφρακτική υπνική άπνοια, οι διαταραχές του ύπνου, η παχυσαρκία, η ορθοστατική υπόταση, η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η χρόνια νεφρική νόσος, η διαβητική νεφροπάθεια και η αυξημένη ηλικία⁴⁸. Ο λόγος νυχτερινών προς ημερήσιων τιμών είναι προγνωστικός παράγοντας και οι ασθενείς με λόγο πίεσεων ημέρας/νύχτας > 0,9 διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁴⁸. Επιπροσθέτως, σε ασθενείς με ανύπαρκτη βύθιση της ΑΠ, ή και τιμές νύχτας μεγαλύτερες από τις

τιμές ΑΠ ημέρας (risers), υπάρχει μια αξιοσημείωτη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁴⁹. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ασυνήθιστα μεγάλη βύθιση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας (extreme dippers) διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁵⁰. Παρότι η ABPM δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο, αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό εργαλείο για τη παρακολούθηση των ασθενών με ΑΥ ενώ συμβάλλει στη διάγνωση της ΑΥ αλλά και στην αξιολόγηση της μεταβλητότητας και του κινδύνου προφίλ της ΑΠ. Με την 24ωρη καταγραφή μπορεί να διαγνωστεί η υπέρταση λευκής μπλούζας (White coat hypertension) και η συγκαλυμμένη υπέρταση (Masked Hypertension).

1.5.4.1 Υπέρταση Λευκής Μπλούζας (Μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου)

Σε πολλούς ασθενείς η ΑΠ μπορεί να βρίσκεται αυξημένη στο ιατρείο, ενώ κατά την 24ωρη καταγραφή, ή κατά την μέτρηση στο σπίτι η ΑΠ να κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα⁵¹. Αυτό ονομάζεται υπέρταση λευκής μπλούζας, ή καλύτερα μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου (MIY), καθώς η ιατρική λευκή μπλούζα οδηγεί τον ασθενή σε μία κατάσταση εγρήγορσης («φαινόμενο λευκής μπλούζας»). Η MYI συναντάται περίπου στο 30-40% του γενικού πληθυσμού. Ασθενείς με MYI πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά λόγω ενδεχόμενης εμφάνισης ΑΥ. Η MYI συναντάται κυρίως στους ηλικιωμένους, στις γυναίκες και σε μη-καπνιστές. Ο επιπολασμός της είναι περιορισμένος σε ασθενείς με βλάβη οργάνων-στόχων (ΒΟΣ)^{43,52,53}. Συγκρινόμενοι με τους νορμοτασικούς οι ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας έχουν αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα⁵⁴ και ασυμπτωματικές καρδιακές και αγγειακές βλάβες. Οι μετρήσεις των ασθενών με υπέρταση λευκής μπλούζας είναι υψηλότερες από τις μετρήσεις των νορμοτασικών ασθενών. Η διάγνωση τίθεται όταν η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο είναι $\geq 140/90$ mmHg σε τουλάχιστον 3 επισκέψεις, ενώ η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα.

1.5.4.2 Συγκαλυμμένη Υπέρταση

Ασθενείς που εμφανίζουν φυσιολογικές τιμές ΑΠ ιατρείου ($<140/90$ mmHg) και παθολογικές τιμές κατά την 24ωρη καταγραφή, ή τις κατ' οίκον μετρήσεις ($\geq 135/85$

mmHg) ανήκουν στη κατηγορία ασθενών με τη λεγόμενη Συγκαλυμμένη Υπέρταση. Περίπου 15% των ασθενών με φυσιολογική πίεση ιατρείου έχουν συγκαλυμμένη υπέρταση. Οι ασθενείς με παχυσαρκία, διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο και οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου συχνά εμφανίζουν συγκαλυμμένη υπέρταση⁶. Η συγκαλυμμένη υπέρταση σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, ΒΟΣ και αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος^{55,56}. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από αυτόν των νορμοτασικών και παρόμοιος, αν όχι λίγο μεγαλύτερος, των ασθενών με εμμένουσα αρτηριακή υπέρταση^{43,56-59}. Τέλος η συγκαλυμμένη υπέρταση, κυρίως κατά τις νυκτερινές ώρες, έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση των καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.^{58,60}

1.6 Θεραπεία

Για την έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο το στάδιο ΑΥ όσο και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος κάθε ασθενούς^{61,62}. Για τον υπολογισμό του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου λαμβάνεται υπόψη τόσο το στάδιο της ΑΥ όσο και η συνύπαρξη πρόσθετων παραγόντων κινδύνου (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, η καρδιαγγειακή νόσος, η νεφρική νόσος καθώς και οι ΒΟΣ) (βλ. **πίνακα 1**). Σε ασθενείς με υψηλή φυσιολογική ΑΠ που διατρέχουν χαμηλό, ή μεσαίο καρδιαγγειακό κίνδυνο συστήνεται η αλλαγή του τρόπου ζωής. Μόνο σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, όπως οι στεφανιαίοι, είναι απαραίτητη και η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής⁶¹⁻⁶⁴. Σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου I και χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο προτείνονται υγειονομιακά μέτρα. Εφόσον μετά από 3-6 μήνες δεν αποδώσουν τα υγειονομιακά μέτρα, απαιτείται φαρμακευτική αγωγή. Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με υπέρταση σταδίου I και καρδιαγγειακή νόσο, ή ΒΟΣ, ή χρόνια νεφρική νόσο προτείνεται η άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Το ίδιο συνίσταται και σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου 2 και 3.

1.6.1 Μη φαρμακευτική θεραπεία

Η μη φαρμακευτική παρέμβαση περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής. Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής παίζει ρόλο τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση της ΑΥ. Οι αλλαγές που συστήνονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης περιλαμβάνουν:

- 1) Απώλεια σωματικού βάρους έτσι ώστε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) να διατηρείται σε επίπεδα 20-25 kg/m² και περίμετρο μέσης μέχρι 94 cm στους άντρες και μέχρι 82cm στις γυναίκες.
- 2) Αυξημένη κατανάλωση λαχανικών, φρέσκων φρούτων, ψαριών, ξηρών καρπών, μη κορεσμένων λιπαρών οξέων και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών καθώς και μειωμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος.
- 3) Περιορισμό της κατανάλωσης αλατιού σε λιγότερο από 5 gr ημερησίως.
- 4) Αεροβική άσκηση, ή απλό περπάτημα τουλάχιστον 30 λεπτά για 5-7 ημέρες της εβδομάδας.
- 5) Περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ σε λιγότερο από 14 μονάδες αιθανόλης ημερησίως για τους άνδρες και λιγότερο από 8 μονάδες για τις γυναίκες.
- 6) Διακοπή του καπνίσματος.

1.6.2 Φαρμακευτική θεραπεία

Σήμερα διατίθεται πλειάδα αντιϋπερτασικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΑΥ. Τα αντιϋπερτασικά φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν σε 6 μεγάλες κατηγορίες: 1) Διουρητικά (θειαζιδικά, αγκύλης, καλιοσυντηρητικά, ανταγωνιστές αλδοστερόνης), 2) Αναστολείς των β-υποδοχέων (β- αναστολείς, β- αναστολείς με εγγενή συμπαθομιμητική δράση, α- και β- αναστολείς), 3) Αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, αναστολείς της ρενίνης), 4) Ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (διϋδροπυριδίνες, μη-διϋδροπυριδίνες), 5) Κεντρικώς δρώντα και 6) Άμεσα αγγειοδιασταλτικά. Η έναρξη της αντιϋπερτασικής θεραπείας μπορεί να γίνει με οποιοδήποτε φάρμακο από τις 4 πρώτες κατηγορίες εκτός αν υπάρχουν ενδείξεις που επιβάλλουν την επιλογή συγκεκριμένης κατηγορίας⁶¹⁻⁶⁴. Σε στεφανιαίο ασθενή, ή ασθενή με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (κλάσμα εξωθήσεως αριστεράς κοιλίας < 40%)

θα χορηγήσουμε β-αποκλειστή και αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Σε εγκύους και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα χορηγήσουμε β-αποκλειστές αλλά θα αποφύγουμε τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο θα συνταγογραφήσουμε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, εξετάζοντας συχνά τα επίπεδα της κρεατινίνης, ενώ θα αποφύγουμε τα θειαζιδικά διουρητικά σε $eGFR < 30 \text{ ml/min}$. Σε περιπτώσεις που δεν ελέγχεται η ΑΠ θα προτιμήσουμε διπλό ή και τριπλό συνδυασμό φαρμάκων με μόνη αντένδειξη τη συγχορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

2. Αρτηριακή υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσος

2.1 Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί τόσο αίτιο όσο και αποτέλεσμα της αρρύθμιστης υπέρτασης. Η σχέση μεταξύ XNN και αρτηριακής υπέρτασης είναι περίπλοκη. Η XNN αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η παθοφυσιολογία της ΑΥ στην XNN σχετίζεται με συγκεκριμένους παθογενετικούς μηχανισμούς. Την απορρύθμιση του νατρίου, την διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και τις αλλαγές στο σύστημα ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αλδοστερόνης. Είναι υψίστης σημασίας η μέτρηση της ΑΠ για την διάγνωση και την θεραπεία της. Ιδιαίτερα η χρήση της 24ωρης καταγραφής μας δείχνει την κirkάδια κατανομή της ΑΠ. Η θεραπεία της ΑΥ στη XNN απαιτεί συγχορήγηση αντιϋπερτασικών φαρμάκων καθώς και αλλαγές του τρόπου ζωής.

Ο αριθμός των ασθενών με XNN αυξάνεται διαρκώς. Η XNN ορίζεται ως η νεφρική βλάβη για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών λόγω δομικών, ή λειτουργικών ανωμαλιών των νεφρών, με $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Η ΑΥ είναι η πιο συχνή συννοσηρότητα σε ασθενείς με XNN, αυξάνοντας τις πιθανότητες για επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.⁶⁵

Επιπροσθέτως η ΧΝΝ αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, καθιστώντας επιβεβλημένη την θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πολύ συχνά ασθενείς με ΧΝΝ έχουν ανθεκτική υπέρταση. Το ποσοστό των ασθενών με ΧΝΝ και ανθεκτική υπέρταση αυξάνει καθώς το GFR μειώνεται, όπως φάνηκε σε μια μελέτη με 24ωρες καταγραφές^{66,67}. Υπάρχει μία αμφίδρομη σχέση της ΑΠ με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Δεν μπορούμε να αναφέρουμε με ακρίβεια ποια από τις δύο διαδικασίες προηγείται της άλλης καθώς και οι δύο μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, υπνική άπνοια, καρδιαγγειακά νοσήματα).

2.2 Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και ο ρόλος της 24ωρης καταγραφής της

Η ακριβής μέτρηση της ΑΠ είναι καθοριστικός παράγοντας για την θεραπεία της ΑΥ. Η ΑΠ πρέπει να μετράται και στα δύο άνω άκρα για να ελέγχουμε τυχόν διαφορές αυτής μεταξύ των χεριών. Μία διαφορά 4-5mmHg στην ΑΠ μεταξύ των δύο άνω άκρων στους υπερτασικούς ασθενείς δεν είναι ασυνήθης. Μια διαφορά στη ΣΑΠ της τάξης των 10mmHg απαιτεί αγγειολογική εκτίμηση. Δεν καθίσταται εφικτή η ακριβής μέτρηση της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ που ενδεχομένως έχουν σοβαρά ασβεστωμένες, ή αθηροσκληρωτικές αρτηρίες. Διαφορά άνω των 15mmHg στην ΑΠ των άνω άκρων υποδηλώνει πολύ αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και θάνατο⁶⁸. Εγκυρότερη θεωρείται η μεγαλύτερη από τις δύο τιμές ΑΠ.

Αιτίες της αρρυθμιακής ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι η δίαιτα με αυξημένο αλάτι, η μη σωστή φαρμακευτική θεραπεία καθώς και η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή⁶⁹. Άλλες αιτίες αποτελούν η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, ή αμφεταμινών.

Στην κλινική πράξη πέρα από την μέτρηση της ΑΠ ιατρού, η χρήση της 24ωρης καταγραφής διευκολύνει την διάγνωση ασθενών με υπέρταση λευκής μπλούζας και με συγκεκαλυμμένη υπέρταση⁷⁰. Ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση λευκής μπλούζας

που υποβάλλονται σε 24ωρη καταγραφή έχουν μικρό αθροιστικό κίνδυνο να οδηγηθούν σε αιμοκάθαρση⁷¹. Ασθενείς με συγκεκαλλυμένη υπέρταση συχνά έχουν και ΧΝΝ⁷². Οι ασθενείς με συγκεκαλλυμένη υπέρταση εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για βλάβες οργάνων-στόχων και καρδιαγγειακά συμβάματα⁷³. Οι 24ωρες καταγραφές δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ και συγκεκαλλυμένη υπέρταση κινδυνεύουν περισσότερο να γίνουν αιμοκαθαιρόμενοι⁷⁴ από τους ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι έχουν ρυθμίσει την ΑΠ σε ικανοποιητικά επίπεδα. Η 24ωρη καταγραφή μας δίνει δυνατότητα υπολογισμού της μεταβλητότητας της ΑΠ και παρέχει νυκτερινές μετρήσεις. Ο κιρκάδιος ρυθμός και η νυχτερινή ΑΠ είναι παθολογικές σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι ασθενείς αυτοί όχι μόνο χάνουν την φυσιολογική βύθιση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας αλλά και αυξάνουν την ΑΠ τους. Η μη νυκτερινή βύθιση της ΑΠ αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τη βλάβη σε όργανα-στόχους και την εξέλιξη της ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση⁷⁵. Η αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίζεται τόσο με την εξέλιξη της ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση όσο και την πρόκληση καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁷⁶. Η HBPM όπως και η ABPM έχει καλύτερη προγνωστική αξία από τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, προβλέποντας καρδιαγγειακά συμβάματα.^{77,78}

2.3 Ο Στόχος της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ΧΝΝ

Το επιθυμητό όριο της ΑΠ συστολικής, ή διαστολικής στη ΧΝΝ παραμένει υπό συζήτηση παρά τις πρόσφατες μελέτες και τις κατευθυντήριες οδηγίες⁷⁹. Εκτός από την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁸⁰, ο στόχος για τα άτομα με ΧΝΝ είναι να καθυστερήσουν την επιδείνωση σε ΧΝΝ τελικού σταδίου, όπως και την ανάγκη για μεταμόσχευση νεφρών, ή την μετάβαση σε τεχνητό νεφρό⁸¹. Μελέτες σε μη διαβητικούς ασθενείς, όπως η MDRD⁸², η AASK⁸³ και η REIN-2⁸⁴ έδειξαν ότι τόσο η ομάδα με χαμηλή ΑΠ <130/80 mmHg όσο και η ομάδα με υψηλότερη ΑΠ <140/90 mmHg απέτυχαν να δείξουν όφελος στην επιδείνωση της ΧΝΝ σε τελικό στάδιο. Στην ομάδα με το χαμηλότερο όριο συστολικής ΑΠ <120mmHg εντοπίστηκε μια μικρή μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με την ομάδα ΑΠ <

140mmHg. Η παραπάνω μελέτη έγινε σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II και σε μεγάλο αριθμό διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ⁸⁵. Σε αντίθεση, δεδομένα από την SPRINT, χωρίς να συμπεριλαμβάνουν διαβητικούς ασθενείς, αλλά με το 28% των συμμετεχόντων να έχουν ΧΝΝ με GFR 20-60ml/min/1,73 m², έδειξαν μια μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 25% στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά ως προς την ελάττωση του eGFR (>50%) ή την εξέλιξη της ΧΝΝ σε τελικού σταδίου. Στην ομάδα των ασθενών εντατικής ρύθμισης της ΑΠ χωρίς ΧΝΝ, παρουσιάστηκε μείωση του GFR τους κατά 30%. Και η ACCORD και η SPRINT έδειξαν μια αύξηση των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων στο γκρουπ της πιο εντατικής ρύθμισης της ΑΠ. Το όφελος του ορίου της ΑΠ κάτω από 130/80mmHg σε ασθενείς με ΧΝΝ και λευκωματουρία υποστηρίζεται σε μετα-αναλύσεις⁸⁶. Το όριο για την ΑΠ των ασθενών με ΧΝΝ χωρίς λευκωματουρία είναι <140/80mmHg. Η σύσταση για την ΑΠ, σύμφωνα με τη γνώμη ειδικών, είναι <130/80 mmHg σε ασθενείς με ΧΝΝ, με λευκωματουρία, ή πρωτεинуρία.

2.4 Η παθοφυσιολογία της ρύθμισης της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ

Η παθοφυσιολογία της ΧΝΝ συσχετιζόμενη με την ΑΥ είναι πολύπλοκη , καθώς ο νεφρός δεν αποτελεί μόνο όργανο στόχο της ΑΥ αλλά και αποτέλεσμα της νεφρικής νόσου. Πολλαπλοί μηχανισμοί συμμετέχουν στην υπέρταση σε ασθενείς με ΧΝΝ και η συνεισφορά τους διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Η ΑΠ ρυθμίζεται από τέσσερα μονοπάτια. Αυτά περιλαμβάνουν:

- 1) τη ρύθμιση του νατρίου,
- 2) το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (SNS),
- 3) το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (RAAS)
- 4) το σύστημα αυτορρύθμισης.

Αυτά τα συστήματα μπορεί να έχουν ανεξάρτητο αποτέλεσμα στην ΑΠ. Η παθολογική ενεργοποίηση ενός, ή περισσότερων παραγόντων μπορεί να επηρεάσει

την ΑΠ και τη θεραπεία της σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι ενδογενείς παράγοντες στη ΧΝΝ περιλαμβάνουν το SNS⁸⁷, το RAAS σύστημα και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η ΑΥ μπορεί να προκαλέσει και να επιταχύνει τη νεφρική βλάβη όταν η ελαττωματική αυτορρύθμιση της ΑΥ επιτρέπει την μετάδοση υψηλών πιέσεων στα νεφρικά σπειράματα, γεγονός που οδηγεί σε σπειραματοσκλήρυνση⁸⁸. Η νεφρική βλάβη και η μείωση του ρυθμού σπειραματικής κάθαρσης μπορεί να προκαλέσει υπέρταση λόγω της βλάβης στην αποβολή νατρίου και στην αυξημένη αλατο-ευαισθησία^{89,90}. Παράγοντες όπως η αυξημένη πρόσληψη άλατος και η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων⁹¹ επιδεινώνουν τη νεφρική βλάβη. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειώνεται προϋούσης της ηλικίας καθώς η ΧΝΝ επιταχύνει την αγγειακή γήρανση και αθηροσκλήρυνση, οδηγώντας σε αρτηριακή σκληρία. Οι ηλικιωμένοι με ΧΝΝ παρουσιάζουν μεμονωμένη συστολική υπέρταση⁹².

Η ΧΝΝ είναι πιο κοινή σε παχύσαρκους και με μεταβολικό σύνδρομο ασθενείς. Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και υπέρτασης είναι καλά μελετημένη⁹³. Παρόλα αυτά η παθοφυσιολογία της ΑΠ που συνδέεται με την παχυσαρκία δεν είναι πλήρως κατανοητή. Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της ΑΥ τόσο στην ΧΝΝ όσο και στην παχυσαρκία προκαλούν ελαττωμένη αποβολή νατρίου, αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ενεργοποίηση του RAAS. Υπάρχει επίσης αυξημένος επιπολασμός του συνδρόμου υπνικής άπνοιας τόσο στη ΧΝΝ⁹⁴ όσο και σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Οι δυο καταστάσεις αλληλοεπικαλύπτονται. Ας αναλύσουμε τους 4 βασικούς μηχανισμούς της υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ.

2.4.1 Η ρύθμιση του νατρίου

Ο πρώτος μηχανισμός είναι η διαταραχή στην αποβολή του νατρίου από τους νεφρούς. Οι νεφροί φιλτράρουν πάνω από 25,000 mmol νατρίου καθημερινά και αποβάλλουν μόνο το 1% του νατρίου που διηθούν. Η ΧΝΝ δημιουργεί αναντιστοιχία στην πρόσληψη περισσότερου και αποβολή λιγότερου νατρίου με αποτέλεσμα να οδηγούμαστε σε όγκο-εξαρτώμενη υπέρταση. Η αρχική αύξηση του όγκου οδηγεί σε αυξημένη καρδιακή πλήρωση, αυξημένη καρδιακή παροχή και αυξημένη

ενεργοποίηση του RAAS συστήματος. Όλα τα παραπάνω έχουν σαν αποτέλεσμα την αυξημένη αποβολή του νατρίου. Η μη σωστή ρύθμιση του νατρίου στη ΧΝΝ οδηγεί σε μεγαλύτερη ευαισθησία των ασθενών στο αλάτι. Οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι σε μεγάλο βαθμό αλατοευαίσθητοι. Η αυξημένη πρόσληψη άλατος έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της αγγειακής σκληρίας και την μειωμένη απελευθέρωση νιτρώδους και φλεγμονωδών παραγόντων, τα οποία οδηγούν σε αύξηση της ΑΠ⁹⁵. Η αυξημένη πρόσληψη άλατος εμποδίζει την αποτελεσματικότητα των αντιϋπερτασικών φαρμάκων και οδηγεί στη δημιουργία ανθεκτικής υπέρτασης⁹⁶. Οι παραπάνω δράσεις είναι πιο έκδηλες σε αλατο-ευαίσθητους, σε ηλικιωμένους, σε Αфро-αμερικανούς και σε ασθενείς με ΧΝΝ⁹⁷. Η αμερικανική καρδιολογική εταιρία συστήνει την πρόσληψη μέχρι 1500mg άλατος ημερησίως στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Όμως οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν συννοσηρότητες με αποτέλεσμα την λήψη ποικίλων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η πολυφαρμακία είναι συχνή στους ασθενείς με ΧΝΝ και μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στη θεραπεία⁹⁸. Η χρήση των ΜΣΑΦ αναστέλλει την παραγωγή της κυκλοξυγενάσης-2 και των προσταγλαδινών, με αποτέλεσμα την κατακράτηση νατρίου και νερού. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι έκδηλες σε ηλικιωμένους, διαβητικούς και σε ασθενείς με ΧΝΝ.⁹⁹ Η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων σε ασθενείς με ΧΝΝ, σαν αποτέλεσμα πρωτοπαθούς σπειραματοπάθειας, ή νόσου των σωληναρίων, συχνά οδηγεί σε αυξημένη ΑΠ. Τα γλυκοκορτικοειδή με αλατοκορτικοειδή δράση (κορτιζόνη) μπορεί να αυξήσουν την ΑΠ, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την κατακράτηση νατρίου και νερού. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χρήση ενός ανταγωνιστή των αλατοκορτικοστεροειδών (αλδοστερόνη, ή επλερερόνη) είναι αποτελεσματική στην μείωση της ΑΠ.

2.4.2 Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (SNS)

Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ενεργοποίηση του SNS είναι αυξημένη στη ΧΝΝ. Η συνεισφορά του SNS στην ΑΠ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς τα επίπεδα των κατεχολαμινών

αποτελούν μια απλή εκτίμηση της ενεργότητας του SNS. Οι νεφροί διαθέτουν πολλές νευρικές απολήξεις τόσο από το απαγωγό (από το κεντρικό νευρικό σύστημα) όσο και από το προσαγωγό (από τους νεφρούς). Η ενεργοποίηση των προσαγωγών νευρικών απολήξεων από τους β -1 υποδοχείς οδηγεί σε απελευθέρωση ρενίνης και ενεργοποίηση του RAAS, οδηγώντας σε αυξημένη αποβολή νατρίου στα ούρα. Με κάποιο τρόπο πρέπει να μπλοκάρουμε αυτά τα μονοπάτια. Στην θεραπευτική φαρέτρα μας διαθέτουμε πλειάδα αντιυπερτασικών φαρμάκων για τη ΧΝΝ όπως οι β -αποκλειστές, οι αναστολείς του RAAS και οι αναστολείς της αγγειοτενσίνης II (ARBs).

2.4.3 Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAS)

Η ρενίνη εκκρίνεται από την παρασπειραματική συσκευή, από τους νεφρώνες στο σημείο επαφής μεταξύ του προσαγωγού αρτηριολίου και του άπω εσπειραμένου σωληναρίου. Η ενεργοποίηση του SNS επάγει την έκκριση ρενίνης από το απαγωγό αρτηριόλιο. Η απελευθέρωση ρενίνης ρυθμίζεται από τον μεγάλο όγκο αίματος¹⁰⁰. Η μείωση του όγκου οδηγεί σε έκκριση ρενίνης, ενώ η υπερφόρτωση του όγκου σε καταστολή της ρενίνης. Η ρενίνη ενεργοποιεί το RAAS προκαλώντας αγγειοσύσπαση μέσω της δράσης της αγγειοτενσίνης II. Συνεπώς η ενεργοποίηση της αλδοστερόνης προκαλεί κατακράτηση νατρίου και νερού με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση¹⁰¹.

2.5 ΧΝΝ και ανθεκτική υπέρταση

Υπάρχει μια ισχυρή αλληλεξάρτηση της ΧΝΝ με την ανθεκτική υπέρταση και τη βλάβη οργάνων στόχων της ΑΥ. Ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΝΝ, ο βαθμός της ΑΥ αυξάνει καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η αποβολή νατρίου μειώνονται. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου και ο όγκος αίματος αποτελούν εκλυτικούς παράγοντες ανθεκτικής υπέρτασης⁹⁰. Ενδεχόμενη μείωση του προσλαμβανόμενου

άλατος έχει συνεργιστική δράση στα αντιϋπερτασικά φάρμακα καθώς μπλοκάρει το RAAS και μειώνει την ΑΠ¹⁰².

Στους ασθενείς με ΧΝΝ εξαφανίζεται η νυχτερινή βύθιση της ΑΠ και αλλάζει η κirkάδια διακύμανση της. Κατά τη διάρκεια του ύπνου υπάρχει μια φυσιολογική πτώση της ΑΠ πάνω από 10% σε σχέση με την ΑΠ ημέρας. Οι ασθενείς με ΧΝΝ δε βυθίζουν την πίεση τους κατά τη διάρκεια της νύχτας και ονομάζονται non-dippers. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς αυξάνουν την ΑΠ τους τη νύχτα και αποκαλούνται risers. Παράγοντες που σχετίζονται με την αυξημένη ΑΠ την νύχτα είναι η πρωτεинуρία, η αυξημένη ηλικία, η μαύρη φυλή και ο σακχαρώδης διαβήτης¹⁰³. Ασθενείς με συγκεκριμένη και ανθεκτική υπέρταση διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβάματων και βλαβών οργάνων-στόχων (υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, αγγειακή σκληρία)¹⁰⁴. Σαν αποτέλεσμα οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν, ενώ οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου αναπτύσσουν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο¹⁰⁵. Η μεγάλη επίπτωση της μη-βύθισης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας, η νυχτερινή αύξηση της ΑΠ και η πιθανότητα ύπαρξης συγκεκριμένης υπέρτασης καθιστούν επιτακτική την ανάγκη χρήσης 24ωρης καταγραφής ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ.

2.6 Μη φαρμακολογική θεραπεία σε ασθενείς με ΧΝΝ

Η αλλαγή του τρόπου ζωής, ο περιορισμός της λήψης άλατος, η καθημερινή άσκηση, η απώλεια σωματικού βάρους και η μείωση της πρόσληψης αλκοόλ είναι υψίστης σημασίας στον έλεγχο της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η μη χρήση ΜΣΑΦ είναι επίσης επιβεβλημένη. Στους ασθενείς με ΧΝΝ η πρόσληψη άλατος πρέπει να κυμαίνεται σε 1500mg ημερησίως, ενώ είναι σκόπιμο να ακολουθείται μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, χωρίς να αμελείται ο έλεγχος των επιπέδων καλίου στο αίμα, προκειμένου να ελαττωθεί τόσο η συστολική όσο και η διαστολική ΑΠ¹⁰⁶. Η τακτική αεροβική άσκηση για τουλάχιστον 30 λεπτά τις περισσότερες ημέρες τις εβδομάδος επιτυγχάνει μια ήπια πτώση της ΑΠ¹⁰⁷. Η λήψη αλκοόλ πρέπει να περιορίζεται σε 28gr αιθανόλης καθημερινώς για τους άνδρες και σε 14gr για τις

γυναίκες, αφού η υψηλή πρόσληψη αυτής συσχετίζεται με ανθεκτική υπέρταση¹⁰⁸. Τέλος πρέπει οι ασθενείς να λαμβάνουν αντιϋπερτασικά φάρμακα με μακρό χρόνο δράσης. Οι αντιϋπερτασικές ουσίες καλό είναι να συνδυάζονται σε ένα σκεύασμα για απλοποίηση του δοσολογικού σχήματος.

2.7 Φαρμακολογική θεραπεία σε ασθενείς με ΧΝΝ

Στόχος για την αποτελεσματική θεραπεία αποτελεί η χρήση όσο το δυνατόν μικρότερου αριθμού φαρμάκων με τις λιγότερες παρενέργειες. Ο συνιστώμενος συνδυασμός φαρμάκων είναι A+C+D, όπου A είναι ο αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, C είναι ο αποκλειστής διαύλων ασβεστίου και D είναι τα θειαζιδικά διουρητικά^{79,109}. Ο συνδυασμός A+C+D είναι καλά ανεκτός και δρά σε διαφορετικά μονοπάτια ρύθμισης της ΑΠ με αυξημένη έκκριση του νατρίου και αναστολή του RAAS και του SNS συστήματος. Ο συνδυασμός φαρμακευτικών ουσιών μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα¹¹⁰.

Με την μείωση του GFR ελλιώνεται ο ρυθμός αποβολής νατρίου. Όταν η μειωμένη αποβολή νατρίου δεν μπορεί να ανταγωνιστεί την αυξημένη από τη δίαιτα πρόσληψη άλατος, η χρήση διουρητικών σε συνδυασμό με την μειωμένη πρόσληψη άλατος είναι απαραίτητη στους ασθενείς με ΧΝΝ. Η μη καλή διούρηση των ασθενών αυτών είναι ένα κοινό αίτιο ανθεκτικής υπέρτασης. Όσον αφορά στα διουρητικά, πρέπει να είναι η χρήση ενός θειαζιδικού διουρητικού, ή παρόμοιου με θειαζιδικό, με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής, όπως η χλωροθαλιδόνη, όταν το GFR παραμένει πάνω από 30ml/min/1,73m²^[111]. Με ρυθμό σπειραματικής διήθησης κάτω του 30ml/min/1,73m² θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε διουρητικά της αγκύλης. Το μόνο μειονέκτημα αυτών των φαρμάκων είναι ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής, (φουροσεμίδη 4-6 ώρες) στοιχείο που προκαλεί την επαναρρόφιση νατρίου και τη διατήρηση του όγκου του πλάσματος μετά το πέρας τη δράσης του φαρμάκου. Η χρήση της τορασεμίδης, ή της χλωροθαλιδόνης που έχουν μακρό χρόνο ημίσειας ζωής εξαλείφει αυτό το φαινόμενο. Η χρήση των διουρητικών μπορεί να διορθώσει τη μη-βύθιση της ΑΠ τη νύχτα, ένα συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με ΧΝΝ¹¹².

Οι ACEI (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης) και οι ARBs, αν είναι ανεκτοί, είναι τα αποτελεσματικότερα φάρμακα σε ασθενείς με ΧΝΝ με, ή χωρίς πρωτεинуρία. Προστατεύουν από καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα και έχουν σχετικά λίγες παρενέργειες¹¹³. Η νεφροπροστασία που παρέχουν επιτυγχάνεται μέσω μείωσης της ενδοσπειραματικής πίεσης και την επαγόμενη μείωση της πρωτεинуρίας¹¹⁴. Μία αρχική μείωση στο GFR και αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης μέχρι 30% είναι φυσιολογική και σχετίζεται με καλύτερα νεφρικά καταληκτικά σημεία¹¹⁵. Η αρχική μείωση του GFR δεν είναι ένδειξη για διακοπή του φαρμάκου εκτός και αν ακολουθείται από εμμένουσα υπερκαλιαιμία. Αν παρατηρηθεί μεγαλύτερη αύξηση στην τιμή της κρεατινίνης, τότε μπορεί να αποδοθεί είτε σε μείωση του όγκου του πλάσματος, είτε σε χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως τα ΜΣΑΦ, είτε σε αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών, γεγονός που χρήζει περαιτέρω διερευνήσης. Σημειώνουμε ότι ο συνδυασμός ACEI με ARB συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες¹¹⁶, όπως υπερκαλιαιμία, υπόταση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια¹¹⁷.

Οι διϋδροπιριδινικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου (CCBs) είναι αποτελεσματικότεροι για την αντιμετώπιση της υπέρτασης συγκριτικά με τους μη-διϋδροπιριδινικούς αναστολείς διαύλων ασβεστίου (nonDHP-CCBs)¹¹⁸. Λόγω της μεγάλης προτριχοειδικής αγγειοδιαστολής των CCBs οι ασθενείς σε μεγάλο ποσοστό (10%) εμφανίζουν οιδήματα κάτω άκρων που δεν υφίστανται με τη χρήση διουρητικών, αλλά υποχωρούν με τη χρήση ενός ACEI, ή ενός ARB. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός CCBs με ACEI επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ σε Αφρικανούς ασθενείς¹¹⁹. Εάν με τον συνδυασμό των δύο ανωτέρων φαρμάκων και με τη χρήση διουρητικού δεν επιτυγχάνονται τα επιθυμητά όρια της ΑΠ, χρησιμοποιείται επιπλέον ένας ανταγωνιστής υποδοχέων της αλδοστερόνης (MRA)¹²⁰. Η χορήγηση μικρής δόσης σπιρονολακτόνης 12,5-50mg μπορεί να ελαττώσει ικανοποιητικά τόσο την συστολική όσο και τη διαστολική ΑΠ¹²¹. Η αποτελεσματικότητα των MRA δεν εξαρτάται ούτε από τα επίπεδα αλδοστερόνης πλάσματος, ή ούρων 24ώρου, ούτε από την δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, ούτε από το λόγο αλδοστερόνης /ρενίνης¹²². Ο συνδυασμός ενός ACEI, ή ARB με MRA προϋποθέτει την προσεκτική

παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης πλάσματος. Οι MRAs μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ και επίπεδα καλίου πλάσματος $< 4,5 \text{ mmol/L}$.

Οι β-αναστολείς, σαν φάρμακο πέμπτης επιλογής, χορηγούνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ή ισχαιμική καρδιοπάθεια¹²³. Τα πλέον αποτελεσματικά φάρμακα είναι αυτά που συνδυάζουν την α και β ανταγωνιστική δράση. Σε έναν ασθενή με αγγειακή σκληρία και αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος η χρήση ενός α-ανταγωνιστή, όπως η δοξαζοσίνη, έχει ευεργετική δράση στην ΑΠ και στην αγγειακή αναδιαμόρφωση. Άλλα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα όπως η υδραλαζίνη και η μονοξιδίνη εμφανίζουν παρενέργειες, όπως οιδήματα στα κάτω άκρα και ταχυκαρδία. Πολύ σημαντικό στην θεραπεία της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι η χρονοθεραπεία. Η λήψη ενός τουλάχιστον αντιϋπερτασικού φαρμάκου πριν την νυχτερινή κατάκλιση βοηθά τόσο στην μείωση της ΑΠ 24ώρου όσο και στη ρύθμιση της νυχτερινής βύθισης της ΑΠ στους non-dippers ασθενείς, προλαμβάνοντας τον καρδιαγγειακό τους κίνδυνο¹²⁴.

Συμπερασματικά, η σχέση μεταξύ ΧΝΝ και ΑΥ είναι περίπλοκη. Η παθοφυσιολογία της ΧΝΝ που συσχετίζεται με την ΑΥ οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ελλιπή ρύθμιση του μεταβολισμού του νατρίου, την αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η χρήση της 24ωρης καταγραφής για την μέτρηση της ΑΠ επιτρέπει τον ακριβή υπολογισμό του κιρκάδιου ρυθμού της ΑΠ. Η φαρμακευτική θεραπεία των ασθενών με ΧΝΝ και ΑΥ είναι δύσκολη και γεμάτη προκλήσεις. Η χορήγηση ενός διουρητικού ανάλογα με τις τιμές του GFR του ασθενούς είναι σημείο κλειδί στη ρύθμιση της ΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ωστόσο ο υπολογισμός της μεταβλητότητας της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Μπορεί στο μέλλον η ενδεδειγμένη μελέτη της μεταβλητότητας να μας δώσει απαντήσεις στο πολύπλοκο πρόβλημα της ρύθμισης της ΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΝ.

3. Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης

3.1 Εισαγωγή

Η ΑΠ είναι αιμοδυναμική παράμετρος με δυναμικά χαρακτηριστικά μεταβλητότητας που επηρεάζεται από διάφορους ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες¹²⁵. Αυτές οι μεταβολές είναι αποτέλεσμα περίπλοκων συσχετίσεων μεταξύ περιβαλλοντικών και συναισθηματικών παραγόντων και ρυθμίζουν την ομοιόσταση της ΑΠ. Αυτοί οι μηχανισμοί στοχεύουν στη διατήρηση μια συνεχώς επαρκούς αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων του σώματος και μπορούν να μεταβάλλουν τα επίπεδα της ΑΠ ανάλογα με τις ανάγκες των διαφορετικών οργάνων. Το μέγεθος προσδιορισμού των μεταβολών της ΑΠ ονομάζεται μεταβλητότητα της ΑΠ (BPV)¹²⁶. Η δράση μηχανισμών ενεργοποίησης και αναστολής της ΑΠ οδηγεί σε συνεχή διακύμανση της, ακόμη και σε κλινήρεις ασθενείς. Η μεταβλητότητα της ΑΠ εξαρτάται από εξωτερικούς (συμπεριφορά και προσωπικές συνήθειες όπως σωματική δραστηριότητα, ύπνος, νοητική δραστηριότητα, συναισθηματική κατάσταση, κατανάλωση τροφής, κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα) και ενδογενείς παράγοντες (γενετικοί, ηλικία, φύλο, τασεοϋποδοχείς, το κεντρικό νευρικό και συμπαθητικό νευρικό σύστημα)¹²⁷⁻¹³³. Στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της μεταβλητότητας της ΑΠ συμμετέχει σε μεγάλο βαθμό και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα¹³³⁻¹³⁴.

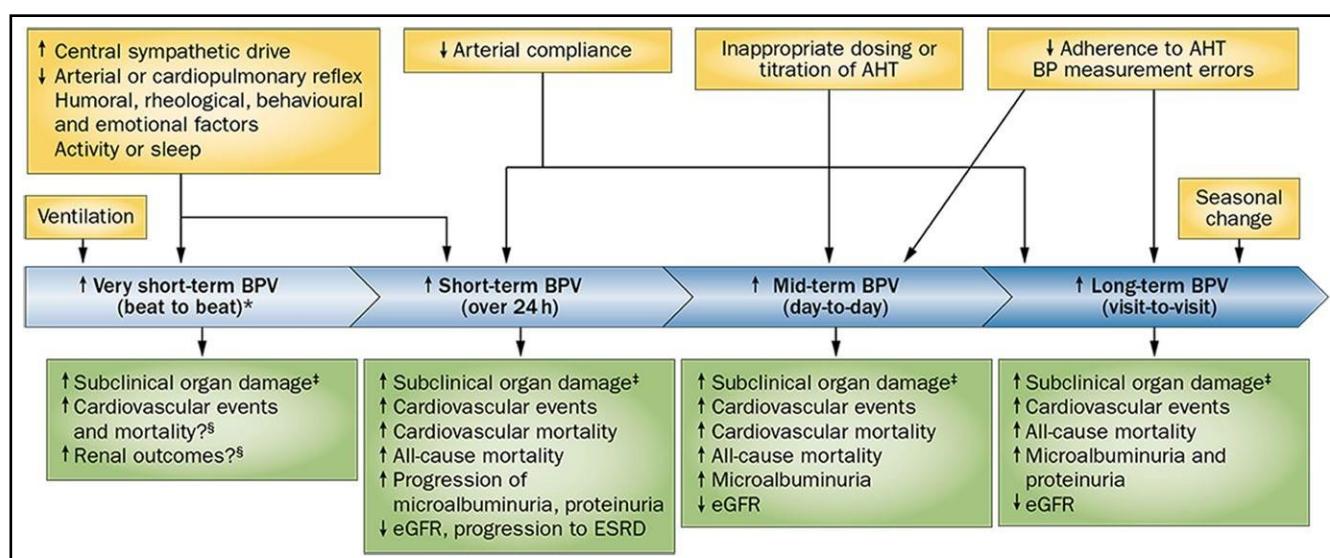
Η μεταβλητότητα της ΑΠ διακρίνεται σε :

1. Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα από τη μια μέτρηση στην επόμενη με τη βοήθεια της 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης (ABPM)
2. Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα από μέρα σε μέρα με μέτρηση της ΑΥ στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου (HBPM)
3. Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα από επίσκεψη σε επίσκεψη σε μετρήσεις στο ιατρείο (visit to visit).

3.2 Μέτρηση της μεταβλητότητας

Ο όρος BPV περιλαμβάνει μια ευρεία γκάμα χρονικών μεταβολών της ΑΠ από δευτερόλεπτα, ή λεπτά (εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα [EBM]), μέχρι ένα 24ωρο (βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα [BM]). Σε βάθος ημερών (μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα [MM]) υπολογίζεται σύμφωνα με τη HBPM. Τέλος η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα (MIPM) εξετάζει μεταβολές μεταξύ των επισκέψεων των ασθενών εντός μηνών, ή χρόνων (visit-to-visit BPV)¹²⁶.

Σχήμα 2 : Διαφορετικοί τύποι μεταβλητότητας της ΑΠ



Πηγή: Parati G *et al*, Journal of clinical Hypertension 2018;20:1133-1137 (τροποποίηση Κ.Μανουσόπουλος)

3.3 Η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα

Η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα αφορά στις αυξομειώσεις ΑΠ που παρατηρούνται από παλμό σε παλμό (μεταξύ καρδιακών κύκλων, “beat-to-beat”). Η αξιολόγησή της απαιτεί συνεχή καταγραφή και επιτεύχθηκε αρχικά με επεμβατική (ενδαρτηριακή) παρακολούθηση της ΑΠ, ενώ σήμερα είναι δυνατό να μετρηθεί και με μη επεμβατικό τρόπο. Η περιορισμένη χρήση της οφείλεται κυρίως στις τεχνικές δυσκολίες στην καταγραφή της²⁰⁹.

Όπως προαναφέρθηκε η αξιολόγηση της μεταβλητότητας από παλμό σε παλμό δε συναντάται συχνά, ακόμα και σε ερευνητικό επίπεδο. Ωστόσο, δύο μελέτες που έλαβαν χώρα πρόσφατα παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα. Η πρώτη έδειξε πως σε υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν θεραπεία, ο δείκτης TRI σχετιζόταν με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (“carotid intima-media thickness”, cIMT) ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες. Επιπλέον ο TRI παρουσίαζε μεγαλύτερη προγνωστική αξία ως προς τη βλάβη οργάνων-στόχων, συγκρινόμενος με ειδικούς δείκτες της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας²¹¹. Η δεύτερη μελέτη έδειξε πως ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) όσον αφορά στη μεταβλητότητα από παλμό σε παλμό συσχετίζεται με το δείκτη VIM (μεταβλητότητα ανεξάρτητα από τη μέση τιμή ΑΠ), την MMD (διαφορά μέγιστης ελαχιστης τιμής ΑΠ) και την ARV (μέση πραγματική μεταβλητότητα). Επίσης ο δείκτης MMD συσχετίζεται σημαντικά με το λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης²¹².

3.4 Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα

Εκφράζει τη μεταβλητότητα που παρατηρείται από μέτρηση σε μέτρηση (“reading-to-reading”) σε διάστημα ενός 24ώρου καθώς και τη διαφορά που παρατηρείται ανάμεσα στις τιμές ημέρας και νύχτας. Η μεταβλητότητα αξιολογείται μέσω συσκευών 24ωρης καταγραφής ΑΠ, οι οποίες επιτρέπουν τον διαλείποντα προσδιορισμό της ΑΠ ανά τακτά χρονικά διαστήματα 15-30 λεπτών, σε περιπατητικές συνθήκες, για διάστημα 24 ωρών. Η παλμό-προς-παλμό και η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα πιθανότατα ακολουθούν τον ίδιο μηχανισμό, αντανakλώντας την επίδραση του κεντρικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος, την ελαστικότητα των αρτηριών, την επίδραση χυμικών και ρεολογικών παραγόντων²¹⁰. Επιπλέον, συναισθηματικοί παράγοντες, ή συμπεριφορικές αλλαγές όπως η άσκηση, η στάση του σώματος και ο ύπνος μπορούν να επηρεάσουν τη μεταβλητότητα κατά τη διάρκεια του 24ωρου.

Μελέτες που υπολόγιζαν την ενδαρτηριακή μεταβλητότητα μέσα σε μια ημέρα αποτέλεσαν την πρώτη προσπάθεια συσχέτισης της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας με την αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα και τις βλάβες σε όργανα-στόχους^{136,137}.

Παρά τις πρώτες μεθοδολογικές δυσκολίες στην αξιολόγηση της μεταβλητότητας της ΑΠ, δεδομένα από μελέτες έδειξαν θετική και ανεξάρτητη σχέση μεταξύ βλάβης οργάνων-στόχων και μεταβλητότητας τόσο σε ασθενείς με υπέρταση^{138,139}, όσο και στο γενικό πληθυσμό¹⁴⁰. Η ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της μάζας αριστεράς κοιλίας¹⁴¹, της πάχυνσης του μέσου χιτώνα καρωτίδων¹⁴², της νεφρικής λειτουργίας¹⁴³ και της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων¹⁴⁴, ανεξάρτητα από το ύψος της ΑΠ. Σε 3 μελέτες (Ohasama, Pamela, Idaco) διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της μεταβλητότητας με την καρδιαγγειακή θνητότητα και την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Η ABPM είναι ο πιο διαδεδομένος τρόπος ανάλυσης της μεταβλητότητας της ΑΠ για μια περίοδο 24ωρών. Η ABPM παρέχει μια μη-επεμβατική εκτίμηση της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ σε μεσοδιαστήματα 15-20 λεπτών. Αυτή η μέθοδος είναι ικανή να καθορίσει αν η απώλεια του αναμενόμενου κιρκάδιου ρυθμού της ΑΠ συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα σε υποπληθυσμούς υπέρτασικών ασθενών^{148,149}, καθώς και στο γενικό πληθυσμό^{150,151}. Ο νεφρός είναι εξίσου ευαίσθητος σε μεταβολές της ΑΠ όσο η μικροκυκλοφορία, η μακροκυκλοφορία και το μυοκάρδιο^{150,152}.

Η ABPM μπορεί να ανιχνεύσει πολλαπλές παραμέτρους μεταβλητότητας όπως τη σταθερά απόκλισης (SD) της συστολικής, διαστολικής και μέσης ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και κατά τη διάρκεια της νύχτας, τα ποσοστά της βύθισης της ΑΠ την νύχτα σε σχέση με την ημέρα, την αύξηση της ΑΠ με την έγερση το πρωί, τον μέσο όρο της πρωινής και νυχτερινής ΑΠ μετρημένα με το SD και κάθε ένα "ζυγισμένο" για την διάρκεια της ημέρας και της νύχτας ("weighted" SD of the 24 mean value)^{153,155}. Είναι επιτακτική ανάγκη για την καθιέρωση μίας νέας παραμέτρου 24ωρης καταγραφής που να προβλέπει τυχόν καρδιαγγειακά συμβάματα καθώς δεν υπάρχει υψηλής προγνωστικής αξίας παράμετρος¹⁵³. Η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ στο ABPM και το non-dipping προφίλ έχουν απασχολήσει πολλές μελέτες. Έρευνες έχουν δείξει ότι η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ προβλέπει πιο αποτελεσματικά την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα από ότι η ημερήσια ΑΠ, ή οι μέσες τιμές ΑΠ 24ώρου^{154,148,156,157,158}.

Επιπροσθέτως, η ανίχνευση μη-βύθισης της αρτηριακής πίεσης στο ABPM κατά τη διάρκεια της νύχτας (non-dipper) ή και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ABPM κατά τη διάρκεια της νύχτας (riser) συσχετίζεται με μεγαλύτερη αγγειακή βλάβη, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα^{159,160}.

Η πρωινή έγερση (morning BP surge - MBPS) έχει συσχετιστεί με βλάβες σε όργανα στόχους, όπως την υπέρταση της αριστεράς κοιλίας, την αλβουμινουρία, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, την αγγειακή σκληρία και την μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής^{161,162}. Κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει διαφορές στους MBPS ως προγνωστικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο. Κάποιες^{160,163}, αλλά όχι όλες οι μελέτες^{164,165} έχουν αποδείξει μία θετική συσχέτιση μεταξύ του MBPS, ανεξάρτητα από τις τιμές ΑΠ 24ώρου, με τα καρδιαγγειακά συμβάματα τόσο σε υπερτασικούς όσο και στο γενικό πληθυσμό. Παρά την ύπαρξη αυτών των μελετών, το ασαφές παθολογικό όριο του MBPS εξηγεί την ετερογένεια των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών¹⁶¹. Έχουν προταθεί νέες μέθοδοι για τον υπολογισμό του MBPS οι οποίες προβλέπουν αποτελεσματικότερα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο^{166,4,153,20, 167}. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει καμία συμφωνία για την πραγματική προγνωστική αξία του MBPS. Παραμένει υπο διερεύνηση αν θεραπεύοντας το MBPS είναι πιο ωφέλιμο από το να στοχεύουμε την ΑΠ ιατρείου¹⁶⁸. Παρόλα αυτά το MBPS αποτελεί καίρια παράμετρο για την θεραπεία της υπέρτασης στην καθημερινή κλινική πρακτική¹⁶¹.

Οι νέες τιμές μεταβλητότητας που αντανακλούν καλύτερα τις βραχυπρόθεσμες αλλαγές της ΑΠ σε ένα 24ωρο και συσχετίζονται με τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι η SD και η coefficient of variation¹⁶⁹⁻¹⁷⁵.

Είναι γνωστό ότι η αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίζεται με ανεπιθύμητα συμβάματα. Σε μία μελέτη 7112 ασθενών, χωρίς υπέρταση, η αυξημένη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα όπως υπολογίστηκε από την 24ωρη καταγραφή συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο για ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα²⁰⁸. Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της νυκτερινής ΑΠ αποτέλεσε ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για την ολική και την καρδιαγγειακή θνητότητα σε σχέση με την ημερήσια.

3.5. Η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα

Εκτός από τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ, όπως αξιολογείται με βάση την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ, μελέτες έχουν επικεντρωθεί και στην μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα με βάση μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι.

Επειδή η ΑΠ δεν είναι ένα στατικό αλλά ένα δυναμικό φαινόμενο, πολλαπλές μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι μπορούν να μας πληροφορήσουν για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ενός ατόμου. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι κάποιοι ασθενείς που βρίσκονται στα ίδια επίπεδα ΑΠ, παρουσιάζουν διαφορετική μεταβλητότητα της ΑΠ. Το κλινικό όφελος της μεταβλητότητας της ΑΠ από ημέρα σε ημέρα δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί. Λαμβάνοντας υπόψιν παραμέτρους όπως η SD και η coefficient of variation μπορεί να υπολογιστεί και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Παρότι η προγνωστική αξία της ABPM για καρδιαγγειακά συμβάματα είναι αποδεδειγμένη^{178,179}, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει και την προγνωστική αξία της HBPM. Η Ohasama, μια μελέτη παρατήρησης στην Ιαπωνία¹⁸⁰, ήταν η πρώτη μελέτη που διενεργήθηκε για να εξετάσει την προγνωστική αξία της HBPM. Η από ημέρα σε ημέρα μεταβλητότητα της ΑΠ ορίστηκε ως η SD της πρωινής και βραδινής συστολικής ΑΠ. Ο δείκτης μεταβλητότητας προέβλεψε την καρδιαγγειακή θνητότητα και την θνητότητα από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο¹⁸⁰. Σημειώνουμε ότι η μελέτη Ohasama που διήρκεσε 10 χρόνια, έδειξε ότι η αυξημένη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ¹⁸¹. Η Finn-Home αποτελεί μια προοπτική μελέτη που εξέτασε την προγνωστική αξία της μέτρησης της HBPM για ενδεχόμενα καρδιαγγειακά συμβάματα και διερεύνησε την επίδραση της ώρας στην πρόγνωση¹⁸². Η ανάλυση της μέτρησης της HBPM περιορίστηκε σε 7 ημέρες, αφαιρώντας τις μετρήσεις της πρώτης ημέρας. Μεγαλύτερη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα, βάσει της SD και του coefficient of variation η οποία συσχετίστηκε με καρδιαγγειακά συμβάματα, παρουσιάστηκε το πρωί¹⁸². Η ARV σαν δείκτης μεταβλητότητας παρουσίασε ανάλογα αποτελέσματα.

Σε μία διαφορετική μελέτη η μεγάλη απο ημέρα σε ημέρα μεταβλητότητα της ΑΠ βάσει του coefficient of variation το πρωί και το βράδυ, συσχετίστηκε με υψηλά επίπεδα αλβουμινουρίας και μεγαλύτερο κίνδυνο μακροαλβουμινουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ¹⁸³. Στην Japan Morning Surge-Target organ protection (J-TOP) σε υπερτασικούς ασθενείς εξετάστηκε η επίδραση της ώρας χορήγησης της καντεσартάνης στην καρδιονεφρική βλάβη. Οι ερευνητές Hoshida et al¹⁸⁴, απέδειξαν ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η SD της HBPM (πρωινή και νυχτερινή μέτρηση) τόσο μεγαλύτερη ήταν και η αλβουμινουρία του ασθενούς (UAE). Νέες παράμετροι υπολογισμού της μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας (variability independent of the mean-VIM-, από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητα της ΣΑΠ και μέγιστη ΣΑΠ)¹⁸⁵, δεν έχουν ευρέως εφαρμοστεί, εκτός από μία μελέτη. Στην Ohasama μελέτη η πρωινή VIM και η ARV προέβλεψαν την καρδιαγγειακή θνητότητα, αλλά η νυχτερινή VIM και η ARV δεν έδειξαν στατιστική σημαντικότητα.

Ας αναλογιστούμε γιατί συμβαίνει η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα. Η προχωρημένη ηλικία, το θηλυκό γένος, τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ στο σπίτι, οι χαμηλές σφύξεις και οι αναφερόμενες διαταραχές ύπνου των ασθενών (αϋπνία και μικρή διάρκεια ύπνου) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες HBPM μεταβλητότητας¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Η λήψη αλκοόλ και η καθιστική ζωή ήταν παράγοντες αυξημένης απογευματινής HBPM μεταβλητότητας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση της J-HOME, με 1933 συμμετέχοντες που λάμβαναν αντιϋπερτασική αγωγή, έδειξε ότι οι γυναίκες, η προχωρημένη ηλικία, η υψηλότερη ΑΠ στο σπίτι και η μεταβλητότητα των παλμών συσχετίστηκαν θετικά με την από ημέρα σε ημέρα μεταβλητότητα της ΑΠ¹⁸⁹. Στην παραπάνω μελέτη το BMI και η διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας συσχετίστηκαν αρνητικά με την από ημέρα σε ημέρα μεταβλητότητα της ΑΠ¹⁸⁹. Παρότι είναι σημαντικό να εντοπίσουμε την υποκείμενη αιτία της μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας δεν υπάρχουν μελέτες οι οποίες να εξετάζουν αν με την τροποποίηση αυτών των παραγόντων μειώνεται η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ και αν αυτή η μείωση έχει αντίκτυπο στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μια ακόμα μελέτη, η J-CORE, εξέτασε αν η ελάττωση της

μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι υπερτασικοί ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες, αυτούς που έλαβαν θεραπεία με ολμεσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη και αυτούς που έλαβαν ολμεσαρτάνη και αζελνιδιπίνη¹⁹⁰. Η μείωση στην μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες, αλλά η από ημέρα σε ημέρα SD της συστολικής HBPM μειώθηκε περισσότερο στο πρώτο γκρούπ στη διάρκεια της παρακολούθησης. Στο δεύτερο γκρούπ η μεταβολή της SD της συστολικής HBPM συσχετίστηκε με το σφυγμικό κύμα της αορτής (pwn). Η αλλαγή αυτή ενδεχομένως να οφείλεται σε μειωμένη αγγειακή σκληρία που επιτυγχάνεται μέσω της θεραπείας με ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου και αναστολείς της αγγειοτενσίνης II¹⁹⁰.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η HBPM προβλέπει καλύτερα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο από ότι οι μετρήσεις στο ιατρείο. Η έλλειψη δεδομένων για την μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της HBPM είναι αποτέλεσμα του μικρού αριθμού των μέχρι σήμερα μελετών.

3.6. Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα

Δεν είναι επαρκή τα στοιχεία για τους παράγοντες που επηρεάζουν την μακροχρόνια από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητα (“visit to-visit”) (ΕΣΕ) στο ιατρείο. Τα τελευταία χρόνια, βάσει μελετών, εμπλέκονται διαφορετικοί μηχανισμοί από αυτούς της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας στην ΕΣΕ. Ενδεχομένως η αρτηριακή σκληρία να επηρεάζει την ΕΣΕ. Η αυξημένη μακροπρόθεσμη και η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα αποτυπώνουν την ελλειπή συμμόρφωση του ασθενούς στην αντιυπερτασική θεραπεία. Τέλος, η από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητα έχει παρατηρηθεί ότι εξαρτάται από τις εποχιακές μεταβολές. Συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών εμφανίζονται χαμηλότερες τιμές ΑΠ²¹⁰. Το 2010 δημοσιεύτηκαν οι πρώτες μελέτες που υπολόγισαν τη σχέση μεταξύ της μεταβλητότητας της ΕΣΕ και του καρδιαγγειακού κινδύνου^{191,192}. Πολλές μελέτες¹⁹³, αλλά όχι όλες¹⁹⁴, έχουν επισημάνει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η μεταβλητότητα σε αγγειακούς ασθενείς, τόσο μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών

συμβαμάτων έχουν. Από τότε μέχρι σήμερα, πολλοί ερευνητές έχουν δείξει ότι οι διακυμάνσεις της ΑΠ (από μέρα σε μέρα, από επίσκεψη σε επίσκεψη, από καλοκαίρι σε χειμώνα)¹⁹⁵, προβλέπουν καρδιαγγειακά συμβάματα^{195,197-200} και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια¹⁹¹. Η ΕΣΕ μεταβλητότητα συσχετίζεται με αγγειακές ^{191,201}, καρδιακές²⁰², μακροαγγειακές²⁰³, και μικροαγγειακές βλάβες^{195,204,50}. Οι περισσότερες μελέτες θεώρησαν ως δείκτης μεταβλητότητας την SD και το coefficient of variation. Παρόλα αυτά ο αριθμός των μετρήσεων της ΑΠ καθώς και η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών αυτών δεν ήταν ίδια ανάμεσα σε όλες αυτές τις μελέτες¹⁹¹. Η μελέτη ASCOT έδειξε ότι η αυξημένη μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα ήταν προγνωστικός παράγοντας για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,¹⁹² ενώ στην NHANESIII για αυξημένη συνολική θνησιμότητα^{197,205}. Στην ακολουθία των Women's Health Initiative μελέτη τα τεταρτημεόρια των ασθενών με την μεγαλύτερη SD ΣΑΠ συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς συγκρίθηκαν με τα τεταρτημόρια με την χαμηλότερη ΣΑΠ²⁰⁶. Παρόλα αυτά, αυτή η συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου²⁰⁷.

Μία πρόσφατη ανάλυση που συμπεριέλαβε 41 σειρές ασθενών αξιολόγησε την συσχέτιση της ΕΣΕ μεταβλητότητας με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την ολική θνητότητα. Από τα δεδομένα αυτά, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ της ΕΣΕ μεταβλητότητας και συμβαμάτων όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο, καρδιαγγειακή θνησιμότητα και ολική θνησιμότητα. Από τις συσχετίσεις πολλών πληθυσμών παρατηρήθηκε ότι η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Παρόλα αυτά, η πληθώρα των δεικτών μεταβλητότητας καθιστούν δύσκολη την ποσοτικοποίηση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας. Για αυτό ακριβώς το λόγο η κλινική σημασία της ΕΣΕ μεταβλητότητας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά¹⁹⁵.

Στην ALLHAT αποδείχθηκε η συσχέτιση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας και των ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Η αυξημένη ΕΣΕ μεταβλητότητα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ολικής θνητότητας²⁰⁸. Η

μελέτη αυτή διενεργήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η πιθανή κλινική σημασία του BPV δεν έχει ακόμη καθιερωθεί και περαιτέρω 3 παράμετροι πρέπει να ληφθούν υπόψιν:

- 1) Η BPV από μόνη της εισάγει μια αβεβαιότητα στην εκτίμηση της ΑΠ ενός ασθενούς
- 2) Η χρήση της BPV μπορεί να αποβεί χρήσιμη βελτιώνοντας την σταδιοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου
- 3) Η αυξημένη BPV χρήζει φαρμακευτικής θεραπείας με απώτερο σκοπό την μείωση των συμβαμάτων.

Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την διευκρίνιση των 3 ανωτέρων, ιδιαίτερα σε υψηλού κινδύνου ασθενείς όπως αυτοί με ΧΝΝ.

4. Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ΧΝΝ

4.1 Η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ

Δεν υπάρχουν δεδομένα ούτε και κλινικές μελέτες για τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ.

4.2 Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ

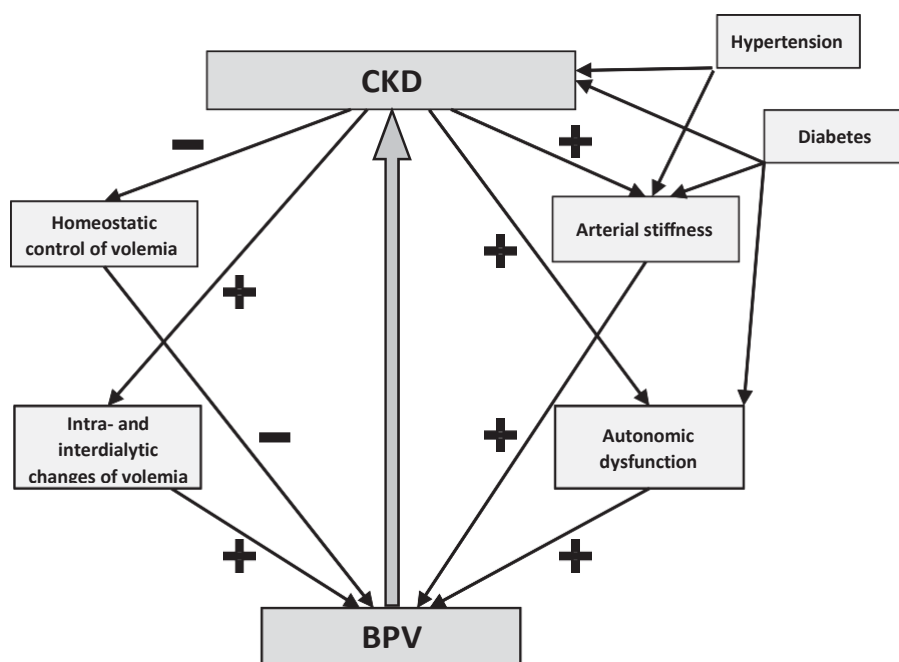
Είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι μετρήσεις εκτός ιατρείου έχουν επιπρόσθετη προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά συμβάματα στους υπερτασικούς ασθενείς²¹³. Πολλές μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ απέδειξαν ότι η χρήση της 24ωρης καταγραφής προβλέπει καλύτερα τα νεφρικά καταληκτικά σημεία από την πίεση ιατρείου²¹⁴⁻²¹⁷. Η καλύτερη προβλεπτική αξία της 24ωρης καταγραφής έγκειται στην εξαγωγή πιο ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά στην ακριβή εκτίμηση του υπερτασικού φορτίου του ασθενή²¹⁸⁻²²⁴. Επιπροσθέτως η νυχτερινή υπέρταση αποτελεί πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα από την ημερήσια ΑΠ στη ΧΝΝ²¹⁴⁻²¹⁸. Επιπλέον, η 24ωρη καταγραφή μας δίνει πληροφορίες για μεταβολές στα επίπεδα της ΑΠ εντός

του 24ώρου (βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ)²²⁵. Η αυξημένη αλατο-ευαισθησία, η αλλαγή στο κιρκάδιο προφίλ της ΑΠ²²⁶, η αυξημένη αγγειακή σκληρία²²⁷ και η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος²²⁸ είναι παράγοντες που επηρεάζουν τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ. Οι παραπάνω παράγοντες είναι κυρίαρχοι στους ασθενείς με ΧΝΝ και για αυτό το λόγο η μέτρηση της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας είναι αυξημένου ενδιαφέροντος στους ασθενείς με ΧΝΝ²²⁹. Σε μία μελέτη σε Αфро-αμερικανούς, οι ασθενείς με αλβουμινουρία και φυσιολογικό eGFR εμφάνισαν υψηλότερη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα από τους ασθενείς που δεν είχαν ΧΝΝ²³⁰. Μια μελέτη στην Κορέα σε ασθενείς με ΧΝΝ συσχέτισε την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας με την βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ²³¹. Σε ένα πρόσφατο τεύχος του *Journal of Hypertension* οι Sarafidis et al.²³² περιέγραψαν τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας και ΧΝΝ. Σε αυτή την πολυκεντρική μελέτη το 40% των ασθενών έπασχε από ΧΝΝ. Οι συγγραφείς ανέλυσαν την μεταβλητότητα της ΑΠ σε όλα τα στάδια των ασθενών της ΧΝΝ πλὴν του σταδίου 5. Για όλους τους ασθενείς είχαμε δεδομένα τόσο για την 24ωρη καταγραφή τους όσο και για τα επίπεδα κρεατινίνης στον ορό και αλβουμίνης στα ούρα. Αυτές οι τιμές χρησιμοποιήθηκαν για να κατατάξουμε τους ασθενείς σε διαφορετικά στάδια ΧΝΝ.

Η SD της ΑΠ ημέρας και νύχτας, η weighted 24ωρη SD (wSD) και η average real variability (ARV) είναι παράγοντες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας. Η νυχτερινή βύθιση της ΑΠ επίσης υπολογίστηκε. Η παρουσία ΧΝΝ συσχετίστηκε με υψηλότερη μεταβλητότητα της ΑΠ και ανωμαλίες στο κιρκάδιο προφίλ της ΑΠ (παρουσία μη-νυχτερινής βύθισης της πίεσης, ή αύξησης της πίεσης τη νύχτα). Αυτά τα μη-επιθυμητά χαρακτηριστικά αυξάνονται ανάλογα με την επιδείνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ενδιαφέρον παρουσίασε η συσχέτιση της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της συστολικής ΑΠ με την επιδείνωση της ΧΝΝ. Η μεταβλητότητα της διαστολικής ΑΠ προϊούσης της ΧΝΝ είχε την τάση να μειώνεται. Αυτό το δεδομένο πρέπει να ληφθεί υπόψιν όσο αφορά την προγνωστική σημασία της συστολικής και διαστολικής ΑΠ. Παρότι, στις περισσότερες μέχρι τώρα μελέτες έχει

αναφερθεί η συσχέτιση βλαβών σε όργανα στόχους με την συστολική μεταβλητότητα, σε αρκετές μελέτες η διαστολική μεταβλητότητα της ΑΠ ήταν ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για τα καταληκτικά σημεία²³³⁻²³⁵. Η εξήγηση αυτών των διαφορών μπορεί να αποτελεί ένα επιφανόμενο της συστολικής μεταβλητότητας αντανακλώντας με αυτόν τον τρόπο τη γήρανση του καρδιαγγειακού συστήματος, ενώ η διαστολική μεταβλητότητα συσχετίζεται με την ρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Σχήμα 3).

Σχήμα 3: Σχέση μεταξύ χρόνιας νεφρικής νόσου και μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης.



Πηγή: Parati G et al *Journal of Hypertension* 2018 (Τροποποίηση: Κ. Μανουσόπουλος)

Μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη σε έναν μεγάλο πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ (1173 συμμετέχοντες) αποδεικνύει ότι υπάρχει σημαντική σύνδεση μεταξύ της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας (όπως καθορίστηκε από την ARV στην 24ωρη συστολική ΑΠ) και της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Δεν έχει αποδειχθεί αν

τα αντιυπερτασικά φάρμακα πρέπει να στοχεύουν στην μείωση της μεταβλητότητας. Η 24ωρη καταγραφή παρέχει πολλές πληροφορίες για το κινκάρδιο προφίλ των ασθενών με ΧΝΝ. Οι πάσχοντες από ΧΝΝ είναι άτομα που δεν εμφανίζουν νυχτερινή βύθιση της ΑΠ ή/και αυξάνουν την ΑΠ τους την νύχτα. Επιπροσθέτως, το προφίλ μη νυχτερινής βύθισης ακολουθείται και από αυξημένα επίπεδα ΑΠ την νύχτα ($>125/70\text{mmHg}$)²³⁶. Οι ασθενείς αυτοί είναι ως επί το πλείστον non-dippers, ή risers και αυτό το προφίλ υπάρχει στο 50% των ασθενών σταδίου 3, ή 4 με ΧΝΝ. Το ποσοστό αυτό (non-dippers, ή risers) αυξάνεται φτάνοντας στο 80% στο στάδιο 5 της ΧΝΝ²³⁷. Το προφίλ risers είναι 2,5 φορές πιο συχνό σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 ή 4 και 5 φορές πιο συχνό σε σταδίου 5 ΧΝΝ²³⁸. Πολυκεντρικές μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ απέδειξαν ότι οι αυξημένες νυκτερινές τιμές ΑΠ προέβλεπαν καλύτερα από τις ημερήσιες τιμές ΑΠ θανατηφόρα και μη καρδιαγγειακά συμβάματα και την πιθανότητα επιδείνωσης της ΧΝΝ^{239,240-243}. Αποδείχθηκε ότι ο μέσος όρος της νυχτερινής ΑΠ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιδείνωση της μικρολευκωματινουρίας και την μείωση του GFR^{239,241,244-247}. Σε ασθενείς με ΧΝΝ η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας έχει βρεθεί να συσχετίζεται με το φαινόμενο μη-βύθισης της ΑΠ κατά την διάρκεια της νύχτας^{239,248-251}. Πολλές διαφορετικές μελέτες σε άτομα με ΧΝΝ δείχνουν ότι το πρότυπο μη-νυχτερινής βύθισης της ΑΠ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνου έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και με αυξημένη θνητότητα²⁵² καθώς και με ολική θνητότητα, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο^{239,240,243}. Μία από αυτές τις μελέτες κατέδειξε ότι ο λόγος ΑΠ νύχτας/ημέρας είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

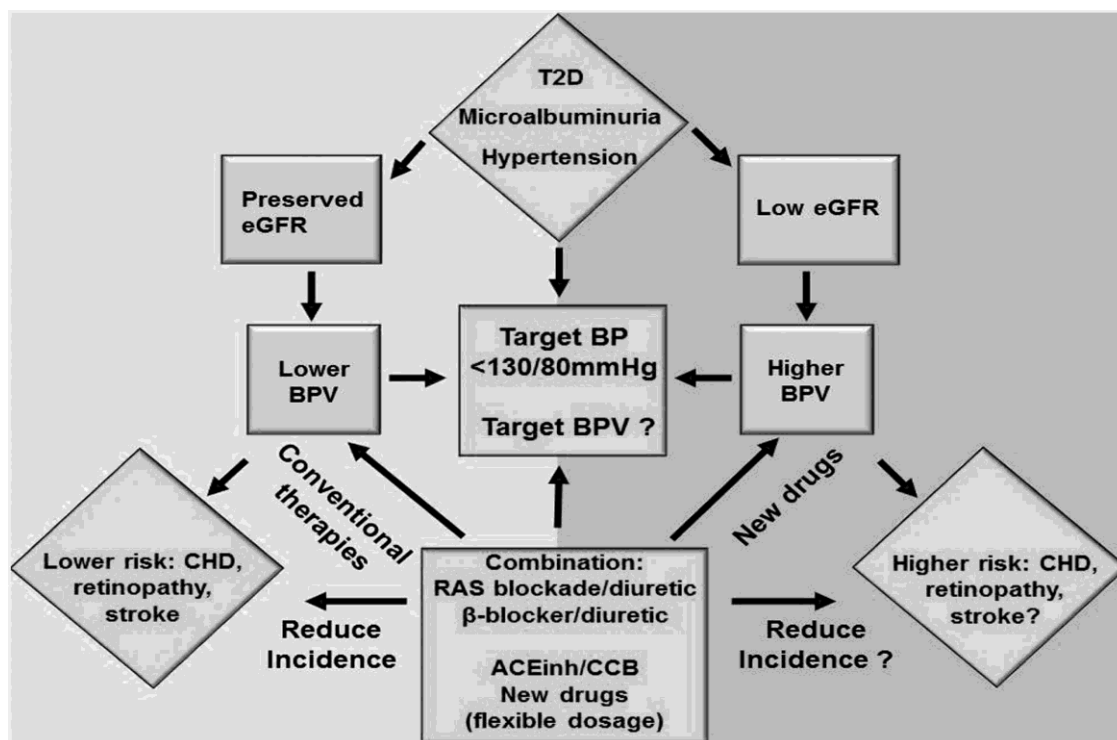
4.3 Η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ

Ο πιο πρακτικός τρόπος υπολογισμού της από ημέρα σε ημέρα μεταβλητότητας της ΑΠ συνίσταται στη χρήση μετρήσεων που λαμβάνει ο ίδιος ο ασθενής στην οικία του μέσα σε διάστημα 1 εβδομάδος, 2 μετρήσεις το πρωί και 2 το βράδυ (HBPM). Το HBPM δεν μας δίνει τόσο λεπτομερείς πληροφορίες για την ΑΠ όσο η 24ωρη

καταγραφή, παρόλα αυτά μας δίνει την δυνατότητα να εκτιμήσουμε την ΑΠ σε βάθος ημερών, ή εβδομάδων. Η επαναλαμβανόμενη μέτρηση των τιμών της ΑΠ στο σπίτι για μία εβδομάδα, πριν την καθιερωμένη επίσκεψη στο ιατρείο, μας δίνει μια εκτίμηση της μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ και από την άλλη πλευρά ελέγχει τη συμμόρφωση στον έλεγχο της ΑΠ σε βάθος χρόνου²⁵³. Από προγνωστικής σκοπιάς, τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ σε ασθενείς χωρίς ΧΝΝ έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο ποσοστό ύπαρξης βλαβών σε όργανα-στόχους (μάζα αριστεράς κοιλίας, πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης)²⁵⁴, καθώς και θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα²⁵⁵. Ένα σημαντικό μειονέκτημα της χρήσης της μεταβλητότητας στη κλινική πράξη είναι η αναγκαιότητα πολλαπλών επισκέψεων του ασθενή στο ιατρείο. Η μεταβλητότητα των μετρήσεων στην οικία του ασθενούς έχει βρεθεί να συσχετίζεται με την από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητα²⁵⁶. Μία μελέτη από τους Nishimura et al²⁵⁷ είναι βασισμένη σε δεδομένα από την Home-DN μελέτη και αποτελεί μια τριετή μελέτη παρατήρησης η οποία σχεδιάστηκε για να καθορίσει τα βέλτιστα επίπεδα της HBP προκειμένου να βελτιωθεί η πρόγνωση σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II με μικροαλβουμινουρία. Προσπάθησε να αποδείξει αν η διαφορά στην μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα, η οποία υπολογίστηκε σαν την SD των πρωινών και βραδινών μετρήσεων για 7 ημέρες, διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με ΧΝΝ. Η πρώτη ομάδα είχε διατηρημένο eGFR και η δεύτερη είχε μειωμένο eGFR. Η πρώτη ομάδα είχε eGFR πάνω από 90, ή 60-89 ml/min/1,73 m² (στάδιο I και II ΧΝΝ) και η δεύτερη ομάδα είχε eGFR από 30-59, ή 15-29 ml/min/1,73 m² (στάδιο III και IV ΧΝΝ). Στην δεύτερη ομάδα με το μειωμένο GFR υπολογίστηκε η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα ανεξάρτητα από το λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης, την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη και τα επίπεδα ΑΠ της HBPM²⁵⁷. Τα αποτελέσματα της μελέτης συσχετίζουν την συστολική μεταβλητότητα της HBPM (HSBPV) με την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία στην ομάδα χαμηλού eGFR. Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν ένα υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αμφιβληστροειδοπάθειας σε αυτήν την ομάδα των ασθενών. Είναι γνωστό ότι στους ασθενείς με ΧΝΝ η αυστηρή ρύθμιση της ΑΠ και η χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου επιβραδύνουν την επιδείνωση

της ΧΝΝ, ειδικά στους ασθενείς με έκδηλη πρωτεинуρία. Για αυτό το λόγο η ΑΠ πρέπει να είναι κάτω από 130/80 mmHg, όχι όμως κάτω από 120/70 mmHg καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος πρόκλησης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στους ασθενείς ΧΝΝ σταδίου III και IV²⁵⁸. Ένα άλλο αποτέλεσμα της μελέτης ήταν ότι ο συνολικός μέσος όρος ημερήσιων και βραδινών μετρήσεων (allHSBP) ήταν παθολογικός στους ασθενείς με ΧΝΝ. Η συστολική HBP ήταν αυξημένη στις πρωινές σε σχέση με τις απογευματινές μετρήσεις, παρότι δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο γκρουπ. Η αυξημένη μεταβλητότητα της HBP στην ομάδα χαμηλού eGFR οφείλεται σε άλλους παράγοντες και όχι στη διαφορά πρωινών με απογευματινών μετρήσεων. Όσον αφορά στη διαστολική πίεση και στα δύο γκρουπ οι τιμές ήταν εντός των ορίων, χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους δείκτες διαστολικής μεταβλητότητας μεταξύ των δύο ομάδων²⁵⁷. Για τη διερεύνηση της διαστολικής μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ, ο επικεφαλής της παραπάνω μελέτης προτείνει τον σχεδιασμό νέων μελετών με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Αξιοσημείωτο είναι ότι στην παραπάνω μελέτη η SD και η διαφορά μέγιστης από την ελάχιστη διαστολική HBP ήταν ελαφρά αυξημένες στο γκρουπ με το χαμηλό eGFR. Ερωτήματα που εγείρονται είναι: Μπορούν να καθοριστούν όρια για να μειωθεί η μεταβλητότητα σε ΧΝΝ ασθενείς; Υπάρχουν φάρμακα που έχουν καλύτερη επίδραση στην μείωση της μεταβλητότητας; Δυστυχώς και τα δύο ερωτήματα παραμένουν μέχρι σήμερα αναπάντητα (Σχήμα 4).

Σχήμα 4: Απεικόνιση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης BPV σαν ένας νέος στόχος για την μείωση των αγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς ασθενείς T2D με έκδηλη μικροαλβουμινουρία και χαμηλό eGFR.



Πηγή: Romero M et al *Hypertension Research* 2013 (Τροποποίηση Κ. Μανουσόπουλος)

Μία αρνητική μελέτη ήταν από τον *Tomonari Okada et al* που εξέτασε την μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ και η οποία απέδειξε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της HBPM με την πρόοδο της ΧΝΝ.²⁵⁹ Θετικές μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ και σακχαρώδη διαβήτη²⁶⁰, δείχνουν ότι οι αυξανόμενες τιμές της μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νεφροπάθειας^{261,262}.

4.4 Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ

Το 2010 ο *Rothwell* δημοσίευσε ότι η συστολική από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (VVV) αποτελεί ισχυρό προγνωστικό

παράγοντα για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ανεξάρτητα από την μέση συστολική πίεση²⁶³. Η μελέτη αποτέλεσε έναυσμα για σχεδιασμό νέων μελετών. Η συσχέτιση μεταξύ VVV και θνητότητας, ή καρδιαγγειακών συμβαμάτων έχει αποδειχθεί στο γενικό πληθυσμό^{264,265,266,267}. Αποτελέσματα συσχέτισης της VVV με την θνητότητα^{268,269} και τα καρδιαγγειακά συμβάματα²⁶⁸⁻²⁷¹ είχαμε και από μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς. Σε ασθενείς μετά από ένα συμβάν οξέος στεφανιαίου συνδρόμου^{272,273}, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου^{274,275}, ή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας²⁷⁶ όσο υψηλότερη ήταν η VVV τόσο υψηλότερο ήταν και το ποσοστό επανανοσηλείας, ή δεύτερου καρδιαγγειακού συμβάματος. Σε ασθενείς ΧΝΝ οι οποίοι έχουν και υψηλό ποσοστό συμβαμάτων πως επιδρά η VVV στην πρόγνωσή τους;

Μία αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου III και IV από την ομάδα του *Chang et al* μελέτησε την επίδραση της από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητας (3 μεταβλητές - coefficient of variation, SD, ARV) σε σχέση με τα καρδιαγγειακά και τα νεφρικά συμβάματα²⁷⁷. Στην παραπάνω μελέτη, στους 114.900 ασθενείς, εξετάστηκε η επίδραση της VVV στα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα²⁷⁷. Οι αυξανόμενες τιμές της από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητας της ΑΠ (όπως ορίστηκαν από το coefficient of variation, SD, average real variability) συσχετίζονταν με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας, επιδείνωσης της ΧΝΝ και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ασθενείς με διαφορετικά στάδια ΧΝΝ εξετάστηκε η συσχέτιση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας και των συμβαμάτων^{278,279}. Ανάμεσα στα καταληκτικά συμβάματα ήταν η αλβουμινουρία, αλλά και η εξέλιξη σε ΧΝΝ τελικού σταδίου. Επίσης μελετήθηκε η καρδιαγγειακή και η συνολική θνητότητα. Η αυξημένη VVV συσχετίστηκε με τον κίνδυνο ολικής θνητότητας²⁷⁸, τη μετάβαση σε τελικού σταδίου ΧΝΝ²⁸⁰ και την καρδιαγγειακή νόσο²⁵. Υψηλή VVV συσχετίστηκε με την επιδείνωση της αλβουμινουρίας και της νεφρικής λειτουργίας κυρίως στους διαβητικούς ασθενείς^{271,281-283}.

Η μελέτη από τον *Chang et al*²⁷⁷ βασίστηκε τόσο σε δεδομένα πραγματικού κόσμου όσο και σε ηλεκτρονικά δεδομένα, γεγονός που επέτρεψε την εξαγωγή συνδυαστικών αποτελεσμάτων. Στην ομάδα των ασθενών της μελέτης με τα χειρότερα

αποτελέσματα συναντήσαμε την ύπαρξη πολλαπλών συννοσηροτήτων, υψηλότερες τιμές πρωτεϊνουρίας και χαμηλότερο eGFR.

Μία μελέτη από τον *Yokota et al*²⁸⁴ έδειξε ότι η VVV της ΑΠ σε διαβητικούς ασθενείς σταδίου 3Α, 3Β και 4 δε συσχετίστηκε σημαντικά με την πτώση του eGFR. Σε μια παρόμοια μελέτη απο την ίδια ερευνητική ομάδα είχε βρεθεί μια θετική συσχέτιση μεταξύ της VVV της ΑΠ και της εξέλιξης της νεφρικής νόσου σε μη-διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ²⁸⁵.

Μία ακόμα μελέτη απο τους *Mallamaci et al*²⁸⁶ όπου συμμετείχαν 402 ασθενείς βρέθηκε ότι η VVV συσχετίστηκε με θανάτους και καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε μία μελέτη από την Καλιφόρνια σε 374 ασθενείς με ΧΝΝ βρέθηκε οτι η αυξημένη VVV συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο για ολική θνητότητα και επιδείνωση σε της ΧΝΝ σε τελικό στάδιο²⁸⁷. Παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιούνται για την αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ στη ΧΝΝ είναι το ανδρικό φύλο, η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο και η μη καλή συμμόρφωση του ασθενούς στην φαρμακευτική του αγωγή. Είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν νέες μελέτες που να αφορούν στη μεταβλητότητα. Πρέπει να κατανοήσουμε αν η αυξημένη VVV είναι τροποποιήσιμη και κατά πόσον οι παρεμβάσεις για μείωση της μεταβλητότητας θα μειώσουν και τα καρδιαγγειακά συμβάματα

5. Σκοπός της μελέτης

1. Σύγκριση προγνωστικής αξίας της 24ωρης καταγραφής ΑΠ και μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου ως προς την ανάπτυξη βλαβών σε όργανα στόχους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.
2. Εκτίμηση πιθανής συσχέτισης της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ με την ανάπτυξη βλαβών σε όργανα στόχους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.
3. Ανεύρεση πιθανής συσχέτισης της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων με την ανάπτυξη βλαβών σε όργανα στόχους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6. Υλικό και μέθοδος

6.1. Πληθυσμός

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 137 άτομα με ΧΝΝ οι οποίοι από τον Μάιο του 2016 μέχρι και τον Απρίλιο 2019 εξετάστηκαν στο κέντρο υπέρτασης του νοσοκομείου μας. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ ιατρού, σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ και σε μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι. Συνολικά οι 137 ασθενείς πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη:

- (1) εκτιμώμενο ποσοστό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μεταξύ 15 και 60 ml/min/1,73 m² (δύο επισκέψεις εντός 3 μηνών)
- (2) παθολογική τιμή ΑΠ ιατρού (συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg ή / και διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg) και 24ωρη περιπατητική ΑΠ (24ωρη Τιμές ΣΑΠ ≥ 130 mmHg και / ή 24ωρη ΔΑΠ ≥ 80 mmHg) ή βρίσκονταν σε αντιϋπερτασική θεραπεία
- (3) απουσία ιστορικού ηλεκτροκαδιογραφήματος με κολπική μαρμαρυγή
- (4) τρεις τουλάχιστον έγκυρες μετρήσεις ΑΠ ανά ώρα (75% επιτυχείς μετρήσεις) στην 24 ωρη καταγραφή της ΑΠ.

Επίσης, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις παρακάτω εξετάσεις:

- Μετρήσεις ΑΠ ιατρού
- Επταήμερη παρακολούθηση της ΑΠ στο σπίτι
- 24ωρη καταγραφή της ΑΠ τους μέσω ειδικής συσκευής περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ (Ambulatory Blood Pressure Monitoring, ABPM)
- 15λεπτη ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση και ταυτόχρονη μη επεμβατική καταγραφή της ΑΠ (Finometer, FMS, Άμστερνταμ, Ολλανδία)
- Υπερηχολογικό έλεγχο της καρδιάς
 - ο Μέτρηση της μάζας αριστεράς κοιλίας (LVM)
 - ο Μέτρηση του δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας (LVMI)
 - ο Μέτρηση της διαμέτρου του αριστερού κόλπου (LA)

- Αγγειολογικές εξετάσεις που περιλαμβάνουν:
 - Μέτρηση ταχύτητας του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας - μηριαίας αρτηρίας (Pulse Wave Velocity Femoral, PWVf)
 - Μέτρηση του σφυγμο-βραχιόνιου δείκτη (ABI)
 - Μέτρηση του συντελεστή επαύξησης (AI)
 - Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου (IMT) χιτώνα των καρωτίδων.

Η νεφρική λειτουργία αξιολογήθηκε από τις τιμές του eGFR οι οποίες προέκυψαν από την CKD-EPI εξίσωση. Το eGFR υπολογίζεται από τον ακόλουθο τύπο:

$$eGFR = 141 \times \min (Scr / \kappa, 1) \alpha \times \max (Scr / \kappa, 1) .201.209 \times 0,993^{Hλικία} \times 1,018[\text{αν ο ασθενής είναι γυναίκα}] \times 1,159 [\text{αν ο ασθενής είναι αφροαμερικανός}]^{288}.$$

Επιπλέον, καταγράφηκαν και παράγοντες κινδύνου, όπως το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, το ιστορικό υπερλιπιδαιμίας, το κάπνισμα και η αντιυπερτασική θεραπεία. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις διαδικασίες και τα πρότυπα ηθικής της θεσμικής επιτροπής για τα πειράματα σε ανθρώπους, ενώ όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν την ενυπόγραφη συγκατάθεση τους.

6.2 Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο

Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση ενός πιστοποιημένου αυτόματου σφυγμομανόμετρου (OMRON 705IT; Omron Healthcare, Κιότο, Ιαπωνία) και στους δύο βραχίονες των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, με τρεις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις από τον ίδιο ιατρό. Εφαρμόστηκε γύρω από το βραχίονα μία κατάλληλη περιχειρίδα. Τρεις μετρήσεις της ΑΠ λήφθηκαν σε διαστήματα 1 λεπτού. Η ΑΠ ιατρείου υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος της δεύτερης και της τρίτης τιμής της ΑΠ. Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, οι συμμετέχοντες παρέμειναν καθιστοί με το βραχίονα στηριγμένο και τοποθετημένο στο επίπεδο της καρδιάς. Η πρώτη μέτρηση έγινε κατά την έναρξη της επίσκεψης, αφού ο ασθενής παρέμεινε σε καθιστή θέση για πέντε λεπτά. Ο βραχίονας των ασθενών στηριζόταν και ήταν τοποθετημένος στο ύψος της καρδιάς.

6.3 Μέτρηση της ΑΠ στην οικία βάση πρωτοκόλλου

Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου παρακολουθήθηκε από τους συμμετέχοντες στη μελέτη χρησιμοποιώντας επικυρωμένες αυτοματοποιημένες συσκευές μέτρησης και κατάλληλες περιχειρίδες. Οι συσκευές μέτρησης της ΑΠ (Omron M7 Intelli IT) δόθηκαν σε όλους τους ασθενείς από το Κέντρο Υπέρτασης για την εκτέλεση της μέτρησης της παρακολούθησης ΑΠ στο σπίτι. Η προαναφερθείσα συσκευή είναι ισοδύναμη με το Omron BP760N και συνιστάται ως η προτιμώμενη επικυρωμένη συσκευή για μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι από το www.stridebp.org. Οι συμμετέχοντες για επτά διαδοχικές ημέρες πραγματοποίησαν διπλές πρωινές και απογευματινές μετρήσεις. Η διαφορά της πρώτης από την δεύτερη μέτρηση ήταν 1 λεπτό και λήφθηκε μετά από 5 λεπτή ανάπαυση των συμμετεχόντων. Ο μέσος όρος των τιμών της ΑΠ στο σπίτι για το πρωί και το βράδυ αναλύθηκε.

Η μεταβλητότητα της ΑΠ στο σπίτι ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την τυπική απόκλιση (SD), τον συντελεστή διακύμανσης (CV) και τη διαφορά πρωινών και βραδινών μετρήσεων της ΑΠ.

Η από ημέρα σε ημέρα Μεταβλητότητα της ΑΠ (ΜΑΠ) υπολογίστηκε από όλες τις τιμές ΑΠ στο σπίτι, την πρωινή μεταβλητότητα της ΑΠ, τις πρωινές μετρήσεις. Αντίστοιχα η βραδυνή μεταβλητότητα υπολογίστηκε από τις βραδυνές μετρήσεις της ΑΠ.

6.4 Περιπατητική 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε περιπατητική καταγραφή της ΑΠ για 24 ώρες με συσκευή 24ωρης καταγραφής Spacelabs 90207. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν στη διαδικασία κατά τη διάρκεια μιας εργάσιμης ημέρας και ενθαρρύνθηκαν να ακολουθήσουν τις συνήθειες δραστηριότητές τους. Η περιχειρίδα τοποθετήθηκε στο μη επικρατές άκρο και στερεώθηκε με κολλητική ταινία. Η περιπατητικής ΑΠ 24ώρου μελετήθηκε μια εργάσιμη μέρα. Τα άτομα ενημερώθηκαν να λειτουργήσουν ως συνηθίζουν και να διατηρήσουν το μη επικρατούν χέρι τους ακίνητο και χαλαρό κατά τη διάρκεια των μετρήσεων. Καταγράφηκε η περιπατητική 24ωρη πίεση των

ασθενών χρησιμοποιώντας το μοντέλο Spacelabs 90207 (SpaceLabs, Redmond, WA). Κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής τα δεδομένα των μετρήσεων συνελέγησαν κάθε 15λεπτά. Δεν παρείχαν όλοι οι συμμετέχοντες σημειωματάριο καταγραφής ωρών κατάκλισης. Γι' αυτό ορίστηκαν χρονικά οι πρωινές (09: 00–21: 00) και οι βραδυνές μετρήσεις (01: 00–06: 00) σύμφωνα και με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης²⁸⁹). Ο μέσος όρος της ΑΠ 24 ωρου, της ΣΑΠ και ΔΑΠ ημέρας και νύχτας υπολογίστηκαν σε κάθε ασθενή. Προκειμένου να αξιολογηθεί η κirkάδια διακύμανση της ΑΠ στον πληθυσμό της μελέτης υπολογίσαμε δύο κατηγορίες ανάλογα με το ποσοστό νυχτερινής κατάδυσης της αρτηριακής πίεσης (dipping status). Ως dippers ορίστηκαν τα άτομα των οποίων η μέση αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της νύχτας παρουσιάζει πτώση μεγαλύτερη από 10% σε σχέση με την τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε νυχτερινή κατάδυση της πίεσης μικρότερη από 10% ορίστηκαν ως non dippers. Το ποσοστό νυκτερινής βύθισης της ΣΑΠ (%) υπολογίστηκε ως $100 \times (1 - \text{νυχτερινή ΣΑΠ} / \text{ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας})$. Η φυσιολογική νυχτερινή βύθιση της ΑΠ ορίζεται ως η πτώση της ΑΠ περισσότερο από 10%. Η μη-φυσιολογική νυχτερινή βύθιση της ΑΠ ορίζεται ως η πτώση της ΑΠ λιγότερο από 10%.

Η μέτρηση της περιπατητικής μεταβλητότητας ΑΠ ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την SD, CV και την ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ (TR). Η TR της ΑΠ ορίστηκε ως η πρώτη παράγωγος της τιμής της ΑΠ προς το χρόνο. Με δύο διαδοχικές μετρήσεις ΣΑΠ, S_i και S_{i+1} , στους δείκτες χρόνου t_i και t_{i+1} , αντίστοιχα, ο ρυθμός μεταβολής της ΑΠ ορίζεται ως ο λόγος: $r_i = (S_{i+1} - S_i) / (t_{i+1} - t_i)$ τη χρονική στιγμή $t_{ti} = (t_i + t_{i+1}) / 2$. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι το r_i αντιστοιχεί στο ρυθμό μεταβολής στο χρόνο $(t_{i+1} - t_i) / 2$, δηλαδή στο μέσο της χρονικής περιόδου που οριοθετείται από t_i και t_{i+1} . Αν έχουμε N μετρήσεις S_i για i σε $[0, N - 1]$ σε 24 ώρες ABPM, μπορούμε να αντλήσουμε μια μέτρηση που περιγράφει το μέγεθος της αλλαγής ΑΠ με τη μορφή της μέσης απόλυτης μεταβολής:

$$R = |\bar{r}| = \frac{\sum_{i=0}^{N-2} |r_i|}{N-1}$$

που ορίζουμε ως δείκτης TR^{290} .

Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη προτάθηκε να κοιμηθούν κατά τη διάρκεια της νύχτας και να διατηρήσουν τις συνήθειες δραστηριότητές τους κατά τη διάρκεια της ημέρας. Κανένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν ήταν κλινικής ή νοσηλευμένος κατά τη διάρκεια της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ.

6.5. Αξιολόγηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων

6.5.1. Καταγραφή δεδομένων

Η καταγραφή πραγματοποιήθηκε σε ήσυχο και ελεγχόμενης θερμοκρασίας περιβάλλον (θερμοκρασία δωματίου 20-24°C) και ζητήθηκε από τους ασθενείς να έχουν ουρήσει πριν την εξέταση. Αρχικά, τοποθετήθηκαν στους ασθενείς οι απαγωγές στο θώρακα για τη συνεχή καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και η κατάλληλου μεγέθους περιδαχτυλίδα για τη μη επεμβατική παρακολούθηση της ΑΠ (Finometer). Πρόκειται για μία πλήρως αυτοματοποιημένη συσκευή που επιτρέπει τη συνεχή και μη επεμβατική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης του δακτύλου (**Εικόνα 1**). Χρησιμοποιεί την τεχνική του αρτηριακού σφιγκτήρα του Penaz²⁹¹ και είναι πιστοποιημένη για χρήση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες σε σχέση με τις ενδοαρτηριακές μετρήσεις της ΑΠ²⁹²⁻³. Η περιδαχτυλίδα τοποθετήθηκε στο μεσαίο δάχτυλο των συμμετεχόντων και η άκρα χείρα που έφερε την περιδαχτυλίδα τοποθετήθηκε με τη σειρά της στο ύψος της καρδιάς. Μετά από μία περίοδο τουλάχιστον 15λεπτης ανάπαυσης των ασθενών, επίτευξης ικανοποιητικού σήματος της ΑΠ στην οθόνη και σταθεροποίησης της ΑΠ, πραγματοποιούνταν τρεις 5λεπτες διαδοχικές καταγραφές με ενδιάμεσα 10λεπτα διαλείμματα μεταξύ τους. Η συσκευή Finometer έχει ενσωματωμένο ένα σύστημα (Physio-cal), το οποίο αυτόματα διακόπτει την καταγραφή της ΑΠ για μικρό χρονικό διάστημα, έτσι ώστε να εμποδίσει την επαναπλήρωση των αρτηριών του δακτύλου και να διατηρήσει τη διατονωματική πίεση ίση με το μηδέν (συνήθως για 2 ως 3 παλμούς ανά 70 παλμούς). Το σύστημα αυτό ήταν απενεργοποιημένο κατά τη διάρκεια των

καταγραφών και ενεργοποιημένο κατά τη διάρκεια των 10λεπτων παύσεων που μεσολαβούν μεταξύ των περιόδων καταγραφής. Επίσης, κατά τη διάρκεια της καταγραφής ζητήθηκε από τους ασθενείς να διατηρήσουν έναν αναπνευστικό ρυθμό 15 αναπνοών ανά λεπτό, χωρίς, ωστόσο, αυτός να καταγράφεται επίσημα. Τα αναλογικά δεδομένα από το Finometer και την ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή μετατρέπονταν σε ψηφιακά σε μία συχνότητα 200 δειγμάτων το δευτερόλεπτο και καταχωρούνταν σε έναν ειδικό υπολογιστή για περαιτέρω ανάλυση και μη επεμβατική αξιολόγηση της καρδιακής ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων (Εικόνα 2). Η μεταβλητότητα του pulse interval υπολογίστηκε από τη σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) των ανά παλμό καταγραφών.

Εικόνα 1: Τοποθέτηση περιδαχτυλίδας της συσκευής

Finometer



Εικόνα 2: Συσκευή Finometer (αριστερά) και υπολογιστής που χρησιμοποιεί ειδικά διαμορφωμένο λογισμικό για την αξιολόγηση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων (δεξιά)

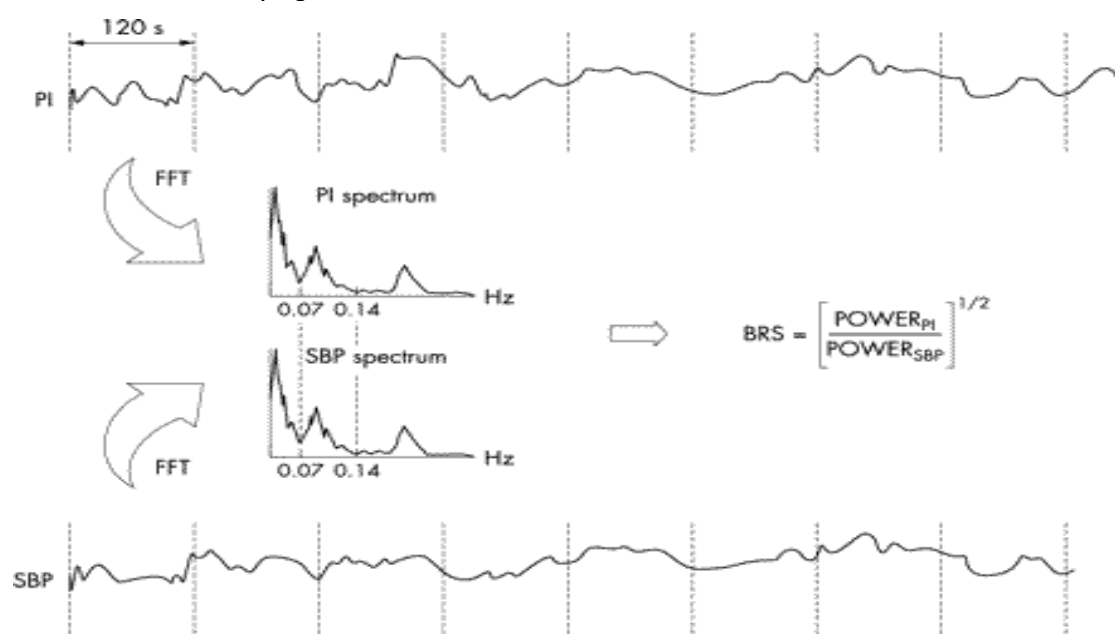


6.5.2 Ανάλυση δεδομένων

Ειδικά διαμορφωμένο λογισμικό από το τμήμα Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου του Λέστερ²⁹³, που αποτελεί ένα καθημερινό εργαλείο του τμήματος στο οποίο εκπονήθηκε αυτή η διδακτορική διατριβή, χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση των ανά παλμό καταγραφών ΑΠ και ΡΙ. Αυτή η ακολουθία καταγραφών ανήχθη σε τρίτου βαθμού πολώνυμο και πραγματοποιήθηκε εκ νέου δειγματοληψία ανά διάστημα 0,5 δευτερολέπτου. Για να παραχθούν σήματα σε ομοιόμορφο χρονικό άξονα, καταγραφές με ρυθμό εκτοπίας μεγαλύτερο του 2% απορρίφθηκαν. Αιχμές στην επαναδειγματοληψία των καταγραφών της ΣΑΠ και του ΡΙ αφαιρέθηκαν χειροκίνητα και ενοποιήθηκαν γραμμικώς. Τμήματα στην επαναδειγματοληψία των καταγραφών με περισσότερες από τέσσερις αιχμές αποκλείστηκαν από περαιτέρω ανάλυση για να

αποφευχθεί εγγενές συστηματικό σφάλμα. Οι αλληλουχίες ΣΑΠ και ΡΙ που προέκυψαν επεξεργάστηκαν περαιτέρω με δυναμική φασματική ανάλυση με μετατροπή fast Fourier χρησιμοποιώντας πολλαπλά τμήματα δεδομένων με 512 δείγματα το καθένα (μέθοδος Welch). Τα τμήματα δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν ελήφθησαν από τα πιο σταθερά τμήματα κάθε 5λεπτης καταγραφής. Τα δυναμικά φάσματα υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος των τριών καταγραφών για κάθε ασθενή και εξομαλύνθηκαν με χρήση τριγωνικού παραθύρου 13 σημείων. Αυτή η διαδικασία παρήγαγε εκτιμήσεις των δυναμικών φασμάτων των ΣΑΠ και ΡΙ, συνεκτική λειτουργία και απόκριση συχνότητας ανάμεσα στη ΣΑΠ και στο ΡΙ με 58 βαθμούς ελευθερίας. Η συνοχή ανάμεσα στην ΑΠ και στη μεταβλητότητα του ΡΙ αντικατοπτρίζει την ποσότητα της γραμμικής σύζευξης ανάμεσα στα δύο φάσματα και συνεπώς, είναι συγκρίσιμη με το συντελεστή συσχέτισης στην ανάλυση παλινδρόμησης. Μία τιμή συνοχής μεγαλύτερη από 0,40 θεωρείται στατιστικώς σημαντική²⁹⁴. Η δυναμική φασματική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για να υπολογιστεί η καρδιακή ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων ως δείκτη alpha-index χρησιμοποιώντας σταθερή μεθοδολογία (Εικόνα 1.3).

Εικόνα 3: Ποσοτικός προσδιορισμός της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων με το δείκτη alpha-index.



6.6 Υπερηχογράφημα καρδιάς

Η ηχοκαρδιογραφική εξέταση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας χρησιμοποιώντας μηχάνημα υπερήχου τύπου VIVID E9 (General Electric Συσκευή Medical Systems, Horten, Norway)²⁹⁵. Κανένας ασθενής δεν προσήλθε με σημαντική παραμόρφωση της καρδιακής του γεωμετρίας. Ετσι, ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ΔΜΑΚ υπολογίστηκε βάσει του τύπου του Devereux, σύμφωνα με το πρωτόκολλο Penn²⁹⁶. Οι ηχοκαρδιογραφιστές κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν γνώριζαν τα αποτελέσματα των 24ωρων καταγραφών. Ο ΔΜΑΚ προκύπτει από τη διαίρεση του ΔΜΑΚ με την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς. Η διάμετρος αριστερού κόλπου μετρήθηκε σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες²⁹⁷⁻⁸.

6.7 Αγγειολογικές εξετάσεις

Η λειτουργικότητα και οι μηχανικές ιδιότητες των αγγείων εκτιμήθηκαν μέσω μη – επεμβατικών τεχνικών . Αναλυτικότερα:

6.7.1 Μέτρηση ταχύτητας του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας - μηριαίας αρτηρίας (Pulse Wave Velocity Femoral, PWVf)

Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος μέσα στο αρτηριακό δίκτυο σχετίζεται άμεσα με τη σκληρία του δικτύου αυτού και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο πιο σκληρές είναι οι αρτηρίες που διασχίζει²⁹⁹. Μια απλή, μη επεμβατική και κυρίως αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της σκληρίας των μεγάλων αρτηριών είναι η μέτρηση του καρωτιδο-μηριαίου PWV με τη βοήθεια της συσκευής Complior SP , Artech Medical, Pantin, France (**Εικόνα 4**). Δύο αισθητήρες από πιεζοηλεκτρικό υλικό τοποθετούνται στην καρωτίδα και στη μηριαία αρτηρία. Με αυτή τη διάταξη λαμβάνονται καταγραφές σφυγμικών κυμάτων ταυτόχρονα από δύο θέσεις του αρτηριακού δικτύου για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Η τιμή του PWV υπολογίζεται ως το κλάσμα της απόστασης που έχει διανυθεί (απόσταση μεταξύ των

δύο καταγραφικών σημείων μετρημένη από τον χειριστή) προς το χρόνο που απαιτείται για να διανύσει το σφυγμικό κύμα την εν λόγω απόσταση.

Εικόνα 4: Συσκευή Complior SP για μέτρηση ταχύτητας του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας - μηριαίας αρτηρίας (PWVf).



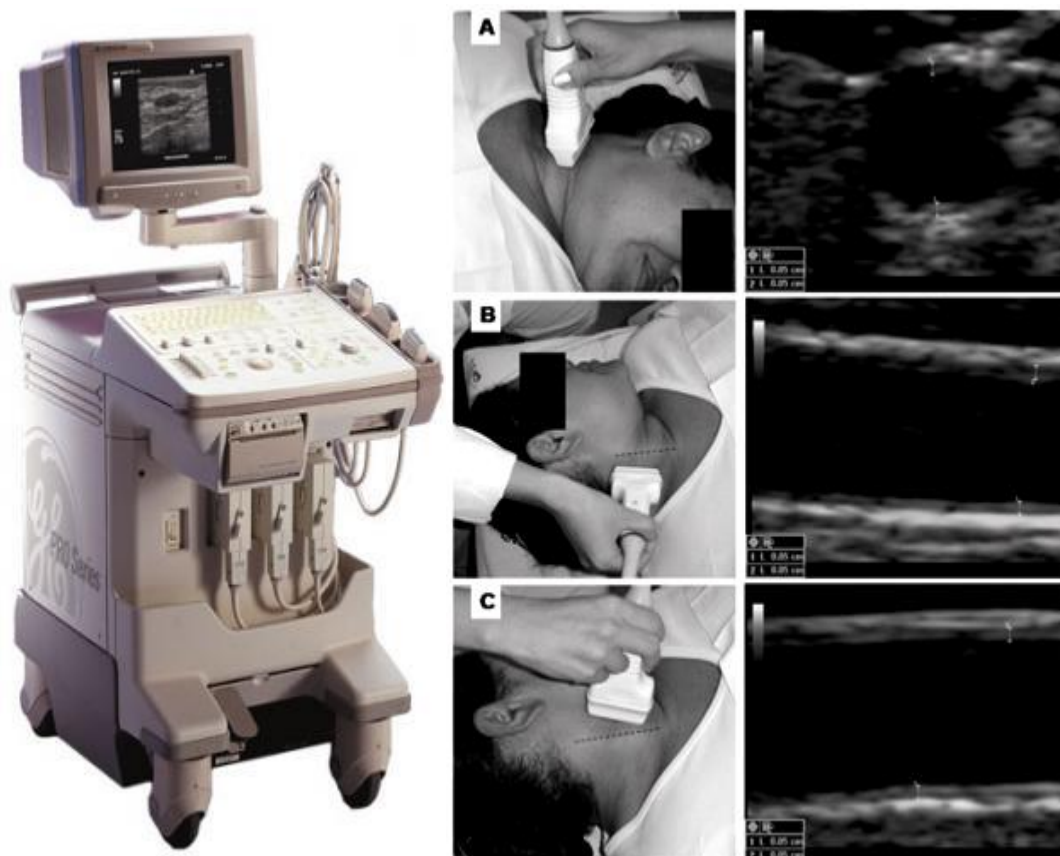
Τα κύματα των κεντρικών πιέσεων λήφθηκαν με τη χρήση μεταφερόμενων λειτουργιών και βαθμονόμησης από περιφερικές αρτηριακές πιέσεις (SphygmoCor System, AtCor Medical Pty Ltd). Τα βαθμονομημένα αορτικά κύματα πίεσης αναλύθηκαν περαιτέρω και υπολογίστηκαν οι παρακάτω παράμετροι: Οι κεντρικές ΣΑΠ και ΔΑΠ ($\kappa=5\%$ για 2 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις τόσο για τη ΣΑΠ όσο και για τη ΔΑΠ) και Ο δείκτης ενίσχυσης (Augmentation Index, Aix, $\kappa=9\%$ για 2 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις), ο οποίος ορίστηκε ως η ενίσχυση της αορτικής ΣΑΠ από την επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων, που εκφράζεται ως ποσοστό της αορτικής πίεσης παλμού. Η περιφερική ΑΠ καταγράφηκε σε κάθε άτομο εις διπλούν

(με μεσοδιάστημα μεταξύ των μετρήσεων 1 λεπτού) με τη χρήση του αυτόματου, ηλεκτρονικού σφυγμομανόμετρου OMRON 705IT (OMRON, UK), μετά από 5λεπτη ανάπαυση και ο μέσος όρος των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων.

6.7.2 Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (Intima-Media Thickness, IMT) των καρωτίδων αρτηριών

Οι μετρήσεις λαμβάνονται με μη επεμβατική μέθοδο με τη χρήση B-mode υπερηχογραφίας (14 MHz multi-frequency linear array probe, Vivid 7 Pro, General Electric) (**Εικόνα 5**). Το IMT μετράται ως η μέγιστη απόσταση από το εγγύς όριο του έσω χιτώνα έως και το άπω όριο του μέσου χιτώνα στο άπω τοίχωμα του υπό εξέταση αρτηριακού τμήματος και αντανακλά την δομική κατάσταση του αρτηριακού τοιχώματος. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν και στις δύο πλευρές 3 τμημάτων του αρτηριακού δικτύου: α) κοινή καρωτίδα β) καρωτιδικός βολβός και γ) έσω καρωτίδα αρτηρία όπως έχει περιγραφεί αναλυτικά στη διεθνή βιβλιογραφία και αποθηκεύθηκαν ψηφιακά για περαιτέρω επεξεργασία³⁰⁰. Ο μέσος όρος των μέγιστων τιμών από τις 6 καρωτιδικές μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ως μέσο καρωτιδικό πάχος έσω-μέσου χιτώνα στην στατιστική ανάλυση. Όλες οι λήψεις και οι αναλύσεις διεκπεραιώθηκαν από έναν μοναδικό χειριστή που αγνοούσε το καρδιαγγειακό προφίλ των εξεταζόμενων. Ο συντελεστής μεταβλητότητας για το μέσο καρωτιδικό πάχος ήταν 10.6%. Ως αθηρωματικές πλάκες ορίζονται τοπικές προβολές του αρτηριακού τοιχώματος στον αγγειακό αυλό πάχους μεγαλύτερου του 1.5 mm ή αυξημένου πάχους κατά 50% σε σχέση με το γειτνιάζον IMT³⁰¹.

Εικόνα 5: B-mode υπερηχογραφία για τη μέτρηση του πάχους του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Vivid 7 Pro, General Electric).



6.7.3 Μέτρηση του σφυγμο-βραχιόνιου δείκτη (ABI)

Άπαντες οι ασθενείς μετρήθηκαν σε ύπτια θέση μετά από τουλάχιστον πεντάλεπτη ανάπαυση. Η συστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκε, στα δύο άνω άκρα, στη κνημιαία και στη ραχιαία του ποδός αρτηρία. Με μια Doppler υπερηχογραφική μέτρηση υπολογίστηκε η ροή του αίματος στις αρτηρίες. Διαιρώντας της υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση σε κάθε σφυρό με την υψηλότερη αρτηριακή πίεση της βραχιόνιου αρτηρίας υπολογίστηκε το ABI ηρεμίας για κάθε πόδι³²⁰. Ο μέσος όρος

και των δύο κάτω άκρων υπολογίστηκε στη μελέτη. Η χαμηλότερη ABI μέτρηση σε κάθε πόδι χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση των δεδομένων³²¹. Η συσχέτιση μεταξύ του ABI και του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν είναι γραμμική^{322,323}. Οι παθολογικές τιμές για το ABI είναι <0.9 .

7. Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκτιμώνται ως οι μέσοι όροι των τιμών της ΑΠ $\pm$ τη σταθερά απόκλιση (SDs). Η συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων ΑΠ και των βλαβών σε όργανα στόχους εκτιμήθηκε με Pearson's correlation coefficient ανάλυση. Για να εκτιμηθεί ποίοι παράμετροι ΑΠ παρουσίαζαν ανεξάρτητη συσχέτιση με τις βλάβες σε όργανα στόχους πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, το σπίτι και στο 24ωρο επιλέχθηκαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Οι βλάβες σε όργανα στόχους αποτελούσαν την εξαρτημένη μεταβλητή. Οι τιμές των βλαβών σε όργανα στόχους καταχωρήθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές στο μοντέλο. Στην αρχική μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης, χρησιμοποιήθηκε το όριο $p < 0.1$ για τον προσδιορισμό και την συμπερίληψη στο τελικό μοντέλο των υποψήφιων μεταβλητών (για την αποφυγή σφάλματος τύπου II λόγω ενδεχόμενης χαμηλής στατιστικής ισχύος). Πολυπαραγοντικές γραμμικές αναλύσεις παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την αντίστροφη διαδικασία και η στατιστική σημαντικότητα επετεύχθη με μία two tailed τιμή $p < 0,05$.

Για να επιβεβαιωθεί η δύναμη των πολυπαραγοντικών μοντέλων παλινδρόμησης, όλες οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν χρησιμοποιώντας μια forward selection διαδικασία. Οι συσχετίσεις του παραμέτρων ΑΠ και των βλαβών σε όργανα στόχους υπολογίστηκαν μέσω των συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης με διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Όλες οι συμμεταβλητές του τελικού μοντέλου εξετάστηκαν για τυχόν αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Το στατιστικό πακέτο για τις ανθρωπιστικές και

κοινωνικές επιστήμες (SPSS Inc, έκδοση 25.0 για Windows) χρησιμοποιήθηκε για τις στατιστικές αναλύσεις.

8. Αποτελέσματα

8.1. Δημογραφικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου, τιμές παραμέτρων ΑΠ και βλαβών σε όργανα στόχους

Οι ασθενείς με ΧΝΝ που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν 137. Δημογραφικά στοιχεία, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και ο μέσος όρος των τιμών ΑΠ ιατρού, του σπιτιού και της 24ωρης καταγραφής ΑΠ παρουσιάζονται στους Πίνακες 6-8. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 70 έτη και το 75% ήταν άνδρες. Άνω του 50% των ασθενών είχαν σακχαρώδη διαβήτη και υπερλιπιδαιμία. Το 3% του πληθυσμού της μελέτης δεν λάμβανε καμία αντιυπερτασική θεραπεία, το 16% λάμβανε θεραπεία με ένα αντιυπερτασικό φάρμακο, το 36% με δύο αντιυπερτασικά, το 36% με τριπλό συνδυασμό και το 9% με τέσσερα αντιυπερτασικά φάρμακα. Όσον αφορά στα αντιυπερτασικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν, το 54% του πληθυσμού της μελέτης υποβλήθηκε σε θεραπεία με αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή αναστολέα υποδοχέα αγγειοτενσίνης (ΑΤΙΙ), 63% με β-αποκλειστές, 56% με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, 47% με διουρητικά και 14% με α-αποκλειστές. Η μέση συστολική και διαστολική ΑΠ ιατρού και η καρδιακή συχνότητα ιατρού ήταν 142.3mmHg, 76.1mmHg, 71.0b/min, αντίστοιχα. Το μέσο a-index της ευαισθησίας των τασεουποδοχέων ήταν 1.7. Οι τιμές των βλαβών οργάνων στόχων παρουσιάζονται στον πίνακα 9.

Πίνακας 6: Δημογραφικά χαρακτηριστικά, παράγοντες κινδύνου, τιμές ΑΠ ιατρείου και ευαισθησίας τασεοϋποδοχέων

Δημογραφικά και παράγοντες κινδύνου	
Φύλο (άνδρες)	74.5%
Ηλικία	69.6(7.8)
Δείκτης μάζας σώματος	28.8(4.9)
Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη	53.3%
Ιστορικό υπερλιπιδαιμίας	71.5%
Κάπνισμα	30.7%
Κρεατινίνη	2.0(0.6)
Ουρία	85.5(42.2)
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης GFR	36.6(11.6)
Λευκωμα ούρων	1471.3(2023.3)
Λήψη αντιϋπερτασικών φαρμάκων	97.1%
Φαρμακευτική αγωγή	
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	19.0%
Ανταγωνιστές αγγιοτενσίνης II	35.0%
Ανταγωνιστές ασβεστίου	55.5%
β-αναστολείς	62.8%
Διουρητικά	47.4%
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης	4.4%
α-αναστολείς	13.9%
ΑΠ ιατρείου	
Συστολική ΑΠ ιατρείου	142.3(23.9)
Διαστολική ΑΠ ιατρείου	76.1(12.3)

Συχνότητα ιατρείου	71.0(12.7)
--------------------	------------

Τασεοϋποδοχείς

α -index	1.7(1.3)
-----------------	----------

ΑΠ: αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 7: Παράμετροι 24ωρης καταγραφής ΑΠ

Μεταβλητές

24ωρη συστολική ΑΠ	130.4(14.3)
24ωρη συστολική ΑΠ sd	13.7(3.7)
24ωρη συστολική ΑΠ cv	10.5(2.9)
24ωρη συστολική ΑΠ tr	0.6 (0.1)
24ωρη διαστολική ΑΠ	70.6(9.5)
24ωρη διαστολική ΑΠ sd	9.8(2.8)
24ωρη διαστολική ΑΠ cv	14.0(3.9)
24ωρη διαστολική ΑΠ tr	0.4(0.1)
24ωρη καρδιακή συχνότητα	68.6(9.8)
24ωρη ημερήσια συστολική ΑΠ	133.3(15.4)
24ωρη ημερήσια συστολική ΑΠ sd	12.6(4)
24ωρη ημερήσια συστολική ΑΠ cv	9.5(3.1)
24ωρη ημερήσια συστολική ΑΠ tr	0.6 (0.2)
24ωρη ημερήσια διαστολική ΑΠ	73.5(9.8)
24ωρη ημερήσια διαστολική ΑΠ sd	8.8(2.7)
24ωρη ημερήσια διαστολική ΑΠ cv	12.0(3.7)
24ωρη ημερήσια διαστολική ΑΠ tr	0.44(0.1)

24ωρη ημερήσια καρδιακή συχνότητα	71.7(11.0)
24ωρη νυκτερινή συστολική ΑΠ	125.0(19.0)
24ωρη νυκτερινή συστολική ΑΠ sd	9.97(3.3)
24ωρη νυκτερινή συστολική ΑΠ cv	8.0(2.6)
24ωρη νυκτερινή συστολική ΑΠ tr	0.5(0.2)
24ωρη νυκτερινή διαστολική ΑΠ	66.3(12.4)
24ωρη νυκτερινή διαστολική ΑΠ sd	7.5(3.0)
24ωρη νυκτερινή διαστολική ΑΠ cv	11.5 (4.3)
24ωρη νυκτερινή διαστολική ΑΠ tr	0.4(0.2)
24ωρη νυκτερινή καρδιακή συχνότητα	64.4(11.3)
Ποσοστό 24ωρης νυκτερινής βύθισης της συστολικής ΑΠ	6.0(12.9)
Non-dippers	67.2

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, sd: σταθερά απόκλιση, cv: συντελεστής διακύμανσης, tr: ταχύτητα μεταβολής αρτηριακής πίεσης, Non-dippers: Τα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε νυκτερινή κατάδυση της πίεσης μικρότερη από 10%

Πίνακας 8: Μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι

Μεταβλητές

Συστολική ΑΠ	136.9(16.0)
Συστολική ΑΠ sd	10.2(3.5)
Συστολική ΑΠ cv	7.5(2.8)
Διαστολική ΑΠ	74.0(8.8)
Διαστολική ΑΠ sd	6.0(2.7)
Διαστολική ΑΠ cv	8.3(3.8)
Καρδιακή Συχνότητα	69.7(9.1)

Καρδιακή Συχνότητα sd	5.7(3.1)
Πρωινή συστολική ΑΠ	136.7(16.9)
Πρωινή συστολική ΑΠ sd	9.1(3.6)
Πρωινή συστολική ΑΠ cv	6.7(2.8)
Πρωινή Διαστολική ΑΠ	74.3(9.6)
Πρωινή Διαστολική sd	5.4(2.5)
Πρωινή Διαστολική cv	6.7(2.8)
Πρωινή Καρδιακή Συχνότητα	68.8(9.8)
Πρωινή Καρδιακή Συχνότητα sd	4.9(3.7)
Απογευματινή συστολική ΑΠ	137.1(16.2)
Απογευματινή συστολική ΑΠ sd	9.4(3.8)
Απογευματινή συστολική ΑΠ cv	6.9(3.0)
Απογευματινή διαστολική ΑΠ	73.6(8.5)
Απογευματινή διαστολική ΑΠ sd	5.8(3.3)
Απογευματινή διαστολική ΑΠ cv	7.8(4.4)
Απογευματινή Καρδιακή Συχνότητα	70.6(9.1)
Συστολική πρωινή μείον απογευματινή ΑΠ	-0.4 (8.9)
Διαστολική πρωινή μείον απογευματινή ΑΠ	0.7 (4.7)

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, sd: σταθερά απόκλιση, cv: συντελεστής διακύμανσης.

Πίνακας 9: Βλάβες οργάνων στόχων

Μεταβλητές

Διάμετρος αριστερού κόλπου	43.3 (7.5)
Μάζα αριστεράς κοιλίας	274.1 (96.1)

Δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας	141 (46.5)
Πάχος έσω μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδος	1.0 (0.2)
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος	13.2 (3.3)
Δείκτης επαύξησης	28.3 (7.3)

8.2 Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας:

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων ΑΠ και του δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας (ΔΜΑΚ) (Πίνακες 10-12). Η από ημέρα σε ημέρα μέτρηση της συστολικής sd της μέτρησης σπίτι βάση πρωτοκόλλου (ΜΣΒΠ) είναι ο μοναδικός δείκτης μεταβλητότητας που συσχετίστηκε σημαντικά με τον ΔΜΑΚ ($r = .80$, $p = .044$). Μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας της 24ωρης καταγραφής, η 24ωρη ($r = .341$, $p < .001$) και η tr ημέρας της μεταβλητότητας της ΣΑΠ ($r = .331$, $p = .001$) συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΑΚ. Όσον αφορά στις μέσες τιμές ΑΠ, μόνο η ΣΑΠ ιατρείου ($r = .230$, $p = .010$), η ΣΑΠ μετρημένη στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου ($r = .238$, $p = .007$), και η ΣΑΠ της 24ωρης καταγραφής ($r = .301$, $p = .001$) ήταν στατιστικώς σημαντικά συσχετιζόμενες με τον ΔΜΑΚ.

Προσδιορίστηκαν οι παράγοντες που συνδέονται με τον ΔΜΑΚ μέσω των μοντέλων μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο αρχικό μονοπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Οι τιμές ΣΑΠ ιατρείου, η 24ωρη ΣΑΠ, η tr της 24ωρης ΣΑΠ, η από ημέρα sd της ΣΑΠ στο σπίτι, το eGFR και το φύλο του ασθενούς συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Η ΣΑΠ μετρημένη στο σπίτι συνδέθηκε επίσης σημαντικά με το ΔΜΑΚ, ωστόσο, δεν συμπεριλήφθηκε στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης για λόγους συγγραμμικότητας. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του ΔΜΑΚ με τη tr της ΣΑΠ του 24ωρου

(B= 9.204, 95% CI: 1.735–16,672 · p= 0.016). Μία αύξηση της τάξης 0,1-mmHg / min στον ρυθμό ανόδου της μεταβλητότητας της ΣΑΠ της 24ωρης καταγραφής συσχετίστηκε με αύξηση 9,204 g / m² στο ΔΜΑΚ. Η αναφερθείσα αύξηση ήταν ανεξάρτητη από την ΑΠ και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 10: Συσχέτιση παραμέτρων ΑΠ ιατρείου και ευαισθησίας τασεοϋποδοχέων με βλάβες σε όργανα στόχους

<u>Μεταβλητές</u>	<u>LA</u>	<u>LVMI</u>	<u>MCCA</u>	<u>PWV</u>	<u>AI</u>	<u>ABI</u>
	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)
SBP ιατρείου	.059	.230	.150	.032	-.016	-.111
	.526	.010	.130	.754	.879	.280
DBP ιατρείου	-.061	.050	-.004	-.127	-.120	.146
	.511	.580	.965	.219	.241	.154
HR ιατρείου	-.023	-.038	-.084	.033	.037	-.032
	.803	.672	.399	.751	.722	.759
α-index	.001	-.107	.072	-.001	.084	.002
	.988	.237	.474	.989	.420	.982

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση
HR: καρδιακή συχνότητα, LA: διάμετρος αριστερού κόλπου, LVMI: δείκτης μάζας

αριστεράς κοιλίας, MCCA: πάχος έσω μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας αρτηρίας, PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος, AI: δείκτης επαύξεσης, ABI: σφυρο-βραγχιόνιος δείκτης.

Πίνακας 11: Συσχέτιση παραμέτρων 24ωρης καταγραφής ΑΠ με βλάβες σε όργανα στόχους

<u>24ωρη καταγραφή</u>	LA	LVMl	MCCA	PWV	AI	ABI
	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)
24ωρη SBP	.013	.301	.271	.348	.060	-.172
	.888	.001	.006	.001	.558	.094
24ωρη SBP sd	-.032	.041	.023	.046	.160	-.009
	.728	.648	.817	.654	.117	.934
24ωρη SBP cv	-.044	-.078	-.094	-.081	.144	.064
	.633	.384	.344	.432	.158	.535
24ωρη SBP tr	-.064	.341	.085	.129	.049	-.161
	.492	.000	.393	.212	.631	.117
24ωρη DBP	.015	.129	.210	-.010	-.122	.024
	.872	.151	.033	.920	.232	.815
24ωρη DBP sd	-.163	-.138	-.133	.046	.174	.068
	.078	.123	.181	.654	.088	.513
24ωρη DBP cv	-.182	-.208	-.238	.033	.206	.075
	.049	.019	.015	.752	.043	.467
24ωρη DBP tr	-.099	.065	-.134	.153	.001	-.005
	.287	.472	.177	.138	.995	.959

24ωρη HR	-.005	-.016	-.026	-.013	-.024	-.041
	.954	.862	.791	.898	.813	.692
Ημερήσια SBP	.060	.258	.213	.267	.080	-.077
	.520	.003	.030	.009	.435	.459
Ημερήσια SBP sd	-.129	.108	.112	.055	.124	-.154
	.164	.228	.260	.596	.227	.134
Ημερήσια SBP cv	-.166	.015	.055	-.027	.091	-.125
	.073	.865	.582	.791	.376	.226
Ημερήσια SBP tr	-.079	.331	.081	-.087	.003	-.149
	.396	.000	.418	.398	.980	.148
Ημερήσια DBP	.035	.117	.169	-.103	-.094	.092
	.704	.192	.088	.316	.362	.373
Ημερήσια DBP sd	-.268	-.145	-.104	.113	.100	.004
	.003	.105	.297	.271	.331	.971
Ημερήσια DBP cv	-.306	-.195	-.159	.143	.102	-.033
	.001	.029	.108	.164	.320	.750
Ημερήσια DBP tr	-.209	.029	-.052	-.007	-.015	-.040
	.023	.743	.603	.946	.885	.702
Ημερήσια HR	-.038	-.011	-.040	-.105	-.015	-.022
	.684	.902	.692	.307	.886	.833
Νυκτερινή SBP	-.044	.162	.074	.245	.061	-.054
	.636	.071	.458	.016	.552	.598
Νυκτερινή SBP sd	-.091	.004	.095	.220	.124	-.021

	.327	.967	.341	.031	.226	.841
Νυκτερινή SBP cv	-.083	-.082	.044	.124	.127	.019
	.375	.364	.663	.232	.218	.852
Νυκτερινή SBP tr	-.046	.166	.081	.193	.103	-.069
	.622	.063	.416	.059	.316	.504
Νυκτερινή DBP	.000	.069	.056	.090	-.070	.075
	.997	.441	.571	.383	.494	.466
Νυκτερινή DBP sd	.046	.000	-.119	.161	.036	-.015
	.620	.997	.230	.117	.723	.884
Νυκτερινή DBP cv	.051	-.045	-.158	.114	.062	-.042
	.583	.620	.113	.271	.548	.687
Νυκτερινή DBP tr	.039	.035	-.159	.204	.048	.068
	.674	.694	.108	.046	.638	.510
Νυκτερινή HR	.009	-.051	-.096	.100	.027	.050
	.921	.574	.334	.334	.790	.632
Ποσοστό νυκτερινής	.126	.044	-0.10	.067	.086	.009
βύθισης της SBP	.345	.623	.924	.515	.385	.934

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, sd: σταθερά απόκλισης, cv: συντελεστής διακύμανσης, tr: ρυθμός μεταβολής αρτηριακής πίεσης, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, HR: καρδιακή συχνότητα, LA: διάμετρος αριστερού κόλπου, LVMI: δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας, MCCA: πάχος έσω μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας αρτηρίας, PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος, AI: δείκτης επαύξησης, ABI: σφυρο-βραγχιόνιος δείκτης.

Πίνακας 12: Συσχέτιση παραμέτρων μέτρησης ΑΠ στο σπίτι με βλάβες σε όργανα στόχους

<u>Μέτρηση ΑΠ στο σπίτι</u>	LA	LVMI	MCCA	PWV	AI	ABI
	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)	(r,p)
HBPM – SBP	-.001	.238	.331	.267	.099	-.245
	.988	.007	.001	.009	.334	.016
HBPM – SBP sd	-.063	.180	.132	.031	.211	-.229
	.495	.044	.184	.764	.038	.021
HBPM – SBP cv	-.048	.111	.031	-.037	.191	-.164
	.604	.218	.758	.721	.061	.110
HBPM –DBP	-.045	.001	.331	-.061	-.051	.021
	.631	.994	.001	.552	.623	.841
HBPM –DBP sd	.045	.013	.071	.036	.138	-.075
	.629	.885	.474	.727	.179	.466
HBPM –DBP cv	.067	.016	-.016	.041	.145	-.088
	.470	.855	.871	.695	.157	.395
HBPM- HR	.001	.021	.105	.065	.011	-.127
	.995	.817	.291	.528	.918	.219
HBPM – Πρωινή SBP	-.049	.208	.304	.240	.059	-.205
	.599	.020	.002	.018	.567	.046
HBPM – Πρωινή SBP sd	-.060	.177	.128	.107	.131	-.256
	.516	.048	.199	.300	.201	.012
HBPM – Πρωινή SBP cv	-.034	.114	.059	.049	.126	-.219

	.714	.202	.557	.637	.217	.032
HBPM – Πρωινή DBP	-.092	-.021	.311	-.052	-.060	.034
	.320	.817	.001	.618	.557	.745
HBPM – Πρωινή DBP sd	.075	.099	.128	.062	.054	-.075
	.422	.268	.198	.548	.597	.467
HBPM – Πρωινή DBP cv	.107	.099	.023	.071	.072	-.086
	.248	.270	.816	.494	.484	.405
HBPM – Πρωινή HR	.013	.032	.095	.099	.013	-.159
	.887	.727	.338	.337	.903	.122
HBPM–Απογευματινή SBP	.048	.254	.339	.278	.133	-.271
	.602	.004	.000	.006	.195	.008
HBPM –ΑπογευματινήSBP sd	-.050	.125	.059	.066	.266	-.105
	.593	.164	.554	.525	.008	.309
HBPM – Απογευματινή SBP cv	-.051	.066	-.031	-.001	.242	-.033
	.581	.461	.758	.996	.017	.749
HBPM – Απογευματινή DBP	.014	.025	.333	-.066	-.037	.006
	.881	.783	.001	.523	.720	.956
HBPM – Απογευματινή DBP sd	.033	-.044	.014	.065	.121	-.079
	.724	.626	.890	.530	.236	.446
HBPM – Απογευματινή DBP cv	.036	-.047	-.043	.070	.127	-.088
	.703	.602	.664	.495	.214	.397
HBPM – Απογευματινή HR	-.014	.007	.109	.026	.006	-.085
	.884	.935	.273	.804	.951	.410

Πρωινή μείον απογευματινή SBP	-.183	-0.68	-.090	-.067	-.155	.134
	.048	.451	.364	.515	.131	.193
Πρωινή μείον απογευματινή DBP	-.209	-.088	.031	.016	-.058	.064
	.023	.326	.758	.876	.572	.537

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, sd: σταθερά απόκλισης, cv: συντελεστής διακύμανσης, tr: ρυθμός μεταβολής αρτηριακής πίεσης, HBPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, HR: καρδιακή συχνότητα, LA: διάμετρος αριστερού κόλπου, LVMI: δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας, MCCA: πάχος έσω μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας αρτηρίας, PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος, AI: δείκτης επαύξησης, ABI: σφυρο-βραγχιόνιος δείκτης.

Πίνακας 13 : Παράγοντες που σχετίζονται με την μάζα αριστεράς κοιλίας στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης

Παράγοντας	Μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	P	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	P
Ηλικία ^a	-3.686(-14.221 - 6.848)	0.490		
Φύλο(Άνδρες)	11.174 (-7.837 - 30.184)	0.247	12.118(-6.747 -30.983)	0.206
Ιστορικό ΣΔ	-0.766(-17.282 - 15.750)	0.927		
Ιστορικό υπερλιπιδαιμίας	0.904 (-17.318 - 19.126)	0.922		
Κάπνισμα	0.375(-17.562 - 18.132)	0.967		

eGFR	-0.650(-1.389 - 0.089)	0.084	-0.320(-1.051 - 0.412)	0.389
Αντιϋπερτασική θεραπεία	8.988 (-37.940 -55.915)	0.705		
Θεραπεία με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου	7.339 (-9.107 - 23.785)	0.379		
SBP ιατρείου ^β	4.397 (1.093 - 7.701)	0.010	1.076 (-2.502 - 4.653)	0.553
DBP ιατρείου ^β	1.872 (-4.811 - 8.555)	0.580		
ABPM -24ωρη SBP ^β	9.566 (4.179 -14.954)	0.001	5.704 (-0.338 -11.746)	0.064
ABPM -24ωρη DBP ^β	6.230 (-2.302 - 14.762)	0.151		
ABPM -24ωρη SBP tr ^γ	14.072 (7.180-20.963)	<0.001	9.204 (1.735-16.672)	0.016
Η απο ημέρα σε ημέρα συστολική SD	2.354 (0.061 - -4.647)	0.044	1.568 (-0.757 - 3.894)	0.184
Non-dippers	3.103 (-14.695 - 20.902)	0.731		

ΣΔ= σακχαρώδης διαβήτης, SBP= συστολική αρτηριακή πίεση, DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση, SD= σταθερά απόκλισης, tr= ρυθμός μεταβολής της ΑΠ σε σχέση με τον χρόνο, eGFR= ρυθμός σπειραματικής διήθησης, Non-dippers= Τα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε νυχτερινή κατάδυση της πίεσης μικρότερη από 10% ^α= Ανα 10 ετή αύξηση ^β= Ανά αύξηση 10 mmHg ^γ= Ανά 0.1 mmHg /λεπτό αύξηση

8.3 Διάμετρος Αριστερού κόλπου:

Ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson μελετά τη συσχέτιση των παραμέτρων ΑΠ και της διαμέτρου του αριστερού κόλπου (LA) (Πίνακες 10-12). Μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής, η cv της διαστολικής ΑΠ 24ωρου ($r = -.182$, $p = .049$), η sd της ημερήσιας διαστολικής ΑΠ ($r = -.286$, $p = .003$), η cv της ημερήσιας διαστολικής ΑΠ ($r = -.306$, $p = .001$), η tr της ημερήσιας διαστολικής ΑΠ

($r = -.209$, $p = .023$) συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάμετρο του LA. Η πρωϊνή μείον απογευματινή SBP ($r = -.183$, $p = .048$) και η πρωϊνή μείον απογευματινή DBP ($r = -.209$, $p = .023$) είναι οι μοναδικοί παράμετροι ΑΠ που συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διάμετρο του LA.

Επίσης, προσδιορίστηκαν οι παράγοντες που συνδέονται με το LA μέσω των μοντέλων μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο αρχικό μονοπαραγοντικό αναδρομικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. Ο δείκτης μάζας σώματος, η πρωϊνή μείον απογευματινή SBP, η πρωϊνή μείον απογευματινή DBP, το sd της DBP της 24 ωρης καταγραφής, το cv της DBP της 24 ωρης καταγραφής συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση του LA με τον δείκτη μάζας σώματος ($B = .276$, 95% CI: .004–.548 · $p = .047$) και την την πρωϊνή μείον απογευματινή DBP ($B = -.326$, 95% CI: -.610 –.041 · $p = .025$). Η αναφερθείσα αύξηση ήταν ανεξάρτητη από την ΑΠ και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 14: Παράγοντες που σχετίζονται με τη διάμετρο αριστερού κόλπου στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης

Παράγοντας	Μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	P	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	p
Φύλο(Άνδρες)	1.013 (-2.208 – 4.235)	.535		
Ηλικία	.051 (-.129 - .232)	.575		
Δείκτης μάζας σώματος	.235 (-.039 - .510)	.092	.276 (.004 - .548)	.047
Ιστορικό ΣΔ	.178 (-2.593 – 2.949)	.899		
Ιστορικό	.592 (- 2.494 – 3.678)	.705		

υπερλιπιδαιμίας

Κάπνισμα	-.916 (- 3.917 – 2.085)	.547		
eGFR	-.056 (-.175 - .063)	.350		
Αντιυπερτασική θεραπεία	1.379 (-7.338 – 10.097)	.755		
SBP ιατρείου	.018 (-.038 - .074)	.526		
DBP ιατρείου	-.042 (-.167 - .084)	.511		
BRS	.008 (-1.023 – 1.039)	.988		
HBPM – SBP	-.001 (-.086 - .085)	.988		
HBPM – SBP sd	-.132 (-.513 - .249)	.495		
HBPM – SBP cv	-.127 (-.609 - .356)	.604		
HBPM –DBP	-.039 (- .201 - .122)	.631		
HBPM –DBP sd	.124 (-.383 - .631)	.629		
HBPM -DBP cv	.133 (-.230 - . 497)	.470		
Πρωινή μείον απογευματινή SBP	-.154 (-.307 - - .002)	.048	.018 (-.783 - .081)	.876
Πρωινή μείον απογευματινή DBP	-.331 (-.615 - -.046)	.023	-.326 (-.610 - -.041)	.025
ABPM -24ωρη SBP	.007 (- .089 - .103)	.888		
ABPM -24ωρη SBP sd	-.063 (-4.23 - .297)	.728		
ABPM -24ωρη SBP cv	-.112 (-.574 - .351)	.633		
ABPM -24ωρη SBP tr	-4.189 (-16.212 – 7.834)	.492		
ABPM-24ωρη DBP	.013 (-.144 - .169)	.872		
ABPM -24ωρη	-.420 (-.888 - .047)	.078	.235 (-.718 – 1.188)	.626

DBP sd				
ABPM -24ωρη	-.344 (-.686 - -.002)	.049	.351 (- 1.158 - .232)	.190
DBP cv				
ABPM -24ωρη	-8.350 (-23.800 -	.287		
DBP tr	7.101)			
Ποσοστό νυκτερινής βύθισης της SBP	.057 (-.043 – 158)	.263		
Non-dippers	2.101 (-14.995 - 18.994)	0.632		

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, e-GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθηση, sd: σταθερά απόκλισης, cv: συντελεστής διακύμανσης, tr: ρυθμός μεταβολής αρτηριακής πίεσης, BRS: ευαισθησία τασεουποδοχέων, ABPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης 24ωρου, HBPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, Non-dippers: Τα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε νυκτερινή κατάδυση της πίεσης μικρότερη από 10%, HR: καρδιακή συχνότητα.

8.4 Πάχος έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας:

Ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson μελετά τη συσχέτιση των παραμέτρων ΑΠ και του πάχους έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας (MCCA) (Πίνακες 10-12). Μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής, η 24ωρη SBP ($r = .271$, $p = .006$), η 24ωρη DBP ($r = .210$, $p = .033$), η CV της 24ωρης DBP ($r = -.238$, $p = .015$) και η ημερήσια SBP ($r = .213$, $p = .030$) συσχετίστηκαν σημαντικά με την MCCA. Η συστολική HBPM ($r = .331$, $p = .001$), η διαστολική HBPM ($r = .331$, $p = .001$), η πρωϊνή συστολική HBPM ($r = .304$, $p = .002$), η πρωϊνή διαστολική HBPM ($r = .311$, $p = .001$), η απογευματινή συστολική HBPM ($r = .339$, $p = .000$) και η απογευματινή διαστολική HBPM ($r = .333$, $p = .001$) είναι οι παράμετροι ΑΠ από την μέτρηση στο σπίτι, που συσχετίστηκαν σημαντικά με το MCCA.

Επίσης, προσδιορίστηκαν οι παράγοντες που συνδέονται με την MCCA μέσω των μοντέλων μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης

παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο αρχικό μονοπαραγοντικό αναδρομικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 15. Το ανδρικό φύλο, το eGFR, η αντιϋπερτασική θεραπεία, η συστολική HBPM, η διαστολική HBPM, η συστολική ABPM 24ωρου, η διαστολική ABPM 24ωρου και η cv της διαστολικής ABPM 24ωρου συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση του MCCA με το το eGFR ($B = .004$, 95% CI: $.001 - .006$ · $p = .012$) και τη cv της DBP της 24 ωρης καταγραφής ($B = -.009$, 95% CI: $-.018 - .000$ · $p = .040$). Η αναφερθείσα αύξηση ήταν ανεξάρτητη από την ΑΠ και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 15: Παράγοντες που σχετίζονται με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης

Παράγοντας	Μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	p	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	P
Φύλο(Άνδρες)	.098 (.014- .182)	.022	.070 (-.009 - .149)	.081
Ηλικία	.003 (-.001 - .008)	.161		
Δείκτης μάζας σώματος	-.004 (-.011 - .003)	.258		
Ιστορικό ΣΔ	.053 (-.017 - .123)	.138		
Ιστορικό υπερλιπιδαιμίας	.063(-.014 - .141)	.109		
Κάπνισμα	-.005 (-.082 - .071)	.887		
eGFR	.003 (.000 - .006)	.050	.004 (.001 - .006)	.012
Αντιϋπερτασική θεραπεία	.231 (.025 -.436)	.028	.099 (-.093 -.290)	.310

SBP ιατρείου	.001 (.000 - .003)	.130		
DBP ιατρείου	.000 (-.003 - .003)	.965		
BRS	.010 (-.018 - .039)	.474		
HBPM – SBP	.004 (.002 - .006)	.001	.002 (-.002 - .005)	.387
HBPM – SBP sd	.008 (-.004 - .019)	.184		
HBPM – SBP cv	.002 (-.013 - .018)	.758		
HBPM – DBP	.007 (.003- .011)	.001	.006 (-.000 - .012)	.053
HBPM – DBP sd	.005 (-.008 - .018)	.474		
HBPM – DBP cv	-.001 (-.011 - .009)	.871		
Πρωινή μείον απογευματινή SBP	-.002 (-.007 - .003)	.364		
Πρωινή μείον απογευματινή DBP	.001 (-.007 - .010)	.758		
ABPM -24ωρη SBP	.003 (.001 - .006)	.006	.002 (-.002 - .007)	.305
ABPM -24ωρη SBP sd	.001 (-.009 - .012)	.817		
ABPM -24ωρη SBP cv	-.006 (-.019 - .007)	.344		
ABPM -24ωρη SBP tr	.134 (-.176 - .443)	.393		
ABPM -24ωρη DBP	.004 (.000 - .008)	.033	-.003 (-.009 - .003)	.281
ABPM -24ωρη DBP sd	-.008 (-.021 - .004)	.181		
ABPM -24ωρη DBP cv	-.011 (-.020 - -.002)	.015	-.009 (-.018 - .000)	.040
ABPM -24ωρη DBP tr	-.251 (-.618- .116)	.177		
Ποσοστό	.001(-.002 - .004)	.385		

νυκτερινής
βύθισης της
SBP

Non-dippers .038(-.039 - .116) .331

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, e-GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, sd: σταθερά απόκλισης, cv: συντελεστής διακύμανσης, tr: ρυθμός μεταβολής αρτηριακής πίεσης, BRS: ευαισθησία τασεουποδοχέων, ABPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης 24ωρου, HBPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, Non-dippers: Τα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε νυκτερινή κατάδυση της πίεσης μικρότερη από 10%, HR: καρδιακή συχνότητα.

8.5 Ταχύτητα σφυγμικού κύματος:

Ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson μελετά τη συσχέτιση των παραμέτρων ΑΠ και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) (Πίνακες 10-12). Μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής, η 24ωρης SBP ($r = .348$, $p = .001$), η ημερήσια SBP ($r = .267$, $p = .009$), η νυκτερινή SBP ($r = .245$, $p = .016$), η sd της νυκτερινής SBP ($r = .220$, $p = .031$), η tr της νυκτερινής DBP ($r = .204$, $p = .046$), συσχετίστηκαν σημαντικά με την PWV. Η HBPM SBP ($r = .267$, $p = .006$), η πρωϊνή συστολική HBPM ($r = .240$, $p = .018$), η απογευματινή συστολική HBPM ($r = .278$, $p = .006$) είναι οι παράμετροι ΑΠ που καταγράφηκαν στο σπίτι και συσχετίστηκαν σημαντικά με το PWV.

Επίσης, προσδιορίστηκαν οι παράγοντες που συνδέονται με την PWV μέσω των μοντέλων μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο αρχικό μονοπαραγοντικό αναδρομικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 16. Η ηλικία, το ιστορικό ΣΔ, το ανδρικό φύλο και η συστολική ABPM 24ωρου συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση του PWV με την ηλικία ($B = .130$, 95% CI: $.056 - .205$, $p = .001$), το ιστορικό ΣΔ

($B = 1.379$, 95% CI: .202 - 2.556 · $p = .022$), τη συστολική ABPM ($B = .964$, 95% CI: .021 - .107 · $p = .004$). Η αναφερθείσα αύξηση ήταν ανεξάρτητη από την ΑΠ και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 16: Παράγοντες που σχετίζονται με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης

Παράγοντας	Μονοπαραγοντική αναδρομική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική αναδρομική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	p	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	P
Φύλο(Άνδρες)	1.091 (-.594 – 2.775)	.202		
Ηλικία	.123 (.042 - .204)	.003	.130 (.056 - .205)	.001
Δείκτης μάζας σώματος	.000 (-.142- .142)	.999		
Ιστορικό ΣΔ	1.850 (.579 – 3.122)	.005	1.379 (.202 – 2.556)	.022
Ιστορικό υπερλιπιδαιμίας	-1.035 (-2.479 - .408)	.158		
Κάπνισμα	.049 (-1.395 - .1493)	.946		
eGFR	-.034 (-.089 - .021)	.227		
Αντιυπερτασική θεραπεία	.456 (-3.354 – 4.266)	.813		
SBP ιατρείου	.005 (-.024 - .034)	.754		
DBP ιατρείου	-.034 (-.090 - .021)	.219		
BRS	-.004 (-.616 - .607)	.989		
HBPM – SBP	.054 (.014- .094)	.009		
HBPM – SBP sd	.031 (-.172 - .234)	.764		
HBPM – SBP cv	-.050 (-.326 - .226)	.721		

HBPM –DBP	-.025 (-.107 - .057)	.552		
HBPM –DBP sd	.045 (-.208 - .297)	.727		
HBPM -DBP cv	.038 (-.155 - .232)	.695		
Πρωινή μείον απογευματινή SBP	-.027 (-.109 - .055)	.515		
Πρωινή μείον απογευματινή DBP	.012 (-.144 - .169)	.876		
ABPM -24ωρη SBP	.080 (.036 - .124)	.001	.064 (.021 - .107)	.004
ABPM -24ωρη SBP sd	.038 (-.130 - .207)	.654		
ABPM -24ωρη SBP cv	-.085 (-.297- .128)	.432		
ABPM -24ωρη SBP tr	3.566 (-2.069 – 9.201)	.212		
ABPM -24ωρη DBP	-.004 (-.075 - .068)	.920		
ABPM -24ωρη DBP sd	.050 (-.172 - .272)	.654		
ABPM 24ωρου DBP cv	.025 (-.134 - .185)	.752		
ABPM 24ωρου DBP tr	5.2 (-1.701 – 12.101)	.138		
Ποσοστό νυκτερινής βύθισης της SBP	.001(-.002- .004)	.385		
Non-dippers	.038(-.039 - .116)	.331		

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, e-GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, sd: σταθερά απόκλισης, cv: συντελεστής διακύμανσης, tr: ρυθμός μεταβολής αρτηριακής πίεσης, BRS: ευαισθησία τασεουποδοχέων, ABPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης 24ωρου,

HBPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, Non-dippers: Τα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε νυχτερινή κατάδυση της πίεσης μικρότερη από 10%, HR: καρδιακή συχνότητα.

8.6 Σφυρο-βραχιόνιος δείκτης:

Ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson μελετά τη συσχέτιση των παραμέτρων ΑΠ και του σφυρο-βραχιόνιου δείκτη (ABI) (Πίνακες 10-12). Η HBPM SBP ($r = -.205$ $p = .016$), η sd της συστολικής HBPM ($r = -.229$ $p = .021$), η πρωϊνή HBPM SBP ($r = -.205$ $p = .046$), η sd της πρωϊνής συστολικής HBPM ($r = -.256$ $p = .012$), η cv της πρωϊνής συστολικής HBPM ($r = -.219$ $p = .032$) και η απογευματινή HBPM SBP ($r = -.271$ $p = .008$) είναι οι παράμετροι ΑΠ που συσχετίστηκαν σημαντικά με το ABI. Όσον αφορά στις μέσες τιμές ΑΠ ιατρείοθ, καμία παράμετρος δεν παρουσίαζε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τον ABI.

Επίσης, προσδιορίστηκαν οι παράγοντες που συνδέονται με τον ABI μέσω των μοντέλων μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο αρχικό μονοπαραγοντικό αναδρομικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 17. Η συστολική HBPM, η sd της συστολικής HBPM συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση του ABI με τη συστολική HBPM ($B = -.005$, 95% CI: $-.008 - -.002$ $p = .033$) και την sd της συστολικής HBPM ($B = -.015$, 95% CI: $-.029 - -.001$ $p = .048$). Η αναφερθείσα αύξηση ήταν ανεξάρτητη από την ΑΠ και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 17: Παράγοντες που σχετίζονται με τον σφυροβραχιόνιο δείκτη στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης

Παράγοντας	Μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης	Πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης
------------	--	--

	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	p	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	p
Φύλο (Άνδρες)	-.029 (-.148 - .091)	.634		
Ηλικία	-.003 (-.009 – .003)	.288		
Δείκτης μάζας σώματος	.003 (-.007 – 0.12)	.553		
Ιστορικό ΣΔ	-.043 (-.138 - .052)	.373		
Ιστορικό υπερλιπιδαιμίας	-.061 (-.165 - .044)	.250		
Κάπνισμα	-.022 (-.126 - .082)	.674		
eGFR	.001 (-.003 - .005)	.665		
Αντιϋπερτασική θεραπεία	-.081 (-.335 - .193)	.560		
SBP ιατρείου	-.001 (-.003 - .001)	.280		
DBP ιατρείου	.003 (-.001 - .007)	.154		
BRS	-.001 (-.044 - .042)	.975		
HBPM – SBP	-.003 (-.006 - -.001)	.016	-.005 (-.008 - -.002)	.033
HBPM – SBP sd	-.017 (-.032 - -.002)	.025	-.015 (-.029 - -.001)	.048
HBPM – SBP cv	-.017 (-.037 - .004)	.110		
HBPM -DBP	.001 (-.005 - .006)	.841		
HBPM –DBP sd	-.008 (-.028 - .013)	.466		
HBPM –DBP cv	-.007 (-.022 - .009)	.395		
Πρωινή μείον απογευματινή SBP	.004 (-.002 - .010)	.193		
Πρωινή μείον απογευματινή DBP	.004 (-.008 - .015)	.537		
ABPM -24ωρη SBP	-.003 (-.006 - .000)	.094		
ABPM -24ωρη SBP sd	-.001 (-.013 - .012)	.934		

ABPM -24ωρη SBP cv	.005 (-.010 - .020)	.535
ABPM -24ωρη SBP tr	-.333 (-.751 - .085)	.117
ABPM -24ωρη DBP	.001 (-.004 - .006)	.815
ABPM -24ωρη DBP sd	.005 (-.011 - .021)	.513
ABPM -24ωρη DBP cv	.004 (-.007 - .016)	.467
ABPM -24ωρη DBP tr	-.013 (-.521 - .494)	.959
Ποσοστό νυκτερινής βύθισης της SBP	.000 (-.003 - .004)	.934
Non-dippers	-.042 (-.138 - .052)	.363

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, e-GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, sd: σταθερά απόκλισης, cv: συντελεστής διακύμανσης, tr: ρυθμός μεταβολής αρτηριακής πίεσης, BRS: ευαισθησία τασεουποδοχέων, ABPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης 24ωρου, HBPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, Non-dippers: Τα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε νυκτερινή κατάδυση της πίεσης μικρότερη από 10%, HR: καρδιακή συχνότητα.

8.7 Δείκτης επαύξεσης:

Ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson μελετά τη συσχέτιση των παραμέτρων ΑΠ και του δείκτη επαύξεσης (AI) (Πίνακες 10-12) Όσον αφορά στις μέσες τιμές ΑΠ ιατρού καμία παράμετρος δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά συσχετιζόμενη με τον AI. Μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής μόνο η cv της 24ωρης DBP ($r = .206$, $p = .043$) συσχετίστηκε σημαντικά με τον AI. Η sd της συστολικής HBPM ($r = .211$, $p = .038$), η sd της απογευματινής συστολικής HBPM ($r = .266$, $p = .008$)

και η cv της απογευματινής συστολικής HBPM ($r = .242$, $p = .017$) είναι οι μοναδικοί δείκτες μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας που συσχετίστηκαν σημαντικά με το AI.

Επίσης, προσδιορίστηκαν οι παράγοντες που συνδέονται με τον AI μέσω των μοντέλων μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής γραμμικής ανάλυσης παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στο αρχικό μονοπαραγοντικό αναδρομικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 18. Η ηλικία, το ανδρικό φύλο, το κάπνισμα, η sd της συστολικής HBPM και η cv της διαστολικής ABPM 24ωρου συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση του AI με το ανδρικό φύλο ($B = -.235$, 95% CI: -7.491 – -.834 · $p = .015$), την ηλικία ($B = .309$, 95% CI: .115 – .472 · $p = .002$) και το κάπνισμα ($B = .264$, 95% CI: 1.235 - 7.083 · $p = .006$). Η αναφερθείσα αύξηση ήταν ανεξάρτητη από την ΑΠ και άλλους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 18: Παράγοντες που σχετίζονται με τον δείκτη επαύξησης στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης

Παράγοντας	Μονοπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης		Πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης	
	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	p	Συντελεστής παλινδρόμησης (95%CI)	p
Φύλο(Άνδρες)	-.239 (-7.722 - -.726)	.018	-.235 (-7.491 - -.834)	.015
Ηλικία	.316 (.116 - .483)	.002	.309 (.115 - .472)	.002
Δείκτης μάζας σώματος	-.059 (-.390 - .214)	.566		
Ιστορικό ΣΔ	.024 (-2.622 – 3.311)	.818		
Ιστορικό υπερλιπιδαιμίας	-.078 (-4.624 - 2.054)	.447		

Κάπνισμα	.206	(.103 - 6.385)	.043	.264	(1.235 - 7.083)	.006
eGFR	-.022	(-.138 - .111)	.830			
Αντιϋπερτασική θεραπεία	-.99	(-12.68 - 4.375)	.336			
SBP ιατρείου	-.016	(-.069 - .059)	.879			
DBP ιατρείου	-.120	(-.207 - .053)	.241			
HR ιατρείου	.037	(-.096 - .138)	.722			
BRS	.069	(-.850 - 1.714)	.505			
HBPM – SBP	.099	(-.047 – .137)	.334			
HBPM – SBP sd	.211	(.028 - .971)	.038	.064	(-.307 - .611)	.513
HBPM – SBP cv	.191	(-.030 – 1.263)	.061			
HBPM –DBP	.091	(-.225 - .135)	.623			
HBPM –DBP sd	.138	(-.183 - .969)	.179			
HBPM -DBP cv	.145	(-.123 - .746)	.157			
Πρωινή μείον απογευματινή SBP	-.155	(-.326 - .043)	.131			
Πρωινή μείον απογευματινή DBP	-.058	(-.470 - .262)	.572			
ABPM -24ωρη SBP	.060	(-.072 - .134)	.558			
ABPM -24ωρη SBP sd	.160	(-.076 - .668)	.117			
ABPM -24ωρη SBP cv	.144	(-.133 - .804)	.158			
ABPM -24ωρη SBP tr	.049	(-10.103 - 16.585)	.631			
ABPM-24ωρη DBP	-.122	(-.246 - .060)	.232			
ABPM -24ωρη	.174	(-.065 - .929)	.088			

DBP sd					
ABPM -24ωρη	.206	(.012 - .723)	.043	.113 (-.132 - .534)	.234
DBP cv					
ABPM -24ωρη	.001	(-15.973 -16.076)	.995		
DBP tr					
Ποσοστό νυκτερινής βύθισης της SBP	-0.10	(-0.112 - 0.102)	.924		
Non-dippers	0.029	(-2.813 - 3.733)	.781		

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, e-GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθηση, sd: σταθερά απόκλισης, cv: συντελεστής διακύμανσης, tr: ρυθμός μεταβολής αρτηριακής πίεσης, BRS: ευαισθησία τασεουποδοχέων, ABPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης 24ωρου, HBPM: μέτρηση αρτηριακής πίεσης στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου, SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, Non-dippers: Τα άτομα στα οποία παρατηρήθηκε νυκτερινή κατάδυση της πίεσης μικρότερη από 10%, HR: καρδιακή συχνότητα

9. Συζήτηση

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που συσχετίζει την μεταβλητότητα της 24ωρης καταγραφής και της ΑΠ στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου με το ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η μεταβλητότητα του TR της ΣΑΠ συσχετίστηκε σημαντικά με το ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ. (Η συσχέτιση ισχύει και στην περίπτωση προσαρμογής των επιπέδων της ΑΠ και των παραγόντων αγγειακού κινδύνου). Σε αντίθεση, η μεταβλητότητα της ΑΠ μετρημένης στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου δεν απέδειξε ανάλογη σχέση. Μεγάλος αριθμός μελετών σε υπερτασικούς ασθενείς έδειξε την συσχέτιση της βραχυπρόθεσμης και της μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ με την ΒΟΣ. Αυξημένη μεταβλητότητα στην 24ωρη καταγραφή έχει συσχετιστεί με υψηλό επιπολασμό και πρόοδο της καρδιακής, αγγειακής και νεφρικής βλάβης³⁰². Μια πρόσφατη μετά-ανάλυση 12

μελετών ανέφερε ότι η μεταβλητότητα της 24ωρης καταγραφής συσχετίζεται με το ΔΜΑΚ³⁰³. Ομοίως μεγάλος αριθμός μελέτων έδειξε ότι ο προγνωστικός παράγοντας της ανάπτυξης και της εξέλιξης της ΒΟΣ σε υπερτασικούς ασθενείς αποτελεί η μεταβλητότητα της μετρημένης ΑΠ στο σπίτι βάση πρωτοκόλλου. Μια ανάλυση cross-sectional σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία, απέδειξε ότι η αυξημένη από ημέρα σε ημέρα μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίστηκε με τον ΔΜΑΚ, το πάχος έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων και το λόγο αλβουμίνης / κρεατινίνης ούρων³⁰⁴. Τα στοιχεία σχετικά με την προγνωστική σημασία της μεταβλητότητας της ΑΠ ΧΝΝ σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι πολύ περιορισμένα. Μελέτη 402 ασθενών με ΧΝΝ ανέφερε ότι μόνο η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα³⁰⁵. Επιπλέον, μια μεγάλη αναδρομική ανάλυση 114000 ενήλικων σταδίου 3–4 ΧΝΝ κατέδειξε ότι η αυξημένη από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητα της ΑΠ συνδέθηκε με υψηλότερα ποσοστά θανάτου και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου³⁰⁶. Εν αντίθεσει, το ισπανικό μητρώο παρακολούθησης 24ωρων καταγραφών ΑΠ έδειξε ότι η μεταβλητότητα της 24ωρης καταγραφής σε ασθενείς με ΧΝΝ αυξήθηκε προϋπόθεσης της ΧΝΝ. Ενώ η μεταβλητότητα της 24ωρης καταγραφής ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ήταν σημαντικά μειωμένη³⁰⁷. Η μόνη μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας ΑΠ και ΔΜΑΚ ήταν μια κορεατική πολυκεντρική μελέτη 1173 ασθενών με ΧΝΝ. Η συγκεκριμένη μελέτη ανέφερε ότι η μεταβλητότητα της 24ωρης καταγραφής συσχετίστηκε με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ανεξάρτητα από τις μέσες τιμές ΑΠ 24 ώρου³⁰⁸. Τα στοιχεία για τη μεταβλητότητα της ΑΠ στο σπίτι είναι ελλιπή και με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Δύο μελέτες παρουσίασαν μη-σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της από ημέρα σε ημέρα μεταβλητότητας της ΑΠ και της εξέλιξης της ΧΝΝ^{309,310}. Μια μελέτη απέδειξε σημαντική συσχέτιση της από ημέρα σε ημέρα μεταβλητότητας της ΑΠ και της μακρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη³¹¹. Επί του παρόντος, καμία μελέτη δεν έχει συγκρίνει διαφορετικούς τύπους μεταβλητοτητας ΑΠ σε όρους βλαβών οργάνων στόχων ΒΟΣ σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Η μελέτη μας απέδειξε ότι η μεταβλητότητα της 24ωρης καταγραφής αλλά όχι η μεταβλητότητα μετρημένη στο σπίτι ΑΠ βάση πρωτοκόλλου, συνδέθηκε με τον

ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αυτό το εύρημα μπορεί να αντικατοπτρίζει τους διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς μεταξύ των αυξημένων τιμών βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας ΑΠ³¹². Η αυξημένη περιπατητική μεταβλητότητα της ΑΠ ενδεχομένως οφείλεται σε αλλαγές ρυθμιστικών μηχανισμών, όπως αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, μειωμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων της ΑΠ, αγγειακή σκληρία, ορμονολογικοί και ρεολογικοί παράγοντες. Η διατάραξη των μηχανισμών πιθανόν να επιφέρουν καρδιαγγειακές αλλαγές που έχουν άμεσο αντίκτυπο στα όργανα-στόχους, προκαλώντας υπερτροφία αριστερής κοιλίας και καρδιαγγειακά επεισόδια. Αντίθετα, η αύξηση της μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ θα μπορούσε να αποδοθεί σε αγγειακή σκληρία, ακατάλληλη δοσολογία αντιυπερτασικών φαρμάκων, μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία και τεχνικά σφάλματα στη μέτρηση της ΑΠ. Οι διαφορετικοί υποκείμενοι μηχανισμοί βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης ΑΠ μπορεί να εξηγήσουν μερικώς τα ευρήματα της μελέτης μας. Οι περισσότεροι από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς (ενισχυμένη συμπαθητική δραστηριότητα, βλάβη των τασεοϋποδοχέων και αγγειακή σκληρία) που αποτελούν την αιτία για την αυξημένη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ εμπλέκονται επίσης στην παθογένεση της ΧΝΝ. Στη μελέτη μας οι συγκρίσεις διαφορετικών τιμών μεταβλητότητας της 24ωρης ΑΠ αποκάλυψαν ότι το TR της μεταβλητότητας της ΣΑΠ αλλά όχι το SD και το CV συσχετίστηκε σημαντικά με τον ΔΜΑΚ. Το TR της μεταβλητότητας της ΑΠ στοχεύει στον ποσοτικό προσδιορισμό του ρυθμού αύξησης της ΑΠ. Το TR είναι πιο ευαίσθητο στον υπολογισμό της διαδοχικής μετρήσης της ΑΠ από τον δείκτη SD, ο οποίος απλώς αντικατοπτρίζει τις ανοδικές και καθοδικές μεταβολές της ΑΠ γύρω από τον μέσο όρο. Μελέτες cross-sectional (συγχρονικές) σε υπερτασικά άτομα έχουν αποδείξει ότι η μεταβολή του TR της ΣΑΠ έχει συσχετιστεί θετικά με υποκλινική αθηροσκλήρωση³¹³, τη μάζα της αριστερής κοιλίας³¹⁴ και με μειωμένη νεφρική λειτουργία³¹⁵. Οι ταχείες αλλαγές στη ΣΑΠ μπορούν να προκαλέσουν τοιχωματικό stress στο αγγειακό τοίχωμα, προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπερτροφία του μέσου χιτώνα και αρχή αθηροσκλήρωσης^{316,317}. Οι απότομες διακυμάνσεις της ΑΠ οδηγούν σε αγγειακή υπερτροφία. Η υπερτροφία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη διατασιμότητα των μεγάλων αρτηριών, με

αποτέλεσμα αυξημένη καρδιακή υπερφόρτωση όγκου και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας³¹⁸. Επιπλέον, η νευρο-ορμονική διέγερση περιλαμβάνει έναν άλλο μηχανισμό που εμπλέκεται στη συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού αλλαγής της ΑΠ και του ΔΜΑΚ³¹⁹. Συγκεκριμένα, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα(α-αδρενεργική δράση), αυξάνει τον αγγειακό τόνο στις ανθεκτικές αρτηρίες, οι οποίες, με τη σειρά τους, μπορεί να οδηγήσουν σε υπερφόρτωση πίεσης προκαλώντας συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.Ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης πρέπει αναγνωριστούν.

Ο ρυθμός των αλλαγών της ΑΠ, υπολογίστηκε με τη βοήθεια διαλειπουσών τεχνικών οι οποίες παρόλο που δεν είναι ικανές να αξιολογήσουν πιθανές βραχείες διακυμάνσεις της ΑΠ και μπορούν ωστόσο να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες ταλαντώσεις της ΑΠ.

Δεύτερον, όταν το διάστημα των μετρήσεων της 24ωρης ΑΠ είναι σταθερό, το TR της μεταβλητότητας της ΑΠ καθορίζεται κυρίως από το μέγεθος της διαφοράς της μίας μέτρησης από την επόμενη. Ωστόσο ο παράγοντας των διαλειπουσών μετρήσεων μπορεί να θεωρηθεί ανασχετικός παράγοντας για την ακρίβεια της πραγματικής μεταβλητότητας της ΑΠ της 24ωρης καταγραφής. Ωστόσο, ο ρυθμός της διακύμανσης της μεταβλητότητας της ΑΠ ήταν η μόνη ακριβής τιμή προσδιορισμού του ΔΜΑΚ στα πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης. Πρέπει να ληφθούν υπόψιν οι εξής περιορισμοί :Οι διαλείπουσες μετρήσεις ,η χαμηλή καρδιακή συχνότητα και μερικές φορές τα άνισα χρονικά διαστημάτά μεταξύ των μετρήσεων. Για παράδειγμα, όσο μικρότερος είναι ο αριθμός των επιτυχημένων μετρήσεων της ΑΠ 24ώρου(έλλειψη δεδομένων) τόσο αυξάνεται το ενδεχόμενο λαθών στον υπολογισμό του TR. Πρέπει αναγνωρίσουμε ότι αξιολογήσαμε έναν σχετικά μικρό αριθμό Ελλήνων ασθενών από ένα μόνο κέντρο, και η μεροληψία επιλογής θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Τα δεδομένα προέκυψαν από μία αποκλειστικά καταγραφή είτε της 24ωρης ΑΠ είτε της ΑΠ στο σπίτι, είτε της ΔΜΑΚ.

Συμπερασματικά, η μελέτη έδειξε ότι μόνο η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ, και όχι η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ, συσχετίστηκε με το ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ΑΠ και άλλους παράγοντες

αγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, μεταξύ των τριών περιπατητικών δεικτών μεταβλητότητας ΑΠ, μόνο ο ρυθμός μεταβολής της ΑΠ (TR) της ΣΑΠ συσχετίστηκε σημαντικά με τον ΔΜΑΚ. Η προγνωστική αξία των δεικτών μεταβλητότητας ποικίλλει. Μελλοντικές έρευνες καλό είναι να προσδιορίσουν την ακριβέστερη μέθοδο για τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας της ΑΠ, τις φυσιολογικές τιμές, τους στόχους της μεταβλητότητας της ΑΠ και εάν οι μειώσεις της μεταβλητότητας της ΑΠ συνδέονται με την βελτίωση της καρδιαγγειακής προστασίας. Μέχρι τότε, η μεταβλητότητα της ΑΠ θα παραμείνει ερευνητικό εργαλείο που δεν θα βρίσκει εφαρμογή στην κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295.
4. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the

Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.

6. Mancia G et al 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219
7. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887–1920.
8. Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση 2008. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2008; 25(3):271-285
9. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504.
10. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanas F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane T, Rosengren A, Szuba A, Temizhan A, Wielgosz A, Yusuf R, Yusufali A, McKee M, Liu L, Mony P, Yusuf S, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
11. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223

12. Stergiou G, Thomopoulou G, Skeva I, Mountokalakis T. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece. The Didima Study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 959-65
13. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Richard AJ, Rother J, Wilson PW, REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–189.
14. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45:1072–1077
15. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13(suppl 2):3S-10S.
16. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342:1-8.
17. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaborative. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
18. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia: Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet* 1998; 352:1801-1807.
19. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1305-1315

20. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-1576.
21. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. *Hypertension* 1997; 30:1144-1149.
22. Izzo JL Jr, Levy D, Black HR. Clinical advisory statement: Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35:1021-1024.
23. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003-1010.
24. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345:479-486.
25. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF et al. The first report of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group on systolic and pulse pressure. *J Hypertens* 1999; 17(suppl 5):S3-S14.
26. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288:1882-1888.
27. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96-104.
28. Segà R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the

- PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. *J Hypertens* 1998; 16:1585–1592.
29. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47:155–161.
 30. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, Frick G, Friedman B, Grassl T, Ichikawa T, Ioannidis JP, Lacy P, McManus R, Murray A, Myers M, Palatini P, Parati G, Quinn D, Sarkis J, Shennan A, Usuda T, Wang J, Wu CO, O'Brien E. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018;36:472–478.
 31. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:905–914.
 32. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010;56:56–61.
 33. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauer B, Zappe D, Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685–692.

34. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985;7:597–601
35. Myers MG, Kaczorowski J, Dolovich L, Tu K, Paterson JM. Cardiovascular risk in hypertension in relation to achieved blood pressure using automated office blood pressure measurement. *Hypertension* 2016;68:866–872.
36. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505–1526.
37. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289–1299.
38. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449–456.
39. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, Earle K, George J, Godwin M, Green BB, Hebert P, Hobbs FDR, Kantola I, Kerry SM, Leiva A, Magid DJ, Mant J, Margolis KL, McKinstry B, McLaughlin MA, Omboni S, Ogedegbe O, Parati G, Qamar N, Tabaei BP, Varis J, Verberk WJ, Wakefield BJ, McManus RJ. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017;14:e1002389

40. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
41. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407–2415.
42. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777–1783.
43. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509–1520.
44. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, Zamalloa H. Investigators ABC-H. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens* 2014;32:2332–2340; discussion 2340.
45. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *J Hypertension* 2008;51: 55–61.

46. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, Fliser D, Heine GH, Jager KJ, Gargani L, Kanbay M, Mallamaci F, Massy Z, Ortiz A, Picano E, Rossignol P, Sarafidis P, Sicari R, Vanholder R, Wiecek A, London G, Zoccali C, European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *J.Hypertension* 2016;67:1102–1110.
47. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:192–204.
48. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014;32:1359–1366.
49. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015;116:1034–1045.
50. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Polonia J, de la Sierra A, Hermida RC, Dolan E, O'Brien E, Roush GC. ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients:

the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *J.Hypertension* 2016;67:693–700

51. Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;14: 1049–1052.
52. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, Huang H, Zeng J, Hu Y, Xu D. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017;35:677–688.
53. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens* 2016;34: 593–599.
54. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, Arenare F, Mancia G. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *J.Hypertension* 2007;50:537–542
55. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715–1725
56. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *J.Hypertension* 2006;47:846–853.
57. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291:1342–1349.
58. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–2198.

59. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, Asayama K, BjorklundBodegard K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovsky J, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. Response to masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? *J.Hypertension* 2013;62:e23–e25
60. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 2002;347:797–805
61. World Health Organization. Guidelines for the assessment and management of cardiovascular risk 2007.
62. Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση 2008. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 20016; 25(3):271-285
63. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC-7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72
64. Mancia G, De Backer H, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the Europeaan Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
65. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G et al (2010) Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD:

- results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 55:441–451
66. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V et al (2013) Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol* 61:2461–2467
 67. Sakhuja A, Textor SC, Taler SJ (2015) Uncontrolled hypertension by the evidence-based guideline: results from NHANES 2011–2012. *J Hypertens* 33:644–651
 68. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL (2012) Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 379:905–914
 69. Yiannakopoulou EC, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD (2005) Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12:243–249
 70. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J et al (2016) Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:642–652
 71. Agarwal R, Andersen MJ (2006) Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 69:1175–1180
 72. Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD (2016) Masked uncontrolled hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol* 27:924–932
 73. Fagard RH, Cornelissen VA (2007) Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a metaanalysis. *J Hypertens* 25:2193–2198

74. Agarwal R (2006) Hypertension diagnosis and prognosis in chronic kidney disease with out-of-office blood pressure monitoring. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:309–313
75. Kanno A, Kikuya M, Asayama K, Satoh M, Inoue R, Hosaka M et al (2013) Night-time blood pressure is associated with the development of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *J Hypertens* 31:2410–2417
76. Ciobanu AO, Gherghinescu CL, Dulgheru R, Magda S, Dragoi Galrinho R, Florescu M et al (2013) The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes. *Maedica* 8:129–136
77. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S et al (2005) Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *J.Hypertension* 46:156–161
78. Niiranen TJ, Haˆnninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM (2010) Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *J.Hypertension* 55:1346–1351
79. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, DennisonHimmelfarb C, Handler J et al (2014) 2014 evidence based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 311:507–520
80. McCullough PA, Steigerwalt S, Tolia K, Chen SC, Li S, Norris KC et al (2011) Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr Diab Rep* 11:47–55
81. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC et al (2008) CKD in the United States: Kidney Early Evaluation

Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis* 51:S13–S20

82. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW et al (1994) The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 330:877–884
83. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J et al (2002) Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 288:2421–2431
84. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M et al (2005) Bloodpressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 365:939–946
85. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et al (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362:1575–1585
86. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K (2011) Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 154:541–548
87. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ (2003) Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14:3239–3244
88. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA (2013) Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 22:1–9

89. Koomans HA, Roos JC, Boer P, Geyskes GG, Mees EJ (1982) Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *J.Hypertension* 4:190–197
90. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ et al (2009) Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *J.Hypertension* 54:475–481
91. LeLorier J, Bombardier C, Burgess E, Moist L, Wright N, Cartier P et al (2002) Practical considerations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors in hypertension and kidney disease. *Can J Cardiol* 18:1301–1308
92. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM (2012) Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 82:388–400
93. Hall JE (2003) The kidney, hypertension, and obesity. *J.Hypertension* 41:625–633
94. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM et al (2012) Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest* 141:1422–1430
95. Hovater MB, Sanders PW (2012) Effect of dietary salt on regulation of TGF-beta in the kidney. *Semin Nephrol* 32:269–276
96. Luft FC, Weinberger MH (1988) Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs: satellite symposium on calcium antagonists. *J.Hypertension* 11:I-229–32
97. Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA (2005) Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 18:1300–1305

98. Grossman E, Messerli FH (2012) Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 125:14–22
99. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO (1994) Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? Meta-Analysis *Ann Intern Med* 121:289–300
100. Davis JO, Freeman RH (1976) Mechanisms regulating renin release. *Physiol Rev* 56:1–56
101. Briet M, Schiffrin EL (2013) Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res* 50:89–99
102. Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH, Visser FW, Hemmelder MH, Woittiez AJ et al (2014) Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:385–395
103. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J et al (2016) Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 11:642–652
104. Haenninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesa-niemi YA, Ka-honen M, Jula AM (2013) Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens* 31:1136–1143
105. Mojo'n A, Ayala DE, Pin-eiro L, Otero A, Crespo JJ, Moya' A et al (2013) Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 30:145–158
106. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al (1997) A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336:1117–1124

107. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J (2002) Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 136:493–503
108. Wildman RP, Gu D, Muntner P, Huang G, Chen J, Duan X et al (2005) Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men. *J Hypertens* 23:737–743
109. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG et al (2014a) Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 16:14–26
110. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 366:895–906
111. Ernst ME, Carter BL, Goerdts CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB et al (2006) Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 47:352–358
112. Uzu T, Kimura G (1999) Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 100:1635–1638
113. Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, Mitchell R, Johnson D, Mann JF et al (2011) Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and

- macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 26:2827–2847
114. Anderson S, Brenner BM (1988) Therapeutic benefit of converting-enzyme inhibition in progressive renal disease. *Am J Hypertens* 1:380S–383S
 115. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ et al (2011) An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int* 80:282–287
 116. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I et al (2008) ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358:1547–1559
 117. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W et al (2013) Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 369:1892–1903
 118. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, WeisMcNulty A (2004) Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 65:1991–2002
 119. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahloef B, Pitt B, Jamerson K et al (2010) Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 375:1173–1181
 120. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP (2004) Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 22:2217–2226
 121. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al (2015) Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to

- determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 386:2059–2068
122. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA (2003) Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 16:925–930
 123. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS et al (2015) Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 65:1372–1407
 124. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR (2011b) Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 58:1165–1173
 125. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J CardiovascPharmacol* 2000; 35(7suppl 4):S15-9
 126. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:143-155.
 127. ConwayJ,BoonN,DaviesC,JonesJ,SleightP. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J.Hypertension* 1984;2:203-8
 128. Baumgart P. Circadian rhythm of blood pressure :internal and external time triggers.*ChronobiolInt* 1991 ; 8:444-50
 129. Portaluppi F, Smolensky MH Circadian rhythms and environmental determinants of blood pressure regulation in normal and in hypertensive conditions, in W.B. White (Ed). *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics* , 2nd ed. Humana Press , Totowa , NJ , 2007 , pp 133.- 156

130. James GD, Pickering TG The influence of behavioural factors on the daily variation of blood pressure .*Am J.Hypertension* 1993;6:170S-173S
131. Clark LA, Denby L,Pregibon D, Harshfield GA, Pickering TG, Blank S , Laragh JH.A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure .*J Chronic DIS* 1987 ; 40:671-81
132. Narkiewicz K, Van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL , Winniford MD, Davinson DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow .*Circulation* 1989; 98:528-534
133. Van de Borne P, Mark AL, Monato N, Mion D, Somers VK. Effects of alcohol on sympathetic activity ,hemodynamics and chemoreflex sensitivity.*Hypertension* 1997; 29:1278-1283
134. Chalmers J, Pilowsky P. Brainstem and bulbospinal neurotransmitter in the control of blood pressure. *J Hypertens*1991 ; 9 : 675-694
135. Mark AL The sympathetic nervous system in hypertension a potential long-term regulator of arterial pressure . *J Hypertens*1996 ; 14(Suppl. 5) : S 159-165
136. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1987;5(1):93–8.
137. Grassi G, Bombelli M, Brambilla G, Trevano FQ, Dell’oro R, Mancia G. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(4):333–8.
138. Mancia G, Parati G, Hennig M,Flatau B, Omboni S , Glavina F , et al ;on behalf of the ELSA investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension:baseline data from the

- European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) *J. Hypertension* 2001; 19:1981-1989
139. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance DB, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. *Stroke* 1998 ; 29 765-772.
 140. Sega R, Corrao G, Bombelli M , Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, et al. Blood pressure variability and organ damage in general population : results from the PAMELA Study . *Hypertension* 2002 ; 39;710-714
 141. Zakopoulos N,Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K , Manios E,Ikonomidis I , et al .Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J.Hypertension*2006 ;24:2071
 142. Zakopoulos N,Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *J.Hypertension*2005 ;45:505-12
 143. Manios E,Tsagalis G, Tsivgoulis G,Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J.Hypertension*2009 ;27:2244-8
 144. Manios E , Stamatelopoulos K , Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E,Tsagalis G, et al Time rate of blood pressure variation : a new factor associated with coronary atherosclerosis. *J.Hypertension*2011 ;29:1109-14
 145. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I , Michimata M, Matsubara M , et al.Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities. *Hypertension* 2000 ;36:901-906
 146. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al Long-term prognostic significance of blood pressure variability in the general population : results of the Pressioni Arteriose Monitorae e Loro Associazioni Study . *Hypertension* 2007 ;49:1265-70

147. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Boderard K, et al on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators . Prognostic value of reading –to reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from populations. *Hypertension* 2010;55:1049-1057
148. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anacclerio M, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med.* 1992;152(9):1855–60.
149. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation.* 1997;95(6):1464–70.
150. Madden JM, O’Flynn AM, Dolan E, Fitzgerald AP, Kearney PM. Short-term blood pressure variability over 24 h and target organ damage in middle-aged men and women. *J Hum Hypertens.* 2015;29(12):719
151. Madden JM, O’Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res.* 2015.
152. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005;111(14):1777– 83.
153. O’Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement: what is the international consensus? *Hypertension.* 2013;62(6):988–94.

154. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens.* 2005;19(10):801–7
155. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(3):143–55.
156. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA.* 1999;282(6):539–46.
157. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008;51(1):55–61.
158. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2407–15.
159. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(1):3–10.
160. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension.* 2006;47(2):149–54.
161. Kario K. Prognosis in relation to blood pressure variability: pro side of the argument. *Hypertension.* 2015;65(6):1163–9.

162. Turak O, Afsar B, Ozcan F, Canpolat U, Grbovic E, Mendi MA, et al. Relationship between elevated morning blood pressure surge, uric acid, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(7):530–5.
163. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1040–8.
164. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension*. 2012;60(1):34–42.
165. Bombelli M, Fodri D, Toso E, Macchiarulo M, Cairo M, Facchetti R, et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24- hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a Curr Hypertens Rep (2016) 18:31 Page 9 of 13 31 white population. *Hypertension*. 2014;64(5):943–50.
166. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(5):421–31.
167. Head GA, Chatzivlastou K, Lukoshkova EV, Jennings GL, Reid CM. A novel measure of the power of the morning blood pressure surge from ambulatory blood pressure recordings. *Am J Hypertens*. 2010;23(10):1074–81.
168. Asayama K, Wei FF, Liu YP, Hara A, Gu YM, Schutte R, et al. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure. *Hypertens Res*. 2015;38(2):97–101.

169. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905.
170. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on withinindividual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9:469–480.
171. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurua JA, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005; 23:505–511.
172. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49:1265–1270.
173. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, KaweckaJaszcz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007; 25:2058–2066.
174. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens Res* 2010; 33:757–766.
175. Manios E, Stamatelopoulos K, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Tsagalis G, et al. Time rate of blood pressure variation: a new factor associated with coronary atherosclerosis. *J Hypertens* 2011; 29:1109– 1114.

176. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31:1731–1768.
177. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10:143–155
178. Shimbo D, Newman JD, Aragaki AK et al. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women: Data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2012; 60: 625–30.
179. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.
180. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52: 1045–50.
181. Clark LA, Denby L, Pregibon D, Harshfield GA, Pickering TG, Blank S, Laragh JH A quantitative analysis of the effects of activity and the time of day on the diurnal variations of blood pressure *J. Chronic Dis* 1987 ; 40:671-81
182. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home study. *Hypertension* 2012; 59: 212–8.
183. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M et al. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens. Res.* 2011; 34: 1271–5.

184. Hoshide S, Yano Y, Shimizu M, Eguchi K, Ishikawa J, Kario K. Is home blood pressure variability itself an interventional target beyond lowering mean home blood pressure during anti-hypertensive treatment? *Hypertens. Res.* 2012; 35: 862–6.
185. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
186. Kato T, Kikuya M, Ohkubo T et al. Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: The Ohasama study. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 980–6.
187. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home study. *J. Hypertens.* 2010; 28: 1836–45.
188. Johansson JK, Kronholm E, Jula AM. Variability in homemeasured blood pressure and heart rate. Associations with selfreported insomnia and sleep duration. *J. Hypertens.* 2011; 29: 1897–905.
189. Ishikura K, Obara T, Kato T et al. Associations between day-by-day variability in blood pressure measured at home and antihypertensive drugs: The J-HOME-Morning study. *Clin. Exp. Hypertens.* 2012; 34: 297–304
190. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: The Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension* 2012; 59: 1132–8.

191. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895–905.
192. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469–80.
193. Arashi H, Ogawa H, Yamaguchi J, Kawada-Watanabe E, Hagiwara N. Impact of visit-to-visit variability and systolic blood pressure control on subsequent outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease (from the HIJ-CREATE substudy). *Am J Cardiol*. 2015;116(2):236–42.
194. Madden JM, O'Flynn AM, Dolan E, Fitzgerald AP, Kearney PM. Short-term blood pressure variability over 24 h and target organ damage in middle-aged men and women. *J Hum Hypertens*. 2015;29(12):719–25.
195. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143–55.
196. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014;64(5):965–82.
197. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011;57(2):160–6.

198. Chowdhury EK, Owen A, Krum H, Wing LM, Nelson MR, Reid CM. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*. 2014;32(3):525–33.
199. Hata Y, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T, et al. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*. 2002;16(2):141–6.
200. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9718):906–15.
201. Brickman AM, Reitz C, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Muraskin J, et al. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch Neurol*. 2010;67(5):564–9.
202. Masugata H, Senda S, Murao K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y, et al. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2011;34(7):846–50.
203. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens : JASH*. 2011;5(3):184–92.
204. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Onishi M, Takeya Y, Tatara Y, et al. The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertens Res*. 2012;35(2):239–43.

205. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163(5):329–38.
206. Shimbo D, Newman JD, Aragaki AK, LaMonte MJ, Bavry AA, Allison M, et al. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women: data from the Women's Health Initiative. *Hypertension.* 2012;60(3):625–30.
207. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit bloodpressure variability in the European Lacidipine Study onAtherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensivetreatment. *J Hypertens.* 2012;30(6):1241–51.
208. Francesca Mallamaci, Giovanni Tripepi, Graziella D'Arrigo, Silvio Borrelli, Carlo Garofalo, Giovanna Stanzione, Michele Provenzano, Luca De Nicola, Giuseppe Conte, Roberto Minutolo and Carmine Zoccali Blood Pressure Variability, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease *Clin J Am Soc Nephrol* 14
209. Stergiou GS, Kollias A, Ntineri A. Assessment of drug effects on blood pressure variability: which method and which index? *J Hypertens* 2014; 32: 1197-200.
210. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 143-55

211. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, et al. Short-term beat-to-beat but not ambulatory blood pressure variability is correlated to carotid intima-media thickness. *Blood Press Monit* 2014; 19: 288-93.
212. Wei FF, Li Y, Zhang L, et al. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension* 2014; 63: 790-6.
213. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al., European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32:1359–1366.
214. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure monitoring in patients with nondialysis CKD. *Arch Intern Med* 2011; 171:1090–1098.
215. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:1175–1180.
216. Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26:503–510.
217. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: A multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:744–752.

218. Gabbai FB, Rahman M, Hu B, Appel LJ, Charleston J, Contreras G, et al., African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Relationship between ambulatory BP and clinical outcomes in patients with hypertensive CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1770–1776.
219. Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:656–664.
220. Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, Bellizzi V, Chiodini P, Cianciaruso B, et al. Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2217–2223.
221. Minutolo R, Borrelli S, Chiodini P, Scigliano R, Bellizzi V, Cianciaruso B, et al. Effects of age on hypertensive status in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2007; 25:2325–2333.
222. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, Ruilope LM, Spanish ABPM Registry Investigators. Differences between office and 24-h blood pressure control in hypertensive patients with CKD: a 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:285–294.
223. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, et al., Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Clinical correlates of ambulatory BP monitoring among patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:721–730.
224. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al., African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group. Disparate estimates of hypertension control

from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension* 2009; 53:20–27

225. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al., European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA). Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension* 2016; 67:1102–1110.
226. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y, et al. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:621–625.
227. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012; 60:369–377
228. Conway J, Boon N, Davies C, Jones JV, Sleight P. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens* 1984; 2:203–208.
229. Velasquez MT, Beddhu S, Nobakht E, Rahman M, Raj DS. Ambulatory blood pressure in chronic kidney disease: ready for prime time? *Kidney Int Rep* 2016; 1:94–104.
230. Tanner RM, Shimbo D, Dreisbach AW, Carson AP, Fox ER, Muntner P. Association between 24-h blood pressure variability and chronic kidney

- disease: a cross-sectional analysis of African Americans participating in the Jackson heart study. *BMC Nephrol* 2015; 16:84.
231. Ryu J, Cha RH, Kim DK, Lee JH, Yoon SA, Ryu DR, et al., APrODiTe investigators. The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Korean Med Sci* 2014; 29:957–964.
 232. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, Gorostidi M, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16546 hypertensive patients. *J Hypertens* 2018; 36:1076–1085.
 233. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al., International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010; 55:1049–1057.
 234. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension* 2014; 64:487–493.
 235. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49:1265–127
 236. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ; Subcommittee of Professional

- and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142–161.
237. Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2301–2307.
 238. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, Bóveda J, de Lis JP, Fernández JR, Hermida RC; Hygia Project Investigators. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. 2013;30:145–158
 239. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, Cianciaruso B, Zamboli P, Conte G, Gabbai FB, De Nicola L. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2011;171:1090–1098.
 240. Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006;26:503–510
 241. Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Muñoz J, Martinez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens*. 2010;28:602–607.

242. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, Salvador M, Chamontin B. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;57:2485–2491.
243. Tripepi G, Fagugli RM, Dattolo P, Parlongo G, Mallamaci F, Buoncristiani U, Zoccali C. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68:1294–1302.
244. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2002;347:797–805.
245. Felício JS, de Souza AC, Kohlmann N, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, Zanella MT. Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:36.
246. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP, Prevost AT, Neil HA, Acerini CL, Barrett T, Cooper JD, Edge J, Shield J, Widmer B, Todd JA, Dunger DB. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:1173–1181.
247. Palmas W, Moran A, Pickering T, Eimicke JP, Teresi J, Schwartz JE, Field L, Weinstock RS, Shea S. Ambulatory pulse pressure and progression of urinary albumin excretion in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J.Hypertension.* 2006;48:301–308.

248. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. “Non-dipper” hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol.* 1995;43:382–387.
249. Jacob P, Hartung R, Bohlender J, Stein G. Utility of 24-h ambulatory blood pressure measurement in a routine clinical setting of patients with chronic renal disease. *J Hum Hypertens.* 2004;18:745–751.
250. Csiky B, Kovács T, Wágner L, Vass T, Nagy J. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:86–90.
251. Knudsen ST, Laugesen E, Hansen KW, Bek T, Mogensen CE, Poulsen PL. Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2009;52:698–704.
252. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney International.* 2006;69:1175–1180.
253. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2008;26:1505–1526.
254. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension.* 2011;57:1087–1093.

255. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study. *Hypertension*. 2012;59:212–218.
256. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
257. Nishimura M, Kato Y, Tanaka T, Todo R, Tone A, Yamada K, Ootani S, Kawabe Y, Yoshizumi H, Hoshiyama Y. Significance of estimating the glomerular filtration rate for the management of hypertension in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Hypertens Res* 2013; 36: 705–710.
258. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, Elsayed E, Griffith JL, Salem DN, Sarnak MJ. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 960–966
259. Okada, T., Matsumoto, H., Nagaoka, Y., & Nakao, T. (2012). Association of home blood pressure variability with progression of chronic kidney disease. *Blood Pressure Monitoring*, 17(1), 1–7.
260. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Tomaru R, Iwasawa H, Wada T. Day-by-day variability of home blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2008;50:588–596
261. Tamura K, Azushima K, Umemura S. Day-by-day home-measured blood pressure variability: another important factor in hypertension with diabetic nephropathy? *Hypertens Res*. 2011;34:1249–1250.

262. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Tanaka M, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res.* 2011;34:1271–1275.
263. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905
264. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163:329–338.
265. Kostis JB, Sedjro JE, Cabrera J, Cosgrove NM, Pantazopoulos JS, Kostis WJ, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular death in the systolic hypertension in the elderly program. *J Clin Hypertens* 2014; 16:34–40.
266. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57:160–166.
267. Suchy-Dicey AM, Wallace ER, Mitchell SV, Aguilar M, Gottesman RF, Rice K, et al. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. *Am J Hypertens* 2013; 26:1210–1217.
268. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular

- and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; 37:2359–2365.
269. Hsieh YT, Tu ST, Cho TJ, Chang SJ, Chen JF, Hsieh MC. Visit-to-visit variability in blood pressure strongly predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a 55-year prospective analysis. *Eur J Clin Invest* 2012; 42:245–253.
 270. Takao T, Kimura K, Suka M, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S, Matsuyama Y. Relationships between the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes patients and both visit-to-visit variability and time-to-effect differences in blood pressure. *J Diabet Complic* 2015; 29:699–706.
 271. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al., ADVANCE Collaborative Group. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation* 2013; 128:1325–1334.
 272. Gondo K, Miura S, Suematsu Y, Shiga Y, Kuwano T, Sugihara M, et al. Association between visit-to-visit variability in blood pressure and cardiovascular events in hypertensive patients after successful percutaneous coronary intervention. *J Clin Med Res* 2015; 7:545–550.
 273. Arashi H, Ogawa H, Yamaguchi J, Kawada-Watanabe E, Hagiwara N. Impact of visit-to-visit variability and systolic blood pressure control on subsequent outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease (from the HIJ-CREATE substudy). *Am J Cardiol* 2015; 116:236–242.

274. Okada T, Wada T, Nagaoka Y, Kanno Y. Association between visit-to-visit clinic blood pressure variability and home blood pressure variability in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2015; 37:446–451.
275. Lau KK, Wong YK, Chang RS, Teo KC, Hon SF, Chan KH, et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability predicts all-cause and cardiovascular mortality after lacunar infarct. *Eur J Neurol* 2014; 21:319–325.
276. Rossignol P, Girerd N, Gregory D, Massaro J, Konstam MA, Zannad F. Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: Insights from the HEAAL study. *Int J Cardiol* 2015; 187:183–189.
277. Chang TI, Tabada GH, Yang J, Tan TC, Go AS. Visit-to-visit variability of blood pressure and death, end-stage renal disease, and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2016; 34:244–252.
278. McMullan CJ, Bakris GL, Phillips RA, Forman JP. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:731–738.
279. Parati G, Liu X, Ochoa JE. Clinical relevance of visit-to-visit blood pressure variability: impact on renal outcomes. *J Hum Hypertens* 2014; 28:403–409.
280. Chang TI, Flythe JE, Brunelli SM, Muntner P, Greene T, Cheung AK, Chertow GM. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and outcomes in hemodialysis. *J Hum Hypertens* 2014; 28:18–24.

281. McMullan CJ, Lambers Heerspink HJ, Parving HH, Dwyer JP, Forman JP, de Zeeuw D. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Am J Kidney Dis* 2014; 64:714– 722.
282. Takao T, Matsuyama Y, Yanagisawa H, Kikuchi M, Kawazu S. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure predicts development and progression of diabetic nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28:185–190.
283. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Matsumoto S, Mineoka Y, Nakanishi N, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:1908–1912
284. Kei Yokota, MD et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Renal Function Decline in Patients With Diabetic Chronic Kidney Disease *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16:362–366
285. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, et al. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2013;36:151–157
286. Mallamaci F, Tripepi G, D'Arrigo G, Borrelli S, Garofalo C, Stanzione G, Provenzano M, De Nicola L, Conte G, Minutolo R, Zoccali C: Blood pressure variability, mortality, and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients *Clin J Am Soc Nephrol* 10.2215

287. Di Iorio B, Pota A, Sirico ML, Torraca S, Di Micco L, Rubino R, Guastaferro P, Bellasi A: Blood pressure variability and outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 27: 4404– 4410, 2012
288. Levey AS, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–12.
289. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaborative. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
290. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:837–48.
291. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger [abstract]. In: Digest of the International Conference on Medicine and Biological Engineering, Conference Committee of the 10th International Conference on Medicine and Biological Engineering; 1973; Dresden, Germany. p. 104.
292. Parati G, Casadei R, Groppelli A, di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 1989; 13:647–655.
293. Imholz B, Settels J, van der Meiracker A, Wesseling K, Wieling W. Noninvasive continuous finger blood pressure measurement during orthostatic stress compared to intra-arterial pressure. *Cardiovasc Res* 1990; 24:214–221.

294. Panerai R, James M, Potter J. Impulse response analysis of baroreceptor sensitivity. *Am J Physiol* 1997; 272:1866–1875.
295. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
296. Madden JM, O’Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term BP variability and left ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res*. 2016;39:171–7.
297. Mallamaci F, Tripepi G, D’Arrigo G, Borrelli S, Garofalo C, Stanzione G, et al. Blood pressure variability, mortality and cardi- ovascular outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:233–40.
298. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, Byrd B, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277–314
299. Nichols WW, O’Rourke MF, eds. Properties of the arterial wall. In: McDonald’s Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. New York, NY: *Oxford University Press*; 2005: 80–82
300. Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, Stern S, Keren A. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid and femoral arteries evaluated by ultrasound. *Am J Cardiol* 1997; 80:1429–1433.

301. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004 –2006). *Cerebrovascular Dis* 2007; 23:75–80.
302. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50:325–32
303. Madden JM, O’Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term BP variability and left ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res*. 2016;39:171–7.
304. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension*. 2011;57:1087–93
305. Mallamaci F, Tripepi G, D’Arrigo G, Borrelli S, Garofalo C, Stanzione G, et al. Blood pressure variability, mortality and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:233–40
306. Chang T, Tabada G, Yang J, Tan TC, Go AS. Visit-to-visit variability of blood pressure and death, ESRD and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2016;34:244–52
307. Sarafidis P, Ruilope L, Loutradis C, Gorostidi M, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16546 hypertensive patients. *J*

Hypertens. 2018;36:1076–85.

308. Ryu J, Cha RH, Kim DK, Lee JH, Yoon SA, Ryu DR, et al. The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Korean Med Sci. 2014;29:957–64.*
309. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Tomaru R, Iwasawa H, et al. Day-by-day variability of home blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2008;50:588–96.*
310. Okada T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Nakao T. Association of home blood pressure variability with progression of chronic kidney disease. *Blood Press Monit. 2012;17:1–7.*
311. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, Senmaru T, Sakabe K, Tanaka M, et al. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res. 2011;34:1271–5.*
312. Parati G, Stergiou G, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens. 2018;20: 1133–7.*
313. Zakopoulos N, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *J Hypertension. 2005;45:505–12*

314. Zakopoulos N, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens.* 2006;24:2071–7
315. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2009;27:2244–8.
316. Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res.* 1998;82:532–9.
317. De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishikawa N, Nerem RM, Alexander RW, Griending KK. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state: role of a superoxide-producing NADH oxidase. *Circ Res.* 1998; 82:1094–101.
318. London GM. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18:19S–22S.
319. Kario K, Mitsuhashi T, Shimada K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens.* 2002;15:531–7.
320. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317–1324.
321. Vogt MT, McKenna M, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle brachial index, other atherosclerotic disease, diabetes, smoking and mortality in older men and women. *Atherosclerosis*

1993;101:191–202.

322. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006;113:388–393.
323. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997;131:115–125.