

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ Ν. ΜΠΟΛΕΤΗΣ

ΠΑΝΕΠ. ΕΤΟΣ 2021 – 2022

:

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ 24ΩΡΗΣ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ
ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ**

ΜΑΡΙΑΣ Κ. ΚΟΡΟΓΙΑΝΝΟΥ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2022

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 21/03/2017

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Ν. Μπολέτης ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

Αθανάσιος Πρωτογέρου, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Παντελεήμων Σαραφίδης, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Ιωάννης Ν. Μπολέτης ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

Κωνσταντίνος Τσιούφης, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Αθανάσιος Πρωτογέρου, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Παντελεήμων Σαραφίδης, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ


Σμαράγδη Μαρινάκη, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Σοφία Λιονάκη, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος

«Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα». (Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, §2).

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ. ΗΓΗΣΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΟΪΣ ΊΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ, ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΕΣΕΝ ΟΥ ΔΩΣΩ, ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΑΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΜΝΙΚΗ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΛΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΕ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΟΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΜΕΛΕΤΗΣ ΔΕ ΟΚΟΣΙΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝΙ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΒΕΣΘΑΙ ΞΕΩΣ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΕΠΙΔΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΣΕΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΕΚ ΤΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

Στους γονείς μου
Στους δασκάλους μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	10
ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	25
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	30
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	31
B. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ 32	
1. Εισαγωγή	32
2. Επιδημιολογία της Αρτηριακής Υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	33
3. Αιτιοπαθογένεια της Αρτηριακής Υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	34
3.1 Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου.....	34
3.2 Παράγοντες που σχετίζονται με το λήπτη.....	34
3.3 Παράγοντες που σχετίζονται με το δότη	35
3.4 Μετα-μεταμοσχευτικοί παράγοντες	36
3.5 Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.....	37
3.5.1 Κορτικοστεροειδή	37
3.5.2 Αναστολείς καλσινευρίνης.....	37
3.5.3 Άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα	38
4. Υπέρταση και βλάβες σε όργανα-στόχους	39
5. Οι επιπτώσεις της υπέρτασης στον νεφρικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.....	40
6. Κατευθυντήριες οδηγίες και θεραπευτικοί στόχοι για την υπέρταση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.....	42
7. Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	44
7.1 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση.....	44
7.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση	45
7.2.1 Αναστολείς του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης.....	46
7.2.2 Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	48
7.2.3 Β-αποκλειστές	50
7.2.4 Διουρητικά	51
7.2.5 Αναστολείς υποδοχέων αλατοκορτικοειδών.....	51
7.2.6 Ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων.....	52
7.2.7 α2-αδρενεργικοί αγωνιστές.....	53
7.3 Επεμβατικές μέθοδοι	54
Γ. ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ	54

1. Εισαγωγή	54
2. Περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.....	55
3. Περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	57
4. Η περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης με τη συσκευή Mobil-O-Graph	60
Δ. ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ	61
1. Εισαγωγή	61
2. Τύπος εμφύθισης της αρτηριακής πίεσης (dipping profile).....	61
3. Τύποι και δείκτες μεταβλητότητας	62
4. Η προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στο γενικό πληθυσμό	64
5. Η προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο	66
6. Δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και η προγνωστική αξία αυτών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση	68
7. Δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και η προγνωστική αξία αυτών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	69
Ε. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΔΥΣΚΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	71
1. Αρτηριακή δυσκαμψία	71
1.1. Ορισμός της αρτηριακής δυσκαμψίας και βασικές έννοιες	71
1.2. Παθοφυσιολογία της αρτηριακής δυσκαμψίας	75
1.3. Μέθοδοι εκτίμησης της αρτηριακής δυσκαμψίας	77
1.4. Η αρτηριακή δυσκαμψία στη Χρόνια Νεφρική Νόσο	83
1.5. Η προγνωστική αξία της αρτηριακής δυσκαμψίας σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου υπό αιμοκάθαρση	86
1.6 Η αρτηριακή σκληρία σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	89
1.6.1 Μελέτες που αξιολογούν την αρτηριακή σκληρία και τη συσχέτισή της με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τα νεφρικά αποτελέσματα και τη θνησιμότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	90
1.6.2 Μελέτες που συγκρίνουν την αρτηριακή σκληρία πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού	100
1.6.3 Μελέτες που συγκρίνουν την αρτηριακή σκληρία σε διαφορετικά χρονικά σημεία μετά τη μεταμόσχευση νεφρού	102
2. Κεντρική αρτηριακή (αορτική) πίεση	104
2.1. Ορισμός της κεντρικής αρτηριακής πίεσης	104
2.2. Η προγνωστική σημασία της κεντρικής αρτηριακής πίεσης	105
2.3. Μέθοδοι εκτίμησης της κεντρικής αρτηριακής πίεσης	107

2.4 Η συσκευή Mobil-O-Graph	107
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	113
A. ΣΚΟΠΟΣ	114
B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	116
1. Συμμετέχοντες	116
2. Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού ασθενών στη διδακτορική διατριβή.....	116
3. Παράμετροι υπό μελέτη.....	120
4. Σχεδιασμός της μελέτης	122
5. Μέθοδοι μετρήσεων.....	128
5.1 Προσδιορισμός των επιπέδων της βραχιόνιας ΑΠ σε συνθήκες ιατρείου	128
5.2 Προσδιορισμός της κεντρικής αρτηριακής πίεσης, της αρτηριακής σκληρίας, και των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης.....	129
5.2.1. Συσκευή Sphygmocor	129
5.2.2 Συσκευή Mobil-O-Graph	130
5.3. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων	132
6. Ορισμοί	132
6.1. Ορισμός της Αρτηριακής Υπέρτασης.....	132
6.2 Φαινότυποι της 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης με βάση τη βραχιόνιο και αορτική πίεση όπως αυτές καταγράφονται με τη συσκευή Mobil-O-Graph	134
6.3 Παράμετροι μεταβλητότητας της ΑΠ.....	134
6.4 Λοιποί ορισμοί.....	135
7. Στατιστική ανάλυση	136
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	139
1. Επιπολασμός, θεραπεία, έλεγχος και φαινότυποι της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	139
1.1. Επιπολασμός, θεραπεία και έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης με μετρήσεις ιατρείου και περιπατητική καταγραφή σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.	143
1.2 Συμφωνία της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής ΑΠ σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της ΑΠ, υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκριμενομένη υπέρταση.	150
1.3 Η προγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς.	152
2. 24ωρη περιπατητική καταγραφή κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων... 155	
2.1 Φαινότυποι συστολικής αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις τιμές της 24ωρης περιπατητικής βραχιόνιας και αορτικής πίεσης.	160

2.2 Συσχέτιση των διαφορετικών φαινότυπων της περιπατητικής συστολικής αρτηριακής πίεσης με υποκλινικές βλάβες σε όργανα-στόχους στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.....	183
2.3 Συσχέτιση στατικής και περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας με υποκλινικές βλάβες σε όργανα-στόχους στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.....	201
3. Συγκριτική μελέτη της περιπατητικής περιφερικής αρτηριακής πίεσης και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 1 – 4.....	204
3.1 Περιφερική Συστολική Αρτηριακή Πίεση	208
3.2 Περιφερική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση.....	211
3.3 Περιφερική Πίεση Παλμού.....	213
3.4 Υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκριμενοποιημένη υπέρταση	216
3.5 Τροχιές της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης	217
3.6 Τροχιές της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης	218
3.7 Μεταβλητότητα της περιφερικής Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης	220
3.8 Μεταβλητότητα της περιφερικής Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης.....	223
3.9 Προφίλ εμφύθισης	226
4. Συγκριτική μελέτη της περιπατητικής περιφερικής αρτηριακής πίεσης και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.....	228
4.1 Περιφερική Συστολική Αρτηριακή Πίεση	232
4.2 Περιφερική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση.....	235
4.3 Περιφερική Πίεση Παλμού.....	239
4.4. Τροχιές της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης	242
4.5. Τροχιές της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης	245
4.6. Μεταβλητότητα της περιφερικής Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης	248
4.7. Μεταβλητότητα της περιφερικής Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης.....	250
4.8 Προφίλ εμφύθισης	252
5. Συγκριτική μελέτη του επιπολασμού, ελέγχου και φαινοτύπων της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και συγκριτική αξιολόγηση των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο φύλων σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.	255
5.1. Επιπολασμός, θεραπεία και έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης με μετρήσεις ιατρείου και περιπατητική καταγραφή σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.....	264
5.2 Φαινότυποι της υπέρτασης σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.....	270
5.3 Μεταβλητότητα της περιφερικής Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης	272

5.4 Μεταβλητότητα της περιφερικής Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης.....	275
5.5 Προφίλ εμφύθισης	278
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	279
1. Επιπολασμός, θεραπεία, έλεγχος και φαινότυποι της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	279
2. 24ωρη περιπατητική καταγραφή κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων...284	
3. Προφίλ και οι δείκτες μεταβλητότητας της 24ωρης περιπατητικής περιφερικής ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με ασθενείς με ΧΝΝ Σταδίου 1-4.....	288
4. Προφίλ και οι δείκτες μεταβλητότητας της 24ωρης περιπατητικής περιφερικής ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με το προφίλ και τους δείκτες μεταβλητότητας του 1 ^{ου} και 2 ^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής περιφερικής ΑΠ σε ασθενείς υπό ΑΚ.....	292
5. Επιπολασμός, έλεγχος και φαινότυποι της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και συγκριτική αξιολόγηση των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο φύλων σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.....	297
6. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης	302
7. Συμπεράσματα.....	303
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	307
<i>Ελληνική περίληψη</i>	<i>307</i>
<i>Αγγλική περίληψη (Abstract)</i>	<i>314</i>
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	319

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1.ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Επώνυμο	Κορογιάννου
Όνομα	Μαρία
Όνομα πατρός	Κωνσταντίνος
Ημερομηνία γέννησης	25/11/1982
e-mail	mariok_25@yahoo.gr

2. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

Εγκύκλιες σπουδές

Ιούνιος 2000	1ο Ενιαίο Λύκειο Λιβαδειάς Απολυτήριο με βαθμό Άριστα(19,7/20)
--------------	---

Προπτυχιακή εκπαίδευση

2000– 2006	Ιατρική Σχολή Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών Απόκτηση πτυχίου με βαθμό “Λίαν Καλώς”
------------	---

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

08/07/2020	Κτήση τίτλου ιατρική ειδικότητας Νεφρολογίας
10/2018 έως 09/2020	Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών "Αρτηριακή Υπέρταση και Συνοδά Καρδιαγγειακά- Νεφρικά Νοσήματα" Ιατρική Σχολή-Ε.Κ.Π.Α. Μεταπτυχιακός τίτλος σπουδών επιπέδου Master's

- 19/02/2016 έως σήμερα
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών “Λαϊκό”
Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού
Εκπαίδευση στην ειδικότητα της Νεφρολογίας
Παράταση θητείας από 19/02/2020 έως και σήμερα
- 28/06/2011 – 03/02/2013
Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς»
Γ’ Παθολογική Κλινική
Εκπλήρωση υποχρεωτικού χρόνου άσκησης στην
Παθολογία για την απόκτηση της ειδικότητας της
Νεφρολογίας με παράταση θητείας από 14/01/2013 έως
03/02/2013.
- Μάρτιος 2017-
Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής με θέμα: “Μελέτη της
24ωρης αορτικής πίεσης και της αρτηριακής σκληρίας σε
λήπτες νεφρικού μοσχεύματος”.
Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης
Νεφρού, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. Λαϊκό
Τριμελής επιτροπή: Ι.Ν. Μπολέτης (επιβλέπων)
Α. Πρωτογέρου
Π. Σαραφίδης

Διπλώματα

- 13/05/2018
Απόκτηση πιστοποιητικού ανανήπτη στην Εξειδικευμένη
Υποστήριξη της Ζωής σε Ενήλικες (Advanced Life Support,
ALS) της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής
Αναζωογόνησης πιστοποιημένο από το Ευρωπαϊκό
Συμβούλιο Αναζωογόνησης (European Resuscitation
Council, ERC)

Ξένες γλώσσες-Πληροφορική

Αγγλικά	Άριστα (Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge, Michigan Proficiency in English)
Πληροφορική	Καλή γνώση Windows, Internet, Office (Word, Excel, PowerPoint, Access)

3. ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

09/01/2008-21/08/2008	Ιατρός υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου στο Γ.Ν. Λιβαδειάς με απόσπαση στη Νεφρολογική Κλινική (Μ.Τ.Ν.) του Γ.Ν.Λιβαδειάς, με παράταση θητείας από 09/07/2008 έως 21/08/2008.
09/10/2007 – 08/01/2008	Γενικό Νοσοκομείο Λιβαδειάς Παθολογική, Χειρουργική, Καρδιολογική Κλινική Τρίμηνη εκπαίδευση στα πλαίσια εκπλήρωσης της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου.

4. ΚΛΙΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

19/02/2016-19/02/2020	Ειδικευόμενη Νεφρολογίας Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών “Λαϊκό”, Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού Παράταση θητείας από 19/02/2020 έως και σήμερα
04/02/2013-05/02/2016	Εξωτερικός συνεργάτης Ογκολογικής-Αιματολογικής Κλινικής ΙΑΣΩ GENERAL
28/06/2011 – 03/02/2013	Ειδικευόμενη Παθολογία, Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς», Γ' Παθολογική Κλινική

15/09/2008-31/05/2011

Εξωτερικός συνεργάτης Μονάδας Τεχνητού Νεφρού- Νεφρολογικού
τμήματος Κλινικής ΙΑΣΩ GENERAL

5. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή (ως sub-Investigator) στις παρακάτω πολυκεντρικές μελέτες:

- A single arm, open label study to assess the efficacy, safety and tolerability of once-monthly administration of intravenous C.E.R.A. for the maintenance of hemoglobin levels in dialysis patients with chronic renal anemia
- FIGARO-DKD Study 17530: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease, in addition to standard of care.
- FIDELIO-DKD Study 16244: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease.
- NewPLACE (MOR202C205): A Phase-IIa, Open-Label, two arm Multicenter Clinical Trial to evaluate efficacy, safety and PK/PD of the Human anti-CD38 Antibody MOR202 in Anti-PLA2R Antibody Positive Membranous Nephropathy (aMN).

6. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων από τον 11/2017.

Μέλος της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας από τον 12/2018

7. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ-ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Συμμετοχή στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Αρτηριακή Υπέρταση και Συνοδά Καρδιαγγειακά και Νεφρικά Νοσήματα» το έτος 2021-2022 με θέμα «Υπέρταση και μεταμόσχευση νεφρού».
- Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα των φοιτητών του 6^{ου} και 7^{ου} εξαμήνου της Α' Παθολογικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.
- Μέλος της Επιτροπής Εκπαίδευσης της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας

8. ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Συνέδρια, σεμινάρια, συναντήσεις, ημερίδες, κλινικά φροντιστήρια.

1. 23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 1-5 Ιουνίου 2022, Θεσσαλονίκη
2. 14^ο Συμπόσιο “Καρδιαγγειακές Παθήσεις και Νεφρική Δυσλειτουργία 2020” με διεθνή συμμετοχή
Α' Καρδιολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.
13-15 Ιανουαρίου 2022, Αθήνα
3. 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, 2-4 Δεκεμβρίου 2021, Αθήνα
4. 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 13-16 Μαΐου 2021
5. 13^ο Συμπόσιο “Καρδιαγγειακές Παθήσεις και Νεφρική Δυσλειτουργία 2020” με διεθνή συμμετοχή
Α' Καρδιολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.
14-16 Ιανουαρίου 2021, Αθήνα
6. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, Αθήνα (διαδικτυακή συμμετοχή), 19-21 Νοεμβρίου 2020.
7. 12^ο Συμπόσιο “Καρδιαγγειακές Παθήσεις και Νεφρική Δυσλειτουργία 2020” με διεθνή συμμετοχή
Α' Καρδιολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.

- 17-18 Ιανουαρίου 2020, Αθήνα
[16 Μόρια Συνεχιζόμενη Ιατρικής Εκπαίδευσης]
8. 5^η Δημερίδα με θέμα: « Αγγείτιδες Σύγχρονα ερωτήματα και απαντήσεις»
27-28 Σεπτεμβρίου 2019, Αθήνα
[12 Μόρια Συνεχιζόμενη Ιατρικής Εκπαίδευσης]
9. 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 29 Μαΐου – 01 Ιουνίου 2019, Δελφοί
10. 28^ο Ετήσιο Σεμινάριο Νεφρολογικού Τμήματος “Κοργιαλένιο-Μπενάκειο” Ε.Σ.Σ.
ΓΝΑ “Κοργιαλένιο-Μπενάκειο” Ε.Σ.Σ.
16 Μαρτίου 2019, Αθήνα
11. Δημερίδα: Ανοσολογία της Μεταμόσχευσης
ΕΚΠΑ
5-6 Απριλίου 2019, Αθήνα
12. 6th pre-ESH International Congress Satellite Symposium
“Update on Difficult to Control Hypertension and Related Comorbidities”
Hellenic Society of Hypertension, ESH Working Group Interventional Treatment of Hypertension, University of Athens School of Medicine, Hellenic Cardiological Society Working Group Arterial Hypertension
29-30 Μαρτίου 2019, Αθήνα
13. 27th International Congress of The Transplantation Society
The Transplantation Society
30 Ιουνίου- 05 Ιουλίου 2018, Μαδρίτη, Ισπανία
14. Επιστημονική Ημερίδα
“Μεταμοσχεύσεις στο ΓΝΑ Λαϊκό”
19 Μαΐου 2018, Αθήνα, ΓΝΑ Λαϊκό
15. Μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Μελέτης της Υπέρτασης, 28^η Σειρά
“Υπέρταση: Θεωρία και Πράξη”
Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης
2017-2018, Αθήνα
16. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης
Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης
29-31 Μαρτίου 2018, Αθήνα

17. 5th pre-ESH International Congress Satellite Symposium
“Update on Difficult to Control Hypertension and Related Comorbidities”
Hellenic Society of Hypertension, ESH Working Group Interventional Treatment of Hypertension, University of Athens School of Medicine, Hellenic Cardiological Society Working Group Arterial Hypertension
23-24 Μαρτίου 2018, Αθήνα
18. 1^η Θεματική Ημερίδα “Αμυλοείδωση: Διαγνωστικές και Θεραπευτικές προκλήσεις”
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Θεραπευτική Κλινική
10 Μαρτίου 2018, Αθήνα
19. 27^ο Ετήσιο Σεμινάριο Νεφρολογικού Τμήματος “Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο” Ε.Σ.Σ.
ΓΝΑ “Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο” Ε.Σ.Σ.
3 Μαρτίου 2018, Αθήνα
[8 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης]
20. Acute Kidney Injury (AKI) meeting
Nephrology Department of “Hippokration” General Hospital of Athens, International Renal Research Institute Vicenza (IRRIV)
24 Φεβρουαρίου 2018, Αθήνα
21. 10^ο Συμπόσιο “Καρδιαγγειακές Παθήσεις και Νεφρική Δυσλειτουργία 2018” με διεθνή συμμετοχή
Α' Καρδιολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α.
19-20 Ιανουαρίου 2018, Αθήνα
[11 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης]
22. 2^ο Σχολείο Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ)
Παγκρήτια Ένωση Υγείας, Διατομεακό Πρόγραμμα Ρευματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ-Δ' Παν. Παθολογική Κλινική/Μονάδα Ρευματολογίας/Κλινικής Ανοσολογίας ΠΓΝΑ Αττικών, Νεφρολογική Κλινική ΓΝΑ Λαϊκό, Κλινική Ρευματολογίας/Κλινικής Ανοσολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κύπρου
1-2 Δεκεμβρίου 2017, Αθήνα
23. 19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων
Ελληνική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων
17-19 Νοεμβρίου 2017, Θεσσαλονίκη
[20 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης]

24. 94η Επιστημονική Συνάντηση ENE
Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία
16-18 Νοεμβρίου 2017, Θεσσαλονίκη
25. 3^η Επιστημονική Διημερίδα: “Αγγειίτιδες: Σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις”
Ινστιτούτο Μελέτης, Έρευνας, Εκπαίδευσης και Θεραπείας Νοσημάτων Αγγείων, Καρδιάς, Εγκεφάλου και Νεφρών, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας, Β’ Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Ιπποκράτειο
29-30 Σεπτεμβρίου 2017, Αθήνα
[14 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης]
26. CME Course: “Introductory Course on Epidemiology”
The European Renal Association - The European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA)
21-22 Απριλίου 2017, Λευκωσία, Κύπρος
[12 Μόρια Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης]
27. 4th Official pre-ESH International Congress Satellite Symposium
“Update on Difficult to Control Hypertension and Related Comorbidities”
Hellenic Society of Hypertension, ESH Working Group Interventional Treatment of Hypertension, University of Athens School of Medicine, Hellenic Cardiological Society Working Group Arterial Hypertension
31 Μαρτίου-1 Απριλίου 2017, Αθήνα
28. 2^η Επιστημονική Ημερίδα: “Αγγειίτιδες και Συννοσηρότητες στην καθημερινή κλινική πράξη”
Ινστιτούτο Μελέτης, Έρευνας, Εκπαίδευσης και Θεραπείας Νοσημάτων Αγγείων, Καρδιάς, Εγκεφάλου και Νεφρών, Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας, Β’ Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Ιπποκράτειο
1 Οκτωβρίου 2016, Αθήνα
29. 92^η Επιστημονική Συνάντηση ENE
Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία
8-9 Δεκεμβρίου 2016, Θεσσαλονίκη
30. Ετήσια Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα για το Σακχαρώδη Διαβήτη
Διαβητολογικό Κέντρο Β’ Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο

26-30 Νοεμβρίου 2012, Αθήνα

[25 Μόρια Συνεχιζόμενη Ιατρικής Εκπαίδευσης]

31. Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού
Εταιρεία Φίλων Ενδοκρινολογικού Τμήματος Ευαγγελισμού (Ε.Φ.Ε.Τ.Ε.) υπό την αιγίδα
της Ελληνικής Ενδοκρινολογικής Εταιρείας
18-20 Ιανουαρίου 2012, Αθήνα
[15 Μόρια Συνεχιζόμενη Ιατρικής Εκπαίδευσης]
32. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας Γηριατρικής
Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία
7-9 Φεβρουαρίου 2008, Αθήνα
33. 8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής
Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ιατρικής
24-26 Ιανουαρίου 2008, Αθήνα
34. 9^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
9-11 Μαΐου 2003, Αθήνα
35. 8^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
19-21 Απριλίου 2002, Ιωάννινα

9. ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ-POSTERS ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **M Korogiannou**, P Sarafidis, ME Alexandrou, M Theodorakopoulou, E Pella, E Xagas, A Argyris, A Protogerou, A Papagianni, IN Boletis, S Marinaki

Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against haemodialysis patients.

31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection ESH-HSH, June 17-20, 2022

2. **M Korogiannou**, M Theodorakopoulou, P Sarafidis, ME Alexandrou, E Pella, E Xagas, A Argyris, A Protogerou, A Papagianni, IN Boletis, S Marinaki

Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against chronic kidney disease patients.

31st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection ESH-HSH, June 17-20, 2022

3. **M Korogiannou**, M Theodorakopoulou, P Sarafidis, ME Alexandrou, E Pella, E Xagas, A Argyris, A Protogerou, A Papagianni, IN Boletis, S Marinaki

Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against chronic kidney disease patients.

59th Congress of the European-Renal-Association (ERA)-European-Dialysis-and-Transplant Association (EDTA), Paris, May 19-22, 2022

4. **M Korogiannou**, P Sarafidis, ME Alexandrou, M Theodorakopoulou, E Pella, E Xagas, A Argyris, A Protogerou, A Papagianni, IN Boletis, S Marinaki

Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against haemodialysis patients.

59th Congress of the European-Renal-Association (ERA)-European-Dialysis-and-Transplant-Association (EDTA), Paris, May 19-22, 2022

5. C Loutradis, **M Korogiannou**, E Xagas, S Marinaki, A Argyris, A Protogerou, P Sarafidis, J Boletis

Prevalence, awareness and control of hypertension with office blood pressure measurements and ambulatory blood pressure monitoring in kidney transplant recipients.

Joint Meeting ESH-ISH On Air, April 11-14, 2021

Journal of Hypertension Vol. 39, p E304-E304, Supplement. 1

6. C Loutradis, **M Korogiannou**, E Xagas, S Marinaki, A Argyris, A Protogerou, P Sarafidis, J Boletis

White-coat hypertension and masked hypertension in hypertensive kidney transplant recipients.

Joint Meeting ESH-ISH On Air, April 11-14, 2021

Journal of Hypertension Vol. 39, p E304-E304, Supplement. 1

7. Spanos G., Melexopoulou C., Tzamparlis E., Tsiakas E., **Korogiannou M.**, Boletis J.N.

Results of the Greek Financial Crisis and the European Migrant Crisis in Dialysis Patients in Greece.

54th ERA-EDTA Congress, 3-6 June 2017, Madrid, Spain

10. ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ-POSTERS ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **M. Κορογιάννου**, Π. Σαραφίδης, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Μ. Αλεξάνδρου, Ε. Ξαγάς, Α. Αργύρης, Α. Πρωτογέρου, C. J. Ferro, I. N. Μπολέτης, Σ. Μαρινάκη
Διαφορές των δύο φύλων στα επίπεδα περιπατητικής αρτηριακής πίεσης, ελέγχου και φαινοτύπων της υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, Αθήνα, 2-4 Δεκεμβρίου 2021

2. **M. Κορογιάννου**, Ε. Ξαγάς, Χ. Λουτράδης, Σ. Μαρινάκη, Α. Αργύρης, Α. Πρωτογέρου, Π. Σαραφίδης, I. N. Μπολέτης

Συγκριτική αξιολόγηση του επιπολασμού και του ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τους ορισμούς των ESC-ESH και ACC-AHA σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Θεσσαλονίκη, 13-16 Μαΐου 2021

3. **M. Κορογιάννου**, Ε. Ξαγάς, Χ. Λουτράδης, Σ. Μαρινάκη, Α. Αργύρης, Α. Πρωτογέρου, Π. Σαραφίδης, I. N. Μπολέτης

Υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκαλυμμένη υπέρταση σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Θεσσαλονίκη, 13-16 Μαΐου 2021

4. **M. Κορογιάννου**, Ε. Ξαγάς, Χ. Λουτράδης, Σ. Μαρινάκη, Α. Αργύρης, Α. Πρωτογέρου, Π. Σαραφίδης, I.N. Μπολέτης

Επιπολασμός, επίγνωση και έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης με μετρήσεις ιατρού και περιπατητική καταγραφή σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Θεσσαλονίκη, 13-16 Μαΐου 2021

5. **M. Κορογιάννου**, Ε. Ξαγάς, Χ. Λουτράδης, Σ. Μαρινάκη, Α. Αργύρης, Α. Πρωτογέρου, Π. Σαραφίδης, I. N. Μπολέτης

Συγκριτική αξιολόγηση του επιπολασμού και του ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τους ορισμούς των ESC-ESH και ACC-AHA σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, Αθήνα (διαδικτυακή συμμετοχή), 19-21 Νοεμβρίου 2020.

6. **M. Κορογιάννου**, Ε. Ξαγάς, Χ. Λουτράδης, Σ. Μαρινάκη, Α. Αργύρης, Α. Πρωτογέρου, Π. Σαραφίδης, Ι. Ν. Μπολέτης

Υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκαλυμμένη υπέρταση σε υπερτασικούς ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, Αθήνα (διαδικτυακή συμμετοχή), 19-21 Νοεμβρίου 2020.

7. **M. Κορογιάννου**, Ε. Ξαγάς, Χ. Λουτράδης, Σ. Μαρινάκη, Α. Αργύρης, Α. Πρωτογέρου, Π. Σαραφίδης, Ι.Ν. Μπολέτης

Επιτολασμός, επίγνωση και έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης με μετρήσεις ιατρείου και περιπατητική καταγραφή σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, Αθήνα (διαδικτυακή συμμετοχή), 19-21 Νοεμβρίου 2020.

8. Μαρινάκη Σ., **Κορογιάννου Μ.**, Τσιάκας Σ., Λιάπης Γ., Κάψια Ε., Βεργαδής Χ., Μπολέτης Ι.Ν.

Επίμονη μακροσκοπική αιματουρία σε ασθενή με C3 σπειραματονεφρίτιδα

94^η Επιστημονική Συνάντηση Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας, 16-18 Νοεμβρίου 2017, Θεσσαλονίκη

9. Παρουσίαση περίπτωσης ασθενούς με IgA αγγειίτιδα, **Κορογιάννου Μ.**

3^η Δημερίδα με θέμα: “Αγγειίτιδες: Σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις”, 29-30

Σεπτεμβρίου 2017, Αθήνα

10. **Κορογιάννου Μ.**, Μαρινάκη Σ., Κάψια Ε., Ταραντίλη Α., Ζορμπαλά Α., Μπολέτης Ι.Ν. Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση σε ασθενή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα υπό αγωγή με anti-TNFα.

92^η Επιστημονική Συνάντηση Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας, 8-9 Δεκεμβρίου 2016, Θεσσαλονίκη

11. Μεσσαριτάκης Ι., Σπανού Ε., Παπαβασιλείου Δ., **Κορογιάννου Μ.**, Τουρκαντώνης Ι., Αρτεμιάδης Α., Καζάνης Χ., Σαββάκης Γ.

Ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.) σε ηλικιωμένους-Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.

10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας Γηριατρικής, 7-9 Φεβρουαρίου 2008, Αθήνα

12. Μεσσαριτάκης Ι., Σπανού Ε., Παπαβασιλείου Δ., **Κορογιάννου Μ.**, Μαργαρίτη Β., Ράπτη Μ., Λορίδα Β., Σαββάκης Γ.

Αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Α.Ε.Ε.) σε ηλικιωμένους-Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά.

10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας Γηριατρικής, 7-9 Φεβρουαρίου 2008, Αθήνα

13. Ράπτη Μ., Σπανού Ε., Πέπερας Γ., Τουρκαντώνης Ι., **Κορογιάννου Μ.**, Μεσσαριτάκης Ι., Σαββάκης Γ.

Η νοσηρότητα και οι συνέπειες της οξείας κατάχρησης αλκοόλης (οξεία μέθη) στο Νοσοκομείο Λιβαδειάς (2000-2006).

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής, 24-26 Ιανουαρίου 2008, Αθήνα

14. Ελεύθερη ανακοίνωση: Διαφορές απόπτωσης και νέκρωσης.

8ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 19-21 Απριλίου 2002, Ιωάννινα

11. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Korogiannou, M, Sarafidis P, Alexandrou ME et al. Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against haemodialysis patients** Clinical Kidney Journal. 2021 Dec 17.doi: 10.1093/ckj/sfab275
2. **Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP et al. Sex differences in ambulatory blood pressure levels, control, and phenotypes of hypertension in kidney transplant recipients** JHypertens.2021 Sep 27.doi:10.1097/HJH.0000000000003019
3. **Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, et al. Diagnostic performance of office versus ambulatory blood pressure in kidney transplant recipients**, Am J Nephrol. 2021;52(7):548-558.doi: 10.1159/000517358. Epub 2021 Jul 26
4. **Korogiannou M, Theodorakopoulou MP, Sarafidis P et al. Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against chronic kidney disease patients**, Kidney Res Clin Pract. (in press)
5. **Korogiannou M, Sarafidis P, Pella E et al. Sex-related short-term blood pressure variability differences in kidney transplant recipients**, Blood Pressure Monitoring (under minor revisions).
6. Xagas E, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, **Korogiannou M**, Argyris A, Protogerou A, Boletis IN, Marinaki S. **A parallel evaluation of short and mid-term changes of ambulatory BP in kidney transplant recipients and kidney donors**, Clinical Kidney Journal (under revision).
7. Marinaki S, Xagas E, Tsoutsoura P, Katsaros D, **Korogiannou M**, Boletis IN. **Occurrence of Severe SARS-CoV-2 Infection in Fully Vaccinated Solid Organ Transplant Recipients** Transplant Proc. 2021 Dec 31;S0041-1345(21)00941-6. doi:10.1016/j.transproceed.2021.12.012
8. Smyrli M, Sarafidis P, Loutradis C, **Korogiannou M**, Boletis IN, Marinaki S. **Prevalence and factors associated with hyperkalaemia in stable kidney transplant recipients** Clinical Kidney Journal, 2021 Jul doi.org/10.1093/ckj/sfab129

9. Marinaki S, Tsiakas S, **Korogiannou M**, Grigorakos K, Papalois V, Boletis I. **A Systematic Review of COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: A Universal Effort to Preserve Patients' Lives and Allografts.** J Clin Med. 2020 Sep 16;9(9):E2986. doi: 10.3390/jcm9092986
10. **Korogiannou, M**; Xagas, E; Marinaki, S; Sarafidis, P; Boletis, JN **Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Co-morbid Conditions, Evolution, and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes**
Front Cardiovasc Med 2019 May 24;6:67. doi: 10.3389/fcvm.2019.00067

12. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Κορογιάννου Μ**, Ξαγάς Ε., Μαρινάκη Σ., Μπολέτης Ι.Ν. **Η αρτηριακή σκληρία στη χρόνια νεφρική νόσο και τη μεταμόσχευση νεφρού.** Καρδιά & Αγγεία, Ιανουάριος-Μάρτιος 2019

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση. Εντούτοις, παρά το γεγονός ότι η θνησιμότητα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος παρουσιάζει πτωτική τάση τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών αποβιώνουν με λειτουργόν μόσχευμα, με την καρδιαγγειακή θνητότητα να παραμένει η πρώτη αιτία θανάτου.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρά το γεγονός ότι έχει καταδειχθεί ο σημαντικός ρόλος της αρτηριακής υπέρτασης ως παράγοντα κινδύνου για την επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών και του μοσχεύματος, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι συχνά δεν επιτυγχάνεται επαρκής ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς αυτούς. Στα πλαίσια αυτά, η ακριβής καταγραφή της αρτηριακής πίεσης καθίσταται ιδιαίτερος σημαντική. Δεδομένα από λίγες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση έχουν αναδείξει τον εξέχοντα ρόλο της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης τόσο στη διάγνωση, όσο και στον έλεγχο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Επιπρόσθετα, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι μέρος του υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος αποδίδεται σε μη αναστρέψιμες βλάβες στο αγγειακό δέντρο, οι οποίες δημιουργούνται κατά την περίοδο πριν τη νεφρική μεταμόσχευση και οι οποίες δεν υποστρέφουν πλήρως μετά από αυτήν. Πράγματι, σε σημαντικό αριθμό μελετών έχει παρατηρηθεί ότι η ταχύτητα

σφυγμικού κύματος αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα και συνολική θνητότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Έως το σχεδιασμό της παρούσας διδακτορικής διατριβής δεν υπήρχαν στη διεθνή βιβλιογραφία μελέτες σχετικά με την περιπατητική καταγραφή των κεντρικών (αορτικών) πιέσεων, της αρτηριακής σκληρίας και των λοιπών αιμοδυναμικών παραμέτρων της αορτής σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τους παράγοντες που τις επηρεάζουν, καθώς και τη συσχέτιση με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Με αυτά τα δεδομένα, πρωτεύων στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η μελέτη της 24ωρης περιπατητικής αορτικής πίεσης και της 24ωρης αρτηριακής σκληρίας, καθώς και η ανίχνευση παραγόντων με τους οποίους αυτές συσχετίζονται σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Επιπλέον, έγινε προσδιορισμός των βασικών επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της αρτηριακής υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος βάσει της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, καθώς και ο προσδιορισμός των διαφορετικών φαινοτύπων της αρτηριακής υπέρτασης στον πληθυσμό αυτό.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από δύο μέρη. Στο γενικό μέρος, γίνεται συστηματική ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με την αρτηριακή υπέρταση, την κεντρική (αορτική) πίεση και την αρτηριακή σκληρία σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Ακολούθως στο ειδικό μέρος που αποτελείται από τέσσερις ενότητες, παρουσιάζεται ο σκοπός και το πρωτόκολλο της διατριβής, τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού των ασθενών, οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για τη διενέργεια των επί μέρους μετρήσεων καθώς και η περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν. Στην τρίτη ενότητα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα αυτής της διατριβής, χωρισμένα σε 5 υπο-ενότητες, ανάλογα με τις

ομάδες των παραμέτρων που εξετάστηκαν και τις συγκρίσεις που πραγματοποιήθηκαν. Στην τελευταία ενότητα περιλαμβάνεται η συζήτηση των αποτελεσμάτων της διατριβής αυτής συγκριτικά με τα αποτελέσματα άλλων σχετικών μελετών και δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας. Ακολουθεί η περίληψη των αποτελεσμάτων και των συμπερασμάτων της μελέτης και η σχετική βιβλιογραφία.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα καταρχήν να ευχαριστήσω εκ βαθέων τον Δάσκαλό μου και μέντορα, Καθηγητή Παθολογίας- Νεφρολογίας του Ε.Κ.Π.Α. κ. Ιωάννη Ν. Μπολέτη, επιβλέποντα της παρούσας διατριβής, για τη συνεχή υποστήριξη, παρότρυνση και καθοδήγηση που εδώ και χρόνια μου παρέχει σε κλινικό, επιστημονικό και επαγγελματικό επίπεδο, με σκοπό την άρτια και διαρκή εκπαίδευση μου ως Νεφρολόγου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή Παθολογικής Φυσιολογίας κ. Αθανάσιο Πρωτογέρου, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για όσα μου δίδαξε αναφορικά με τις κεντρικές αιμοδυναμικές παραμέτρους και τη διαχείριση των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση, καθώς και για την αμέριστη καθημερινή βοήθεια και καθοδήγηση προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις, να συλλεχθούν, να αναλυθούν και να ερμηνευθούν τα αποτελέσματα της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νεφρολογίας του Α.Π.Θ. κ. Παντελεήμονα Σαραφίδη, για τη σύλληψη της ιδέας και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου το θέμα αυτό, καθώς και για το χρόνο που διέθεσε για τη συνεχή και αμέριστη καθοδήγησή μου στη συλλογή, επεξεργασία, ερμηνεία, διόρθωση και συγγραφή των αποτελεσμάτων της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στην Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας του Ε.Κ.Π.Α. κα. Σμαράγδη Μαρινάκη, για τη συνεχή υποστήριξη που μου παρείχε σε κάθε βήμα της εκπαίδευσης και ειδίκευσης μου στη Νεφρολογία, καθώς και για τη συνεχή εμπιστοσύνη της και τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις της κατά την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ ακόμη τις φίλες και συναδέλφους μου, Μαρία-Ελένη Αλεξάνδρου, Μαριέτα Θεοδωρακοπούλου και Εύα Πέλλα για την πολύτιμη συμβολή τους στην οργάνωση και επεξεργασία των δεδομένων της διδακτορικής διατριβής, καθώς και το φίλο και συνάδελφο Ευστάθιο Ξαγά για την αμέριστη συμπαράστασή του κατά την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Ευχαριστώ επίσης το συνάδελφο Χαράλαμπο Λουτράδη, για την παραγωγική συνεργασία και τις εμπειριστατωμένες συμβουλές στην επεξεργασία των δεδομένων.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στον συνάδελφο Αντώνη Αργύρη για την αμέριστη καθημερινή βοήθεια και καθοδήγηση προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις και να συλλεχθούν τα αποτελέσματα προς ανάλυση για την παρούσα διπλωματική εργασία.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να εκφράσω ακόμα, τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στους ειδικούς Νεφρολόγους: Μαρία Δαρεμά, Βασίλειο Φιλιόπουλο, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας Σοφία Λιονάκη, Χρυσάνθη Σκαλιώτη, Μελεξοπούλου Χριστίνα, Κυριακή Κολοβού και Ελένη Κάψια, για την καθοριστική συμβολή τους στην ανεύρεση του πληθυσμού των ασθενών της διατριβής, καθώς και όλους τους συναδέλφους ειδικευόμενους Νεφρολογίας της Κλινικής Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού για την αμέριστη υποστήριξή τους κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστώ θερμά και όλο το νοσηλευτικό προσωπικό της Κλινικής Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού για τη βοήθειά τους και για την άριστη συνεργασία κατά τη φάση πραγματοποίησης των μετρήσεων του πρωτοκόλλου.

Θα ήταν σημαντική παράλειψη να μην εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στους 222 μεταμοσχευμένους ασθενείς, οι οποίοι πρόθυμα δέχθηκαν να λάβουν μέρος και να υποβληθούν στις διαδικασίες του πρωτοκόλλου της παρούσας διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη και αγάπη στην οικογένειά μου και το σύντροφό μου, γιατί σε όλη αυτή τη διαδρομή υπήρξαν ανεκτίμητο στήριγμα για μένα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα για τη Δημόσια Υγεία. Ο επιπολασμός της σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα ανέρχεται στο 10-15% παγκοσμίως (1,2) . Οι ασθενείς με XNN εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ο οποίος είναι έως και 10-20 φορές μεγαλύτερος στους πάσχοντες από XNN τελικού σταδίου (XNNTΣ) υπό αιμοκάθαρση (ΑΚ) (3). Συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί πως από το δεύτερο προς το πέμπτο στάδιο της XNN παρατηρείται παράλληλη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 3-4 φορές (4).

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με XNNTΣ, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς σε ΑΚ (5), σε μεγάλο βαθμό λόγω της επιβράδυνσης της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου μέσω της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας (6). Σε πρόσφατες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος θνησιμότητας ήταν έως και 68% χαμηλότερος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με ασθενείς με XNNTΣ υπό ΑΚ που βρίσκονταν σε λίστα αναμονής νεφρικού μοσχεύματος (7). Παρ' όλα αυτά οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνεχίζουν να έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, κατά κύριο λόγο εξαιτίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οποίος παραμένει αυξημένος κατά 3-5 φορές (8). Η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, ενώ μπορεί να προκαλέσει ή/και να επιδεινώσει την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την αναιμία, την υπεργλυκαιμία και την υπερτροφία της

αριστερής κοιλίας, που αποτελούν καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Η χρήση ειδικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς της καλσινευρίνης και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (9). Οι παράγοντες αυτοί δεν είναι πλήρως μελετημένοι στην βιβλιογραφία και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα.

B. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

1. Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί την πιο συχνή συνοσηρότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ με τον επιπολασμό της να εκτιμάται έως και 80%, ποσοστό 2.5 φορές υψηλότερο από ότι στο γενικό πληθυσμό (10). Έχει παρατηρηθεί πως η εξέλιξη της ΧΝΝ από το 1^ο έως το 4^ο-5^ο στάδιο συνοδεύεται από μια παράλληλη αύξηση στον επιπολασμό της ΑΥ κατά 15-20%, αγγίζοντας στα πιο προχωρημένα στάδια 4-5 μέχρι και το 95% (10).

Όπως προαναφέρθηκε, η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης των μεταμοσχευμένων ασθενών. Εντούτοις, παρά το γεγονός ότι η θνησιμότητα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος παρουσιάζει πτωτική τάση τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών αποβιώνουν στα 10 έτη με λειτουργόν μόσχευμα, με την καρδιαγγειακή θνητότητα να παραμένει η πρώτη αιτία θανάτου, ενώ ακολουθούν οι λοιμώξεις και οι κακοήθειες (11).

Η ΑΥ αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό (70-95%) στους ασθενείς αυτούς (12,13) και διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην επιβίωσή τους. Παράλληλα, τα επίπεδα τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής πίεσης φαίνεται να παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση του μοσχεύματος (14) και ο ανεπαρκής έλεγχος της υπέρτασης αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος (12).

2. Επιδημιολογία της Αρτηριακής Υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Ανάλογα με τον ορισμό και τις μεθόδους μέτρησης της ΑΠ, ο επιπολασμός της ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχει ευρεία διακύμανση ενώ φαίνεται να παρουσιάζει αύξηση με την πάροδο των ετών, πιθανά σχετιζόμενη με την εισαγωγή των αναστολέων καλσινευρίνης στα ανασοκατασταλτικά σχήματα (15).

Σε προηγούμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ως όριο ΑΠ ιατρείου τα 140/90 mmHg, ο επιπολασμός της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών, με επίπεδα κυμαινόμενα μεταξύ 17 και 72% (16,17). Στις λίγες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε ως όριο ΑΠ ιατρείου τα 130/80 mmHg, ο επιπολασμός της ΑΥ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς ήταν συνήθως υψηλότερος, μεταξύ 22 και 95% (18,19).

Τα τελευταία χρόνια, σε μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, ο επιπολασμός της υπέρτασης κυμαίνεται μεταξύ 24 (16) και 95% (19) για όρια περιπατητικής ΑΠ 130/80 mmHg.

3. Αιτιοπαθογένεια της Αρτηριακής Υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Παράγοντες που επηρεάζουν την καρδιακή παροχή ή/και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στα διάφορα στάδια μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (13,20). Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος περιλαμβάνουν τόσο τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η παχυσαρκία, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (12,21), όσο και παραμέτρους που αφορούν το δότη και το λήπτη, καθώς και αυτή καθ' αυτή τη διαδικασία της μεταμόσχευσης και την ανοσοκατασταλτική αγωγή (22).

3.1 Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου

Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό, είναι παρόντες και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αυτοί περιλαμβάνουν την ηλικία, το αρρεν φύλο, τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI), το κάπνισμα, την αποφρακτική υπνική άπνοια και την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και το ιστορικό υπέρτασης πριν τη μεταμόσχευση (13,23–29). Μάλιστα, κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες επιδεινώνονται μετά από επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού και στην πορεία του χρόνου, όπως η παχυσαρκία (30), η αντίσταση στην ινσουλίνη (26,31) και η αποφρακτική υπνική άπνοια (29), συνεισφέροντας περαιτέρω στον υψηλό επιπολασμό της υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση.

3.2 Παράγοντες που σχετίζονται με το λήπτη

Η πλειοψηφία των μεταμοσχευμένων ασθενών έχουν ιστορικό ΑΥ πριν τη μεταμόσχευση. Η μακροχρόνια προϋπάρχουσα υπέρταση, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με

τη σημαντική υπερφόρτωση όγκου που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, έχει ως αποτέλεσμα αγγειακές μεταβολές όπως απώλεια της ευενδοτότητας των αρτηριών ελαστικού τύπου, κυρίως της αορτής και αυξημένη αρτηριακή σκληρία, η οποία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα (27,32). Η αρτηριακή σκληρία συνδέεται με μεταβολές στην ΑΠ, όπως αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και της πίεσης παλμού (ΠΠ), και θεωρείται ο κύριος μηχανισμός για την δημιουργία μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και μειωμένης υπενδοκαρδιακής παροχής (33–35).

Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΝΝΤΣ παρουσιάζουν αγγειακές επασβεστώσεις που σε συνδυασμό με τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που συνεχίζει να υφίσταται μετά τη μεταμόσχευση, συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΑΥ (36,37).

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να σχετίζεται με την υπέρταση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι η επίδραση των φυσικών νεφρών μέσω μηχανισμών οι οποίοι συνδέονται με την παραγωγή ρενίνης και την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (37).

3.3 Παράγοντες που σχετίζονται με το δότη

Εκτός από της παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το λήπτη, πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με το δότη όπως η ηλικία του δότη, το θήλυ φύλο, το ιστορικό ΑΥ του δότη και η παχυσαρκία έχει φανεί ότι συμβάλλουν στην υπέρταση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (38). Επιπρόσθετα, σε μελέτη των Blanca και συνεργατών φάνηκε ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από δότες διευρυμένων κριτηρίων (ηλικία δότη > 60 έτη ή ηλικία δότη 50-59 έτη με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια: ιστορικό υπέρτασης, κρεατινίνη ορού > 1,5 mg/dl ή θάνατος από

καρδιαγγειακά συμβάματα) είχαν υψηλότερη επίπτωση τόσο υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση όσο και καρδιαγγειακής νόσου (39).

Πρόσφατα της, πολυμορφισμοί στα γονίδια APOL-1, ABCC2, ABC1, CYP3A5 έχουν συσχετιστεί με πρόωμη δυσλειτουργία του μοσχεύματος και επακόλουθη εμφάνιση υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση (40–43).

Επιπλέον, σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι η σημαντική διαφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ λήπτη και δότη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εμφάνιση υπερδιήθησης, υπερτροφίας των σπειραμάτων και αύξησης της ενδοσπειραματικής πίεσης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΑΥ μετά τη μεταμόσχευση (44,45).

3.4 Μετα-μεταμοσχευτικοί παράγοντες

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος περιλαμβάνουν την καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, την υποτροπή της πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου στο μόσχευμα, καθώς και την ανοσιακή απάντηση του λήπτη στο νεφρικό μόσχευμα (27,37,46). Η οξεία απόρριψη και ιδιαίτερα η απόρριψη μέσω αντισωμάτων, καθώς και η χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος φαίνεται να σχετίζονται με ανεπαρκή έλεγχο της ΑΥ καθώς και με κακοήθη υπέρταση (47).

Επιπρόσθετα, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος, η οποία παρατηρείται σε 1-23% των μεταμοσχευμένων ασθενών, μπορεί να προκαλέσει σοβαρού βαθμού υπέρταση και δυσλειτουργία του μοσχεύματος, μέσω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης (13).

3.5 Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και κυρίως τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης έχουν συχνά συσχετιστεί με την υπέρταση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

3.5.1 Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν κατακράτηση νατρίου, αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου, αύξηση της ευαισθησίας σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες και ως εκ τούτου αύξηση της ΑΠ (48). Η συσχέτιση της χορήγησης κορτικοστεροειδών και της υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται ότι είναι δόσο-εξαρτώμενη. Αρχικά, σε μικρές κλινικές δοκιμές φάνηκε ότι η πρόωμη διακοπή των κορτικοστεροειδών ή η χορήγησή της σε παρήμερο σχήμα θα μπορούσε να έχει ευεργετική επίδραση στον έλεγχο της υπέρτασης (49,50). Ακολούθως, σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Knight και συνεργατών διαπιστώθηκε ότι η αποφυγή ή διακοπή των κορτικοστεροειδών μείωνε σημαντικά την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, όμως αύξανε τον κίνδυνο για επεισόδιο οξείας απόρριψης (51), το οποίο με τη σειρά του θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση στην ΑΠ. Με βάση τα παραπάνω, η τακτική της αποφυγής ή πρόωμης διακοπής των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να περιορίζεται επιλεκτικά, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές και χαμηλό ανοσολογικό κίνδυνο.

3.5.2 Αναστολείς καλσινευρίνης

Όπως προαναφέρθηκε, ο επιπολασμός της ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι υψηλός (70-95%) και έχει αυξηθεί σημαντικά μετά την προσθήκη των αναστολέων καλσινευρίνης και ιδιαίτερα της κυκλοσπορίνης στο

ανοσοκατασταλτικό σχήμα των μεταμοσχευμένων ασθενών (15). Οι αναστολείς καλσινευρίνης εμπλέκονται στην εμφάνιση ΑΥ μέσω δύο κύριων μηχανισμών: α) της μεταβολής του τόνου των αγγείων και β) της επίδρασής τους στη διαχείριση του νατρίου από το νεφρό.

Σε ό,τι αφορά τη μεταβολή του τόνου των αγγείων, οι αναστολείς καλσινευρίνης προκαλούν αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος με αποτέλεσμα την κατακράτηση νατρίου καθώς και διαταραχές στην αγγειοδιαστολή των νεφρικών αγγείων μέσω μείωσης του μονοξειδίου του αζώτου (52,53).

Επιπλέον οι αναστολείς καλσινευρίνης προκαλούν νατριο-ευαίσθητη υπέρταση μέσω ενεργοποίησης του With-No-K(Lys)-STE20/SPS1-related proline/alaine-rich kinase-Sodium Chloride Cotransporter (WNK-SPAK-NCC) μονοπατιού, με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και την εμφάνιση νατριο-ευαίσθητης υπέρτασης (54). Παρατηρήσεις από κλινικές μελέτες προτείνουν ότι η υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνότερη σε ανοσοκατασταλτικά σχήματα με βάση την κυκλοσπορίνη έναντι του Tacrolimus, ενώ έχει αναφερθεί όφελος σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της υπέρτασης με την αντικατάσταση της κυκλοσπορίνης από Tacrolimus στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα (55,56).

3.5.3 Άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Τόσο η αζαθειοπρίνη όσο και το μυκοφαινολικό οξύ δρουν μέσω αναστολής του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων. Το belatacept είναι ένας βιολογικός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που αναστέλλει τη συνδιέγερση των Τ-κυττάρων. Το sirolimus και το everolimus είναι αναστολείς m-TOR (mammalian target of rapamycin

inhibitors, mTORi) που αναστέλλουν τον κυτταρικό κύκλο. Επί του παρόντος δεν φαίνεται ότι κάποιο από αυτά τα ευρέως χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα να συμμετέχει στην εμφάνιση υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση (57–59) .

4. Υπέρταση και βλάβες σε όργανα-στόχους

Η αλβουμινουρία και η πρωτεϊνουρία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος, καθώς επίσης σχετίζονται με τον έλεγχο της ΑΠ. Σε μελέτη των Ducloux και συνεργατών (60) φάνηκε ότι η υπέρταση στο 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση σχετίζονταν με την πρωτεϊνουρία [σχετικός κίνδυνος, 1,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), 1,06-3,18]. Επιπλέον, οι ασθενείς με μικροαλβουμινουρία εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ συγκριτικά με τους ασθενείς με νορμοαλβουμινουρία (61). Συσχετίσεις μεταξύ της αυξημένης ΑΠ και της αλβουμινουρίας/πρωτεϊνουρίας έχουν περιγραφεί σε διάφορες μελέτες (62,63). Επιπλέον, σε μελέτες παρατήρησης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχει προταθεί η συσχέτιση των υψηλών επιπέδων ΑΠ με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), η οποία αποτελεί δείκτη αρτηριακής σκληρίας όπως θα περιγράψουμε και αναλυτικότερα παρακάτω (64).

Σε ό,τι αφορά την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, σε μελέτη των du Cailar και συνεργατών (65) σε 165 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, φάνηκε ότι η υπέρταση σχετίζονταν με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και πως η ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε αυτό τον πληθυσμό. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι αυτή η μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας αμβλύνονταν σε ασθενείς με αυξημένη πρόσληψη νατρίου, παρά τη βελτίωση του ελέγχου της ΑΠ (65). Σε άλλη μελέτη των Rigatto και

συνεργατών (66), διαπιστώθηκε ότι η μάζα της αριστεράς κοιλίας μειώθηκε από 161 g/m² το πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση στα 148 g/m² στα δύο έτη από τη μεταμόσχευση σε 143 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Ωστόσο αυτή η ελάττωση της μάζας της αριστεράς κοιλίας δεν επιτεύχθηκε σε αρκετούς ασθενείς, γεγονός που σχετίστηκε με ανθεκτική υπέρταση (66). Επιρόσθετα, στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η υψηλή ΠΠ σχετιζόταν με απουσία υποστροφής της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας (66). Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας είναι επίσης αντιστρέψιμη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, με τα επίπεδα της ΑΠ να συσχετίζονται με τη μάζα της αριστεράς κοιλίας (67).

Τέλος, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 22 μελετών σε σύνολο 2078 ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, κατέδειξε ότι η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ παρουσίαζε ισχυρότερη συσχέτιση με την μάζα της αριστεράς κοιλίας, το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα (intima-media thickness, IMT) και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ήταν ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με την ΑΠ ιατρείου (68). Ένα άλλο εύρημα της μελέτης ήταν ότι οι διαταραχές στο κερκάρδιο προφίλ της ΑΠ σχετιζόνταν με νεφρική και καρδιαγγειακή βλάβη (68).

5. Οι επιπτώσεις της υπέρτασης στον νεφρικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Ο επιπολασμός της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πριν την εισαγωγή των αναστολέων καλσινευρίνης στο ανοσοκατασταλτικό τους σχήμα, κυμαίνονταν μεταξύ 50-60% στο πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση (69). Μετά την προσθήκη των αναστολέων καλσινευρίνης στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα, η επίπτωση της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αυξήθηκε σημαντικά, φτάνοντας το 60-90% στα 3-5 έτη από τη μεταμόσχευση (15,70). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν

αναγνωρίσει διάφορους παράγοντες κινδύνου για την υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση, όπως η παρουσία υπέρτασης πριν τη μεταμόσχευση, η ηλικία του δότη, το άρρεν φύλο, η παχυσαρκία και η αφροαμερικανική φυλή, όπως επίσης και η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, οι αναστολές καλσινευρίνης και τα κορτικοστεροειδή, η υποτροπή της πρωτοπαθούς νόσου στο μόσχευμα, η οξεία απόρριψη και η εμφάνιση πρωτεϊνουρίας μετά τη μεταμόσχευση (27).

Η υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση σχετίζεται με πτωχή επιβίωση του μοσχεύματος και του ασθενούς. Πράγματι, στην Collaborative Transplant Study, στην οποία έγινε ανάλυση δεδομένων της ΑΠ σε σύνολο 24404 ασθενών, διαπιστώθηκε ότι όσο υψηλότερα ήταν τα επίπεδα της ΑΠ, τόσο αυξάνονταν ο κίνδυνος για απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος (14,71). Σε αυτό το μεγάλο αριθμό ασθενών, η νεφρική επιβίωση βελτιστοποιούνταν για επίπεδα ΣΑΠ<140 mmHg. Ωστόσο, δεν υπήρχαν πληροφορίες για πιθανή ευνοϊκότερη επίδραση ακόμα χαμηλότερων επιπέδων ΑΠ στη νεφρική επιβίωση. Σε παλαιότερη ανάλυση της ίδιας μελέτης, οι ασθενείς με επίπεδα ΣΑΠ χαμηλότερα από 120 mmHg παρουσίαζαν καλύτερη νεφρική επιβίωση (71). Να σημειωθεί ότι σε μία μελέτη φάνηκε ότι η υπέρταση στους 3 μήνες και στο ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση δεν σχετίστηκε με την επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος (15). Ωστόσο, στην πλειοψηφία των μελετών υπήρξε συσχέτιση της υπέρτασης με πτωχή νεφρική επιβίωση (12,68,72–75), συμπεριλαμβανομένων των μελετών σε παιδιατρικούς πληθυσμούς μεταμοσχευμένων ασθενών (76).

Η υπέρταση σχετίζεται επιπλέον με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και θάνατο (68). Σε μια πρόσφατη μελέτη των Didier και συνεργατών, φάνηκε ότι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που εισάγονταν σε νοσοκομείο λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν συχνότερα υπερτασικοί, σε σύγκριση με μη μεταμοσχευμένους ασθενείς που εισάγονταν για τον ίδιο λόγο (77). Σε άλλη μελέτη,

κάθε 10 mmHg αύξηση της ΣΑΠ πάνω από τα 140 mmHg σχετίζονταν 18% υψηλότερο κίνδυνο για θάνατο (hazard ratio 1,18, 95% CI, 1,12-1,23), ακόμα και μετά από προσαρμογή στη νεφρική λειτουργία (12). Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αποτελούν πληθυσμό αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και συγκεντρώνουν διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που μπορεί να επηρεάσουν την επιβίωσή τους (78). Σε μελέτες παρατήρησης και αναλύσεις μεγάλων βάσεων δεδομένων, η υπέρταση σχετίζονταν με πτωχή επιβίωση των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, ακόμα και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (12,71,75,79).

6. Κατευθυντήριες οδηγίες και θεραπευτικοί στόχοι για την υπέρταση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Ενώ οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν συστάσεις για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στη ΧΝΝ, ωστόσο περιορισμένα δεδομένα και συστάσεις υπάρχουν για τη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (Πίνακας 1). Η πλειοψηφία των κατευθυντήριων οδηγιών για την υπέρταση αναφέρονται στο γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που να αξιολογούν τη συσχέτιση διαφόρων επιπέδων-στόχων της ΑΠ με την έκβαση σε ό,τι αφορά τη νεφρική επιβίωση, την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα. Τα μόνα διαθέσιμα στοιχεία με το υψηλότερο επίπεδο απόδειξης που υπάρχουν στη βιβλιογραφία προέρχονται από post hoc ανάλυση μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης της χορήγησης φυλικού οξέος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation, FAVORIT trial), που ανέδειξε συσχέτιση των υψηλότερων επιπέδων ΣΑΠ και χαμηλότερων επιπέδων διαστολικής

ΑΠ (ΔΑΠ)(<70 mmHg) με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και θάνατο από κάθε αίτιο (80).

Μόνο οι κατευθυντήριες οδηγίες Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) περιλαμβάνουν τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε μια προσπάθεια να ορίσουν τους θεραπευτικούς στόχους και θεραπευτικές στρατηγικές στους ασθενείς αυτούς. Έτσι, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2012, η σύσταση για τα επίπεδα-στόχο ΑΠ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι $<130/80$ mmHg. (81,82). Το 2014, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Joint National Committee (JNC) 8 ο στόχος της ΑΠ ορίστηκε σε επίπεδα $<140/90$ mmHg τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ ή σακχαρώδη διαβήτη (83). Με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των American College of Cardiology (ACC)-American Heart Association (AHA), ο στόχος της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, ορίστηκε σε επίπεδα $<130/80$ mmHg (84), ενώ οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες λίγο αργότερα από τη European Society of Cardiology (ESC)-European Society of Hypertension (ESH) έθεταν στόχο επιπέδων ΣΑΠ σε επίπεδα 130-139 mmHg (85). Πρόσφατα, τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2021 για την υπέρταση προτείνουν ως στόχο ΑΠ $<130/80$ mmHg στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και συνιστούν ευρύτερη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, χωρίς ωστόσο να προσδιορίζουν όρια για τη διάγνωση της υπέρτασης σε αυτούς τους πληθυσμούς (86).

Πίνακας 1. Συστάσεις για επίπεδα- στόχο της ΑΠ στους ασθενείς με ΧΝΝ και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Κατευθυντήριες οδηγίες	Στόχος ΑΠ στη ΧΝΝ	Στόχος ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος
KDIGO BP in CKD 2012	≤140/90 mmHg (UACR<30 mg/g) ≤130/80mmHg(UACR≥30mg/g)	<130/80 mmHg
JNC 8 2014	<140/90 mmHg	Χωρίς σύσταση
ACC/AHA 2017	<130/80 mmHg	<130/80 mmHg
ESC/ESH 2018	ΣΑΠ 130-139 mmHg	Χωρίς σύσταση
KDIGO 2021	ΣΑΠ< 120 mmHg (τυποποιημένες μετρήσεις ΑΠ ιατροείου)	<130/80 mmHg για τους περισσότερους ασθενείς

7. Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

7.1 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, όπως η άσκηση, η απώλεια σωματικού βάρους, η διακοπή του καπνίσματος, ο περιορισμός του άλατος κατέχουν εξέχοντα ρόλο στην αντιμετώπιση της ΑΥ τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Λίγα δεδομένα από μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση του περιορισμού κατανάλωσης άλατος στη ρύθμιση της ΑΠ. Στη μελέτη των Curtis και συνεργατών, ο περιορισμός του άλατος μείωσε σημαντικά την ΑΠ σε ομάδα μεταμοσχευμένων ασθενών που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή με κυκλοσπορίνη, επίδραση που δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή με αζαθειοπρίνη (87). Σε πιο πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση στα επίπεδα της ΑΠ και στον αριθμό των λαμβανόμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μετά

από διαιτολογικές οδηγίες για μείωση της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου στα 100 mEq (ποσότητα που αντιστοιχεί σε 5,84 gr άλατος) (88). Σε μελέτη των de Vries και συνεργατών αναφέρεται σημαντική μεταβολή των επιπέδων της ΑΠ μετά από περιορισμό της κατανάλωσης άλατος, σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που λάμβαναν αγωγή με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (89).

Σε ό,τι αφορά το σωματικό βάρος, σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε πως σχεδόν για όλα τα εξεταζόμενα καταληκτικά σημεία, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με BMI < 30 kg/m² εμφάνιζαν ευνοϊκότερο προφίλ (25). Ενδιαφέροντα ευρήματα προκύπτουν επίσης από μια μικρή μελέτη, στην οποία το επικαρδιακό λίπος, η αύξηση του BMI και η υπερτροφία αριστεράς κοιλίας παρουσίαζαν συσχέτιση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (90). Σε περίπτωση αποτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βαριατρικού χειρουργείου σε εξατομικευμένες περιπτώσεις ασθενών (91).

7.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να βασίζεται στην ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, την απουσία γνωστών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και ιδιαίτερα τα ανοσοκατασταλτικά, καθώς και τις συννοσηρότητες του ασθενή. Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υπέρτασης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό. Ιδιαίτερα οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως λόγω του πλεονεκτήματος που εμφανίζουν σε ό,τι αφορά την εξουδετέρωση της αγγειοσυσπαστικής δράσης των αναστολέων καλσινευρίνης (92).

7.2.1 Αναστολείς του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης

Το κλινικό όφελος της χορήγησης αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi, angiotensin receptor blockers, ARB) είναι αδιαμφισβήτητο και έχει καταδειχθεί σε μελέτες τόσο σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (93–95) όσο και σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με ΧΝΝ (96–98). Αντιθέτως τα αποτελέσματα μελετών της μακροπρόθεσμης επίδρασης αυτής της κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων στη νεφρική επιβίωση και την καρδιαγγειακή θνητότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι λιγότερο σαφή.

Ένας αριθμός προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, που περιελάμβαναν μικρό αριθμό μεταμοσχευμένων ασθενών και είχαν βραχεία διάρκεια παρακολούθησης, προσπάθησαν να συγκρίνουν τους αναστολείς του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης είτε με κάποια άλλη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων είτε με placebo (99–102). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δεν έδειξαν σαφή υπεροχή των αναστολέων του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης έναντι άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Επιπλέον, σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 21 κλινικών μελετών, οι οποίες περιελάμβαναν 1549 ασθενείς, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη μεταβολή της μέσης ΑΠ μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ACEi ή ARB και της ομάδας ελέγχου. Δεν προέκυψαν επίσης επαρκή δεδομένα σχετικά με τα οφέλη της θεραπείας με τους αναστολείς του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης στην νεφρική και ολική επιβίωση (103). Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 60 κλινικών δοκιμών που περιελάμβαναν 3802 ασθενείς, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, e GFR) δεν διέφερε μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ACEi και της ομάδας που λάμβανε placebo, ωστόσο ήταν χαμηλότερος

στους πρώτους συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε αναστολείς διαύλων ασβεστίου (104).

Η ενεργοποίηση του του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης σχετίζεται με διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία, που αποτελούν συχνές αιτίες απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος (105,106). Ωστόσο, σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που λάμβαναν λοσαρτάνη 100 mg ημερησίως στους 3 μήνες από τη μεταμόσχευση και για συνολικό διάστημα 5 ετών, συγκριτικά με ομάδα ελέγχου που λάμβανε placebo, δεν διαπιστώθηκε όφελος από τη χορήγηση του ARB σε ό,τι αφορά τη διάμεση ίνωση και τη σωληναριακή ατροφία (99).

Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης εμφανίζουν ευεργετικές δράσεις σε ό,τι αφορά την υποστροφή της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (107,108). Ωστόσο, δεν φάνηκε από τις σχετικές μελέτες όφελος στη θνησιμότητα από κάθε αιτία (109). Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέδειξε όφελος σε ό,τι αφορά την επιβίωση από τη χορήγηση ACEi ή ARB στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι μελέτες όμως αφορούσαν σε μελέτες κοόρτης και όχι σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (110).

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης δεν αποτελούν φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της υπέρτασης στην άμεση μετα-μοσχευτική περίοδο, καθώς προκαλούν ελάττωση του GFR, ανεπιθύμητη ενέργεια που ενώ είναι αναστρέψιμη, θα μπορούσε να προκαλέσει σύγχυση στη διαφορική διάγνωση με άλλα αίτια δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος. Παρά το γεγονός ότι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης προκαλούν υπερκαλιαιμία, αναιμία και ελάττωση του GFR, ωστόσο φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά στην

ελάττωση της ΑΠ και τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με καρδιαγγειακές ενδείξεις, ιδιαίτερα επί συνυπάρχουσας υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πρωτεϊνουρίας.

7.2.2 Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου είναι συνήθως καλά ανεκτά φάρμακα και όπως προαναφέρθηκε εξουδετερώνουν την αγγειοσυσπαστική δράση των αναστολέων καλσινευρίνης. Σε μελέτη των Kuypers και συνεργατών σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που λάμβαναν κυκλοσπορίνη, ο GFR ήταν υψηλότερος στο ένα και στα δύο έτη μετά τη μεταμόσχευση όταν λάμβαναν αγωγή με αναστολείς διαύλων ασβεστίου (111). Παρά ταύτα σε άλλη μελέτη που περιελάμβανε 88 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, δεν φάνηκε υπεροχή των αναστολέων διαύλων ασβεστίου έναντι των αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου ή των α-αποκλειστών (112). Αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκαν με τους β-αποκλειστές δεν υπερείχαν σε ό,τι αφορά τη νεφρική ή τη συνολική επιβίωση (113).

Γίνεται αντιληπτό πως τα δεδομένα σχετικά με τα οφέλη από τη χορήγηση των αναστολέων διαύλων ασβεστίου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι αντικρουόμενα. Στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που αναφέρθηκε παραπάνω (104), οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο για απώλεια του μοσχεύματος συγκριτικά με placebo ή μη λήψη θεραπευτικής αγωγής, καθώς και με υψηλότερο GFR. Επιπλέον, οι ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου παρουσίαζαν υψηλότερο GFR συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν ACEi. Ωστόσο, δεν προέκυψαν σαφή συμπεράσματα σχετικά με την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο για απώλεια του νεφρικού

μοσχεύματος, καθώς η μελέτη βασίστηκε στη συγκέντρωση 17 μελετών με συνολικά 1255 συμμετέχοντες. Μόνο 3 από αυτές τις μελέτες (321 ασθενείς: 26%) είχαν περίοδο παρακολούθησης μεγαλύτερη από 12 μήνες και η μεγαλύτερη από αυτές, που αντιπροσωπεύει περισσότερους από τους μισούς ασθενείς (187 ασθενείς: 58%), περιελάμβανε ενεργό παρέμβαση μόνο για 3 εβδομάδες κατά την έναρξη της μελέτης. Μόνο 2 μελέτες δημοσιεύθηκαν μετά το έτος 2000 (2000 και 2002). Επιπλέον, σε 11 από τις 17 μελέτες η παρέμβαση με αναστολείς διαύλων ασβεστίου περιελάμβανε χορήγηση είτε διλτιαζέμης είτε βεραπαμίλης και όχι κάποιον από τους διυδροπυριδινικούς αναστολείς ασβεστίου που χρησιμοποιούνται πλέον συχνότερα. Η ίδια ανασκόπηση πρότεινε επίσης ότι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου παρουσιάζουν ευνοϊκότερες επιδράσεις σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με ελαττωμένο GFR, συγκριτικά με τους ACEi. Αυτό το εύρημα βασίστηκε σε 6 μελέτες, (296 συμμετέχοντες) με μόνο 2 να παρακολουθούν περισσότερο από 12 μήνες και μόνο 2 από αυτές να δημοσιεύονται μετά το έτος 2000 (2001 και 2007).

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Pisano και συνεργάτες που δημοσιεύθηκε το 2020 παρουσίαζε παρόμοια ευρήματα (114). Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου φάνηκε να ελαττώνουν τον κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος και να αυξάνουν το GFR συγκριτικά με τη χορήγηση placebo ή τη μη χορήγηση θεραπείας ή τη χορήγηση ACEi/ARB. Ωστόσο, σε αυτή τη μετα-ανάλυση, η θεραπεία με ACEi φάνηκε επίσης να μειώνει τον κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος αλλά συσχετίστηκε με ήπια ελαττωμένο GFR και αύξηση του κινδύνου υπερκαλιαιμίας. Αντίθετα, οι ARB δεν μείωσαν τον κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος, ενώ αύξησαν επίσης τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (114). Δυστυχώς, αυτή η εντυπωσιακή μελέτη υπόκειται σε μεγάλο βαθμό στους ίδιους περιορισμούς με την ανασκόπηση του 2009.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση των μη- διυδροπυριδινικών αναστολέων διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται καθώς λόγω αλληλεπίδρασης με το CYP3A4 αυξάνουν τα επίπεδα των αναστολέων καλσινευρίνης (115).

7.2.3 Β-αποκλειστές

Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται ευρέως τόσο στο γενικό πληθυσμό (116)όσο και στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ (117,118) λόγω της καρδιοπροστατευτικής τους δράσης και του οφέλους που παρουσιάζουν σε ό,τι αφορά την επιβίωση. Παρομοίως, αυτή η κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει ευρεία χρήση και στη μεταμόσχευση νεφρού για τον έλεγχο της ΑΠ και την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε παλαιότερη μελέτη των Huysmans και συνεργατών παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ με τη χορήγηση β-αποκλειστών σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που έφεραν *in situ* τους φυσικούς τους νεφρούς (119). Στη μελέτη των Suwelack και συνεργατών, όταν συγκρίθηκαν οι β- αποκλειστές (ατενολόλη) με την κιναπρίλη δεν διαπιστώθηκε διαφορά σε ό,τι αφορά τη νεφρική και τη συνολική επιβίωση, παρά το γεγονός ότι η κιναπρίλη υπερείχε ως προς την ελάττωση της πρωτεΐνουρίας (120).

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη στην οποία αναλύθηκε η διαχείριση της υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μεταξύ των ετών 2001 και 2014, διαπιστώθηκε ότι οι β-αποκλειστές ήταν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (121). Επιπλέον, οι Aftab και συνεργάτες σε αναδρομική μελέτη ενός κέντρου σε 321 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, με χρόνο παρακολούθησης 10 ± 4 έτη, ανέδειξαν όφελος στην επιβίωση των ασθενών που λάμβαναν β-αποκλειστές

(122). Επιπλέον, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι β-αποκλειστές εμφάνιζαν αθροιστική επίδραση στους ACEi ή ARB σε ό,τι αφορά το όφελος στην επιβίωση των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που λάμβαναν το συνδυασμό, συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν τη μία ή την άλλη κατηγορία, ή κανένα αντιϋπερτασικό φάρμακο.

7.2.4 Διορητικά

Τα διορητικά της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη, μπορεί να χορηγηθούν κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο σε περιπτώσεις που η υπέρταση σχετίζεται με υπερφόρτωση όγκου. Αργότερα, τόσο τα διορητικά της αγκύλης όσο και τα θειαζιδικά διορητικά χρησιμοποιούνται σε υπερτασικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος στους οποίους η ΑΠ δεν ρυθμίζεται με τις άλλες κατηγορίες αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Αρκετές μελέτες καταδεικνύουν την αποτελεσματική αντιϋπερτασική δράση των θειαζιδικών διορητικών στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (13,123). Μάλιστα σε πρόσφατη μελέτη των Moes και συνεργατών φάνηκε ότι η χλωροθαλιδόνη ως αντιϋπερτασικό φάρμακο ήταν εξίσου αποτελεσματική με την αμλοδιπίνη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (124).

7.2.5 Αναστολείς υποδοχέων αλατοκορτικοειδών

Μετά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy- (PATHWAY-2) (125), οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs) θεωρούνται θεραπεία εκλογής για την ανθεκτική υπέρταση στο γενικό πληθυσμό (85). Σημαντική νεφροπροστατευτική δράση αυτής της κατηγορίας φάνηκε και σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με ΧΝΝ (126), ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, στους οποίους η χρήση των MRAs, όπως η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη θα μπορούσε να αποτελεί θεραπευτική επιλογή,

ιδιαίτερα επί συνυπάρχουσας πρωτεϊνουρίας (127,128). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι MRAs μειώνουν το ρυθμό ελάττωσης του GFR μέσω μείωσης της πρωτεϊνουρίας (129,130).

Σε ό,τι αφορά τη φινερερόνη, το νεότερο, μη στεροειδικό ανταγωνιστή των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων, χρειάζονται μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί το κόστος/όφελος στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (131).

7.2.6 Ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων

Οι ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων σπάνια χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρά το γεγονός ότι προκαλούν ελάττωση της ΑΠ μέσω μείωσης της περιφερικής αγγειοσύσπασης και σε θεωρητικό επίπεδο θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν την αγγειοσυσπαστική δράση των αναστολέων καλσινευρίνης, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή τους σε ό,τι αφορά την αντιϋπερτασική τους δράση ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Σε μελέτη με μακρά διάρκεια παρακολούθησης σε 88 υπέρτασικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες οι οποίες έλαβαν αντίστοιχα βεραπαμίλη, εναλαπρίλη και δοξαζοσίνη, φάνηκε ότι η δοξαζοσίνη εμφάνιζε την ίδια αποτελεσματικότητα σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της ΑΠ σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες, διατηρώντας παράλληλα ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας. Ωστόσο, έως το 38% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε δοξαζοσίνη είχε ανάγκη συγχορήγησης και άλλων αντιϋπερτασικών φαρμάκων, σε σύγκριση με μόλις το 8% και 13% των ασθενών στις ομάδες που λάμβαναν βεραπαμίλη και εναλαπρίλη αντίστοιχα (112). Συμπερασματικά, οι ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών

υποδοχέων θα μπορούσαν να έχουν θέση στην αντιϋπερτασική θεραπεία των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιϋπερτασικών φαρμάκων και όχι ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

7.2.7 α2-αδρενεργικοί αγωνιστές

Οι κεντρικός δρώντες α2-αδρενεργικοί αγωνιστές δρουν στους προσυναπτικούς α2-αδρενεργικούς υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος και καταστέλλουν τη δράση του συμπαθητικού (132).

Δυο από τους παλαιότερους α2-αγωνιστές, η κλονιδίνη και η μεθυλντόπα έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της υπέρτασης (133). Η κλονιδίνη έχει αποτελεσματική αντιϋπερτασική δράση και όπως και οι άλλες κατηγορίες αντιϋπερτασικών φαρμάκων επηρεάζει το αιμοδυναμικό προφίλ του νεφρού και προκαλεί ελάττωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων. Σε μελέτη για την επίδραση της κλονιδίνης στο αιμοδυναμικό προφίλ του νεφρού σε 6 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι τέθηκαν σε αγωγή με φουροσεμίδη για 2 εβδομάδες πριν την προσθήκη της κλονιδίνης στην αντιϋπερτασική αγωγή, φάνηκε ότι ο GFR και η δραστική νεφρική ροή πλάσματος όπως υπολογίστηκαν από την κάθαρση ιουλίνης και παρα-αμινο-ιππουρικού δεν παρουσίασαν μεταβολή (134).

Η κλονιδίνη έχει αποτελεσματική αντιϋπερτασική δράση και συχνά χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιϋπερτασικά φάρμακα ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό εξωνεφρική κάθαρση που παρουσιάζουν ανθεκτική υπέρταση. Κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο σε αυτούς τους ασθενείς, γίνεται συχνά επανέναρξη του φαρμάκου και ακολούθως σταδιακή μείωση της δοσολογίας του έως της διακοπής του, προκειμένου να αποφευχθεί το φαινόμενο rebound της ΑΠ που παρατηρείται μετά από

την απότομη απόσυρση. Στην κλινική πράξη, η κλονιδίνη σπανιότατα χορηγείται ως μονοθεραπεία στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

7.3 Επεμβατικές μέθοδοι

Η αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή των φυσικών νεφρών έχει εφαρμοστεί για την ελάττωση της ΑΠ τόσο σε ασθενείς υπό ΑΚ (135) όσο και σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (136). Ωστόσο, η μέθοδος σπανιότατα έχει θέση στην κλινική πράξη, καθώς ο έλεγχος της υπέρτασης επιτυγχάνεται ως επί το πλείστον με τα διαθέσιμα αντιυπερτασικά φάρμακα (137). Άλλες παρεμβατικές προσεγγίσεις στην ανθεκτική υπέρταση, όπως η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση και η διέγερση των τασεοϋποδοχέων, αποτελούν αντικείμενα έρευνας (138,139), ενώ εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία για την εφαρμογή τους στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (140).

Γ. ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

1. Εισαγωγή

Παρά το γεγονός ότι έχει καταδειχθεί ο σημαντικός ρόλος της ΑΥ ως παράγοντα κινδύνου για την επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών και του μοσχεύματος, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι συχνά δεν επιτυγχάνεται επαρκής ρύθμιση της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς (141). Στα πλαίσια αυτά, η ακριβής καταγραφή της ΑΠ καθίσταται ιδιαίτερος σημαντική.

Παρότι η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών επιβίωσης χρησιμοποίησαν μετρήσεις ιατρού, η ύπαρξη ορισμένων φαινομένων, όπως η συγκεκαλυμμένη υπέρταση και η υπέρταση λευκής μπλούζας καθιστά επιτακτική την ανάγκη να καθορισθεί η μέθοδος με την οποία επιτυγχάνεται η ακριβής αποτύπωση του προφίλ

της ΑΠ, ώστε να βελτιστοποιηθεί η διάγνωση και η θεραπεία της ΑΥ (142). Σύμφωνα με τους Pickering και συνεργάτες «κάθε κλινικός τρόπος μέτρησης της ΑΠ μπορεί να θεωρηθεί ως επικουρικό μέτρο για τη μέτρηση των πραγματικών επιπέδων της ΑΠ του ασθενή, οριζόμενης ως το μέσο επίπεδο αυτής κατά τη διάρκεια μεγαλύτερων χρονικών περιόδων» (143). Η παρακολούθηση της ΑΠ κατ' οίκον αποτελεί ευρέως αποδεκτή μέθοδο και συνιστάται από τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό (144). Η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ με τις επανειλημμένες μετρήσεις παρέχει τη δυνατότητα ακριβέστερης εκτίμησης των επιπέδων της «πραγματικής» ΑΠ καθώς και τον προσδιορισμό του κινκάρδιου ρυθμού και της μεταβλητότητας της ΑΠ (143).

Μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση έχουν αναδείξει τον εξέχοντα ρόλο της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ τόσο στη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό (145), όσο και στη ρύθμιση της υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ (146–149), καθώς και σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (18,150).

2. Περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

Ενδιαφέροντα δεδομένα έχουν προκύψει από μελέτες περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Όσον αφορά τον επιπολασμό, μελέτη των Gorostidi και συνεργατών από τα δεδομένα περιπατητικής καταγραφής ΑΠ 5693 ασθενών με ΧΝΝ, έδειξε ότι ένας στους τρεις ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση ταξινομείται λάθος με τη χρήση μόνο της μέτρησης ΑΠ ιατρείου (151). Όσον αφορά την μεταβλητότητα, μια πρόσφατη μελέτη των Sarafidis και συνεργατών, που αξιοποίησε τα δεδομένα περισσότερων από 16000 ασθενών ανέδειξε ότι αυξανόμενου του σταδίου της ΧΝΝ παρατηρείται μείωση στο ποσοστό των dippers και αύξηση του

ποσοστού των non-dippers. Ανάλογη τάση ακολουθεί και η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΣΑΠ, γεγονός που μπορεί να δικαιολογεί και την συνακόλουθη αύξηση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο (152). Δεδομένα από τον παραπάνω πληθυσμό ωριότερα είχαν δείξει ότι η λευκωματουρία σε υπερτασικούς ασθενείς συνοδεύεται από ποσοτικά εντυπωσιακά υψηλότερη νυχτερινή ΣΑΠ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη, υψηλή λευκωματουρία και χαμηλό GFR (153).

Η προγνωστική αξία της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ έχει επιβεβαιωθεί από μια μελέτη του 2011 με 436 ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου που ανέδειξε ότι οι μετρήσεις της περιπατητικής ΑΠ και ειδικότερα, η μέτρηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας, επιτρέπουν ακριβέστερη πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης νεφρικού και καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ αντίθετα η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο δεν προβλέπει κανένα αποτέλεσμα (154).

Αντίστοιχα δεδομένα έχουν προκύψει από μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, ενταγμένους σε πρόγραμμα ΑΚ. Συγκεκριμένα μελέτη με 48ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ έχει δείξει αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ την δεύτερη σε σχέση με την πρώτη μέρα μετά την ΑΚ (155). Αντίστοιχη, πολύ πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών έδειξε ότι το ένα τρίτο των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών έχουν υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκεκριμένη υπέρταση, με αποτέλεσμα να υπάρχει ασυμφωνία ανάμεσα στις μετρήσεις ΑΠ προ της ΑΚ και τις μετρήσεις από την περιπατητική καταγραφή (156). Παράλληλα, σειρά μελετών σε ασθενείς υπό ΑΚ έχει δείξει ότι η περιπατητική ΑΠ κατά τη διάρκεια του μεσοδιαλυτικού διαστήματος σχετίζεται με την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα ενώ η ΑΠ προ και μετά ΑΚ όχι (157). Ευρήματα σαν τα παραπάνω έχουν οδηγήσει σε προτάσεις αλλαγής του ορισμού της ΑΥ στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς από τις ομάδες εργασίας της ERA-EDTA (European Renal Association–

European Dialysis and Transplant Association) και ESH (European Society of Hypertension) με την διάγνωση της ΑΥ σε αυτούς τους ασθενείς να προτείνεται να γίνεται μόνο μέσω περιπατητικής καταγραφής ή έστω πολλαπλών μετρήσεων σε μέρες εκτός ΑΚ (157).

3. Περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος η διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης παραδοσιακά βασίζονταν σε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου. Ωστόσο, η ΑΠ ιατρείου παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς συγκριτικά με την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, η οποία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τις μετρήσεις της ΑΠ, όπως περιγράφηκε και παραπάνω.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του National Institute for Health and Clinical Excellence συστήνουν για όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg να υποβάλλονται σε περιπατητική καταγραφή της ΑΠ προκειμένου να διαγιγνώσκειται έγκαιρα η ανεπίπλεκτη υπέρταση (158,159). Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν την ανάγκη για ευρύτερη χρήση των μετρήσεων ΑΠ κατ' οίκον και της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής σε υπερτασικούς ασθενείς (160). Πρόσφατα, η US Preventive Services Task Force επίσης περιλαμβάνει σύσταση που υποστηρίζει τη χρήση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ (161).

Οι παραπάνω προβληματισμοί δεν έχουν ωστόσο επεκταθεί και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι μόνες κατευθυντήριες οδηγίες που λαμβάνουν υπόψη το ζήτημα των μετρήσεων της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι οι αμερικανικές οδηγίες για την υπέρταση του 2017 των ACC/AHA (84). Στα πλαίσια

αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών, η μεταμόσχευση νεφρού περιγράφεται ως μια ειδική συννοσηρότητα, που θα μπορούσε να επηρεάζει τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για την υπέρταση στην κλινική πράξη. Ωστόσο, δεν γίνεται αναφορά σχετικά με τη χρήση των μετρήσεων ΑΠ κατ' οίκον και της περιπατητικής ΑΠ για τη διαχείριση της υπέρτασης σε αυτό τον πληθυσμό. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO 2021 για την υπέρταση, οι μετρήσεις εκτός ιατρείου προτείνονται μόνο συμπληρωματικά στις τυποποιημένες μετρήσεις ιατρείου (162) . Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις στη διεθνή βιβλιογραφία που υποστηρίζουν την ευρύτερη χρήση των μετρήσεων εκτός ιατρείου για τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Σε μελέτη που συνέκρινε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου και εκτός ιατρείου σε 260 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε διάστημα 3,9 ετών, φάνηκε πως σε 25% των επισκέψεων στο εξωτερικό ιατρείο, ο έλεγχος της ΑΠ ήταν ανεπαρκής με βάση τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, όχι όμως σύμφωνα με την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (υπέρταση λευκής μπλούζας) (163) . Αντίθετα, σε 12% των επισκέψεων στο εξωτερικό ιατρείο ο έλεγχος της ΑΠ ήταν ανεπαρκής με βάση την περιπατητική καταγραφή, ενώ φαίνονταν να επιτυγχάνεται με βάση τις μετρήσεις ιατρείου (συγκεκριαυμένη υπέρταση). Συνολικά, η μελέτη κατέδειξε ότι σε 37% των επισκέψεων στο εξωτερικό ιατρείο, οι μετρήσεις ΑΠ ιατρείου οδηγούσαν σε λανθασμένη θεραπευτική απόφαση (163).

Επιπλέον, οι μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση με βλάβες σε όργανα-στόχους της υπέρτασης σε σύγκριση με τις μετρήσεις ιατρείου. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ είναι η παρακολούθηση της μεταβλητότητας της ΑΠ και ειδικότερα η καταγραφή του κικκάδιου ρυθμού της ΑΠ και του προφίλ εμβύθισης, έννοιες που αναλυθούν περαιτέρω παρακάτω. Σε μελέτη που περιελάμβανε 170 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

με λειτουργόν μόσχευμα, η μέση 24ωρη ΣΑΠ όπως προέκυψε από την περιπατητική καταγραφή παρουσίαζε άμεση συσχέτιση με το IMT, σε αντίθεση με τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου (16). Περαιτέρω ανάλυση των ευρημάτων, για την αξιολόγηση του φαινότυπου της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας σε αυτή την κοόρτη, ανέδειξε ότι το 36% αυτών των ασθενών ήταν non-dippers, ενώ επιπλέον διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση του λόγου ΣΑΠ ημέρας/ΣΑΠ νύχτας με το IMT (16). Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη σε 221 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (στους 142 από τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα), το 33% των ασθενών εμφάνιζαν συγκεκαλυμμένη υπέρταση και το 32% των ασθενών παρουσίαζαν υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (164). Η συγκεκαλυμμένη υπέρταση και η «αληθής» υπέρταση αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (164). Στη μελέτη των Kayrak και συνεργατών σε 113 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, το 39% των ασθενών παρουσίαζε συγκεκαλυμμένη υπέρταση (165). Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η νυχτερινή ΑΠ και το non-dipping status θα μπορούσαν να είναι δείκτες του φορτίου της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και υποστηρίζουν την υπόθεση ότι στοχεύοντας τη νυχτερινή υπέρταση θα επιτευχθεί ελάττωση του αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα που παρουσιάζει αυτός ο ειδικός πληθυσμός.

Τέλος, ένα επιπρόσθετο σημαντικό σημείο, που ενισχύει τη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής, είναι το γεγονός ότι η νυχτερινή ΣΑΠ είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου (166). Η μη πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας σχετίζεται με ελάττωση του GFR και αύξηση του κινδύνου για απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος (167,168).

4. Η περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης με τη συσκευή Mobil-O-Graph

Η συσκευή Mobil-O-Graph NG (IEM, Stolberg, Γερμανία) αποτελεί μια νεότερης γενιάς συσκευή περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, η οποία καταγράφει με την ταλαντωσιμετρική μέθοδο την ΑΠ στο ύψος του βραχίονα. Η συσκευή είναι εγκεκριμένη από τον Food and Drug Administration (FDA) στις ΗΠΑ και την Ευρωπαϊκή Ένωση (ευρωπαϊκή προδιαγραφή CE) και έχει λάβει πιστοποίηση σύμφωνα με τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (European Society of Hypertension, ESH), της Βρετανικής Εταιρείας Υπέρτασης (British Society of Hypertension, BSH) και της Ένωσης για την Πρόοδο των Ιατρικών Οργάνων (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI) (169–171). Για την καταγραφή της ΑΠ εφαρμόζονται τα διεθνή πρωτόκολλα της ESH και της BSH (169,170,172), παρέχοντας σχεδόν πανομοιότυπα αποτελέσματα με άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες συσκευές περιπατητικής καταγραφής της βραχιόνιας ΑΠ (173,174).

Σε μια μελέτη αξιολόγησης της αξιοπιστίας των ταλαντωσιμετρικών συσκευών της ομάδας μας, 40 υγιείς εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν σε σειρά μετρήσεων της ΑΠ με τις συσκευές Spacelabs 90217A, Mobil-O-Graph NG καθώς και με ένα έγκυρο σφυγμομανόμετρο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές ιατρείου μεταξύ των δύο συσκευών περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ (Spacelabs: ΣΑΠ: $117,2 \pm 10,3$ mmHg, ΔΑΠ: $73,3 \pm 9,4$ mmHg, Mobil-O-Graph ΣΑΠ: $117,1 \pm 9,8$ mmHg, ΔΑΠ: $74,1 \pm 9,4$ mmHg, $p=0,943$ και $p=0,611$ για τη ΣΑΠ και ΔΑΠ αντιστοίχως), αλλά ούτε και με τις μετρήσεις που αποκτήθηκαν με το σφυγμομανόμετρο (ΣΑΠ: $117,8 \pm 11,1$ mmHg, $p=0,791$ έναντι Spacelabs, $p=0,753$ έναντι Mobil-O-Graph). Η σύγκριση των περιπατητικών καταγραφών της ΑΠ

δε διέφερε παρομοίως μεταξύ των δύο συσκευών κατά τη διάρκεια περιόδου παρατήρησης 6 ωρών (174).

Έως το σχεδιασμό της παρούσας διδακτορικής διατριβής δεν υπάρχουν δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία για την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ με τη συσκευή Mobil-O-Graph σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Δ. ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

1. Εισαγωγή

Ως μεταβλητότητα της ΑΠ ορίζεται το φυσιολογικό φαινόμενο των διακυμάνσεων που αυτή παρουσιάζει σε διάφορου εύρους χρονικά διαστήματα. Αυτές οι αυξομειώσεις δεν αποτελούν απλώς «τυχαίο γεγονός» αλλά φαίνεται να αντιπροσωπεύουν το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης διάφορων εξωγενών και ενδογενών μηχανισμών (175). Τα τελευταία χρόνια, η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, όπως προαναφέρθηκε, παρουσιάζει το πλεονέκτημα της αποτύπωσης των μεταβολών της ΑΠ καθώς και την ταυτοποίηση ειδικών κατηγοριών μεταβολών, όπως η διαταραχή του ημερήσιου-νυκτερινού προφίλ (π.χ. πρωινή αιχμή, απουσία τύπου εμβύθισης) η οποία εμφανίζεται νωρίς κατά την πορεία της ΧΝΝ (176). Μελέτες παρατήρησης σε αυτή την κατεύθυνση έχουν αναδείξει την προγνωστική αξία της αυξημένης μεταβλητότητας της ΑΠ για την εκδήλωση καρδιαγγειακής και νεφρικής νόσου, η οποία εμφανίζεται ανεξάρτητα από το ύψος των αυξημένων μέσων επιπέδων ΑΠ per se, καθιστώντας έτσι επιτακτικό το συστηματικό προσδιορισμό της (176–179).

2. Τύπος εμβύθισης της αρτηριακής πίεσης (dipping profile)

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ΑΠ παρουσιάζει συγκεκριμένη κirkάδια διακύμανση. Αναλυτικότερα, η ΑΠ παρουσιάζει μείωση της τάξεως 10-20% κατά τη

διάρκεια του ύπνου, φαινόμενο που ορίζεται ως εμβύθιση (dipping), και ακολούθως αυξάνει ταχέως λίγο πριν την αφύπνιση. Το γεγονός αυτό καθορίζει μια διαφορετική παράμετρο που σχετίζεται με τη μεταβλητότητα της ΑΠ, η οποία χαρακτηρίζεται ως προφίλ εμβύθισης (176). Το φυσιολογικό προφίλ εμβύθισης χαρακτηρίζεται από μείωση της τάξεως του 10-20% των επιπέδων της μέσης τιμής της νυκτερινής ΣΑΠ συγκριτικά με τα επίπεδα της μέσης ημερήσιας ΣΑΠ (dipper), ενώ αντιθέτως η απουσία εμβύθισης (non-dipper) και η αύξηση αυτής (reverse dipper) αποτελούν παθολογική κατάσταση, καθώς συνδέονται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (176). Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρείται προφίλ εμβύθισης που χαρακτηρίζεται από πτώση της μέσης νυκτερινής ΣΑΠ $>20\%$, χωρίς ωστόσο να υπάρχει ομοφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία για το αν πρόκειται για φυσιολογικό φαινόμενο και για την προγνωστική του αξία σε ό,τι αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα (180,181). Βάσει των παραπάνω οι ασθενείς ταξινομούνται συνολικά σε 4 κατηγορίες: α) extreme dippers, όταν η πτώση των μέσων επιπέδων της νυκτερινής ΣΑΠ είναι $>20\%$, β) dippers, όταν η αντίστοιχη πτώση είναι $>10\%$ και $\leq 20\%$, γ) non-dippers, όταν η πτώση είναι $\geq 0\%$ και $<10\%$, και δ) reverse dippers ή risers, επί αυξήσεως της νυκτερινής ΣΑΠ (176).

3. Τύποι και δείκτες μεταβλητότητας

Η μεταβλητότητα της ΑΠ διακρίνεται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες ανάλογα με το χρονικό διάστημα που παρατηρείται η μεταβολή: α) στιγμιαία ή εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη (μεταξύ καρδιακών παλμών, “beat-to-beat”), β) βραχυπρόθεσμη (εντός 24 ή 48 ωρών, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολών που παρατηρούνται ανάμεσα στις τιμές ημέρας και νύχτας, “reading-to-reading”), γ) μεσοπρόθεσμη (σε περιόδους μέσου εύρους, από ημέρα σε ημέρα ή εβδομάδα σε εβδομάδα) και δ)

μακροπρόθεσμη (από επίσκεψη σε επίσκεψη στο ιατρείο, “visit-to-visit”) (176,182–184).

Η στιγμιαία και η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα εμπλέκουν παρόμοιους μηχανισμούς, αντανακλώντας την επίδραση του κεντρικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος, την ελαστικότητα των αρτηριών, την επίδραση χυμικών και ρεολογικών παραγόντων, καθώς και τη δράση μηχανικών δυνάμεων που σχετίζονται με τον αερισμό των πνευμόνων. Επιπλέον συναισθηματικοί παράγοντες και συμπεριφορικοί παράγοντες (σωματική δραστηριότητα, ύπνος, στάση του σώματος) μπορούν να επηρεάσουν τη μεταβλητότητα της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου (175,176).

Σε ό,τι αφορά τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα, αυτή φαίνεται επίσης να επηρεάζεται από αλλαγές στις συνήθειες και τον τρόπο ζωής. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως παράγοντες όπως η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η αυξημένη μέση τιμή της ΑΠ, το κάπνισμα, αλλά και ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιαγγειακή νόσος, σχετίζονται με αυξημένη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα (185). Ωστόσο, θα πρέπει στο σημείο αυτό να αναφερθεί πως οι μελέτες στο πεδίο αυτό είναι λιγιστές και τα συμπεράσματα μέχρι στιγμής είναι ελλιπή.

Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα αντιθέτως δε φαίνεται να αποτελεί μηχανισμό ανταπόκρισης στους παράγοντες που περιγράφηκαν παραπάνω, αλλά επηρεάζεται από παραμέτρους όπως η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, ο ανεπαρκής θεραπευτικός έλεγχος της ΑΠ και τα σφάλματα στις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου (175,176).

Η ευρύτερη χρήση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ και οι συχνότερη εφαρμογή των μετρήσεων κατ'οίκον τα τελευταία χρόνια έχουν καταστήσει δυνατή την αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης και της μεσοπρόθεσμης (διάρκειας 48 ωρών και άνω) μεταβλητότητας της ΑΠ (176). Συγκεκριμένα, η περιπατητική καταγραφή της

ΑΠ επιτρέπει τον προσδιορισμό του προφίλ εμφύθισης, καθώς και την αξιολόγηση διαφόρων δεικτών μεταβλητότητας. Πολλοί διαφορετικοί μαθηματικοί τύποι έχουν χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση της μεταβλητότητας της ΑΠ. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι η τυπική απόκλιση (standard deviation, SD), καθώς και νεότεροι δείκτες όπως η σταθμισμένη τυπική απόκλιση (weighted standard deviation, wSD), ο συντελεστής μεταβλητότητας (coefficient of variation, CV) και η μέση πραγματική μεταβλητότητα (average real variability, ARV) (176,182,184). Η τελευταία, προσδιορίζοντας το μέσο όρο απόλυτων διαφορών διαδοχικών μετρήσεων της ΑΠ και λαμβάνοντας υπόψιν τη μεταξύ τους σειρά, έχει φανεί ότι είναι λιγότερο ευαίσθητη στη χαμηλή συχνότητα δειγματοληψίας τιμών ΑΠ κατά τη συνεχή καταγραφή και πρακτικά δείνει τη μέση απόλυτη διαφορά των τιμών μεταξύ τους κατά την 24ωρη καταγραφή. Ως εκ τούτου αποτελεί πιο αξιόπιστο δείκτη μεταβλητότητας της ΑΠ συγκριτικά με την SD στην πρόβλεψη της συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (177).

4. Η προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στο γενικό πληθυσμό

Αρκετά δεδομένα υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία, τα οποία αναδεικνύουν την εξέχουσα σημασία της μεταβλητότητας της ΑΠ, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι αυτή αποτελεί δείκτη μεταβολών στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς του καρδιαγγειακού συστήματος και ενδεχομένως αποτελεί έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (180,184). Δεδομένα τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε ασθενείς με υπέρταση κατέδειξαν ότι η βραχυπρόθεσμη και η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σχετίζονται τόσο με βλάβες σε όργανα-στόχους (186–189) όσο και με καρδιαγγειακά συμβάματα (177,178,190). Αντίστοιχα, πρόσφατες μελέτες για τη μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα (visit-to-visit) της ΑΠ, ανέδειξαν συσχέτιση αυτής με αυξημένο

κίνδυνο για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία νόσο και ολική θνησιμότητα (179,191–193).

Επίσης δεδομένα από αναδρομικές μελέτες και post-hoc αναλύσεις έδειξαν ότι η αυξημένη από επίσκεψη-σε-επίσκεψη μεταβλητότητα συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης οξείας νεφρικής βλάβης, εμφάνισης ή επιδείνωσης της χρόνιας νεφρικής νόσου (193–195) καθώς και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λευκωματουρίας, μικροαγγειακών επιπλοκών και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας έως και ΧΝΝΤΣ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (196–198). Η προσπάθεια κατανόησης της συσχέτισης της μεταβλητότητας της ΑΠ με τη νεφρική δυσλειτουργία, αντικατορπίζεται στη δευτερογενή ανάλυση των στοιχείων από 21.245 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) από τους Whittle και συνεργάτες (199). Τα δεδομένα της μελέτης συλλέχθηκαν από περίοδο παρακολούθησης 3,5 ετών και προσδιορίστηκε ο SD της ΣΑΠ, όπως αυτή καταγράφηκε κατά τη διάρκεια των επισκέψεων στο ιατρείο. Από τα αποτελέσματά της φάνηκε ότι η υψηλότερη μεταβλητότητα της ΑΠ σχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο νεφρικών συμβαμάτων (εμφάνιση ΧΝΝΤΣ ή πτώση του GFR $\geq 50\%$ συγκριτικά με την έναρξη), ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ. Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη που περιέλαβε ομάδα 8.938 υγιών εθελοντών που παρακολούθηθηκαν για 11,3 χρόνια, η υψηλότερη 24ωρη συστολική ARV σχετίστηκε ανεξάρτητα με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα (177).

Συμπερασματικά διαπιστώνεται η παρουσία σαφούς συσχέτισης μεταξύ αυξημένης μεταβλητότητας της ΑΠ και υψηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό (178,190,199,200).

5. Η προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Αρκετά δεδομένα υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη μεταβλητότητα της ΑΠ καθώς και του προφίλ εμβύθισης και σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων με δεδομένα από 480 καταγραφές σε 380 συμμετέχοντες με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή υπέρταση καθώς και ΧΝΝΤΣ, φάνηκε ότι παθολογικό προφίλ εμβύθισης (non dipping) εμφάνιζαν πάνω από τους μισούς ασθενείς με ΧΝΝ, με τα υψηλότερα ποσοστά να καταγράφονται σε ασθενείς υπό ΑΚ (82%), αλλά και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (74%) (201). Επιπρόσθετα, σε δευτερογενή ανάλυση των δεδομένων της μελέτης African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK), σε 617 αφροαμερικανούς ασθενείς με υπερτασική νεφρική νόσο, ο επιπολασμός του παθολογικού προφίλ εμβύθισης ανέρχονταν στο 80% (dippers 19,8%, non-dippers 41%, risers 39,2%) (202). Μια άλλη μελέτη εγκάρσιας τομής σε 10.271 υπερτασικούς ασθενείς εκ των οποίων το 31,4% εμφάνιζε νεφρική νόσο, διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της μη εμβύθισης διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς νεφρική νόσο (60,6% έναντι 43,2%, $p < 0.001$), ενώ παράλληλα ο τύπος του reverse dipper ήταν 2,5 και 5 φορές συχνότερος στους ασθενείς με ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ αντιστοίχως (203).

Η μεγαλύτερη έως τώρα μελέτη στο θέμα προέρχεται από το Ισπανικό Μητρώο Περιπατητικής Καταγραφής της ΑΠ (Spanish Ambulatory-Blood-Pressure Monitoring Registry). Στη μελέτη συμμετείχαν 16.546 υπερτασικοί ασθενείς, εκ των οποίων οι 6.276 (38,9%) παρουσίαζαν ΧΝΝ Σταδίου 1-5. Η μελέτη κατέδειξε ότι ο επιπολασμός του παθολογικού προφίλ εμβύθισης βαίνει αυξανόμενος στη ΧΝΝ, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε και αύξηση όλων των δεικτών βραχυχρόνιας μεταβλητότητας της ΣΑΠ

(αλλά όχι της ΔΑΠ) παράλληλα με την εξέλιξη της ΧΝΝ από Στάδιο 1 στο Στάδιο 5 (204). Στη μελέτη των Minutolo και συνεργατών, που περιγράφηκε παραπάνω, φάνηκε ότι το παθολογικό προφίλ εμβύθισης (non-dippers ή reverse dippers) σχετίζεται ανεξάρτητα με τον μελλοντικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ (154). Τέλος, μια άλλη μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 1.618 ασθενείς με ΧΝΝ Σταδίου 2-5, ανέδειξε ότι η μεταβλητότητα της ΣΑΠ, όπως καταγράφηκε από επίσκεψη σε επίσκεψη, σχετιζόνταν με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ανεξαρτήτως των επιπέδων της ΣΑΠ (205).

Λιγοστά είναι τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στη μελέτη Jackson Heart, που περιελάμβανε 1.022 συμμετέχοντες, εκ των οποίων το 13,4% με ΧΝΝ, διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές 24ωρης ΣΑΠ-SD και 24ωρης ΣΑΠ-ARV σε ασθενείς με ΧΝΝ συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΧΝΝ. Η μεγαλύτερη ηλικία και τα υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης ορού σχετίστηκαν ανεξάρτητα με τις τιμές της 24ωρης ΣΑΠ-ARV (206). Τέλος, σε άλλη μελέτη 328 ασθενών με ΑΥ, εκ των οποίων οι 96 εμφάνιζαν νεφρική βλάβη (μικρολευκωματινουρία ή εκτιμώμενος GFR μεταξύ 30 και 60 mL/min/1,73m²), φάνηκε ότι η 24ωρη ΣΑΠ-ARV ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με νεφρική βλάβη σε σχέση με αυτούς χωρίς (9,9 έναντι 9,1 mmHg αντιστοίχως, p=0,001)(207).

6. Δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και η προγνωστική αξία αυτών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση

Λιγοστά δεδομένα υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη μεταβλητότητα της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, τα οποία προέρχονται κυρίως από μελέτες που εστιάζουν στη μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα κάποιων τιμών ΑΠ σε πληθυσμούς ασθενών υπό ΑΚ. Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης 6.961 ασθενών υπό ΑΚ, με διάρκεια παρακολούθησης από τον 3^ο έως τον 6^ο μήνα μετά την ένταξη και καταγραφή των τιμών της ΑΠ πριν από τη συνεδρία ΑΚ, διαπιστώθηκε ότι τόσο η ΣΑΠ-SD όσο και η ΔΑΠ-SD παρουσιάζουν θετική και ανεξάρτητη συσχέτιση με τη συνολική θνησιμότητα (208). Σε προοπτική μελέτη 11.291 ασθενών, οι οποίοι είχαν ενταχθεί πρόσφατα σε ΑΚ, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 22 μήνες, φάνηκε ότι η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΣΑΠ πριν από τη συνεδρία ΑΚ παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με την καρδιαγγειακή και την ολική θνησιμότητα, καθώς και με τα καρδιαγγειακά συμβάματα (209).

Σε ό,τι αφορά την ενδοδιαλυτική μεταβλητότητα της ΑΠ, σε μελέτη των Flythe και συνεργατών σε 218 ασθενείς υπό ΑΚ φάνηκε ότι η ενδοδιαλυτική μεταβλητότητα της ΣΑΠ παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το ρυθμό και το συνολικό όγκο υπερδιήθησης καθώς και με την ηλικία και το χρονικό διάστημα από την ένταξη σε ΑΚ (210). Η ίδια ερευνητική ομάδα στη συνέχεια, έχοντας συγκεντρώσει δεδομένα από 78.961 συνεδρίες ΑΚ σε 6.393 νεοενταχθέντες ασθενείς, διαπίστωσαν ότι η παρουσία υψηλής ενδοδιαλυτικής μεταβλητότητας της ΣΑΠ σχετιζόταν με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάματα και θνησιμότητας από κάθε αίτιο συγκριτικά με την παρουσία χαμηλής μεταβλητότητας (211).

Πρόσφατα, η ανάλυση των δεδομένων από την μελέτη των Karpetas και συνεργατών σε 160 ασθενείς υπό ΑΚ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 48ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ με τη συσκευή Mobil-O-Graph, ανέδειξαν ότι όλοι οι μελετούμενοι δείκτες μεταβλητότητας της ΣΑΠ (SD, wSD, CV και ARV) και ΔΑΠ (ομοίως πλην του CV) παρουσιάζουν σημαντική αύξηση από την πρώτη στη δεύτερη μέρα της 44ωρης μεσοδιαλυτικής περιόδου (212).

Σε ότι αφορά την προγνωστική σημασία της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας, οι Sarafidis και συνεργάτες σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης με μέσο όρο παρακολούθησης τα 2,5 έτη σε 227 ασθενείς υπό ΑΚ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 44ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, έδειξαν ότι όλοι οι μετρούμενοι δείκτες μεταβλητότητας της ΣΑΠ κατά το μεσοδιαλυτικό διάστημα παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τον μελλοντικό κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ΑΠ (213). Σε μια πρόσφατη μελέτη κοόρτης από την Ταϊβάν, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 14 έτη, στην οποία 146 ασθενείς ενταγμένοι σε πρόγραμμα ΑΚ για τουλάχιστον 6 μήνες υπεβλήθησαν σε 44ωρη ABPM, διαπιστώθηκε ότι μόνο η νυκτερινή ARV της ΠΠ σχετιζόταν ανεξαρτήτως με τη συνολική θνησιμότητα (214).

7. Δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και η προγνωστική αξία αυτών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ότι αφορά τη μεταβλητότητα της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι ελάχιστα, προερχόμενα κυρίως από τη μελέτη της παρουσίας ή μη του φαινομένου της εμβύθισης στους ασθενείς αυτούς. Σε μελέτη των Ozkayaar και συνεργατών σε 73 υπερτασικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος φάνηκε ότι οι ασθενείς με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρουσίαζαν υψηλότερη

μεταβλητότητα της ΑΠ (όπως αυτή εκτιμήθηκε με το δείκτη ARV). Επιπλέον παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού της ροοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής και της 24ωρης μεταβλητότητας της ΜΑΠ και ΣΑΠ (64). Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη των Pagonas και συνεργατών, η οποία συμπεριέλαβε 877 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με διάστημα παρακολούθησης 12-266 μήνες, έγινε για πρώτη φορά προσπάθεια να αποσαφηνιστεί η συσχέτιση της μεταβλητότητας της ΑΠ με τη θνησιμότητα και τη νεφρική επιβίωση στη μεταμόσχευση νεφρού (215). Η μεταβλητότητα της ΑΠ αξιολογήθηκε από επίσκεψη σε επίσκεψη κατά το πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση (συνολικά 3 επισκέψεις) και κατά τη διάρκεια 120 μηνών μετά τη μεταμόσχευση (συνολικά 7 επισκέψεις), μέσω υπολογισμού του συντελεστή μεταβλητότητας (CV). Από την ανάλυση δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας με την θνησιμότητα ή την απώλεια του μοσχεύματος (12 μήνες: CV hazard ratio (HR) (95% CI) = 0.90 (0.66-1.23), $p=0.51$; 120 μήνες: CV HR (95% CI) = 0.92 (0.67-1.26), $p=0.60$) (215).

Σε ό,τι αφορά το προφίλ εμβύθισης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, μια παλαιότερη μελέτη των Wadei και συνεργατών σε 119 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, χρησιμοποίησε δεδομένα από περιπατητική καταγραφή της ΑΠ κατά την πρώτη ετήσια επίσκεψη σε μια προσπάθεια συσχέτισης τους με τη νεφρική λειτουργία, καθώς και με ιστολογικά και υπερηχογραφικά ευρήματα στο νεφρικό μόσχευμα (216). Από την ανάλυση προέκυψε ότι μόλις το 24% των ασθενών παρουσίαζαν φυσιολογικό προφίλ εμβύθισης, ενώ οι non-dippers και οι reverse-dippers είχαν χαμηλότερο GFR ($p=0,04$) (216). Μεταγενέστερη ανάλυση από την ίδια ομάδα ερευνητών, σε 36 από τους προαναφερθέντες 119 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (οι οποίοι επιλέχθηκαν βάσει του ελεύθερου ιστορικού για απόρριψη), ανέδειξε ότι το παθολογικό προφίλ εμβύθισης σχετιζόταν με πτωχή νεφρική επιβίωση και χαμηλότερο GFR στα 3-4 έτη από τη

μεταμόσχευση (167). Σε μία άλλη μελέτη σε 126 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε περιπατητική καταγραφή της ΑΠ στους 3 μήνες από τη μεταμόσχευση, μόλις το 17,4% των ασθενών παρουσίαζαν φυσιολογικό προφίλ εμβύθισης, ενώ το 51,5% ήταν non-dippers και το 31,1% ήταν reverse-dippers (168). Επιπλέον, ο σακχαρώδης διαβήτης πριν τη μεταμόσχευση, ο BMI και η ανοσοκατασταλτική αγωγή με αναστολείς καλσινευρίνης φάνηκε να συσχετίζονται με το reverse-dipping. Μάλιστα το reverse-dipping status αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος (168). Τέλος, στη μελέτη των Lee και συνεργατών, φάνηκε ότι η επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, ενώ συμβάλει στην ευχερέστερη ρύθμιση της ΑΥ, δεν αλλάζει το προφίλ εμβύθισης του ασθενή στο πρώτο έτος από τη μεταμόσχευση (217).

Ε. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΔΥΣΚΑΜΨΙΑ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

1. Αρτηριακή δυσκαμψία

1.1. Ορισμός της αρτηριακής δυσκαμψίας και βασικές έννοιες

Το αρτηριακό δέντρο εκτελεί δύο βασικές λειτουργίες: αφενός τη μεταφορά του αίματος από την αριστερά κοιλία προς τα τριχοειδή των ιστών και τα όργανα ανάλογα με τις ανάγκες (λειτουργία του αγωγού, conduit function) και αφετέρου την μετατροπή της παλμικής ροής που δημιουργεί η προωθητική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε συνεχή ροή αίματος χαμηλότερης πίεσης περιφερικότερα (λειτουργία απόσβεσης, dampening or cushioning function) (218–220). Κατά τη διάρκεια της συστολής, περίπου 40% του όγκου παλμού προωθείται άμεσα προς τους περιφερικούς ιστούς, ενώ το υπόλοιπο αποθηκεύεται προσωρινώς στην αορτή και τις υπόλοιπες ελαστικού τύπου

μεγάλες αρτηρίες (αρτηρίες χωρητικότητας, capacitive arteries) (220). Περίπου το 10% της ενέργειας που παράγεται από την καρδιά και διοχετεύεται στις αρτηρίες παραμένει συσσωρευμένο στο τοίχωμα των αρτηριών. Κατά την διάρκεια της διαστολής, η συσσωρευμένη ενέργεια στην ελαστική αορτή εξασφαλίζει την περαιτέρω προώθηση του αίματος.

Φυσιολογικά, η αριστερά κοιλία παράγει ένα αρχικό κύμα ενέργειας κατά τη διάρκεια της συστολής που ταξιδεύει προς την περιφέρεια μέσω μίας διαδρομής χαμηλής αντίστασης (αορτή, μεγάλες και μέσου μεγέθους αρτηρίες). Όταν το κύμα παλμού φθάσει στην περιφέρεια, ανακλάται και επιστρέφει στην αορτή. Η αντανάκλαση των κυμάτων συμβαίνει κυρίως στα σημεία μετάπτωσης των χαμηλής αντίστασης αρτηριών σε υψηλής αντίστασης αρτηριόλια. Παρά τη φυσική διασπορά των ανακλώμενων κυμάτων σε διαφορετικές αποστάσεις από την καρδιά και την επακόλουθη αλληλεπίδρασή τους, τελικά διακρίνεται ένα λειτουργικά ανακλώμενο σφυγμικό κύμα. Έτσι, ενώ το κύμα ροής αίματος από την καρδιά είναι μόνο προωθητικό, το κύμα παλμού σε κάθε σημείο του αρτηριακού τοιχώματος είναι το σύνθετο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του προωθούμενου και του συνολικού ανακλώμενου κύματος (221,222). Η ικανότητα των αρτηριών να υποδέχονται τον εξωθούμενο όγκο παλμού από την αριστερή κοιλία της καρδιάς περιγράφεται με τους όρους αρτηριακή ευενδοτότητα (compliance) και αρτηριακή σκληρία (stiffness) (223). Η αρτηριακή δυσκαμψία ή σκληρία (S) εκφράζει τη σχέση της μεταβολής της πίεσης (ΔP) με τις μεταβολές του όγκου (ΔV) και προσδιορίζεται από τη στιγμιαία κλίση της καμπύλης πίεσης-όγκου ($S = \Delta P / \Delta V$) (220). Ως αρτηριακή ευενδοτότητα ή ενδοτικότητα (C) ορίζεται η απόλυτη μεταβολή της διαμέτρου οποιασδήποτε αρτηρίας (ΔD) ανά μονάδα μεταβολής της πίεσης (ΔP), ανεξάρτητα από το μήκος του αγγείου ($C = \Delta D / \Delta P$) και αντιπροσωπεύει τη δυνατότητα προσαρμογής της αρτηρίας στις

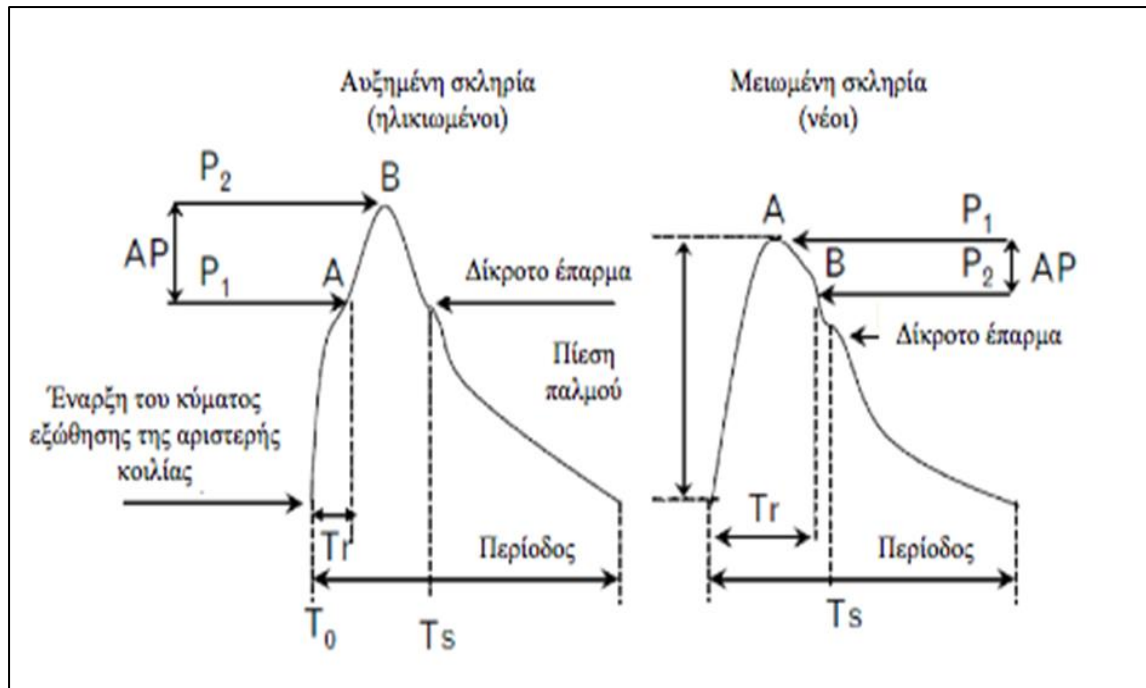
μεταβολές της πίεσης, που προκαλούνται από τη μετάδοση του σφυγμικού κύματος (224–226). Ως αρτηριακή διατασιμότητα (distensibility) ορίζεται η σχετική μεταβολή της διαμέτρου μιας αρτηρίας ως προς την αρχική διάμετρο ανά μονάδα μεταβολής της πίεσης και εκφράζεται ως το πηλίκο $\Delta D/(\Delta P \times D)$ (224).

Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), δηλαδή η ταχύτητα με την οποία το κύμα παλμού ταξιδεύει κατά μήκος του τοιχώματος των αρτηριών, εξαρτάται από τις ελαστικές ιδιότητες του τοιχώματος. Ως επακόλουθο, η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και των μεγάλων αρτηριών προκαλεί αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος και το αντίστροφο. Σε φυσιολογικές συνθήκες, στην ανιούσα αορτή και τις κεντρικές αρτηρίες, που βρίσκονται μακριά από τα σημεία ανάκλασης, η επιστροφή του ανακλώμενου κύματος γίνεται κατά τη φάση της διαστολής, δημιουργώντας το χαρακτηριστικό δίκροτο έπαρμα (220). Αυτό σημαίνει ότι η άφιξη του ανακλώμενου κύματος γίνεται μετά το πέρας της εξώθησης της LV, γεγονός επιθυμητό, καθόσον η αύξηση της κεντρικής (αορτικής) πίεσης γίνεται στην πρόωμη διαστολή. Έτσι αφενός δεν υπάρχει υπέρμετρη αύξηση της ΣΑΠ, ενώ ευνοείται και η πλήρωση των στεφανιαίων αγγείων, χωρίς να αυξάνεται το μεταφορτίο της LV (220). Εξαιτίας του φαινομένου της ανάκλασης του κύματος και της έλλειψης ομοιογένειας των ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων μεταξύ των διαδοχικών τμημάτων του αρτηριακού δένδρου, η ΠΠ και η ΣΑΠ παρουσιάζουν το φαινόμενο της ενίσχυσης (amplification), δηλαδή της προοδευτικής αύξησης της ΣΑΠ από την αορτή προς τις περιφερικές αρτηρίες (220,227).

Η απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και των μεγάλων αρτηριών, δηλαδή η αρτηριοσκλήρυνση, οδηγεί σε αύξηση της PWV και πρόωρη επιστροφή των κυμάτων που ανακλώνται από την περιφέρεια στην αορτή. Έτσι, η συγχώνευσή τους με το αρχικό, προωθούμενο, τμήμα του σφυγμικού κύματος γίνεται πιο πρόωμα, με

αποτέλεσμα να αυξάνεται το ύψος της συστολικής κορυφής και να εξαφανίζεται το διαστολικό έπαρμα (Σχήμα 1). Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα ασθενείς με δύσκαμπτα αγγεία παρουσιάζουν υψηλή συστολική και χαμηλή διαστολική πίεση, δηλαδή υψηλή διαφορική πίεση ή ΠΠ (226,227). Η αύξηση αυτή της συστολικής πίεσης αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης (Isolated Systolic Hypertension) σε ηλικιωμένα άτομα, ενώ η πτώση της αορτικής διαστολικής πίεσης είναι μια από τις βασικές αιτίες χαμηλής πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων, που ως γνωστόν γίνεται στη φάση της διαστολής (226–229). Η αρτηριακή σκληρία ευνοεί την πρόωπη επιστροφή του κύματος ανάκλασης και οδηγεί, μέσω αύξησης της συστολικής πίεσης, σε αύξηση των τελοσυστολικών πιέσεων και του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας οδηγώντας σε εμφάνιση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και σε βάθος χρόνου σε αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Παράλληλα, οδηγεί σε μείωση της ΔΑΠ και της υπενδοκαρδιακής αιματικής ροής (μυοκαρδιακή ισχαιμία) (226–229).

Η αύξηση αυτή της ΣΑΠ σε περιπτώσεις αρτηριακής σκληρίας ονομάζεται πίεση ενίσχυσης (Augmentation Pressure, AP) και η εκατοστιαία αναλογία της προς την ΠΠ, ονομάζεται δείκτης επαύξησης (Augmentation Index, AIx) (230). Οι τελευταίες παράμετροι χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν το σφυγμικό κύμα και αποτελούν έμμεσους δείκτες της αρτηριακής σκληρίας, καθώς επηρεάζονται, εκτός από την PWV, και από τρίτους παράγοντες, όπως η καρδιακή συχνότητα και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του ασθενή (222).



Σχήμα 1. Τυπική κυματομορφή πίεσης σε ασθενείς με υψηλή και χαμηλή αρτηριακή σκληρία. Από Protogerou και συνεργάτες (231), τροποποιημένο

1.2. Παθοφυσιολογία της αρτηριακής δυσκαμψίας

Η αύξηση της αρτηριακής δυσκαμψίας είναι το αποτέλεσμα της απώλειας της ελαστικότητας λόγω δομικών μεταβολών που λαμβάνουν χώρα στο αγγειακό τοίχωμα (232). Προεξάρχουσα θέση στις δομικές αυτές μεταβολές κατέχει η διαταραχή της αναλογίας κολλαγόνου και ελαστίνης, που αποτελούν δύο από τα κυριότερα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας των τοιχωμάτων των μεγάλων αρτηριών (233). Η ελαστικότητα και η δυναμική αντοχή του τοιχώματος των μεγάλων αγγείων είναι το αποτέλεσμα υψηλής αναλογίας ελαστίνης προς κολλαγόνο, η οποία μειώνεται προοδευτικά προς την περιφέρεια (234). Η υπερπαραγωγή του κολλαγόνου αφενός και η μειωμένη σύνθεση της ελαστίνης, είτε ως φυσιολογικό επακόλουθο της γήρανσης είτε ως αποτέλεσμα της επίδρασης διαφόρων παθολογικών αλλαγών, συμβάλλουν στην

εμφάνιση της αρτηριακής σκληρίας. Κυρίαρχο ρόλο σε αυτές τις δομικές αλλαγές διαδραματίζουν οι ορμόνες του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει το σχηματισμό του κολλαγόνου, προκαλεί αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας και αγγειακή υπερτροφία, μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), αύξηση του οξειδωτικού στρες και μείωση της σύνθεσης της ελαστίνης (235–237). Η αλδοστερόνη επίσης προάγει την πρόιμη αγγειακή σκλήρυνση, καθώς προκαλεί υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, αυξημένη έκφραση ινωδονεκτίνης και ίνωση (235–237). Παράλληλα, τόσο η αγγειοτενσίνη II όσο και η αλδοστερόνη συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων της ΑΠ, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στην επιδείνωση των δομικών αλλαγών των αγγείων (235–237). Επιπροσθέτως, η χρόνια υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιναίμια, μέσω της ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση των υποδοχέων τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II στον αγγειακό ιστό, οδηγώντας σε υπερτροφία και ίνωση του αγγειακού τοιχώματος (238,239). Τέλος σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του αγγειακού τοιχώματος φαίνεται να διαδραματίζει και το μικροπεριβάλλον της χρόνιας φλεγμονής, με έμμεσο δείκτη τα αυξημένα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP). Μελέτες έδειξαν πως τα υψηλά επίπεδα CRP εμφανίζουν συσχέτιση με την αρτηριακή σκληρία σε διάφορους πληθυσμούς (240–242). Ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι συστηματικές αγγειίτιδες, φάνηκε πως τα επίπεδα φλεγμονής σχετίζονται ανεξάρτητα με την αυξημένη αρτηριακή σκληρία (243,244).

1.3. Μέθοδοι εκτίμησης της αρτηριακής δυσκαμψίας

Ο προσδιορισμός της αρτηριακής σκληρίας στην κλινική πράξη μπορεί να γίνει είτε άμεσα, με τη μέτρηση δεικτών αρτηριακής σκληρίας είτε έμμεσα, με τη βοήθεια μεθόδων προσδιορισμού, οι οποίες βασίζονται σε μοντέλα λειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος (222,231,245–247). Επί του παρόντος, η πλέον αξιόπιστη και διαδεδομένη πρακτική είναι η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) κατά μήκος διαφόρων αγγείων, ενώ ακολουθούν η μέτρηση του δείκτη ενίσχυσης (AIx) που αντικατοπτρίζει τη μορφολογία του σφυγμικού κύματος, καθώς και η μέτρηση της αρτηριακής ευενδοτότητας (compliance) και διατασιμότητας (distensibility) με υπερηχογραφικές τεχνικές (222,245,248,249).

Ως PWV ορίζεται η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος και υπολογίζεται από το λόγο της απόστασης δύο σημείων του αρτηριακού δέντρου προς το χρόνο διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ των σημείων αυτών, δηλαδή:

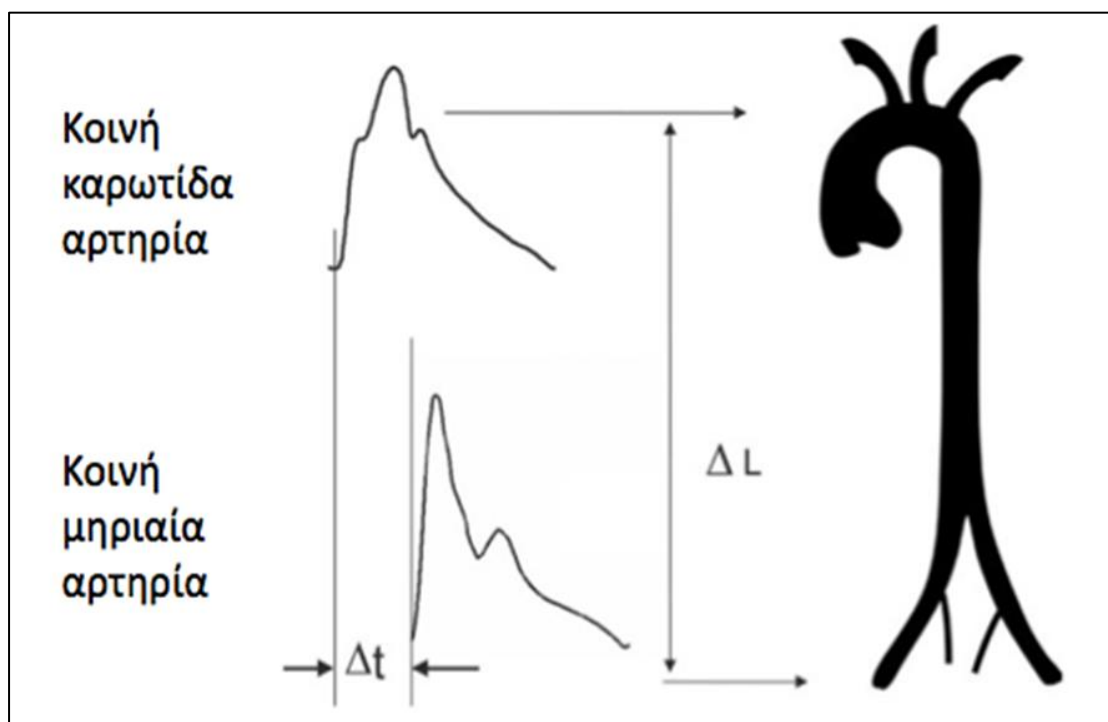
$$PWV = \frac{\text{απόσταση δυο σημείων του αρτηριακού δέντρου (σε m)}}{\text{χρόνος διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ αυτών των σημείων (σε sec)}}$$

Με τις σύγχρονες μεθόδους προσδιορισμού της PWV μπορεί να υπολογιστεί στην πράξη η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύει το σφυγμικό κύμα μεταξύ δύο επιφανειακών σημείων του αρτηριακού δέντρου. Η PWV είναι δείκτης της σκληρίας μιας αρτηρίας (αφού ληφθεί υπόψη η γεωμετρική της δομή) σύμφωνα με την εξίσωση των Moens και Korteweg, όπου: $PWV^2 = E_{inc} \times h / 2r \times \rho$ (250). Με βάση την εξίσωση αυτή, η PWV εξαρτάται από τη γεωμετρία της αρτηρίας (h= πάχος τοιχώματος, r= ακτίνα του αυλού), τις εγγενείς ελαστικές ιδιότητες των βιομορίων που

απαρτίζουν το αρτηριακό τοίχωμα (E_{inc}) και την πυκνότητα του αίματος (ρ) (226,251–253).

Η PWV επηρεάζεται από τα γεωμετρικά στοιχεία της αρτηρίας (πάχος τοιχώματος και ακτίνα αυλού) με αποτέλεσμα, λαμβάνοντας υπόψιν και τη διαφορετική σκληρία, να υπάρχουν διαφορές στην PWV μεταξύ των διαφόρων σημείων του αρτηριακού δέντρου. Για το λόγο αυτό έχει καθιερωθεί η μέτρηση της PWV σε συγκεκριμένα τμήματα του αρτηριακού δέντρου, π.χ. κατά μήκος της αορτής με άμεση μέτρηση στα προσβάσιμα σημεία της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας (carotid-femoral PWV) ή μέτρηση από την καρωτίδα στην κερκιδική αρτηρία (carotid-radial PWV) ή από την κερκιδική στη μηριαία (radial-femoral PWV). Με τον τρόπο αυτό διευκολύνεται και η συγκριτική μελέτη και η εκτίμηση της επίδρασης διαφόρων παραγόντων, λόγω της παρουσίας σταθερών γεωμετρικών χαρακτηριστικών. Έτσι οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν τη μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας και της καρωτιδο-κερκιδικής PWV. Οι συσκευές άμεσης μέτρησης είτε χρησιμοποιούν απευθείας εκτίμηση της PWV σε 2 σημεία (Σχήμα 2), είτε χρησιμοποιούν ένα καταγραφέα και υπολογίζουν την PWV μέσω των διαφορών εμφάνισης του σφυγμικού κύματος σε σχέση με το χρόνο εμφάνισης της καρδιακής συχνότητας, η οποία καταγράφεται με ηλεκτροκαρδιογράφημα, όπως στη συσκευή Sphygmocor. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η PWV δεν θα πρέπει να συγχέεται με την ταχύτητα της αιματικής ροής, καθώς η πρώτη κυμαίνεται φυσιολογικά από 4 έως 5 m/sec στην κεντρική αορτή και από 9 έως 12 m/sec στις περιφερικές μυϊκού τύπου αρτηρίες, ενώ η δεύτερη είναι της τάξης των cm/sec. Η PWV αντιπροσωπεύει την ταχύτητα μετάδοσης της ενέργειας κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος, ενώ η ταχύτητα της αιματικής ροής εκφράζει τη μετατόπιση μάζας μέσα στην θεωρητικά ασυμπιέστη στήλη αίματος. Αυτή η

διαφορά στις ταχύτητες διάδοσης έχει μεγάλη φυσιολογική σημασία, καθώς μειώνει το απαιτούμενο καρδιακό έργο και ευνοεί την αιματική ροή (226,251–253).

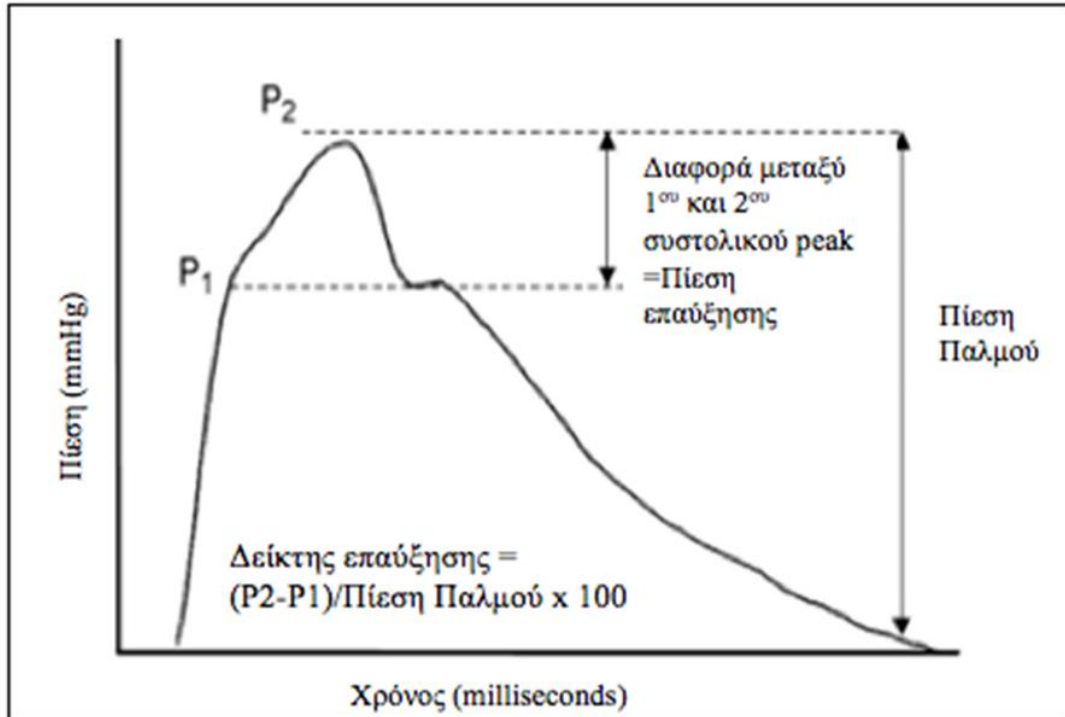


Σχήμα 2. Προσδιορισμός της καρωτιδομηριαίας PWV. Από Laurent και συνεργάτες (222), τροποποιημένο.

Η γήρανση (254), η δυσλιπιδαιμία (255) και ο ΣΔ (256) αποτελούν παράγοντες αύξησης της PWV. Σύμφωνα με μεγάλη σειρά μελετών, οι οποίες συνοψίστηκαν παλαιότερα από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης σε “expert consensus document”, μετρήσεις της PWV >12 m/sec σχετίζονται με την ύπαρξη υπο-κλινικής βλάβης σε όργανο-στόχο, όπως είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η πάχυνση του μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων καθώς και η μικρο- ή μακρο-αλβουμινουρία (222). Αύξησή της σε τιμές >13 m/sec αποτελούν ισχυρό κι ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπερτασικούς ασθενείς (257–259). Η καρωτιδομηριαία PWV θεωρείται σήμερα ως η μέθοδος εκλογής για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας, διότι αποτελεί μια εύκολη στην εκτέλεση, μη επεμβατική μέθοδο, οικονομική και αναπαραγωγίμη, έχει την υψηλότερη προγνωστική

αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα και δεν επηρεάζεται από άλλους παράγοντες, όπως π.χ. την καρδιακή συχνότητα (Σχήμα 2) (259–264).

Ο ΑΙx αποτελεί έναν άλλο έμμεσο δείκτη εκτίμησης της αρτηριακής δυσκαμψίας. Ο προσδιορισμός του βασίζεται στην ανάλυση του σφυγμικού κύματος, με τη μέθοδο της τονομετρίας. Η τονομετρία επιπέδωσης (applanation tonometry) αποτελεί την κύρια μέθοδο προσδιορισμού της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος πίεσης, στο επίπεδο μίας επιφανειακής αρτηρίας, όπως η κερκιδική αρτηρία, η μηριαία αρτηρία και η κοινή καρωτίδα. Αυτή τη μέθοδο χρησιμοποιεί η ευρέως διαθέσιμη συσκευή Sphygmocor. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, αρχικά προσδιορίζεται η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος πίεσης-ροής στην αντίστοιχη περιφερική αρτηρία (π.χ. κερκιδική) και ακολούθως, με τη χρήση μαθηματικών συναρτήσεων μεταφοράς (generalized transfer function) λαμβάνεται η αντίστοιχη κυματομορφή στην αορτή (265–267). Από την ανάλυση της κυματομορφής αυτής προσδιορίζονται εκτός από τον ΑΙx και η πίεση ενίσχυσης (AP), ενώ παρέχονται και αξιόπιστοι υπολογισμοί της κεντρικής (αορτικής) ΣΑΠ και ΔΑΠ, της διάρκειας της φάσης εξώθησης της LV αλλά και του χρόνου κατά τον οποίο εμφανίζεται το ανακλώμενο κύμα (265–267). Όπως φαίνεται στο σχήμα 3, ως AP ορίζεται η διαφορά μεταξύ της πρώτης και δεύτερης κορυφής της κεντρικής κυματομορφής κατά τη φάση της συστολής, ενώ ως ΑΙx ορίζεται ο επί τοις εκατό λόγος της AP προς την κεντρική ΠΠ ($ΑΙx = AP/ΠΠ \times 100$). Συνεπώς, ο ΑΙx παρέχει πληροφορίες για το φαινόμενο της ανάκλασης του σφυγμικού κύματος από την περιφέρεια και πρακτικά αντιπροσωπεύει την εκατοστιαία αύξηση της ΣΑΠ που συναντά η LV κατά τη διάνοιξη της αορτικής βαλβίδας, λόγω της πρώιμης άφιξης του ανακλώμενου κύματος.



Σχήμα 3. Εμφάνιση της κορυφαίας συστολικής πίεσης (P2), υψηλότερης από την πρώτη (P1), που οφείλεται στην πρόωρη επιστροφή του ανακλώμενου κύματος (κατά τη φάση της καρδιακής συστολής), σε καταστάσεις αρτηριακής σκληρίας. Ο δείκτης ενίσχυσης (Augmentation Index, AIx) αποτελεί τον επί τοις εκατό λόγο της διαφοράς μεταξύ της δεύτερης και της πρώτης συστολικής κορυφής (P2-P1) προς την πίεση παλμού.

Σε αντίθεση με την PWV, η οποία αποτελεί άμεσο δείκτη της αρτηριακής δυσκαμψίας, ο AIx είναι μια έμμεση μέθοδος προσδιορισμού της αρτηριακής σκληρίας, καθώς επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η καρδιακή συχνότητα (που καθορίζει τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου), το εύρος του ανακλώμενου κύματος, το ύψος του ασθενή και η ΔΑΠ (222). Έτσι, ο AIx έχει αρνητικό πρόσημο σε υγιή και νεαρά άτομα και θετικοποιείται, διαρκώς αυξανόμενος, παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας και της αρτηριακής σκληρίας. Οι σύγχρονες συσκευές προσδιορισμού του AIx παρέχουν τη δυνατότητα στάθμισης των μετρήσεων τους για

μια ορισμένη καρδιακή συχνότητα (συνήθως 75 bpm). Υπολογίζοντας τον σταθμισμένο για την καρδιακή συχνότητα AIX [AIX(75)], οι συσκευές αυτές εξαλείφουν την επίδραση που μπορεί να έχουν διαφορετικές καρδιακές συχνότητες στον AIX (268). Η εκτίμηση της αρτηριακής δυσκαμψίας με τη μέθοδο της τονομετρίας πραγματοποιείται συνεπώς υπό στατικές συνθήκες, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι η συσκευή Sphygmocor αποτελεί την πιο διαδεδομένη συσκευή τονομετρίας που έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη του PWV, του AIX και των κεντρικών πιέσεων σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό ΑΚ (269–271).

Η μέτρηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής μπορεί επίσης να γίνει μη επεμβατικά, με τη χρήση συσκευής υπερήχων. Η πλέον διαδεδομένη υπερηχογραφική τεχνική για την καταγραφή της διάτασης του αρτηριακού τοιχώματος σε συνάρτηση με το χρόνο είναι η τεχνική echo-tracking. Σύμφωνα με την τεχνική αυτή, ο προσδιορισμός της κυματομορφής μπορεί να γίνει με ακρίβεια σε ποικίλα σημεία του αρτηριακού δέντρου και ανεξαρτήτως του σωματότυπου, σε αντίθεση με την τονομετρία η οποία εφαρμόζεται μόνο στις επιφανειακές αρτηρίες με ψηλαφητό σφυγμό και η οποία στην πλειοψηφία των παχύσαρκων ασθενών μπορεί να είναι λιγότερο ακριβής ή μη εφαρμόσιμη (246,272). Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται και για τη συνεχή καταγραφή της εσωτερικής διαμέτρου μιας αρτηρίας με τη χρήση ειδικής συσκευής echo-tracking υψηλής ακρίβειας σε συνδυασμό με σύστημα Doppler (273).

Η πληθυσμογραφία δεν αποτελεί ιδιαίτερα δημοφιλή μέθοδο εκτίμησης της αρτηριακής δυσκαμψίας (248). Η τεχνική στηρίζεται στην καταγραφή των μεταβολών του όγκου του μελετώμενου άκρου, οι οποίες με τις κατάλληλες διορθώσεις αποτελούν μέτρο της τοπικής αρτηριακής διατασιμότητας (274). Η ψηφιακή πληθυσμογραφία δακτύλου (digital plethysmography), η πληθυσμογραφία εμπέδωσης και η φωτοπληθυσμογραφική παλμική οξυμετρία αποτελούν εναλλακτικές τεχνικές, οι

οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη συνεχή καταγραφή των κυματομορφών της ΑΠ (275,276).

Η ταλαντωσιμετρική συσκευή Mobil-o-Graph, στην οποία έγινε αναφορά σε προηγούμενο κεφάλαιο, αποτελεί μια νεότερη συσκευή που χρησιμοποιείται πλέον ευρέως για την καταγραφή της πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία και στη συνέχεια, μέσα από αλγοριθμική παραγωγή των αντίστοιχων κυματομορφών της αορτικής πίεσης, για τον προσδιορισμό των παραμέτρων PWV, AP, AIx και AIx(75) καθώς και των κεντρικών πιέσεων (277,278). Η συσκευή Mobil-O-Graph, η οποία αποτελεί και τη συσκευή που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή, παρέχει ακριβείς μετρήσεις των κεντρικών αρτηριακών πιέσεων και των παραμέτρων αρτηριακής δυσκαμψίας και των ανακλώμενων κυμάτων, όπως έχει διαπιστωθεί σε μελέτες όπου γινόταν σύγκριση με μετρήσεις προερχόμενες από ενδαγγειακή καταγραφή (171,277,278). Η εγκυρότητα και η αξιοπιστία των μετρήσεων της έχει επιβεβαιωθεί και από τους Sarafidis και συνεργάτες σε πληθυσμό ασθενών υπό ΑΚ (270). Στη μελέτη αυτή το Mobil-O-Graph παρείχε συγκρίσιμες μετρήσεις με αυτές που προέρχονταν από τη συσκευή SphygmoCor, που όπως προαναφέρθηκε αποτελεί την πιο διαδεδομένη μέθοδο εκτίμησης των παραμέτρων αυτών σε στατικές συνθήκες (270).

1.4. Η αρτηριακή δυσκαμψία στη Χρόνια Νεφρική Νόσο

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, ο υψηλός επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στο σύνολο των δομικών και λειτουργικών μεταβολών στις κεντρικές αρτηρίες (218–220,279). Η αρτηριακή σκληρία εμπλέκεται μακροπρόθεσμα στην εμφάνιση υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, οι

οποίες με τη σειρά τους ενοχοποιούνται για την εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών και αιφνίδιο θάνατο, των κυριότερων αιτιών θανάτου στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ (226,280). Παρότι ο παθογενετικός μηχανισμός της αρτηριακής σκληρίας δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως στη ΧΝΝ, δεδομένα από πειραματικές και κλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι σε αυτόν εμπλέκονται τόσο παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου (ηλικία, ΑΥ, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, ΣΔ, κάπνισμα) όσο και μη-παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη ΧΝΝ (281). Οι διαταραχές του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών (mineral bone disease), που σχετίζονται με τη ΧΝΝ, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο, καθώς η υπερφωσφαταιμία προάγει την απόπτωση και την οστεοβλαστική διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων (vascular smooth muscle cells-VSMCs), ενώ αναστέλλει και την οστεοκλαστική μεταμόρφωση των μονοκυττάρων και μακροφάγων (282,283). Στην εμφάνιση των αγγειακών επασβεστώσεων ενέχονται πολυάριθμοι παράγοντες, μεταξύ των οποίων η φετουίνη-Α, η οστεοπροτεγερίνη, η οστεοποντίνη ή διαμεμβρανική πρωτεΐνη Gla, οι οποίοι δρουν ως κυκλοφορούντες αναστολείς των επασβεστώσεων, διατηρώντας τα ανόργανα στοιχεία σε διαλυτή μορφή και αναστέλλοντας την εναπόθεσή τους στον αγγειακό ιστό (282,283). Παράλληλα, η αγγειοτενσίνης II επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη φλεγμονή και την ίνωση στο αγγειακό δίκτυο και κατ'επέκταση την εμφάνιση της αρτηριακής σκληρίας στη ΧΝΝ (284–286). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει προταθεί ως επιπλέον παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη αρτηριοσκληρώσεως στους ασθενείς αυτούς (287,288). Τέλος, η αγγειακή φλεγμονή συμμετέχει στον παθογενετικό μηχανισμό της αρτηριοσκληρώσεως στη ΧΝΝ, στην οποία παρατηρείται διαταραχή των επιπέδων των προφλεγμονωδών και των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών λόγω της μειωμένης νεφρικής τους κάθαρσης (289–292).

Αρκετά δεδομένα από κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η παθοφυσιολογική διεργασία της αρτηριακής σκλήρυνσης ξεκινά από τα αρχικά στάδια της νεφρικής βλάβης, πριν οι ασθενείς φτάσουν στο τελικό στάδιο ΧΝΝ και ενταχθούν σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης (283,293). Παρά τις σημαντικές αυτές ερευνητικές προσπάθειες, το ερώτημα εάν η αυξημένη αρτηριακή σκληρία επηρεάζει την εκδήλωση καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ανάγκη ένταξης σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης παρέμεινε αναπάντητο έως πρόσφατα. Μία προοπτική μελέτη παρατήρησης των Karras και συνεργατών, η οποία περιέλαβε 439 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-5 και μέσο εκτιμώμενο GFR 37 ml/min/1.73m² προσπάθησε να απαντήσει στα παραπάνω ερωτήματα (294). Η ελαστικότητα της αορτής αξιολογήθηκε με τη μέτρηση της αορτικής PWV με τονομετρικές μεθόδους, ενώ χρησιμοποιήθηκαν υπερηχογραφικές τεχνικές για τον υπολογισμό της διαμέτρου και της σκληρίας του τοιχώματος της καρωτίδας. Μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 5 ετών, η μελέτη κατέδειξε ότι κάθε αύξηση της αορτικής PWV κατά μία τυπική απόκλιση σχετίζεται με αύξηση κατά 35% του κινδύνου εκδήλωσης θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου και με αύξηση κατά 48% της ολικής θνησιμότητας (294). Η αορτική PWV παρέμεινε ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης μετά από προσαρμογή για σειρά παραμέτρων συνοσηρότητας και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο προσδιορισμός της αορτικής σκληρίας είχε ως αποτέλεσμα την επαναταξινόμηση του 29% των συμμετεχόντων στη μελέτη σε διαφορετικές ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου (294), εύρημα ιδιαίτερος σημαντικό, καθώς καταδεικνύει την εξέχουσα σημασία της αρτηριακής σκληρίας στην εκτίμηση της βλάβης οργάνων στόχων και στον υπολογισμό του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Αξίζει να αναφερθούμε σε δεδομένα από δύο προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς υπό ΑΚ, στις οποίες εξετάστηκε η αρτηριακή σκληρία σε σχέση με τη συνεδρία ΑΚ και τα μεσοδιαλυτικά διαστήματα. Στην πρώτη μελέτη, στην οποία συμπεριελήφθησαν 51 ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό ΑΚ, προσδιορίστηκε η PWV και ο ΑΙx(75) προ και μετά την δεύτερη και τρίτη συνεδρία της εβδομάδας με τη συσκευή Sphygmocor . Από την ανάλυση των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι, ενώ ο ΑΙx(75) παρουσίασε σημαντική μείωση κατά τη διάρκεια και των δύο συνεδριών (δεύτερη συνεδρία: από $27,5 \pm 1,2$ σε $21,0 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$ και τρίτη συνεδρία: από $24,7 \pm 1,2$ σε $20,5 \pm 1,5\%$, $p < 0,001$), η PWV παρέμεινε σταθερή (271). Στη δεύτερη μελέτη, με 70 ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό ΑΚ, προσδιορίστηκαν η PWV και ο ΑΙx(75) στην αρχή και το τέλος του διήμερου και τριήμερου μεσοδιαλυτικού διαστήματος χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο. Παρομοίως, ενώ ο ΑΙx και ο ΑΙx(75) παρουσίασαν σημαντική μεγαλύτερη αύξηση κατά το τριήμερο συγκριτικά με το διήμερο μεσοδιαλυτικό διάστημα ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις), η PWV παρέμεινε σταθερή. Τα ανωτέρω ευρήματα αναδεικνύουν ότι η ανάκλαση των σφυγμικών κυμάτων από την περιφέρεια αυξάνει κατά τη μεσοδιαλυτική περίοδο, όχι όμως και η ελαστικότητα των αρτηριών (269).

1.5. Η προγνωστική αξία της αρτηριακής δυσκαμψίας σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου υπό αιμοκάθαρση

Οι ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό ΑΚ αποτελούν έναν από τους πρώτους πληθυσμούς, στους οποίους διαπιστώθηκε ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής δυσκαμψίας και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ακολούθησαν μελέτες παρατήρησης και σε πληθυσμούς ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση, ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού και ασθενών με προγενέστερα στάδια ΧΝΝ,

οι οποίες επιβεβαίωσαν την ανεξάρτητη σχέση αρτηριακής δυσκαμψίας σε καρδιαγγειακά συμβάματα, καταδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο που έχει η εκτίμηση των δεικτών αυτών στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ. Η συντριπτική πλειονότητα των μελετών αυτών αξιολόγησε τους σχετικούς δείκτες μόνο υπό στατικές συνθήκες.

Η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε την προγνωστική σημασία της αρτηριακής δυσκαμψίας σε σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία ήταν αυτή των Blacher και συνεργατών σε πληθυσμό 79 ασθενών με ΧΝΝ υπό ΑΚ για μέση περίοδο παρακολούθησης 25 μηνών (295). Από την ανάλυση προέκυψε πως η αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία, που αξιολογήθηκε με την υπερηχογραφική μέτρηση του Einc στο ύψος των καρωτίδων, και η χαμηλή ΔΑΠ συσχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο ολικής θνητότητας. Η ίδια ερευνητική ομάδα, ένα έτος αργότερα, διεξήγαγε προοπτική μελέτη σε 241 ασθενείς υπό ΑΚ στην οποία αξιολογήθηκε η προγνωστική αξία της PWV στην αορτή. Οι ερευνητές κατέδειξαν ότι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με PWV >12 m/sec στην έναρξη της μελέτης παρουσίαζαν 5,9 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής και 5,4 φορές υψηλότερο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν PWV <9,4 m/sec στην αρχική αξιολόγηση, ανεξάρτητα από την ηλικία και το χρονικό διάστημα που υποβάλλονταν σε ΑΚ (296). Σε άλλη προοπτική μελέτη σε 265 ασθενείς υπό ΑΚ και μέση περίοδο παρακολούθησης 63 μηνών, διαπιστώθηκε ότι κάθε 1 m/sec αύξησης της PWV αύξανε τον κίνδυνο θανατηφόρων συμβαμάτων κατά 18%, ανεξάρτητα από την παρουσία ΣΔ ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (297). Σε μια άλλη προοπτική μελέτη παρατήρησης αξιολογήθηκε η προοπτική συσχέτιση των αγγειακών επασβεστώσεων και της ανελαστικότητας της καρωτίδας με την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα σε 110 ασθενείς υπό ΑΚ. Μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 53 μηνών, διαπιστώθηκε ότι κάθε αύξηση του δείκτη επασβεστώσεων κατά 1 μονάδα σχετιζόταν

με αύξηση της καρδιαγγειακής και συνολικής θνησιμότητας κατά 1,9 και 2,6 φορές (HR 1,9, 95%CI 1,4 - 2,6 και HR 2,6, 95%CI 1,5 - 4,4 αντίστοιχα) (298).

Σε ότι αφορά την προγνωστική αξία του ΑΙx, όπως προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της τονομετρίας επιπέδωσης, στην επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε ΑΚ, οι δύο πρώτες χρονικά προοπτικές μελέτες είχαν διαφορετικά αποτελέσματα. Η πρώτη, από την ερευνητική ομάδα των London και συνεργάτες, ανέλυσε στοιχεία από μετρήσεις του ΑΙx στο επίπεδο της καρωτίδας σε μία κοόρτη 180 ασθενών υπό ΑΚ. Μετά από μέση περίοδο παρακολούθησης 52 μηνών, διαπιστώθηκε ότι για κάθε 10% αύξηση του καρωτιδικού ΑΙx ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακής και συνολικής θνησιμότητας αυξανόταν κατά 48% και 51% αντίστοιχα (299). Σε αντίθεση με τις παραπάνω παρατηρήσεις, στη δεύτερη μελέτη που συμπεριέλαβε 92 ασθενείς υπό ΑΚ δεν επιβεβαιώθηκε ο ρόλος του ΑΙx ως ανεξάρτητου προγνωστικού δείκτη επιβίωσης, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των δύο πληθυσμών, καθώς ο πληθυσμός της δεύτερης μελέτης ήταν σημαντικά νεότερος και δεν περιελάμβανε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και άλλες συννοσηρότητες (300).

Σε πρόσφατη μελέτη των Sarafidis και συνεργατών διερευνήθηκε για πρώτη φορά η προγνωστική αξία των δεικτών αρτηριακής σκληρίας και των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης όπως προσδιορίζονται σε δυναμικές συνθήκες με τη χρήση ταλαντωσιμετρικής συσκευής κατά τη διάρκεια μιας 48ώρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ σε 170 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 28,1±11,2 μήνες, διαπιστώθηκε ότι μόνο οι παράμετροι αρτηριακής σκληρίας [περιπατητική PWV και ΑΙx(75)] και η κεντρική ΠΠ συσχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας από κάθε αίτιο, και όχι η 48ωρη περιπατητική ΣΑΠ ή η ΑΠ ιατρείου. Ειδικότερα, οι ασθενείς που βρισκόταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο

της τιμής PWV παρουσίαζαν 8,7 φορές υψηλότερο κίνδυνο του σύνθετου καρδιαγγειακού καταληκτικού σημείου, 6,74 φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και 8,49 φορές υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αίτιο, συγκριτικά με αυτούς στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (301).

1.6 Η αρτηριακή σκληρία σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Όπως έχει προαναφερθεί, η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ καθώς συνδέεται με τουλάχιστον διπλάσια επιβίωση τους σε σχέση με την ΑΚ ή την περιτοναϊκή κάθαρση και σημαντικά οφέλη στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς παραμένει σημαντικά υψηλότερος απ' ότι στον γενικό πληθυσμό (6,7). Είχε διατυπωθεί η υπόθεση ότι μέρος του υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών αυτών αποδίδεται σε μη αναστρέψιμες βλάβες στο αγγειακό δέντρο, οι οποίες δημιουργούνται κατά την περίοδο πριν τη νεφρική μεταμόσχευση και οι οποίες δεν υποστρέφουν πλήρως μετά από αυτήν. Πράγματι, σε σημαντικό αριθμό μελετών έχει παρατηρηθεί ότι η PWV αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα και συνολική θνητότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

1.6.1 Μελέτες που αξιολογούν την αρτηριακή σκληρία και τη συσχέτισή της με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τα νεφρικά αποτελέσματα και τη θνησιμότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Αρκετές μελέτες εγκάρσιας τομής στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν σχεδιαστεί με στόχο να αξιολογήσουν την αρτηριακή σκληρία και να διερευνήσουν τη συσχέτισή της με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη νεφρική επιβίωση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι Bahous και συνεργάτες (302) μελέτησαν την αρτηριακή σκληρία μεγάλων αγγείων σε 106 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με μέση ηλικία 43 ± 14 ετών, προσδιορίζοντας μη επεμβατικά την PWV της αορτής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (μέση διάρκεια $54,3 \pm 28,9$ μήνες), μελετήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι: χαρακτηριστικά του νεφρικού μοσχεύματος, βαθμός νεφρικής ανεπάρκειας, αριθμός επεισοδίων οξείας απόρριψης, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, φαρμακευτική αγωγή και καρδιαγγειακές επιπλοκές. Η μελέτη κατέδειξε ότι η κρωτιδο-μηριαία PWV (c-f PWV) ήταν σημαντικά υψηλότερη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με νορμοτασικούς άνδρες και γυναίκες της ίδιας ηλικίας, παρά τα χαμηλότερα επίπεδα ΜΑΠ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ($87,8 \pm 13,5$ mm Hg έναντι $94,5 \pm 6,7$ mm Hg αντίστοιχα για τους άνδρες, $p < 0,0001$ και $85,7 \pm 12,8$ mm Hg έναντι $89,4 \pm 7$ mm Hg για τις γυναίκες, αντίστοιχα $p=0,068$). Επιπλέον, ανεξάρτητα από την ηλικία και τα επίπεδα της ΑΠ, η PWV επηρεάστηκε από δύο παράγοντες: επεισόδιο οξείας απόρριψης (β 1,15, τυπικό σφάλμα β 0,44, $p=0,01$) και αυξημένη κατανάλωση καπνού (β 0,02, τυπικό σφάλμα β 8,3, $p=0,025$). Αυτοί οι δύο παράγοντες, μαζί με την ηλικία του δότη επηρέασαν επίσης την ελάττωση του GFR που παρατηρήθηκε μετά τη μεταμόσχευση (β -15,87, τυπικό σφάλμα β 3,73, $p < 0,0001$ και β -0,12, τυπικό σφάλμα β 6,13, $p=0,058$ αντίστοιχα). Τέλος, οι

συγγραφείς ανέφεραν ότι η εμφάνιση νεφρικών και/ή καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά τη μεταμόσχευση συσχετίστηκε με δύο παράγοντες: την καρδιακή συχνότητα (HR, 7,16, $p < 0,001$) και την PWV (HR. 0,25; $p < 0,006$). Όταν η ΠΠ πολλαπλασιάστηκε με την καρδιακή συχνότητα, αυτό το προϊόν ήταν ένας σημαντικός (HR 3,7; $p < 0,02$) και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, επιπλέον του παρελθόντος ιστορικού καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR 1,16, $p < 0,04$). Ωστόσο, η μελέτη δεν παρείχε λεπτομέρειες σχετικά με τη μεθοδολογία της ανάλυσης (302). Σε μια μεταγενέστερη μελέτη από την ίδια ομάδα (303), η PWV της αορτής μετρήθηκε μη επεμβατικά σε 101 ζώντες δότες νεφρικού μοσχεύματος και στους 101 αντίστοιχους λήπτες τους και συγκρίθηκε με υγιείς εθελοντές (χωρισμένοι σε 2 ομάδες: οι μεν σχετιζόταν μέσω οικογενειακών δεσμών με το λήπτη και οι δε που δεν σχετίζεται με το λήπτη). Η αορτική PWV ήταν σημαντικά υψηλότερη σε δότες και λήπτες σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές, ακόμη και μετά από προσαρμογή στην ηλικία, το φύλο και τη ΜΑΠ ($9,5 \pm 2,5$ m/sec σε δότες έναντι $12,0 \pm 2,0$ m/sec στους λήπτες έναντι $8,5 \pm 1,5$ m/sec σε υγιείς εθελοντές που δεν σχετιζόνταν με τους λήπτες έναντι $8,9 \pm 1,5$ m/sec σε υγιείς εθελοντές που σχετιζόνταν με τους λήπτες, με τις διαφορές μεταξύ των ομάδων να είναι όλες στατιστικά σημαντικές, $p \leq 0,01$). Στο τέλος της παρακολούθησης αξιολογήθηκαν οι παράγοντες που σχετιζόνταν με την PWV του δότη. Αυτοί περιελάμβαναν την ηλικία του δότη, τη ΜΑΠ, τη γλυκόζη στο αίμα, το κάπνισμα και το χρονικό διάστημα από την νεφρεκτομή. Οι παράγοντες που σχετιζόνταν με την PWV του λήπτη ήταν η ηλικία, η ΜΑΠ και το κάπνισμα (ομοίως με τους δότες), αλλά και το επεισόδιο απόρριψης του μοσχεύματος, ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με την PWV του δότη και το χρόνο από τη μεταμόσχευση. Επιμέρους ανάλυση στους λήπτες που παρουσίαζαν χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος, ο διπλασιασμός της

κρεατινίνης του πλάσματος συσχετίστηκε με 2 παράγοντες μετά την προσαρμογή για την ηλικία: επεισόδιο οξείας απόρριψης ($p=0,004$) και PWV δότη ($p=0,03$) (303).

Επιπλέον, το 2016, οι Kolonko και συνεργάτες δημοσίευσαν μια μελέτη εγκάρσιας τομής που περιελάμβανε 142 σταθερούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος $8,4 \pm 1,8$ χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, προκειμένου να αξιολογηθούν διαφορετικοί δείκτες αγγειακής βλάβης (συμπεριλαμβανομένων των PWV και IMT) και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και να διερευνηθεί η συσχέτισή τους με παραδοσιακούς και μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (304). Ο υπό μελέτη πληθυσμός εμφάνιζε υψηλό επιπολασμό των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Το 50% των ασθενών παρουσίαζαν υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, ενώ ύπαρξη αθηρωματικών πλακών διαπιστώθηκε στο 31% του πληθυσμού της μελέτης. Η μέση τιμή του IMT ήταν $0,62 \pm 0,13$ mm και η μέση τιμή της PWV ήταν $12,7 \pm 4,4$ m/sec. Μεταξύ των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, οι μόνοι που σχετίζονταν με αυξημένα επίπεδα IMT και PWV ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης (IMT $0,67 \pm 0,11$ cm, PWV $14,5 \pm 5,6$ m/sec, $p < 0,01$), η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (IMT $0,67 \pm 0,14$ cm, PWV $13,5 \pm 4,8$ m/sec, $p < 0,001$) και η καρδιαγγειακή νόσος (IMT $0,73 \pm 0,13$ cm, PWV $14,7 \pm 5,6$ m/sec, $p < 0,001$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης, η PWV εξηγήθηκε από την ηλικία (β 0,28, 95% CI: 0,125-0,435, $p < 0,001$) και την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη πριν από τη μεταμόσχευση (β 0,242, 95% CI: 0,077-0,407, $p < 0,001$) (304). Μια άλλη πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη εγκάρσιας τομής από την ίδια ερευνητική ομάδα (305), προσπάθησε να αποσαφηνίσει τη συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής θεραπείας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η μελέτη περιελάμβανε 145 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πριν από μέσο χρονικό διάστημα $7,6 \pm 2,7$ έτη. Όλοι

οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μετρήσεις της PWV, της ροοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) και της αγγειοδιαστολής με τη μεσολάβηση νιτρογλυκερίνης (NMD), όπως επίσης και σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ. Συνολικά, υπήρχαν μόνο 29 ασθενείς (20%) με επαρκή έλεγχο της ΑΠ και 33 (23%) με οριακά επαρκή έλεγχο της ΑΠ. Ανεπαρκή έλεγχο παρά την αντιϋπερτασική αγωγή εμφάνιζαν 83 ασθενείς (57%). Η μελέτη κατέδειξε σημαντικά υψηλότερη τιμή PWV (9,6 [3,9] έναντι 8,0 [3,3] m/sec, $p=0,002$) αλλά οριακά χαμηλότερο FMD ($8,4\% \pm 5\%$ έναντι $9,9\% \pm 5,7\%$, $p=0,09$) σε ασθενείς που δεν επετύγχαναν το θεραπευτικό στόχο ΑΠ σε σύγκριση με εκείνους με επαρκή ή οριακά επαρκή έλεγχο της ΑΠ. Περαιτέρω ανάλυση των ασθενών σε υποομάδες με βάση τον αριθμό των αντιϋπερτασικών φαρμάκων, ανέδειξε μια παράλληλη αύξηση του επιπολασμού της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και υψηλότερες τιμές PWV, αυξανόμενου του αριθμού των αντιϋπερτασικών φαρμάκων ($8,7 \pm 2,9$ m/sec στην ομάδα που δεν λάμβανε αντιϋπερτασική θεραπεία έναντι $8,9 \pm 2,0$ m/sec σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 1 φάρμακο έναντι $9,5 \pm 3,0$ m/sec σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 2 φάρμακα έναντι $9,4 \pm 2,0$ m/sec σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 3 φάρμακα έναντι $11,1 \pm 3,5$ m/sec σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με 4 φάρμακα, $p= 0,02$). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποομάδων σε ό,τι αφορά τους δείκτες FMD, NMD και IMT (305).

Η συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της λειτουργίας του μοσχεύματος διερευνήθηκε σε 2 πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες εγκάρσιας τομής. Στην πρώτη πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας με μέτρηση της PWV σε 96 σταθερούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (306). Η αορτική PWV των ασθενών κυμαινόταν από 4 έως 14,2 m/s. Η αορτική PWV και ο εκτιμώμενος GFR (όπως υπολογίστηκε από την εξίσωση MDRD) συσχετίστηκαν αντιστρόφως (ο

συντελεστής συσχέτισης Pearson ήταν $-0,427$) και αυτή η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,00$), υποδηλώνοντας μια πιθανή προγνωστική αξία της αορτικής PWV στην επιβίωση του μοσχεύματος (306). Στη δεύτερη μελέτη, η PWV μετρήθηκε σε 83 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, με στόχο την αξιολόγηση της συσχέτισης της αρτηριακής σκληρίας με τη λειτουργία του μοσχεύματος (307). Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης, ανέδειξε ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της PWV τα παρακάτω: πλάτος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) (β $0,323$, 95%CI $0,319$ έως $1,591$, $p=0,004$), ηλικία (β $0,297$, 95%CI $0,023$ έως $0,106$, $p=0,005$), ανοσοκατασταλτική αγωγή με Tacrolimus (β $-0,286$, 95% CI $-2,616$ έως $-0,554$, $p=0,004$) και κεντρική (αορτική) ΔΑΠ (β 0.185 , 95% CI 0.004 έως 0.122 , $p=0,041$). Η μελέτη πρότεινε ότι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σχετίζονται με αυξημένες τιμές PWV και ότι δείκτες όπως η PWV εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με τη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος (όπως αυτή αξιολογήθηκε με τον eGFR) (307).

Αντίθετα, μια μελέτη κοόρτης από τους Azancot και συνεργάτες, που συμπεριέλαβε 92 διαδοχικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και 30 ασθενείς με XNN με παρόμοια ηλικία, φύλο, νεφρική λειτουργία και πρωτεϊνουρία, είχε ως στόχο την αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την υπέρταση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (308). Από την ανάλυση δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με XNN, σε ό,τι αφορά το IMT ($0,768 \pm 0,139$ έναντι $0,761 \pm 0,126$ mm αντίστοιχα, $p=0,134$) και την PWV ($7,98 \pm 1,75$ έναντι $8,17 \pm 1,84$ m/sec, $p=0,628$) και στον κνημοβραχιόνιο δείκτη (308). Σε μια άλλη μελέτη εγκάρσιας τομής, οι Strozecki και συνεργάτες προσπάθησαν να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αγγείων (coronary artery calcification, CAC) και PWV και να αξιολογήσουν την προγνωστική αξία της

PWV σε ό,τι αφορά την πρόβλεψη της CAC σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (309). Στη μελέτη συμμετείχαν 104 διαδοχικοί λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 38 μήνες. Η μέτρηση της CAC περιελάμβανε τον προσδιορισμό της μάζας των επασβεστώσεων καθώς και του συνολικού calcium score (CS). Οι ασθενείς με $CS > 0$ θεωρήθηκαν ότι είχαν CAC και οι ασθενείς με $CS > 400$ θεωρήθηκαν ότι είχαν σοβαρή CAC. CAC βρέθηκε σε 72 ασθενείς (69%) (ομάδα CAC+), ενώ 33 (32%) ασθενείς από τον πληθυσμό υπό μελέτη είχαν $CS > 400$. Μεταξύ των ασθενών με CAC+, η διάμεση τιμή του CS ήταν 322,5 (2,1-3730,7). Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος χωρίς CAC συγκρίθηκαν με την ομάδα CAC+. Η PWV ήταν υψηλότερη στην ομάδα CAC+ συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς CAC ($10,2 \pm 2,2$ έναντι $8,6 \pm 1,5$ m/sec αντίστοιχα, $p < 0,001$). Στη μονοπαραγοντική ανάλυση η CS συσχετίστηκε σημαντικά με την ηλικία, τα έτη από τη διάγνωση της υπέρτασης, την περίμετρο μέσης, την PWV, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τη γλυκόζη ορού, ενώ στην ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης η CS συσχετίστηκε ανεξάρτητα μόνο με την ηλικία και όχι με την PWV. Η ευαισθησία και η ειδικότητα τιμής $PWV > 7,6$ m/sec ως όριο για την ανίχνευση $CAC > 0$ ήταν 0,889 και 0,406, αντίστοιχα. Η ευαισθησία και η ειδικότητα τιμής $PWV > 10,2$ m/sec ως όριο για την ανίχνευση σοβαρού βαθμού CAC ($CS > 400$) ήταν 0,319 και 0,969, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι η μέτρηση PWV θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό σοβαρού βαθμού CAC σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (309).

Τέλος, μια μικρή μελέτη εγκάρσιας τομής που περιελάμβανε 17 διαδοχικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που υποβλήθηκαν σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ καθώς και της PWV στην άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο (3 έως 7 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση) και από τους οποίους συλλέχθηκαν ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και μετρήσεις εργαστηριακών παραμέτρων, έγινε προσπάθεια να

διερευνηθεί η συσχέτιση των προαναφερθέντων παραμέτρων με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς (310). Η ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε σημαντική συσχέτιση ($r=0,21$, $P<0,05$) μεταξύ του υπέρβαρου όπως ορίζεται από τον BMI και την PWV. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, με την PWV ως εξαρτημένη μεταβλητή, οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες που διατηρήθηκαν ήταν η ηλικία, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και η 24ωρη ΣΑΠ. Αύξηση της ηλικίας κατά 10 έτη συσχετίστηκε με 0,47 m/sec αύξηση της PWV, ενώ αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά 1 g/dl συσχετίστηκε με μείωση της PWV κατά 0,933 m/sec. Τέλος, αύξηση της 24ωρης ΣΑΠ κατά 10 mm Hg συσχετίστηκε με αύξηση PWV κατά 0,83 m/sec (310).

Εκτός από τις προαναφερθείσες μελέτες εγκάρσιας τομής, λίγες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν τη συσχέτιση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τη νεφρική επιβίωση και τη θνησιμότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Το 2013, οι Claes και συνεργάτες διεξήγαγε μια προοπτική μελέτη προκειμένου να διερευνήσουν την προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας και των αορτικών επασβεστώσεων σε 253 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (311). Η καρωτιδο-μηριαία PWV (c-f PWV) αξιολογήθηκε σε μια υποομάδα 115 ασθενών και η ασβεστοποίηση της αορτής αξιολογήθηκε με απλή ακτινογραφία οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Επασβεστώσεις στην αορτή διαπιστώθηκαν στο 61% των ασθενών. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 36 μηνών, καταγράφηκαν συνολικά 32 καρδιαγγειακά συμβάματα στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού, ενώ στην υποομάδα που αξιολογήθηκε η PWV καταγράφηκαν 13 καρδιαγγειακά συμβάματα. Σταθμίζοντας για την ηλικία, το φύλο και το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, το score των αορτικών επασβεστώσεων (HR, 1,09 ανά 1

μονάδα αύξηση, 95% CI 1,02–1,17) και η PWV (HR 1,45 ανά 1 m/s, 95% CI 1,16–1,8) παρέμεναν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι τόσο η αρτηριακή σκληρία όσο και οι αορτικές επασβεστώσεις αποτελούν ισχυρούς και ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και θα μπορούσαν να αποτελέσουν ιδανικούς δείκτες για περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου στους ασθενείς αυτούς (311).

Μια άλλη αναδρομική μελέτη συμπεριέλαβε 171 ασθενείς με ΧΝΝΤΣ που κρίθηκαν κατάλληλοι για μεταμόσχευση νεφρού, σε 84 από τους οποίους ήταν διαθέσιμη η παρακολούθηση της βραχιονο-κνημιαίας (baPWV) (312). Στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας ως δείκτη στην πρόβλεψη καρδιαγγειακής νόσου σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η μέση τιμή της baPWV πριν από τη μεταμόσχευση ήταν $15,08 \pm 3$ m/s σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ και το 93,4% είχε υψηλότερη τιμή baPWV από τους υγιείς μάρτυρες ίδιας ηλικίας και φύλου. Η baPWV πριν από τη μεταμόσχευση ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με εκείνους που είχαν ελεύθερο ιστορικό για καρδιαγγειακή νόσο ($18 \pm 4,4$ έναντι $14,91 \pm 2,65$ m/s, $p < 0,05$) και φάνηκε να αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακή νόσο (OR 1.003, 95% CI: 1,001-1,005, $p < 0,05$). Το βέλτιστο όριο τιμής της baPWV για την ανίχνευση καρδιαγγειακής νόσου ήταν 15,91 m/s με ευαισθησία 72,7% και ειδικότητα 71,6% (AUC 0,778, 95% CI 0,64-0,91, $p < 0,05$) και αυτή η τιμή ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (OR 6,3, $p < 0,05$). Επιπλέον, το ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου η baPWV ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με υψηλό calcium score των στεφανιαίων αγγείων σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλό calcium score των στεφανιαίων αγγείων. Η baPWV μετά τη μεταμόσχευση μειώθηκε

σημαντικά σε σύγκριση με τα επίπεδα αυτής πριν από τη μεταμόσχευση ($14,18 \pm 2,35$ έναντι $15,17 \pm 2,93$ m/s, $p < 0,05$), ενώ το 86,9% των ασθενών δεν παρουσίασαν επιδείνωση της αρτηριακής σκληρίας. Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι το υψηλότερο BMI (OR 1,348, 95% CI: 1,049-1,732, $p < 0,05$) και ο βαθμός αύξησης των επιπέδων ασβεστίου (OR 4,255, 95% CI: 1,492-12,132, $p < 0,05$) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αυξημένη baPWV μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (312). Επιπλέον, σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης ενός κέντρου, 37 λήπτες μοσχεύματος νεφρού χωρίς ιστορικό αγγειακών επεισοδίων αξιολογήθηκαν ως προς την αγγειακή ασβεστοποίηση (313). Μεταξύ άλλων, η καρωτιδο-μηριαία PWV (cfPWV) και καρωτιδο-κερκιδική PWV (crPWV) υπολογίστηκαν προ μεταμόσχευσης και ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση. Η μελέτη κατέδειξε ότι τα επίπεδα της CRP πριν από τη μεταμόσχευση (HR 1.660, p 0.007) και ο λόγος cfPWV/crPWV (HR 7.549, p 0.045) αποτελούσαν προγνωστικούς δείκτες για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (313).

Σε μια προσπάθεια να διερευνηθεί η συσχέτιση αγγειακών χαρακτηριστικών του δότη με την καρδιαγγειακή και νεφρική επιβίωση στον λήπτη του νεφρικού μοσχεύματος, οι Bahous και συνεργάτες διεξήγαγαν μια μελέτη που περιελάμβανε 95 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από ζώντες δότες και τους αντίστοιχους δότες τους, με στόχο τον προσδιορισμό της συσχέτισης-εκτός από τις παραμέτρους του λήπτη-χαρακτηριστικών του δότη, ιδιαίτερα της αρτηριακής σκληρίας, με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την νεφρική επιβίωση στην όσιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο (314). Η μελέτη κατέδειξε μια οριακά σημαντική συσχέτιση της αορτικής PWV του δότη με το σύνθετο καταληκτικό σημείο (εμφάνιση θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος και/ή διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού ή εξέλιξη σε ΧΝΝΤΣ) (RR 1,8, 95% CI 1-3,4, p 0,05). Όταν η νεφρική και η καρδιαγγειακή έκβαση

αναλύθηκαν ξεχωριστά, ο e GFR του λήπτη και η PWV του δότη ήταν σημαντικοί παράγοντες που καθόριζαν τη νεφρική έκβαση (HR 0,26, 95% CI 0,14-0,4, $p < 0,0001$ και HR 1,9, 95% CI 1,2-3,0, $p=0,02$, αντίστοιχα) και το προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ήταν ο μόνος σημαντικός παράγοντας που καθόριζε την καρδιαγγειακή έκβαση (HR 3,5, 95%CI 2,1-8, $p=0,001$) (314).

Τέλος, η συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με την ολική θνησιμότητα έχει διερευνηθεί σε δύο πρόσφατες μελέτες. Η πρώτη, από την ερευνητική ομάδα των Dahle και συνεργατών, περιελάμβανε 1040 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος στους οποίους μετρήθηκε η καρωτιδο-μηριαία PWV 8 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (315). Κατά τη μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,2 ετών, θάνατος καταγράφηκε σε 82 ασθενείς, ενώ κάθε αύξηση της PWV κατά 1 m/sec έως και τα 12 m/sec, συσχετίστηκε σημαντικά με τη θνησιμότητα (HR 1,36, 95%CI 1,14- 1,62, $p=0,001$) (315).

Στην πιο πρόσφατη μελέτη που αξιολογεί τη συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας, της θνησιμότητας και της νεφρικής επιβίωσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι Cheddani και συνεργάτες σχεδίασαν μελέτη στην οποία συμπεριέλαβαν 220 ασθενείς που αξιολογήθηκαν τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση (316). Μεταξύ αυτών, 169 επανέλαβαν την αξιολόγηση στους 12 μήνες. Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 5,5 ετών, θάνατος και απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος σημειώθηκαν σε 10 και 12 ασθενείς αντίστοιχα. Η καρωτιδο-μηριαία PWV (c-f PWV) 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα (HR: 1,38, 95%CI 1,18-1,62, $p < 0,001$). Η θνησιμότητα συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με την c-f PWV 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (HR 1,34, 95%CI 1,1-1,64, $p=0,004$), αλλά παραδόξως όχι με την αλλαγή της αορτικής σκληρίας μεταξύ των 3 και 12 μηνών (HR 1,09, 95%CI 0,71-1. $p 0,696$) (316).

1.6.2 Μελέτες που συγκρίνουν την αρτηριακή σκληρία πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Προοπτικές μελέτες παρατήρησης, που αξιολογούν την επίδραση της επιτυχούς μεταμόσχευσης νεφρού στην αρτηριακή σκληρία των ληπτών, βασίζονται κυρίως σε μετρήσεις πριν και κάποια στιγμή μετά τη μεταμόσχευση. Στην πρώτη μελέτη για τη διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της μεταμόσχευσης νεφρού και της ΑΚ στην αρτηριακή σκληρία, οι Keven και συνεργάτες αξιολόγησαν προοπτικά την αρτηριακή σκληρία μετρώντας την καρωτιδο-μηριαία PWV με τη συσκευή SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia) (317). Στη μελέτη συμμετείχαν 28 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πριν και 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και 23 ασθενείς υπό ΑΚ κατά την ένταξή τους στη μέθοδο και 12 μήνες αργότερα. Στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος η PWV παρουσίασε σημαντική ελάττωση από $7,76 \pm 1,8$ σε $6,16 \pm 1,6$ m/sec ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με ασθενείς με τους ασθενείς υπό ΑΚ οι οποίοι δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές ($p < 0,0001$) (317). Λίγο αργότερα, οι Ignace και συνεργάτες διεξήγαγαν μελέτη σε 52 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας PWV (c-f PWV) και του δείκτη ενίσχυσης (AIx), με τη χρήση της συσκευής Complior (Artech Medical, Pantin, France) προ μεταμόσχευσης και 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (318). Μετά από στάθμιση για τη μείωση της ΜΑΠ, η c-f PWV μειώθηκε σημαντικά από $12,1 \pm 3,3$ σε $11,6 \pm 2,3$ m/s ($P < 0,05$). Επιπλέον, έπειτα από διαστρωμάτωση ανά ηλικία, αυτή η βελτίωση ήταν παρούσα μόνο σε ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 50 ετών ($-5,5 \pm 2,2$ έναντι $2,1 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$). Σε ό,τι αφορά τον AIx, αυτός μειώθηκε από 22 ± 11 σε $14 \pm 13\%$ ($p < 0,01$), αλλά αυτή η μείωση δεν

εξαρτώνταν από την ηλικία (318). Σε μία άλλη μελέτη, οι Hornum και συνεργάτες προσδιόρισαν την c-f PWV και τον ψ με τη συσκευή Sphygmocor πριν από τη μεταμόσχευση και 12 μήνες μετά από αυτήν (319). Από τα αποτελέσματα προέκυψε πως η c-f PWV δεν άλλαξε σημαντικά 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, αν και ο AIX μειώθηκε από 27% (17–33) σε 14% (7– 25) ($p= 0,01$) (319).

Μια άλλη μελέτη διερεύνησε τη βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού (320). Η μελέτη περιελάμβανε 58 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, στους οποίους προσδιορίστηκε η βραχιονοκνημιαία PWV (baPWV) προ και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και η οποία κατέδειξε σημαντική μείωση της baPWV από $15,9 \pm 4,5$ σε $14,3 \pm 2,6$ m/s στους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ($p < 0,01$) (320). Σε μια άλλη προοπτική μελέτη με βραχεία διάρκεια παρακολούθησης από τους Kovacs και συνεργάτες, οι παράμετροι αρτηριακής σκληρίας υπολογίστηκαν σε 17 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πριν από τη μεταμόσχευση και 24 ώρες, 1 και 2 εβδομάδες μετά από αυτήν (321). Η PWV παρουσίασε σημαντική μείωση από $13,36 \pm 3,07$ m/s σε $9,56 \pm 3,47$ m/s την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, σε $11,19 \pm 3,5$ m/s την 7^η μετεγχειρητική ημέρα και σε $8,25 \pm 1,93$ m/s στις 2 εβδομάδες από τη μεταμόσχευση ($p=0,0075$). Αντίστοιχα, ο AIX μειώθηκε από $41,97 \pm 11,88$ σε $26,09 \pm 10,92\%$ την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, σε $23,02 \pm 16,5\%$ την 7η μετεγχειρητική ημέρα και σε $21,96 \pm 11,98\%$ μετά από 2 εβδομάδες ($p=0,013$) (321). Στη μελέτη των Kaur και συνεργατών που περιελάμβανε 23 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, έγινε προσδιορισμός της c-f PWV, του AIX και της κεντρικής ΠΠ με τη βοήθεια της συσκευής Sphygmocor πριν και 3 και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (322). Η PWV δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική ελάττωση (από $8,65 \pm 2,02$ m/s πριν σε $8,62 \pm 3,23$ m/s στους 3 μήνες και σε $8,06 \pm 2,54$ m/s στους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση), ενώ ο AIX μειώθηκε σημαντικά από $27,7 \pm 11,3\%$ πριν

σε $17,0 \pm 17,0\%$ στους 3 μήνες ($p < 0,05$) και $13,8 \pm 12,4\%$ στους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση ($p < 0,05$). Παράλληλα, παρατηρήθηκε μείωση της ΠΠ από $41,7 \pm 13,9$ mmHg πριν τη μεταμόσχευση, σε $33,0 \pm 11,1$ mmHg στους 3 μήνες ($p < 0,05$) και σε $30,1 \pm 9,8$ mmHg στους 6 μήνες ($p < 0,05$) (322).

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, οι Ro και συνεργάτες προσδιόρισαν την baPWV σε 67 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πριν από τη μεταμόσχευση και 6 μήνες, 1 και 2 έτη μετά από αυτήν (323). Η baPWV πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού και 6 μήνες, 1 έτος και 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση ήταν 1533 ± 261 cm/s, 1417 ± 254 cm/s, 1414 ± 285 cm/s και 1384 ± 233 cm/s, αντίστοιχα, παρουσιάζοντας σημαντική βελτίωση στους 6 μήνες ($p < 0,05$), χωρίς ωστόσο να παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ 6 μηνών και 2 ετών μετά τη μεταμόσχευση (323).

1.6.3 Μελέτες που συγκρίνουν την αρτηριακή σκληρία σε διαφορετικά χρονικά σημεία μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Λιγосτές προοπτικές μελέτες παρατήρησης υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία που βασίζονται σε μετρήσεις σε διαφορετικά χρονικά σημεία μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Σε μελέτη που χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Complior για τη μέτρηση της c-f PWV σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότη στους 3 και 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, φάνηκε ότι η μέση τιμή της PWV προσαρμοσμένη στην ΑΠ μειώθηκε κατά $0,43$ m/s μεταξύ 3 και 12 μηνών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από νεαρό δότη (17-41 ετών) ($p=0,028$), ενώ αυξήθηκε σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από δότη μεγαλύτερης ηλικίας (53-70 ετών) από $9,97 \pm 1,70$ στα $10,25 \pm 1,98$ m/s ($p=0,022$) (324). Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη, οι Birdwell και συνεργάτες χρησιμοποίησαν τη συσκευή Sphygmocor για να αξιολογήσουν την c-f PWV στον 1 μήνα από τη μεταμόσχευση και 12 μήνες μετά, χωρίς ωστόσο να αναδειχθεί σημαντική

διαφορά από τη σύγκριση ανάμεσα στις δύο χρονικές στιγμές (325). Η διάμεση τιμή της PWV ήταν 9,25 και 8,97 m/s τον μήνα 1 και 12, αντίστοιχα, ($p = 0,7$) (325).

Στην πιο ενδιαφέρουσα από αυτές τις μελέτες, οι Karras και συνεργάτες αξιολόγησαν την αρτηριακή σκληρία μέσω προσδιορισμού της c-f PWV σε 161 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, 3 και 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (326). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις διαφορετικές ομάδες με βάση τα χαρακτηριστικά των δοτών του σε λήπτες από ζώντες δότες, λήπτες από αποβιώσαντες δότες τυπικών κριτηρίων και λήπτες από δότες διευρυμένων κριτηρίων. Η μέση τιμή της PWV μειώθηκε από 10,8 m/s (95% CI, 10,5–11,2 m/s) τον μήνα 3 σε 10,1 m/s (95% CI, 9,8–10,5 m/s) τον μήνα 12 ($p < 0,001$). Η μείωση της PWV από τον μήνα 3 έως τον μήνα 12 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που είχαν λάβει μόσχευμα από ζώντα δότη σε σύγκριση με εκείνους που είχαν λάβει μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη ($p < 0,001$). Στη σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών που είχαν λάβει μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη διευρυμένων κριτηρίων σε σύγκριση με δότες που πληρούσαν τα τυπικά κριτήρια, διαπιστώθηκε ότι η ελάττωση στην PWV από τον μήνα 3 στον μήνα 12 διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p < 0,01$) (326). Τέλος, πολύ πρόσφατα, οι Saran και συνεργάτες μέτρησαν την c-f PWV χρησιμοποιώντας τη συσκευή Schiller BR-102 plus PWA σε 181 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε δύο διαφορετικές μετεγχειρητικές περιόδους (327). Η πρώιμη μετεγχειρητική περίοδος ήταν 2-7 ημέρες από τη μεταμόσχευση και η όψιμη ήταν 6 έως 27 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Από την ανάλυση δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της μέσης PWV για τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος στην πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ($8,02 \pm 2,21$ m/s) και στην όψιμη περίοδο ($8,09 \pm 1,68$ m/s) ($p = 0,777$) (327).

2. Κεντρική αρτηριακή (αορτική) πίεση

2.1. Ορισμός της κεντρικής αρτηριακής πίεσης

Η ΑΠ αξιολογείται στην περιφέρεια και ειδικότερα στο ύψος της βραχιονίου αρτηρίας με χρήση σφυγμομανομέτρου με αεροθάλαμο, για λόγους κυρίως που σχετίζονται με την ευκολία των μετρήσεων αλλά και της ευρείας διαθεσιμότητας απλών στην χρήση και αξιόπιστων συσκευών. Ωστόσο, η ΑΠ των περιφερικών αρτηριών δεν αντανακλά με ακρίβεια το επίπεδο της πίεσης του αίματος εγγύς της καρδιάς, όπως στην ανιούσα αορτή. Έτσι γνωρίζουμε ότι ο προσδιορισμός της ΑΠ σε περιφερικές αρτηρίες υπερεκτιμά την κεντρική (αορτική) ΑΠ, την πίεση δηλαδή στο ύψος της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, για λόγους που έχουν να κάνουν με το φαινόμενο της ανάκλασης του σφυγμικού κύματος από την περιφέρεια (328). Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, φυσιολογικά, λόγω του φαινομένου της ενίσχυσης (amplification) της ΠΠ, το ύψος των σφυγμικών κυμάτων στις περιφερικές αρτηρίες που βρίσκονται εγγύτερα των σημείων ανάκλασης, και όπου το προσπίπτον με το ανακλώμενο κύμα συναντώνται νωρίτερα, καταγράφονται πιο αυξημένα συγκριτικά με το ύψος αντιστοίχως την ανιούσα αορτή και τις κεντρικές αρτηρίες, όπου η άφιξη του ανακλώμενου κύματος λαμβάνει χώρα καθυστερημένα κατά τη φάση της διαστολής (220,227). Έχει διαπιστωθεί ότι σε υγιείς νέους η κεντρική (αορτική) ΣΑΠ είναι χαμηλότερη από την περιφερική ΣΑΠ έως και 30 mmHg ή και περισσότερο (328,329). Έτσι, η μέγιστη ΣΑΠ και κατά συνέπεια και η ΠΠ σταδιακά αυξάνονται και παρουσιάζουν διαφορετική τιμή αναλόγως του σημείου, όπου γίνεται η καταγραφή τους. Τέλος, όπως έχει ήδη αναφερθεί, με την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας στην αορτή και τις υπόλοιπες, μεγάλου μεγέθους, κλασικού τύπου αρτηριών, η οποία οδηγεί σε αύξηση της PWV, του AIx και τελικά της ΣΑΠ και της ΠΠ, η φυσιολογική διαφορά μεταξύ περιφερικών και κεντρικών ΣΑΠ και ΠΠ μειώνεται σημαντικά (226–229). Το

φαινόμενο αυτό παρατηρείται στους ηλικιωμένους, αλλά και χαρακτηριστικά στους ασθενείς με ΧΝΝ, λόγω της πρόωρης εμφάνισης της αρτηριακής σκληρίας.

2.2. Η προγνωστική σημασία της κεντρικής αρτηριακής πίεσης

Η καρδιά, οι νεφροί και τα μεγάλα αγγεία που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο βρίσκονται ανατομικά πλησιέστερα και υπόκεινται εντονότερα στις επιδράσεις της κεντρικής σε σχέση με την περιφερική ΑΠ. Εύλογα λοιπόν κανείς θα μπορούσε να υποθέσει ότι η αορτική ΑΠ σχετίζεται πιο ισχυρά με βλάβες σε όργανα-στόχους και ότι έχει αυξημένη προγνωστική αξία ως προς την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν πως η μέτρηση της κεντρικής ΠΠ αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού, όπως ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (330) και ΧΝΝΤΣ (331). Παράλληλα μελέτες έχουν δείξει ότι η κεντρική ΠΠ, συγκριτικά με την περιφερική, παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση με ενδιάμεσα (surrogate) καταληκτικά σημεία, όπως το IMT των καρωτίδων σε υγιείς και υπέρταστικούς ασθενείς (332) και ο δείκτης μάζας της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς υπό ΑΚ (333). Επιπρόσθετα, έχει καταγραφεί διαφορετική επίδραση των αντιϋπερτασικών φαρμάκων στην ελάττωση της αορτικής πίεσης και στα συνεπαγόμενα κλινικά αποτελέσματα, σε σύγκριση με τις περιφερικές πιέσεις, όπως στη μελέτη Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) Study, μια υπο-μελέτη της πολυκεντρικής κλινικής δοκιμής Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) (334). Πιο συγκεκριμένα, ενώ και οι δύο συγκρινόμενες φαρμακευτικές επιλογές της βασικής μελέτης (αμλοδιπίνη/περινδοπρίλη και ατενολόλη/υδροχλωροθειαζίδη) είχαν παρόμοια αποτελέσματα στην περιφερική ΣΑΠ, ο συνδυασμός αμλοδιπίνης/περινδοπρίλης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της κεντρικής ΣΑΠ συγκριτικά με το

συνδυασμό ατενολόλης/υδροχλωροθειαζίδης, δίνοντας μια πιθανή ερμηνεία για τους λόγους για τους οποίους διαπιστώθηκαν σημαντικά καλύτερες καρδιαγγειακές εκβάσεις στην ομάδα της αμλοδιπίνης/περινδοπρίλης (334).

Σε ό,τι αφορά την αορτική πίεση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, σε πολλές από τις μελέτες σχετικά με την αρτηριακή σκληρία στη μεταμόσχευση νεφρού που αναφέρθηκαν παραπάνω, έχουν προσδιοριστεί παράμετροι των κεντρικών πιέσεων, όπως ο AIX και η κεντρική ΠΠ ως δείκτες αρτηριακής σκληρίας και οι μεταβολές τους στο χρόνο (318). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν διεξαχθεί αποκλειστικά σε μεταμοσχευμένους και να συγκρίνουν τις κεντρικές και περιφερικές πιέσεις και τις επιπτώσεις τους στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου.

Σύμφωνα με τα παραπάνω καθίσταται αναγκαία η ανάπτυξη αξιόπιστων, μη επεμβατικών και εύκολων στην κλινική εφαρμογή τεχνικών προσδιορισμού της κεντρικής ΑΠ.

2.3. Μέθοδοι εκτίμησης της κεντρικής αρτηριακής πίεσης

Οι διαθέσιμες μη επεμβατικές τεχνικές μπορούν να παρέχουν μόνο εκτίμηση της της κεντρικής ΑΠ και όχι απευθείας μέτρηση. Σήμερα, απευθείας επεμβατική μέτρηση των αορτικών πιέσεων πραγματοποιείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο μέσω καθετήρων πληρούμενων με υγρό (fluid filled) ή μέσω υψηλής απόκρισης μορφοτροπέων πίεσης (high fidelity pressure transducers). Οι τελευταίοι αποτελούν την “gold standard” τεχνική για τη μέτρηση της ενδαγγειακής ΑΠ, καθώς παρέχουν ένα μη παραμορφωμένο και υψηλής ακρίβειας σήμα καταγράφοντας έτσι κυματομορφές πίεσης που επιτρέπουν την ακριβή μέτρηση των παραμέτρων της ΑΠ. Καθώς οι τεχνικές αυτές στερούνται ευκολίας στη χρήση, η ανάπτυξη αναίμακτων και έγκυρων τεχνικών υπήρξε πεδίο εντατικής έρευνας. Η μη επεμβατική εκτίμηση της κεντρικής ΑΠ μπορεί να επιτευχθεί α) μέσω καταγραφής ή προσδιορισμού της κυματομορφής της πίεσης στις κεντρικές αρτηρίες, β) χρησιμοποιώντας μαθηματικούς αλγορίθμους που υπολογίζουν την αορτική πίεση μέσα από μέτρηση στη βραχιόνιο. Σε αυτή την περίπτωση, μπορεί να μετρηθεί μόνο η πίεση στην κερκιδική. Η καταγραφή των κυμάτων πίεσης επιτυγχάνεται με τη χρήση αρκετών τεχνικών, όπως η τονομετρία επιπέδωσης (applanation tonometry), η υπερηχογραφία (echo-tracking), η πληθυσμογραφία (plethysmography) και η ταλαντωσιμετρική μέθοδος (oscillometric technique).

2.4 Η συσκευή Mobil-O-Graph

Η συσκευή Mobil-O-Graph NG, για την οποία έγινε εκτενής αναφορά προηγουμένως, προσφέρει εκτός από την τυπική μέτρηση της περιφερικής ΑΠ στη βραχιόνιο τη δυνατότητα υπολογισμού της κεντρικής ΑΠ και των δεικτών αρτηριακής σκληρίας, όπως ο AIx και η PWV, ύστερα από ψηφιακή ανάλυση των

ταλαντωσιμετρικών μετρήσεων της ΑΠ και του σφυγμικού κύματος στο επίπεδο της βραχιόνιας αρτηρίας με τη βοήθεια του λογισμικού ARCSolver algorithm (Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria) που παρέχει ο κατασκευαστής (277,278,335). Η συσκευή πραγματοποιεί αρχικά μια τυπική μέτρηση της βραχιόνιου ΑΠ με την ταλαντωσιμετρική μέθοδο και έπειτα ακολουθεί καταγραφή του σφυγμικού κύματος στο επίπεδο της βραχιόνιου αρτηρίας, με την περιχειρίδα να διατηρείται φουσκωμένη στο επίπεδο της ΔΑΠ για περίπου 10 δευτερόλεπτα (171). Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται μία συμβατική κατάλληλου μεγέθους βραχιόνιος περιχειρίδα ενηλίκων καθώς και ένας υψηλής πιστότητας αισθητήρας πίεσης (MPX5050, Freescale, Tempe, AZ, Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής) (278). Μετά την ψηφιοποίηση των δεδομένων της ταλαντωσιμετρικής μέτρησης και τη σύσταση της κυματομορφής στο επίπεδο της βραχιόνιου αρτηρίας, εφαρμόζεται ένας αλγόριθμος που απαρτίζεται από 3 βήματα και από τον οποίο προκύπτει η παραγωγή της αορτικής κυματομορφής πίεσης (171,278,336). Αρχικά, τα μεμονωμένα κύματα πίεσης επαληθεύονται με έλεγχο της θέσης των ελαχίστων και των αντιστοίχων μηκών κύματος (170,172). Οι ελάχιστες τιμές ανιχνεύονται με τη βοήθεια μιας επαναληπτικής διαδικασίας αξιολόγησης. Κατά το δεύτερο στάδιο, κάθε ένα από τα μεμονωμένα κύματα πίεσης συγκρίνεται με τα υπόλοιπα προκειμένου να αναγνωριστούν τα artifacts (170,172). Τέλος, παράγεται ένα αορτικό παλμικό κύμα μέσω μιας γενικευμένης συνάρτησης μεταφοράς, όπως περίπου συμβαίνει στην περίπτωση της στατικής ανάλυσης κύματος παλμού με τη συσκευή SphygmoCor (171,278,335). Η βαθμονόμηση της αορτικής κυματομορφής επιτυγχάνεται με χρήση των τιμών της βραχιόνιου ΣΑΠ και ΔΑΠ, με δυνατότητα χρήσης και της μέσης ΑΠ (ΜΑΠ). Ακολούθως υπολογίζεται η αορτική ΣΑΠ, η αορτική ΔΑΠ, η ΑΡ, ο απλός ΑΙx καθώς και ο σταθμισμένος για τον καρδιακό ρυθμό ΑΙx [(ΑΙx(75))] (336,337). Επιπροσθέτως,

το λογισμικό που παρέχεται από τον κατασκευαστή του Mobil-O-Graph (HMS έκδοση 5,1) εκτελεί ανάλυση διαχωρισμού κύματος, αναλύοντας την αορτική κυματομορφή παλμού σε προωθούμενο και ανακλώμενο κύμα, προκειμένου να υπολογίσει την PWV σε συνδυασμό με ένα μαθηματικό μοντέλο με βασικούς συντελεστές την ηλικία, την αορτική ΑΠ και την αορτική χαρακτηριστική αντίσταση (aortic characteristic impedance) (278,338,339).

Από τις πρώτες μελέτες που αξιολόγησαν την εγκυρότητα των μετρήσεων της συσκευής Mobil-O-Graph στην εκτίμηση της κεντρικής ΣΑΠ ήταν αυτή των Weber και συνεργατών, η οποία συμπεριέλαβε 111 ασθενείς με υπέρταση και υγιείς εθελοντές καθώς και μια ομάδα 30 ασθενών με υποψία στεφανιαίας νόσου (171). Οι ερευνητές μελέτησαν συγκριτικά τις κυματομορφές που κατέγραψαν με μη επεμβατικές τεχνικές, δηλαδή τη μέθοδο της ταλαντωσιμετρίας (oscillometric pulse wave measurements) και αυτήν της τονομετρίας επιπέδωσης κερκιδικής αρτηρίας (radial artery applanation tonometry), χρησιμοποιώντας τις συσκευές Mobil-O-Graph NG και Sphygmocor (ArtCor, Sydney, Australia) αντίστοιχα στους 111 ασθενείς, σε σχέση με την υψηλής αξιοπιστίας επεμβατική τεχνική, που πραγματοποιήθηκε σε ομάδα 30 ασθενών με υποψία στεφανιαίας νόσου που υπεβλήθησαν σε προγραμματισμένη στεφανιογραφία. Η μέση διαφορά στον προσδιορισμό της αορτικής ΣΑΠ μεταξύ των μεθόδων ήταν κατά 0,5 mmHg χαμηλότερη για το Mobil-O-Graph, χωρίς ωστόσο να διαπιστωθούν συστηματικά σφάλματα στις σχετικές αναλύσεις κατά Bland-Altman, ανεξάρτητα από τη χρήση των περιφερικών ΣΑΠ / ΔΑΠ ή ΜΑΠ / ΔΑΠ για τον καθορισμό των σφυγμικών κυματομορφών. Σε υποανάλυση των δεδομένων της μελέτης αυτής, στην οποία εφαρμόστηκε επεμβατικός προσδιορισμός του σφυγμικού κύματος στους 30 ασθενείς με υποψία στεφανιαίας νόσου που υπεβλήθησαν σε προγραμματισμένη στεφανιογραφία, η διαφορά μεταξύ ταλαντωσιμετρικής μεθόδου και επεμβατικής

μεθόδου για την αορτική ΣΑΠ ήταν 3 mmHg, ενώ η διαφορά μεταξύ τονομετρικής και επεμβατικής αορτικής ΣΑΠ ήταν διπλάσια (6 mmHg).

Σε άλλη μελέτη, η οποία συμπεριελάμβανε 302 ασθενείς με ΑΥ και υγιείς εθελοντές, οι Wassertheurer και συνεργάτες διαπίστωσαν μέση διαφορά $-0,1 \pm 3,1$ mmHg στην αορτική ΣΑΠ για τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη συσκευή Mobil-O-Graph συγκριτικά με αυτές που πραγματοποιήθηκαν με το SphygmoCor, ενώ μόνο σε 7 από τους 302 ασθενείς της μελέτης παρατηρήθηκε διαφορά >5 mmHg σε περισσότερες από μία μετρήσεις της ΑΠ (278). Υψηλού βαθμού συμφωνία των μετρήσεων της αορτικής ΣΑΠ που πραγματοποιήθηκαν με τις συσκευές Mobil-O-Graph και SphygmoCor ανέδειξε και μία άλλη μελέτη εγκάρσιας τομής, που συμπεριέλαβε 100 ασθενείς με ΑΥ. Η ανάλυση Bland-Altman αποκάλυψε μέση διαφορά της υπολογιζόμενης αορτικής ΣΑΠ μεταξύ των δύο συσκευών 0,5 mmHg (95%CI -8,37 έως 9,37 mmHg) (340). Σε μελέτη που εφάρμοσε αποκλειστικά στατικές μετρήσεις (n=35), όσο και συνδυασμό με περιπατητικές μετρήσεις (n=83) με τη συσκευή Mobil-O-Graph, διαπιστώθηκαν παρόμοια αποτελέσματα για την αορτική ΑΠ και τον δείκτη ενίσχυσης, αλλά ελαφρά μικρότερες τιμές για την PWV συγκριτικά με την στατική τονομετρική συσκευή SphygmoCor, χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά να επηρεάζονται από τις συνθήκες της μέτρησης (στατική ή περιπατητική) (341). Ωστόσο, τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης, όπου πραγματοποιήθηκε σύγκριση της ταλαντωσιμετρικής μεθόδου προσδιορισμού της PWV μέσω της συσκευής Mobil-O-Graph με τον άμεσο επεμβατικό προσδιορισμό της PWV με τη χρήση ενδο-αρτηριακού καθετήρα, ανέδειξαν την ύπαρξη γραμμικής συμφωνίας των δύο αυτών μεθόδων (338).

Λίγο αργότερα, οι Protogerou και συνεργάτες, σε συγχρονική μελέτη παρατήρησης σε 229 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της περιφερικής και αορτικής ΑΠ με τη συσκευή Mobil-O-Graph, καθώς και σε

υπερηχογράφημα καρδιάς για τον προσδιορισμό της μάζας της αριστεράς κοιλίας, έδειξαν πως η 24ωρη μέση αορτική ΣΑΠ παρουσιάζει πιο ισχυρή συσχέτιση με τη μάζα της αριστεράς κοιλίας και την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας συγκριτικά με την 24ωρη μέση βραχιόνιο ΣΑΠ (342). Η ανάλυση με καμπύλη ROC, ανέδειξε ότι η διαγνωστική ικανότητα της 24ωρης αορτικής ΣΑΠ να ανιχνεύσει υπερτροφία αριστεράς κοιλίας ήταν υψηλότερη από αυτή της 24ωρης βραχιονίου ΣΑΠ (342). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 289 ασθενείς από 7 ευρωπαϊκά κέντρα, η οποία ανέδειξε επίσης την ισχυρότερη συσχέτιση της 24ωρης αορτικής ΣΑΠ με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας συγκριτικά με την 24ωρη βραχιόνιο ΣΑΠ (343).

Η αξιοπιστία της συσκευής Mobil-O-Graph στον προσδιορισμό της αορτικής ΣΑΠ, του AIX και της PWV έχει επιβεβαιωθεί και σε πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝΤΣ από τους Sarafidis και συνεργάτες. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 73 ασθενείς υπό ΑΚ και έδειξε παρόμοιες τιμές αορτικής ΣΑΠ και AIX μεταξύ των δύο συσκευών σε στατικές συνθήκες, αλλά ελαφρά χαμηλότερες τιμές PWV με τη συσκευή Mobil-O-Graph σε σχέση με τη συσκευή SphygmoCor (270). Η ανάλυση κατά Bland-Altman δεν ανέδειξε την ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων στον προσδιορισμό της PWV παρά τη μικρή διαφορά στις μετρούμενες τιμές.

Αξίζει στο σημείο αυτό να υπογραμμιστεί πως σε πρόσφατη δημοσίευση των Weber και συνεργατών που συμπεριέλαβε 2423 ενήλικες που δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, προτάθηκαν ως ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα 24ωρης αορτικής πίεσης τα 120 mmHg για την κεντρική ΣΑΠ όπως υπολογίζεται από χρήση των περιφερικών ΣΑΠ / ΔΑΠ και τα 135 mmHg για την κεντρική ΣΑΠ όπως προκύπτει από τη χρήση των περιφερικών ΜΑΠ / ΔΑΠ (344).

Έως το σχεδιασμό της παρούσας διδακτορικής διατριβής δεν υπάρχουν μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την περιπατητική καταγραφή των κεντρικών (αορτικών) πιέσεων, της αρτηριακής σκληρίας και των λοιπών αιμοδυναμικών παραμέτρων της αορτής σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τους παράγοντες που τις επηρεάζουν, καθώς και τη συσχέτιση με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΣΚΟΠΟΣ

Έως το σχεδιασμό της παρούσας διδακτορικής διατριβής δεν υπήρχαν στη διεθνή βιβλιογραφία μελέτες σχετικά με την περιπατητική καταγραφή των κεντρικών (αορτικών) πιέσεων, της αρτηριακής σκληρίας και των λοιπών αιμοδυναμικών παραμέτρων της αορτής σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τους παράγοντες που τις επηρεάζουν, καθώς και τη συσχέτιση με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον λιγοστά δεδομένα υπήρχαν από τη συγκριτική μελέτη ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών υπό ΑΚ ή ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 1-4 σχετικά με το πλήρες προφίλ της περιπατητικής ΑΠ και της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ.

Με αυτά τα δεδομένα, πρωτεύων στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η μελέτη της 24ωρης περιπατητικής αορτικής πίεσης και της 24ωρης αρτηριακής σκληρίας, καθώς και η ανίχνευση παραγόντων με τους οποίους αυτές συσχετίζονται σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Δευτερεύοντες στόχοι αυτής της διδακτορικής διατριβής είναι :

1. Η σύγκριση της 24ωρης περιπατητικής κεντρικής (αορτικής) πίεσης με την 24ωρη περιπατητική ΑΠ που καταγράφεται στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας (περιφερική ΑΠ) σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.
2. Η σύγκριση μίας μεμονωμένης καταγραφής της αορτικής πίεσης και της αρτηριακής σκληρίας (όπως προσδιορίζεται με την PWV) με τη χρήση της συσκευής Mobil-O-Graph με τις αντίστοιχες τιμές όπως αυτές καταγράφονται στο ιατρείο με τη συσκευή SphygmoCor σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.
3. Η συγκριτική αξιολόγηση του επιπολασμού και του ελέγχου της ΑΥ με βάση τις μετρήσεις ιατρείου και την περιπατητική καταγραφή, καθώς και ο υπολογισμός

του επιπολασμού της υπέρτασης λευκής μπλούζας (white coat hypertension) και της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης (masked hypertension) σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

4. Ο υπολογισμός του επιπολασμού διαφόρων τύπων της συμπεριφοράς της ΑΠ κατά τη νύχτα, δηλαδή του dipping status (extreme dippers, dippers, non-dippers, reverse dippers) μέσω της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.
5. Η αξιολόγηση της συσχέτισης των αιμοδυναμικών παραμέτρων της αορτής, όπως καταγράφονται με τη χρήση της συσκευής Mobil-O-Graph, με το IMT της καρωτίδας το οποίο προσδιορίστηκε με υπερηχογράφημα B-mode υψηλής ευκρίνειας (Vivid 7 Pro, General Electric, Fairfield, Connecticut, USA).
6. Η σύγκριση των τιμών της 24ωρης περιφερικής ΑΠ και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ (Standard Deviation, weighted Standard Deviation και Average Real Variability) όπως αυτές καταγράφονται με τη συσκευή Mobil-O-Graph, με τις αντίστοιχες τιμές του 1^{ου} και 2^{ου} τυπικού μεσοδιαλυτικού διαστήματος ομάδας ασθενών με ΧΝΝΤΣ υπό ΑΚ που έχει σχηματιστεί με προσεκτική αντιστοίχιση με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υπό τύπο μελέτης ασθενών μαρτύρων (case-control study).
7. Η σύγκριση των τιμών της 24ωρης περιφερικής ΑΠ και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ (Standard Deviation, weighted Standard Deviation και Average Real Variability) όπως αυτές καταγράφονται με τη συσκευή Mobil-O-Graph, με τις αντίστοιχες τιμές ομάδας ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 1-4 που έχει σχηματιστεί με προσεκτική αντιστοίχιση με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υπό τύπο μελέτης ασθενών μαρτύρων (case-control study).

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1. Συμμετέχοντες

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή προσκλήθηκαν να λάβουν μέρος λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που παρακολουθούνται στο τακτικό μεταμοσχευτικό ιατρείο της Κλινικής Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού της Ιατρικής σχολής του Ε.Κ.Π.Α. Οι κύριες και δευτερεύουσες μετρήσεις του παρόντος ερευνητικού πρωτοκόλλου πραγματοποιήθηκαν στην Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού της Ιατρικής σχολής του Ε.Κ.Π.Α., σε συνεργασία με τη Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας στο Νοσοκομείο «Λαϊκό» της Αθήνας. Επιπλέον, στη συγκριτική μελέτη της περιφερικής ΑΠ και των δεικτών μεταβλητότητας αυτής, χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες ασθενείς υπό ΑΚ στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού της Νεφρολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ και στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού της Νεφρολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου και ασθενείς με ΧΝΝ Σταδίου 1-4, προερχόμενοι από τα εξωτερικά ιατρεία της Νεφρολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ, σε μια προσπάθεια να αποτυπωθούν πιο ολοκληρωμένα οι μεταβολές στο προφίλ της ΑΠ κατά την πορεία που διαγράφει η ΧΝΝ από τα προτελικά έως το τελικό στάδιο καθώς και έπειτα από μεταμόσχευση νεφρού.

2. Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού ασθενών στη διδακτορική διατριβή

Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού ληπτών νεφρικού μοσχεύματος

Τα κριτήρια εισόδου, τα οποία έπρεπε να πληρούν οι ασθενείς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος για τη συμμετοχή τους στη μελέτη ήταν τα εξής:

1. Ασθενείς ηλικίας >18 ετών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη.
2. Χρονικό διάστημα από τη μεταμόσχευση νεφρού ≥ 6 μήνες.
3. Ικανότητα κατανόησης και παροχής ενυπόγραφης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη συμμετοχή τους στη μελέτη ήταν:

1. Ελάττωση του e GFR >30% κατά το τελευταίο τρίμηνο παρακολούθησης.
2. e GFR < 20 ml/min/ 1.73 m² , υπολογισμένο με βάση την εξίσωση CKD-EPI(345).
3. Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά τους τελευταίους 3 μήνες.
4. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τους τελευταίους 3 μήνες.
5. Βαριά καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV κατά NYHA.
6. Αλλαγές στην αντιυπερτασική αγωγή κατά τις τελευταίες 6 εβδομάδες.
7. Ασθενείς με παρουσία αγγειακής προσπέλασης (A-V fistula, A-V graft) αμφοτερόπλευρα στα άνω άκρα (περιοχή βραχίονα για τη μέτρηση με Mobil-O-Graph) η οποία να παρεμποδίζει την ομαλή καταγραφή της αρτηριακής κυματομορφής.
8. Χρόνια κολπική μαρμαρυγή ή άλλη αρρυθμία η οποία να παρεμποδίζει την ομαλή καταγραφή.
9. Νοσογόνος παχυσαρκία (BMI> 40 kg/m²).
10. Εγκυμοσύνη.
11. Ενεργός κακοήθης νόσος ή άλλη νοσηρή κατάσταση με εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση.
12. Ασθενείς ανίκανοι να υπογράψουν το Έντυπο Ενημέρωσης και Συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς-μάρτυρες που χρησιμοποιήθηκαν στις συγκριτικές αξιολογήσεις με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού είχαν ως εξής:

Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού ασθενών με ΧΝΝ Σταδίου 1 έως 4

Τα κριτήρια εισόδου, τα οποία έπρεπε να πληρούν οι ασθενείς με ΧΝΝ Σταδίου 1 έως 4 για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, ήταν τα εξής:

1. Ηλικία άνω των 18 ετών.
2. CKD-EPI eGFR: <90 και ≥ 15 mL/min/1.73m².
2. Ικανότητα κατανόησης και παροχής γραπτής ενυπόγραφης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη συμμετοχή τους στη μελέτη ήταν τα εξής:

1. ΧΝΝ συγγενούς αιτιολογίας (αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών, σύνδρομο Alport).
2. Γνωστή, επιβεβαιωμένη με βιοψία, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής σπειραματοπάθεια, η οποία βρίσκεται ή βρισκόταν υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτική αγωγή (νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια, μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ, IgA νεφροπάθεια, νεφρίτιδα του λύκου, αγγειίτιδες).
3. Μεταβολή της αντιυπερτασικής αγωγής μέσα στον τελευταίο μήνα πριν από την έναρξη της μελέτης.

4. Χρόνια κολπική μαρμαρυγή ή άλλες αρρυθμίες που εμποδίζουν την ομαλή διενέργεια των μετρήσεων της περιπατητικής καταγραφής.
5. Ενεργός κακοήθεια ή άλλες παθήσεις που συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου)
6. Ενεργός λοίμωξη ή συναφείς ασθένειες.
7. Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ή γνωστή σοβαρή ψυχική διαταραχή.

Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού ασθενών με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση

Τα κριτήρια εισόδου, τα οποία έπρεπε να πληρούν οι ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό ΑΚ για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, ήταν τα εξής:

1. Ηλικία άνω των 18 ετών.
2. Συνολική διάρκεια υποβολής σε ΑΚ άνω των 3 μηνών.
3. Υποστήριξη με τρεις συνεδρίες ΑΚ την εβδομάδα.
4. Ικανότητα κατανόησης και παροχής γραπτής ενυπόγραφης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη συμμετοχή τους στη μελέτη ήταν τα εξής:

1. Αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, που απαιτεί ενδοφλέβια χορήγηση υγρών για την αποκατάσταση της ΑΠ, σε περισσότερες από το 30% των συνεδριών κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών μηνών.
2. Μεταβολή της αντιπερτασικής αγωγής μέσα στον τελευταίο μήνα πριν από την έναρξη της μελέτης.

3. Χρόνια κολπική μαρμαρυγή ή άλλες αρρυθμίες που εμποδίζουν την ομαλή διενέργεια των μετρήσεων της περιπατητικής καταγραφής.
4. Παρουσία μη λειτουργικής αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης (fistula) στον αντίθετο βραχίονα από αυτόν που χρησιμοποιείται ως αγγειακή πρόσβαση για την ΑΚ, που έχει ως αποτέλεσμα να εμποδίζεται η ομαλή διενέργεια των μετρήσεων της περιπατητικής καταγραφής.
5. Ενεργός κακοήθεια ή άλλες παθήσεις που συνδέονται με δυσμενή πρόγνωση (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου).
6. Ενεργός λοίμωξη ή συναφείς ασθένειες.
7. Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ή γνωστή σοβαρή ψυχική διαταραχή.

3. Παράμετροι υπό μελέτη

Κύριες παράμετροι:

Οι βασικές μετρήσεις της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκαν με τη συσκευή Mobil-O-Graph NG και περιελάμβαναν:

1. 24ωρη περιπατητική καταγραφή της περιφερικής ΑΠ στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας.
2. 24ωρη περιπατητική καταγραφή της κεντρικής αορτικής πίεσης.
3. 24ωρη περιπατητική καταγραφή των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης (Augmentation Index, Augmentation pressure).
4. 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής σκληρίας (PWV).

Δευτερεύουσες παράμετροι:

1. Προσδιορισμός της κεντρικής (αορτικής) πίεσης, των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης και της αρτηριακής σκληρίας σε ένα μεμονωμένο χρονικό σημείο με τη χρήση της συσκευής SphygmoCor.
2. Συμβατικές μετρήσεις της ΑΠ με μία έγκυρη ταλαντωσιμετρική συσκευή στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας.
3. Μέτρηση σωματικού βάρους με τη χρήση απλού ηλεκτρονικού ζυγού.
4. Υπολογισμός του IMT με υπερηχογράφημα καρωτίδων B-mode υψηλής ευκρίνειας (Vivid 7 Pro, General Electric, Fairfield, Connecticut, USA) και ανίχνευση αθηρωματικών πλακών.

Τριτεύουσες παράμετροι:

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος διάφορων αιματολογικών και βιοχημικών εργαστηριακών παραμέτρων ρουτίνας όπως: αιματοκρίτης (Hct), αιμοσφαιρίνη (Hgb), λευκά αιμοσφαίρια (WBC), αιμοπετάλια (PLT), γλυκόζη νηστείας, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες ορού, φερριτίνη, σίδηρος, κρεατινοφωσφοκινάση (CPK), τρανσαμινάσες (SGOT και SGPT), γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (γGT), αλκαλική φωσφατάση (ALP), γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), χοληστερίνη (ολική, LDL και HDL), τριγλυκερίδια, παραθορμόνη και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP).

Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών:

Πραγματοποιήθηκε καταγραφή βασικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού μελέτης όπως:

1. Δημογραφικές παράμετροι όπως ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, BMI.

2. Πλήρες ατομικό ιστορικό (πρωτοπαθές αίτιο ΧΝΝ, συνοδά νοσήματα, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία κ.ά.).
3. Λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή (τύπος και δοσολογία ανοσοκατασταλτικής αγωγής, αντιϋπερτασικά φάρμακα και αγωγή για τις λοιπές παθήσεις του ασθενούς).
4. Στοιχεία της μεταμόσχευσης όπως: μεταμόσχευση πριν από την έναρξη μεθόδου υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας (pre-emptive), μεταμόσχευση από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη, ηλικία και φύλο δότη, χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος (DGF), οξεία απόρριψη, κυτταροτοξικά αντισώματα (panel reactive antibody-PRA), HLA ασυμβατότητες, προηγηθείσα μεταμόσχευση νεφρού.
5. Παράμετροι που αφορούν προηγούμενες μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (ΑΚ, περιτοναϊκή κάθαρση και διάρκεια παραμονής σε εξωνεφρική κάθαρση).
6. Καταγραφή των δραστηριοτήτων του ασθενούς κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της κεντρικής (αορτικής) πίεσης σε ειδικά προσαρμοσμένο έντυπο.

4. Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί μελέτη παρατήρησης εγκάρσιας τομής (cross-sectional study), στην οποία έλαβαν μέρος 222 διαδοχικοί λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού και οι οποίοι έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεση τους μετά από

αντίστοιχη αναλυτική ενημέρωση για τις διαδικασίες του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Όλες οι κύριες και δευτερεύουσες εξετάσεις διεξήχθησαν σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Το πρωτόκολλο της διδακτορικής διατριβής εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», μετά από σχετική γνωμοδότηση της Επιτροπής Έρευνας και Δεοντολογίας και αφού ελήφθη η σχετική άδεια από την Α.Π.Δ.Π.Χ. (Αριθ. Πρωτ. 8052/26-06-2017). Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να σημειωθεί ότι για τη συγκριτική αξιολόγηση των τιμών της 24ωρης περιφερικής ΑΠ και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ (Standard Deviation, weighted Standard Deviation και Average Real Variability) μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με ΧΝΝ, έγινε σχεδιασμός μελέτης ασθενών- μαρτύρων. Έτσι, προστέθηκε ομάδα ελέγχου που αποτέλεσαν 93 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 αντιστοιχισμένοι με αναλογία 1:1 ως προς το φύλο, την ηλικία και τον e GFR με 93 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη η αξιολόγηση περιελάμβανε τη λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού (δημογραφικές παράμετροι, συννοσηρότητες, φαρμακευτική αγωγή, παράμετροι σχετιζόμενες με τη μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας) ενώ ακολούθησε λεπτομερής φυσική εξέταση και αιμοληψία. Αντίστοιχα, για τη συγκριτική μελέτη των τιμών της περιπατητικής καταγραφής και της μεταβλητότητας της περιφερικής ΑΠ μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών υπό ΑΚ έγινε σχεδιασμός μελέτης ασθενών-μαρτύρων και επιλέχθηκε η αναλογία αντιστοίχισης 2:1 για τη σύγκριση της ομάδας των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με την ομάδα των ασθενών υπό ΑΚ σύμφωνα με την αρχή της ευέλικτης αντιστοίχισης (flexible matching), βάσει της οποίας χρησιμοποιούνται διαφορετικές αναλογίες μεταξύ των ομάδων προκειμένου να αυξηθεί η ισχύς των αποτελεσμάτων της μελέτης (346). Έτσι, για τη σύγκριση αυτή 204 μεταμοσχευμένοι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής

αντιστοιχίσθηκαν με 102 ασθενείς υπό ΑΚ (με αναλογία 2:1) ως προς την ηλικία και το φύλο, με βάση τις αρχές του flexible matching.

Αναλυτικότερα οι κύριες και οι δευτερεύουσες μετρήσεις της διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκαν ως εξής:

Οι ασθενείς προσέρχονταν στο τακτικό μεταμοσχευτικό ιατρείο το πρωί, όπου και πραγματοποιούνταν λεπτομερής καταγραφή του ιατρικού τους ιστορικού και της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής. Ακολούθως λαμβάνονταν δείγματα φλεβικού αίματος για τη διενέργεια συνήθων αιματολογικών και βιοχημικών εργαστηριακών εξετάσεων.

Ακολουθούσε πλήρης κλινική εξέταση καθώς και μέτρηση του σωματικού τους βάρους με χρήση ενός έγκυρου ηλεκτρονικού ζυγού και του ύψους για προσδιορισμό του BMI. Στη συνέχεια πραγματοποιούνταν μέτρηση της ΑΠ (3 διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 λεπτού μεταξύ των μετρήσεων) με χρήση μιας έγκυρης ταλαντωσιμετρικής συσκευής στο ύψος της βραχιονίου αρτηρίας του αντίθετου άνω άκρου από αυτό που ο ασθενής έφερε αγγειακή προσπέλαση, σε καθιστή θέση και έπειτα από 5 λεπτά ανάπαυσης, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες (85).

Μετά την ολοκλήρωση των παραπάνω διαδικασιών οι ασθενείς υποβάλλονταν σε προσδιορισμό των παραμέτρων της αρτηριακής σκληρίας και του κύματος ανάκλασης με τη συσκευή SphygmoCor. Το σύνολο των μετρήσεων με τη συσκευή SphygmoCor πραγματοποιούνταν σε ήσυχο δωμάτιο με σταθερή θερμοκρασία περιβάλλοντος (περίπου 22°C). Η συσκευή Sphygmocor (PWV and BP analysis system, Colson, Sydney, Australia) χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή του αρτηριακού σφυγμικού κύματος και τη μέτρηση της PWV στην αορτή και τη βραχιόνια αρτηρία.

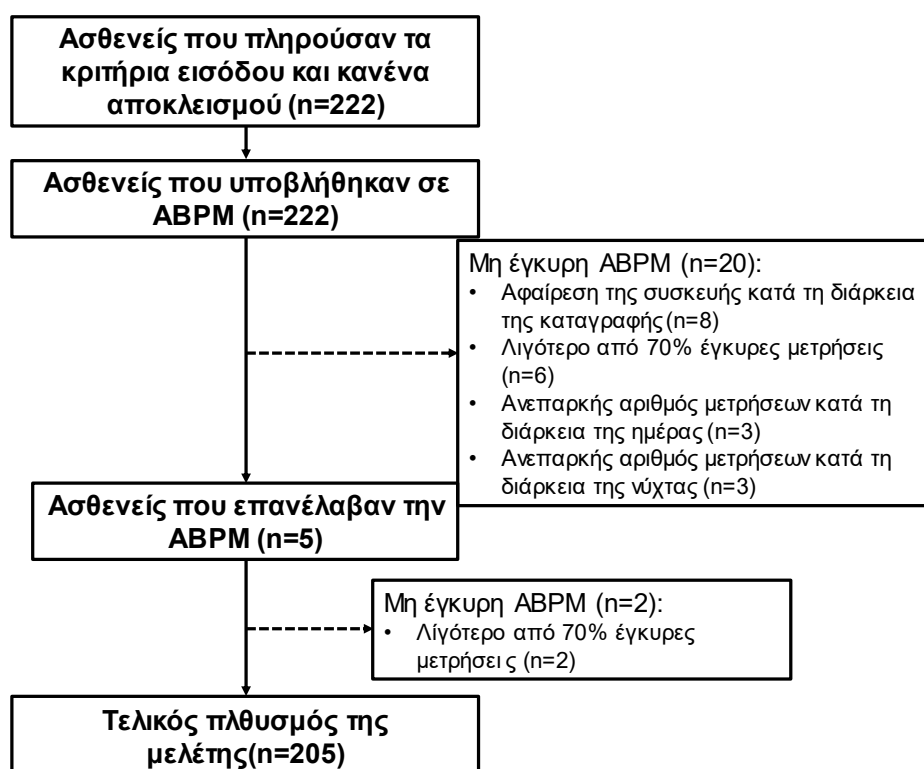
Ακολούθως, οι ασθενείς εξετάζονταν με υπερηχογράφημα καρωτίδων B-mode υψηλής ευκρίνειας (Vivid 7 Pro, General Electric, Fairfield, Connecticut, USA) για τον υπολογισμό του IMT και την ανίχνευση αθηρωματικών πλακών.

Μετά την ολοκλήρωση των πιο πάνω διαδικασιών, εφαρμόζονταν στους ασθενείς η συσκευή Mobil-O-Graph NG με κατάλληλα προσαρμοσμένη περιχειρίδα στο ετερόπλευρο άνω άκρο από αυτό στο οποίο έφεραν αγγειακή προσπέλαση, ώστε να αρχίσει η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Οι ασθενείς επανέρχονταν την επόμενη ημέρα και με το πέρας της 24ωρης περιόδου καταγραφής και αφαιρούνταν η συσκευή Mobil-O-Graph NG. Η καταγραφή πραγματοποιούνταν για τουλάχιστον 24 ώρες. Η οθόνη λάμβανε εγγραφές τέσσερις φορές την ώρα από τις 08:00 π.μ. έως τις 23:59 μ.μ. και δύο φορές την ώρα από τις 00:00 π.μ. έως τις 07:59 π.μ. Οι μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση εφόσον > 70% των εγγραφών ήταν έγκυρες με ≤ 2 μη διαδοχικές ώρες ημέρας με <2 έγκυρες μετρήσεις και ≤ 1 νυκτός χωρίς έγκυρη καταγραφή, σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (160). Οι ασθενείς με ανεπιτυχή 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ επαναλάμβαναν τη μέτρηση.

Το σύνολο δεδομένων που συλλέχθηκαν από το Mobil-O-Graph για κάθε ασθενή εισήχθησαν σε αρχείο Excel για περαιτέρω ανάλυση.

Το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζεται στο Σχήμα 4. Διακόσια είκοσι δύο λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πληρούσαν τα προαναφερθέντα κριτήρια ένταξης και κανένα αποκλεισμού και συναίνεσαν να συμμετάσχουν. Από αυτούς, αρχικά 20 ασθενείς είχαν μη έγκυρη 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ. Πέντε από αυτούς δέχτηκαν να επαναλάβουν την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, εκ των οποίων οι 2 είχαν ξανά μη έγκυρες καταγραφές και αρνήθηκαν επανάληψη του

ελέγχου. Έτσι, συνολικά 205 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος αποτέλεσαν τον τελικό πληθυσμό της μελέτης. Από αυτούς, στην ανάλυση που περιελάμβανε τις κεντρικές αιμοδυναμικές παραμέτρους (τόσο στατικές όσο και περιπατητικές) και την αξιολόγηση των διαφορετικών φαινότυπων της 24ωρης ΣΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σύμφωνα με τις τιμές της 24ωρης βραχιόνιας και αορτικής ΣΑΠ, συμπεριελήφθησαν 197 ασθενείς οι οποίοι είχαν >50% έγκυρες καταγραφές της αορτικής ΑΠ κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής με τη συσκευή Mobil-O-Graph.



Σχήμα 4. Διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη.

Για τους ασθενείς-μάρτυρες με ΧΝΝ Σταδίου 1-4

Οι ασθενείς-μάρτυρες με ΧΝΝ προσέρχονταν μία ώρα προ της έναρξης της προγραμματισμένης επίσκεψης τους στα εξωτερικά ιατρεία του Νεφρολογικού μετά από τουλάχιστον 12 ώρες νηστείας και αποχής από την κατανάλωση καφεϊνούχων ροφημάτων, αιθανόλης και προϊόντων καπνού, έχοντας λάβει την πρωινή δοσολογία της φαρμακευτικής τους αγωγής. Παρομοίως μετά τη διενέργεια πλήρους κλινικής εξέτασης, τη μέτρηση του σωματικού βάρους με ηλεκτρονικό ζυγό και της ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες και την καταγραφή της υπολειπόμενης διούρησης από το προηγούμενο 24ωρο, ακολούθησε λήψη δείγματος φλεβικού αίματος.

Μετά τα παραπάνω, ακολουθούσε η τοποθέτηση της συσκευής Mobil-O-Graph με κατάλληλα προσαρμοσμένη περιχειρίδα, ώστε να αρχίσει η 24ωρη καταγραφή της κεντρικής και της περιφερικής ΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ προσέρχονταν 24 ώρες μετά την τοποθέτηση της συσκευής Mobil-O-Graph προκειμένου να αφαιρεθεί η συσκευή. Η αξιολόγηση της ποιότητας της καταγραφής γινόταν σύμφωνα με τα όσα περιγράφηκαν και παραπάνω, ενώ σε όσους ασθενείς δεν ήταν έγκυρη η μέτρηση επαναλαμβανόταν αντιστοίχως.

Για τους ασθενείς-μάρτυρες υπό αιμοκάθαρση

Η διαδικασία για τους ασθενείς-μάρτυρες υπό ΑΚ ξεκινούσε κατά την άφιξή τους στη μονάδα ΑΚ για τη διενέργεια της 2ης ή 3ης εβδομαδιαίας συνεδρίας. Αντιστοίχως, μετά από τουλάχιστον 12 ώρες νηστείας και αποχής από την κατανάλωση καφεϊνούχων ροφημάτων, αιθανόλης και προϊόντων καπνού και έχοντας λάβει την πρωινή δοσολογία της φαρμακευτικής τους αγωγής, πραγματοποιούνταν αρχικά πλήρης κλινική εξέταση, μέτρηση του σωματικού βάρους με ηλεκτρονικό ζυγό, μέτρηση της ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες και καταγραφή της υπολειπόμενης διούρησης, για να ακολουθήσει λήψη δείγματος φλεβικού αίματος για

τη διενέργεια εξετάσεων. Μετά τα παραπάνω, ακολουθούσε η τοποθέτηση της συσκευής Mobil-O-Graph με κατάλληλα προσαρμοσμένη περιχειρίδα στο ετερόπλευρο άνω άκρο αυτού που χρησιμοποιούνταν για αγγειακή προσπέλαση (ή στο μη επικρατούν άκρο σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα), ώστε να αρχίσει η 48ωρη καταγραφή της κεντρικής και της περιφερικής ΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία.

Οι ασθενείς ακολούθως υποβάλλονταν στη προγραμματισμένη συνεδρία ΑΚ με στόχο την αφυδάτωσή τους έως το κλινικά καθορισμένο ιδανικό τους βάρος, ενώ κατά τη διάρκειά της η ΑΠ συνέχιζε να καταμετράται κάθε 20 λεπτά με τη συσκευή Mobil-O-Graph.

Οι ασθενείς προσέρχονταν 48 ώρες μετά την τοποθέτηση της συσκευής Mobil-O-Graph και την έναρξη της προηγούμενης συνεδρίας ΑΚ προκειμένου να αφαιρεθεί η συσκευή. Η αξιολόγηση της ποιότητας της καταγραφής γινόταν σύμφωνα με τα όσα περιγράφηκαν και παραπάνω και σε όσους ασθενείς δεν ήταν έγκυρη η μέτρηση επαναλαμβάνονταν.

5. Μέθοδοι μετρήσεων

5.1 Προσδιορισμός των επιπέδων της βραχιόνιας ΑΠ σε συνθήκες ιατρού

Η ΑΠ στο επίπεδο της βραχιόνιας αρτηρίας προσδιορίστηκε με πιστοποιημένη, αυτόματη ταλαντωσιμετρική συσκευή (Microlife Watch BP Office, MicrolifeAG, Widnau, Switzerland) και με τη χρήση μίας περιχειρίδας με κατάλληλες διαστάσεις ανάλογα με την περίμετρο του βραχίονα, αφού ο ασθενής παρέμενε σε πλήρη ηρεμία στην καθιστική θέση για χρονικό διάστημα 5 min, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης/Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESH/ESC) (85,157). Τρεις μετρήσεις της ΑΠ πραγματοποιούνταν σε

κάθε ασθενή, με μεσοδιάστημα 1 min μεταξύ των μετρήσεων στο αντίθετο άνω άκρο από αυτό που έφερε την αγγειακή προσπέλαση.

5.2 Προσδιορισμός της κεντρικής αρτηριακής πίεσης, της αρτηριακής σκληρίας, και των παραμέτρων του κύματος ανάκλασης

5.2.1. Συσκευή Sphygmocor

Η μέθοδος της τονομετρίας της κερκιδικής αρτηρίας (radial artery applanation tonometry) χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος στην κερκιδική αρτηρία, χρησιμοποιώντας τη συσκευή Sphygmocor (PWV and BP analysis system, ArtCor, Sydney, Australia). Οι κυματομορφές κατέγραφαν με τη μέθοδο της τονομετρίας στην καρωτίδα, την κερκιδική (από το άκρο που δεν φέρει A-V fistula ή A-V graft) και τη μηριαία αρτηρία (347,348). Για τον υπολογισμό της PWV έγινε καταγραφή των σφυγμικών κυμάτων σε 2 διαδοχικά σημεία: καρωτίδα – μηριαία για την PWV στην αορτή και καρωτίδα – κερκιδική για την PWV στη βραχιόνιο αρτηρία. Ο χρόνος διάδοσης του σφυγμικού κύματος υπολογίζονταν από το λογισμικό της συσκευής με τη χρήση των κυμάτων R από ταυτόχρονα καταγραφόμενο ηλεκτροκαρδιογράφημα (347,348). Η απόσταση διάδοσης του σφυγμικού κύματος μετρήθηκε στην επιφάνεια του σώματος, ως η απόσταση από το σημείο καταγραφής της μηριαίας ή της κερκιδικής αρτηρίας έως τη μηνοειδή εντομή του στέρνου μείον την απόσταση από τη μηνοειδή εντομή του στέρνου έως το σημείο καταγραφής του σφυγμικού κύματος στην καρωτίδα (347,348). Η PWV υπολογίστηκε ως $PWV = D/t$, όπου D είναι η απόσταση διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ των σημείων καταγραφής και t ο χρόνος διέλευσης του κύματος μεταξύ των δυο σημείων (347,348). Η PWV καταγράφονταν για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 10 καρδιακών παλμών, ώστε να καλυφθεί ένας πλήρης αναπνευστικός κύκλος. Ο μέσος όρος 3 έγκυρων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση της παρούσας μελέτης.

Η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος στην κερκιδική αρτηρία καταγράφηκε με τη μέθοδο της τονομετρίας, χρησιμοποιώντας τη συσκευή Sphygmocor, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (347,348). Η αντίστοιχη κυματομορφή στο επίπεδο της κεντρικής αορτής κατασκευάστηκε από το λογισμικό της συσκευής με τη μέθοδο radial-to-aortic transfer function με την υπόθεση ότι η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) παραμένει σταθερή σε όλο το αρτηριακό δένδρο (347,348). Για τη βαθμονόμηση των κεντρικών αορτικών πιέσεων χρησιμοποιήθηκαν οι πιέσεις που μετρήθηκαν με την έγκυρη ταλαντωσιμετρική συσκευή στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας με την παραδοχή ότι δεν διαφέρει η ΣΑΠ και η ΔΑΠ μεταξύ κερκιδικής και βραχιονίου αρτηρίας. Ο ΑΙx υπολογίστηκε ως η διαφορά του δεύτερου από το πρώτο συστολικό peak και εκφράστηκε ως (%) ποσοστό της κεντρικής αορτικής ΠΠ (347,348). Το λογισμικό της συσκευής Sphygmocor υπολόγισε, επίσης, τον υπενδοκαρδιακό δείκτη βιωσιμότητας (Subendocardial Viability Index, SEVI) ως μέτρο της σχέσης των μυοκαρδιακών παροχών έναντι των μυοκαρδιακών απαιτήσεων σε οξυγόνο (349).

5.2.2 Συσκευή Mobil-O-Graph

Όπως αναλύθηκε και παραπάνω, η περιπατητική καταγραφή της περιφερικής, της αορτικής ΑΠ και των δεικτών αρτηριακής σκληρίας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της συσκευής Mobil-O-Graph (IEM, Stolberg, Germany) (171,278,341,350). Η συσκευή Mobil-O-Graph είναι μία πρόσφατα εγκεκριμένη, αξιόπιστη, αυτοματοποιημένη ταλαντωσιμετρική συσκευή, που παρέχει τη δυνατότητα περιπατητικού μη-επεμβατικού προσδιορισμού της περιφερικής ΣΑΠ και ΔΑΠ, του ΑΙx, της PWV και της κεντρικής ΣΑΠ και ΔΑΠ με μαθηματικούς μετασχηματισμούς (generalized transfer function). Η καταγραφή της ΑΠ, με τη συσκευή Mobil-O-Graph, γίνεται σύμφωνα με τα διεθνή πρωτόκολλα της Βρετανικής Εταιρείας Υπέρτασης (BHS) και της ESH (169,170,172). Για τη βαθμονόμηση των κυματομορφών του

σφυγμικού κύματος η συσκευή χρησιμοποιεί τις ταλαντωσιμετρικές μετρήσεις της βραχιόνιας ΣΑΠ και ΔΑΠ. Στη συνέχεια, η αορτική κυματομορφή του σφυγμού παράγεται με μαθηματικούς μετασχηματισμούς (generalized transfer function) μέσω του αλγορίθμου ARCSolver με γενικευμένη συνάρτηση μεταφοράς (171,278). Περαιτέρω, το εγκατεστημένο σε ηλεκτρονικό υπολογιστή λογισμικό του Mobil-O-Graph (HMS έκδοση 5,2) εκτελεί την ανάλυση του διαχωρισμού κύματος με αποσύνθεση της αορτικής κυματομορφής του σφυγμού σε προς τα εμπρός (προωθούμενο) και προς τα πίσω (ανακλώμενο) κύμα. Η παραγωγή των καμπυλών της αορτικής πίεσης μετά την ψηφιοποίηση των δεδομένων της ταλαντωσιμετρικής τεχνικής βασίζεται σε αλγοριθμική ανάλυση η οποία εφαρμόζεται σε τρία βασικά βήματα, όπως αναλύθηκε και παραπάνω (172). Η αορτική ΣΑΠ (α ΣΑΠ) προκύπτει μετά από βαθμονόμηση της αορτικής κυματομορφής με χρήση είτε της βραχιόνιας συστολικής και ΔΑΠ (α ΣΑΠ_{ΣΑΠ/ΔΑΠ}) είτε της μέσης και ΔΑΠ (α ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}). Παράλληλα, παρέχεται μια έμμεση εκτίμηση της PWV μέσω ενός μαθηματικού μοντέλου, λαμβάνοντας υπόψη σειρά παραμέτρων που λαμβάνονται από την ανάλυση του κύματος σφυγμού (pulse wave analysis) και την ανάλυση διαχωρισμού των κυμάτων (wave separation analysis), όπως έχει περιγραφεί σε άλλα σημεία (171,278).

Για τις ανάγκες της μελέτης, η συσκευή προγραμματίστηκε για τη μέτρηση της ΑΠ κάθε 15 λεπτά μεταξύ 08:00 π.μ. και 23:59 μ.μ. και κάθε 30 λεπτά μεταξύ 00:00 π.μ. και 07:59 π.μ. Οι μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση μόνο αν >70% των εγγραφών ήταν έγκυρες με ≤ 2 μη διαδοχικές ώρες της ημέρας με λιγότερες από δύο έγκυρες μετρήσεις και ≤ 1 ώρα της νύχτας χωρίς έγκυρη καταγραφή, ανά 24ωρο, σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες (160). Στις αναλύσεις για τον προσδιορισμό των παραμέτρων της μεταβλητότητας της ΑΠ και την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας της συνεχούς καταγραφής της ΑΠ και των δεικτών αρτηριακής

σκληρίας, συμπεριλήφθηκαν μόνο οι μετρήσεις που καταγράφηκαν στα προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα που η συσκευή είχε ρυθμιστεί να πραγματοποιεί μέτρηση και όχι οι χειροκίνητες μετρήσεις που πιθανώς μετρήθηκαν με τη βούληση των ασθενών σε συνθήκες που διέφεραν σημαντικά από τις υπόλοιπες (π.χ. δυσφορία, ζάλη κλπ.).

5.3. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων

Η αξιολόγηση της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης-υπερτροφίας έγινε με τη μέτρηση του IMT στο άπω τοίχωμα των κοινών καρωτίδων με χρήση υπερηχογραφήματος B-mode υψηλής ευκρίνειας (Vivid 7 Pro, General Electric, Fairfield, Connecticut, USA), σε απόσταση τουλάχιστον 1 εκατοστό από το διχασμό. Συνοπτικά, έγινε αρχικά σάρωση των κοινών καρωτίδων για ανεύρεση πιθανών αθηρωματικών πλακών. Επί ανεύρεσης πλάκας, η μέτρηση του IMT πραγματοποιήθηκε σε κάποιο γειτονικό τμήμα χωρίς αθηρωματική αλλοίωση, με χρήση του ενσωματωμένου ημιαυτόματου λογισμικού που παρέχει το μέσο πάχος στο επιλεγμένο αρτηριακό τμήμα. Σε κάθε αρτηριακό τμήμα πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές μετρήσεις και ο μέσος όρος αυτών χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση.

6. Ορισμοί

6.1. Ορισμός της Αρτηριακής Υπέρτασης

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή ως ΑΥ ορίστηκε: (1) αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH (85), (2) αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA (84), (3) περιπατητική ΑΠ $\geq 130/80$ mm Hg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, (4) περιπατητική ΑΠ $\geq 125/75$ mm Hg ή λήψη

αντιϋπερτασικής αγωγής. Τα δύο διαφορετικά όρια της περιπατητικής ΑΠ αντιστοιχούν στα διαφορετικά όρια της ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με της κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA (84).

Η υπέρταση υπό θεραπεία υπολογίστηκε ως το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών που λάμβανε τουλάχιστον ένα αντιϋπερτασικό φάρμακο. Ως έλεγχος ΑΥ ορίστηκε ως ΑΠ ιατρείου <140/90 ή <130/80 mmHg, ή περιπατητική ΑΠ < 130/80 mmHg ή <125/75 mmHg, ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε.

Για την αξιολόγηση των διαφορετικών τύπων ελέγχου της ΑΥ ορίστηκαν κατηγορικές μεταβλητές ως εξής: (1) επαρκής έλεγχος: ΑΠ ιατρείου <140/90 mmHg (ή <130/80 mmHg σύμφωνα με τον ορισμό των AHA/ACC) και περιπατητική ΑΠ <130/80mmHg (ή <125/75 mmHg αντίστοιχα), (2) ανεπαρκής έλεγχος: ΑΠ ιατρείου \geq 140/90 (ή \geq 130/80 mmHg σύμφωνα με τον ορισμό της AHA/ACC) και περιπατητική ΑΠ \geq 130/80mmHg (ή \geq 125/75 mmHg αντίστοιχα), (3) υπέρταση «λευκής μπλούζας»: ΑΠ ιατρείου \geq 140/90 (ή \geq 130/80 mmHg) και περιπατητική ΑΠ <130/80mmHg (ή <125/75 mmHg), (4) συγκεκρικαλυμμένη ΑΥ: ΑΠ ιατρείου <140/90 (ή <130/80 mmHg) και περιπατητική ΑΠ \geq 130/80mmHg (ή \geq 125/75 mmHg).

Τέλος, ιδιαίτερα για τη συγκριτική αξιολόγηση ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό, έλεγχο και φαινότυπους της υπέρτασης, ως υπέρταση ορίστηκε (1) ΑΠ ιατρείου \geq 130/80 mmHg ή λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής, (2) περιπατητική ΑΠ \geq 125/75 mm Hg ή λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής, σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA (84) και KDIGO (86). Τα αντίστοιχα όρια για την ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά τη διάρκεια της νύχτας ήταν 130/80 και 110/65 mmHg αντίστοιχα.

6.2 Φαινότυποι της 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης με βάση τη βραχιόνια και αορτική πίεση όπως αυτές καταγράφονται με τη συσκευή Mobil-O-Graph

Προκειμένου να αξιολογηθούν οι διαφορετικοί φαινότυποι της 24ωρης ΣΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σύμφωνα με τις τιμές της 24ωρης βραχιόνιας και αορτικής ΣΑΠ, καθώς και η συσχέτιση των διαφορετικών φαινοτύπων με τις βλάβες σε όργανα-στόχους, οι ασθενείς διακρίθηκαν στους εξής φαινοτύπους: (I) φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιας και αορτική ΣΑΠ (με ή χωρίς λήψη αντιυπερτασικής αγωγής): 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ <130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ $\frac{\text{ΣΑΠ}}{\text{ΔΑΠ(C1)}} < 120$ mmHg ή αορτική ΣΑΠ $\frac{\text{ΜΑΠ}}{\text{ΔΑΠ (C2)}} < 135$ mmHg, (II) φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιας (με ή χωρίς λήψη αντιυπερτασικής αγωγής) και παθολογική περιπατητική αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ <130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ $\frac{\text{ΣΑΠ}}{\text{ΔΑΠ(C1)}} \geq 120$ mmHg ή αορτική ΣΑΠ $\frac{\text{ΜΑΠ}}{\text{ΔΑΠ (C2)}} \geq 135$ mmHg, (III) παθολογική περιπατητική βραχιόνιας και φυσιολογική (με ή χωρίς λήψη αντιυπερτασικής αγωγής) περιπατητική αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ ≥ 130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ $\frac{\text{ΣΑΠ}}{\text{ΔΑΠ(C1)}} < 120$ mmHg ή αορτική ΣΑΠ $\frac{\text{ΜΑΠ}}{\text{ΔΑΠ (C2)}} < 135$ mmHg, (IV) παθολογική περιπατητική βραχιόνιας και αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ ≥ 130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ $\frac{\text{ΣΑΠ}}{\text{ΔΑΠ(C1)}} \geq 120$ mmHg ή αορτική ΣΑΠ $\frac{\text{ΜΑΠ}}{\text{ΔΑΠ (C2)}} \geq 135$ mmHg.

6.3 Παράμετροι μεταβλητότητας της ΑΠ

Οι ακόλουθες παράμετροι μεταβλητότητας της ΑΠ της βραχιόνιας και αορτικής ΣΑΠ και ΔΑΠ, υπολογίστηκαν με βάση τις καταγραφές από τα περιπατητικό προφίλ της ΑΠ που εξήχθησαν από τη συσκευή Mobil-O-Graph:

Η τυπική απόκλιση (SD) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο $SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N (BP_{k+1} - \overline{BP})^2}$, όπου N είναι ο αριθμός των έγκυρων μετρήσεων ΑΠ και \overline{BP} είναι ο μέσος όρος των τιμών ΑΠ της περιπατητικής καταγραφής.

Ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV), ο οποίος ορίζεται ως η εκατοστιαία αναλογία της SD προς τη μέση τιμή ΑΠ, υπολογίστηκε σύμφωνα με τον ακόλουθο

$$\text{τύπο: } CV = \frac{SD}{\text{μέση τιμή ΑΠ}} \times 100.$$

Η σταθμισμένη τιμή SD (wSD), που ορίζεται ως ο μέσος όρος ημερήσιας και νυχτερινής τιμής SD της ΑΠ, καθεμιά σταθμισμένη για τη διάρκεια των ημερήσιων και νυχτερινών περιόδων αντίστοιχα, υπολογίστηκε σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$wSD = \frac{(\text{ημερήσια SD} \times \text{ημερήσιες ώρες}) + (\text{νυχτερινή SD} \times \text{νυχτερινές ώρες})}{\text{περίοδος 24 ωρών}} \quad (351).$$

Η μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV), που ορίζεται ως ο μέσος όρος των απόλυτων διαφορών μεταξύ των διαδοχικών μετρήσεων της ΑΠ, υπολογίστηκε σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο: $ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$, όπου N είναι ο αριθμός των μετρήσεων της ΑΠ που αντιστοιχούν σε ένα δεδομένο άτομο και BP_k είναι η ΑΠ στον αριθμό μέτρησης k (177).

Η νυχτερινή εμβύθιση της ΣΑΠ υπολογίστηκε με τον ακόλουθο τύπο: $(\Sigma \text{ΑΠ νύχτας} - \Sigma \text{ΑΠ ημέρας}) / \Sigma \text{ΑΠ ημέρας} \times 100\%$. Στη συνέχεια, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες: extreme dippers, με πτώση της νυχτερινής ΑΠ >20%, dippers, με πτώση >10% και ≤20%, non-dippers, με πτώση ≥0% και ≤10% και reverse dippers, με νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ (147).

6.4 Λοιποί ορισμοί

Ως καρδιαγγειακή νόσος ορίστηκε η παρουσία προηγούμενης διάγνωσης στεφανιαίας νόσου (ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ή χωρίς

ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, ασταθής στηθάγχη, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές ή αυξημένη τιμή τροπονίνης ή σταθερή στηθάγχη τεκμηριωμένη με στεφανιογραφία), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ιστορικό παροδικού, ισχαιμικού ή αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) και / ή της περιφερικής αγγειοπάθειας (ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας, ευρήματα περιφερικής αρτηριακής νόσου σε ακτινολογικό έλεγχο με triplex, αξονική ή μαγνητική τομογραφία ή κλασική αγγειογραφία, προηγηθείσα αγγειοπλαστική, τοποθέτηση αγγειακής ενδοπρόθεσης ή διενέργεια αγγειακής παράκαμψης με τη χρήση μοσχεύματος και / η προηγούμενος ακρωτηριασμός).

7. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences version 23.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) για Windows 10. Για όλες τις συγκρίσεις, τιμές $P < 0,05$ (two-tailed) θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής για κάθε υπό μελέτη παράμετρο πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Shapiro-Wilk για δείγματα με $n < 50$ ή τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov για δείγματα με $n \geq 50$. Οι συνεχείς μεταβλητές σύμφωνα με την κανονική κατανομή αναφέρονται ως μέσος όρος και τυπική απόκλιση ($\text{mean} \pm \text{SD}$) ενώ αυτές με τη μη κανονική κατανομή θα αναφέρονται ως διάμεση τιμή (median) και εύρος τιμών (range) ή διατεταρτημοριακό εύρος τιμών (interquartile range). Οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (εκατοστιαία ποσοστά).

Για τη σύγκριση των μετρήσεων μεταξύ της συσκευής Mobil-O-Graph και της συσκευής Sphygmocor εφαρμόστηκε η δοκιμασία t-test του Student για συζευγμένα δείγματα ή η δοκιμασία Wilcoxon Signed test, αναλόγως της κανονικότητας κατανομής της κάθε μεταβλητής. Η μελέτη της συσχέτισης μεταξύ των ποσοτικών

μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson-r correlation coefficient. Η συμφωνία μεταξύ των ζευγών μετρήσεων της ΑοΣΑΠ, της ΑΙx(75) και της PWV ελέγχθηκε με την μέθοδο Bland-Altman.

Η συμφωνία μεταξύ των διαφορετικών ορισμών της υπέρτασης αξιολογήθηκε με τη χρήση k-statistics (βαθμός συμφωνίας: πτωχή, 0 έως ≤ 0.20 ; , fair, 0.21 έως ≤ 0.40 ; μέτρια, 0.41 έως ≤ 0.60 ; καλή, 0.61 έως ≤ 0.80 ; πολύ καλή, 0.81 έως ≤ 1). Για την αξιολόγηση της ομοφωνίας μεταξύ διαφόρων παραμέτρων έγινε χρήση receptor-operator-curves (ROC). Επιπλέον, η ανεύρεση του ορίου της ΑΠ με τη βέλτιστη διακριτική ικανότητα εκτιμήθηκε με τον Youden Index, ο οποίος υπολογίστηκε ως εξής: ευαισθησία+ειδικότητα-1.

Οι συγκρίσεις για τα δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία, τις παραμέτρους που σχετίζονται με τη μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, την κεντρική και την περιφερική ΑΠ, τους δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ και τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας πραγματοποιήθηκαν με τις δοκιμασίες Student's t test για ανεξάρτητα δείγματα και paired t-test για συζευγμένα δείγματα παρατηρήσεων με κανονική κατανομή ή οι δοκιμασίες Mann Whitney U test και Wilcoxon Signed Ranks test αντίστοιχως για παραμέτρους με μη κανονική κατανομή. Οι αντίστοιχες συγκρίσεις για τις κατηγορικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκαν με τις δοκιμασίες χ^2 (Chi-square) και Fisher's exact test.

Λαμβάνοντας υπόψιν τις διαφορές στην ΑΠ μεταξύ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) και 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου ενός τυπικού 48ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (352,353), πραγματοποιήσαμε ξεχωριστά συγκρίσεις μεταξύ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής ΑΠ σε ασθενείς υπό ΑΚ.

Για την αξιολόγηση της επίδρασης της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) ή του status (μεταμόσχευση έναντι ΧΝΝ) και του χρόνου στο προφίλ των επιπέδων της περιπατητικής περιφερικής ΑΠ αλλά και για τη διερεύνηση της πιθανής ύπαρξης μεταξύ τους αλληλεπίδρασης, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements για τη σύγκριση των μέσων ωριαίων τιμών ΣΑΠ και ΔΑΠ: α) μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 1-4 για διάστημα 20 ωρών (12:00 μμ-08:00 πμ) και β) μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ για τα δύο 24ωρα και κατά τη διάρκεια των οποίων υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για όλους τους υπό μελέτη ασθενείς αντίστοιχα. Η διόρθωση κατά Greenhouse–Geiser εφαρμόστηκε σε περιπτώσεις παραβίασης της υπόθεσης σφαιρικότητας.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Επιπολασμός, θεραπεία, έλεγχος και φαινότυποι της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος .

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και η φαρμακευτική αγωγή των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που μελετήθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

Στις ακόλουθες αναλύσεις συμμετείχαν 205 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (136 άνδρες και 69 γυναίκες) με μέση ηλικία τα $51,7 \pm 12,9$ έτη, μέση τιμή e GFR με βάση την εξίσωση CKD-EPI $57,9 \pm 19,5$ ml/min/1,73m² και μέσο BMI $26,8 \pm 11,8$ kg/m². Ο διάμεσος χρόνος από τη μεταμόσχευση ήταν 75,7 [133,5] μήνες και ο διάμεσος χρόνος που οι ασθενείς υποβάλλονταν σε μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης προ της μεταμόσχευσης ήταν 32,0 [62,0] μήνες.

Η συχνότερη πρωτοπαθής αιτία της ΧΝΝΤΣ ήταν οι σπειραματονεφρίτιδες (36,6%). Στο 25,9% των ασθενών η πρωτοπαθής αιτία ήταν άγνωστη, ενώ στο 3,4% και στο 3,9% των περιπτώσεων το πρωτοπαθές αίτιο ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης και η ΑΥ αντίστοιχα.

Πίνακας 2: Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή του υπό μελέτη πληθυσμού.

Παράμετρος	
N	205
Ηλικία (έτη)	51,7 ±12,9
Άρρεν φύλο (n, %)	136 (66,3%)
Χρόνος από τη μεταμόσχευση (μήνες)	75,7 [133,5]
Διάρκεια υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας (μήνες)	32,0 [62,0]
BMI (kg/m ²)	26,8±11,8
Πρωτοπαθής αιτία ΧΝΝΤΣ	
Σακχαρώδης Διαβήτης (n, %)	7 (3,4%)
ΑΥ (n, %)	8 (3,9%)
Σπειραματονεφρίτιδα (n, %)	75 (36,6%)
Πολυκυστική νόσος(n, %)	29 (14,1%)
Αποφρακτικά αίτια (n, %)	21 (10,2%)
Άλλο (n, %)	12 (5,9%)
Άγνωστη (n, %)	53 (25,9%)
Σακχαρώδης Διαβήτης (n, %)	36 (17,6%)
Στεφανιαία νόσος (n, %)	20 (9,8%)
Περιφερική αρτηριακή νόσος (n, %)	6 (2,9%)
ΑΕΕ (n, %)	2(1,0%)
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	107 (52,2%)
Κάπνισμα (n, %)	19 (9,3%)
eGFR (ml/min/1,73m ²)	57,9±19,5
Ανοσοκατασταλτική αγωγή	
Κυκλοσπορίνη (n, %)	28 (13,7%)
Tacrolimus (n, %)	166 (81,0%)
mTOR αναστολείς (n, %)	19 (9,3%)
MMF/MPA (n, %)	189 (92,2%)
Αζαθειοπρίνη (n, %)	3 (1,5%)
Κορτικοστεροειδή (n, %)	167 (81,5%)
Άλλο (n, %)	1 (0,5%)
Αντιϋπερτασική αγωγή (n, %)	175 (85,4%)
ACEi/ARBs (n, %)	85 (41,5%)
Αναστολείς ασβεστίου(n, %)	84 (41,0%)
β-αποκλειστές (n, %)	137 (66,8%)
α-αποκλειστές (n, %)	2 (1,0%)
Κεντρικώς δρώντα (n, %)	16 (7,8%)
Διουρητικά (n, %)	22 (10,7%)
Αριθμός αντιϋπερτασικών φαρμάκων	
1 φάρμακο (n, %)	60 (29,3%)
2 φάρμακα (n, %)	72 (35,1%)
3 φάρμακα (n, %)	30 (14,6%)
≥4 φάρμακα (n, %)	13 (6,3%)

Σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό των συννοσηροτήτων, η πλειοψηφία των ασθενών είχε προηγούμενη διάγνωση ΑΥ. Επιπλέον, 17,6% των ασθενών έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη, 52,2% από δυσλιπιδαιμία, 9,8% των ασθενών είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, 2,9% είχαν ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου, 1% των ασθενών είχαν ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ 9,3% των συμμετεχόντων ήταν καπνιστές.

Το 85,4% του πληθυσμού υπό μελέτη ελάμβανε αντιϋπερτασική αγωγή, με το 29,3%, 35,1%, 14,6% και 6,3% των ασθενών να λαμβάνουν, 1, 2,3 και ≥ 4 αντιϋπερτασικά φάρμακα αντίστοιχα. Σε ό,τι αφορά την αντιϋπερτασική αγωγή, 41,5% των ασθενών ελάμβαναν αναστολέα του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης, 41,0% ελάμβαναν αναστολέα διαύλων ασβεστίου, 66,8% των ασθενών ελάμβαναν β-αποκλειστές, 1% των ασθενών ελάμβαναν α-αποκλειστές και 7,8% ελάμβαναν κρεντρικώς δρώντα, ενώ το 10,7% των ασθενών ελάμβαναν διουρητικό.

Σε ό,τι αφορά την ανοσοκατασταλτική αγωγή, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (94,7%) λάμβαναν στα πλαίσια της ανοσοκατασταλτικής τους θεραπείας έναν αναστολέα καλσινευρίνης (Tacrolimus ή κυκλοσπορίνη) σε συνδυασμό με μυκοφαινολικό οξύ (92,2%), ενώ σε 81,5% των ασθενών το ανοσοκατασταλτικό σχήμα περιελάμβανε κορτικοστεροειδή.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού. Η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν $13,0 \pm 1,6$ g/dl, η μέση τιμή κρεατινίνης ήταν $1,4 \pm 0,5$ mg/dl, η μέση τιμή των επιπέδων του νατρίου και του καλίου ήταν $140,4 \pm 2,8$ mmol/L και $4,5 \pm 0,5$ mmol/L αντίστοιχα και η μέση τιμή του ασβεστίου και του φωσφόρου ήταν $9,6 \pm 0,5$ mg/dl και $3,1 \pm 0,7$ mg/dl αντίστοιχα.

Στον πίνακα 4 παρατίθενται οι μέσες τιμές των επιπέδων ΑΠ σύμφωνα με τις μετρήσεις ιατρείου και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ με τη συσκευή Mobil-O-graph. Όπως φαίνεται, η μέση τιμή ΑΠ στο ιατρείο ήταν $129,1 \pm 16,9 / 76,5 \pm 10,2$ mmHg, η μέση τιμή της περιπατητικής ΑΠ ήταν $126,5 \pm 12,0 / 81,2 \pm 8,4$ mmHg, η μέση τιμή της περιπατητικής ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν $127,2 \pm 12,1 / 82,1 \pm 8,6$ mmHg και κατά τη διάρκεια της νύχτας ήταν $123,9 \pm 14,5 / 77,7 \pm 19,2$ mmHg.

Πίνακας 3. Εργαστηριακά ευρήματα του υπό μελέτη πληθυσμού.

Παράμετρος	
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	$13,0 \pm 1,6$
Ουρικό οξύ (mg/dl)	$6,7 \pm 1,4$
Ουρία (mg/dl)	$60,0 \pm 27,4$
Κρεατινίνη (mg/dl)	$1,4 \pm 0,5$
Νάτριο (mEq/L)	$140,4 \pm 2,8$
Κάλιο (mEq/L)	$4,5 \pm 0,5$
Ασβέστιο (mg/dl)	$9,6 \pm 0,5$
Φώσφορος (mg/dl)	$3,1 \pm 0,7$

Πίνακας 4. Τιμές της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου και κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας του υπό μελέτη πληθυσμού.

Παράμετρος	
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	$129,0 \pm 16,9$
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	$76,5 \pm 10,2$
24-ωρη ΣΑΠ (mmHg)	$126,5 \pm 12,0$
24-ωρη ΔΑΠ (mmHg)	$81,2 \pm 8,4$
Ημερήσια ΣΑΠ (mmHg)	$127,2 \pm 12,1$
Ημερήσια ΔΑΠ (mmHg)	$82,1 \pm 8,6$
Νυχτερινή ΣΑΠ (mmHg)	$123,9 \pm 14,5$
Νυχτερινή ΔΑΠ (mmHg)	$77,7 \pm 19,2$

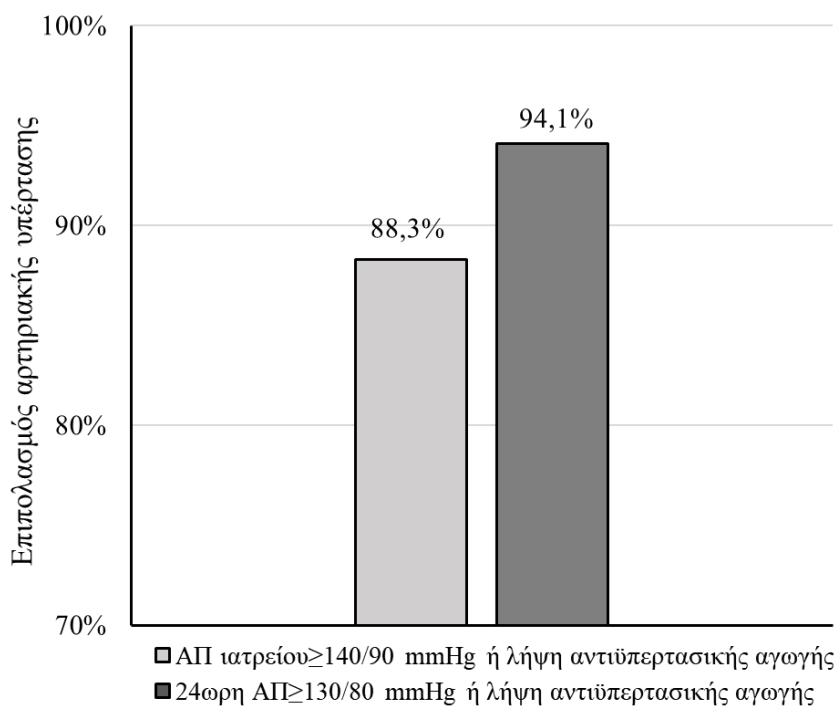
1.1. Επιπολασμός, θεραπεία και έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης με μετρήσεις ιατρείου και περιπατητική καταγραφή σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Ο Πίνακας 5 και τα Σχήματα 5 έως 8 παρουσιάζουν τα κύρια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της υπέρτασης στον πληθυσμό υπό μελέτη με βάση τους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν. Ο επιπολασμός της υπέρτασης σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH (ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg ή λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής) ήταν 88,3% (181/205 ασθενείς) ενώ βάσει των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών των ACC/AHA (ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mm Hg ή λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής) ήταν 92,7%. Ο επιπολασμός της υπέρτασης με βάση την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ ήταν ακόμη υψηλότερος, με ποσοστά 94,1% και 98,5% για όριο 24ωρης ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg και $\geq 125/75$ mmHg αντίστοιχα. Περαιτέρω ανάλυση με τη χρήση κ-statistics ανάδειξε μέτρια ή αποδεκτή συμφωνία των μεθόδων της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής ΑΠ με βάση τους διαφορετικούς ορισμούς (κ-statistics=0,52, $p < 0,001$ για τα όρια διάγνωσης της υπέρτασης με βάση της κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH και κ-statistics=0,32, $p < 0,001$ για τα όρια διάγνωσης της υπέρτασης βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών των ACC/AHA).

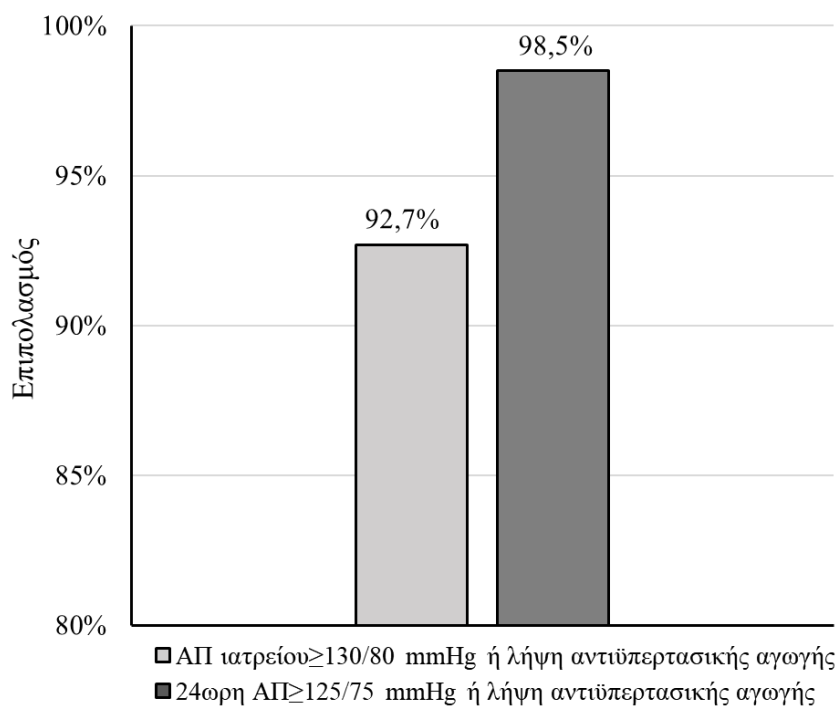
Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς που εμφάνιζαν επίπεδα ΑΠ υψηλότερα από τα όρια αυτής σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς, 30,4% και 56,3% των ασθενών εμφάνιζαν ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και $\geq 130/80$ mmHg αντίστοιχα και 61,7% και 78,7% εμφάνιζαν περιπατητική ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg και $\geq 125/75$ mmHg αντίστοιχα (Πίνακας 5, Σχήματα 7-8).

Πίνακας 5. Επιπολασμός, θεραπεία και έλεγχος της υπέρτασης σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς.

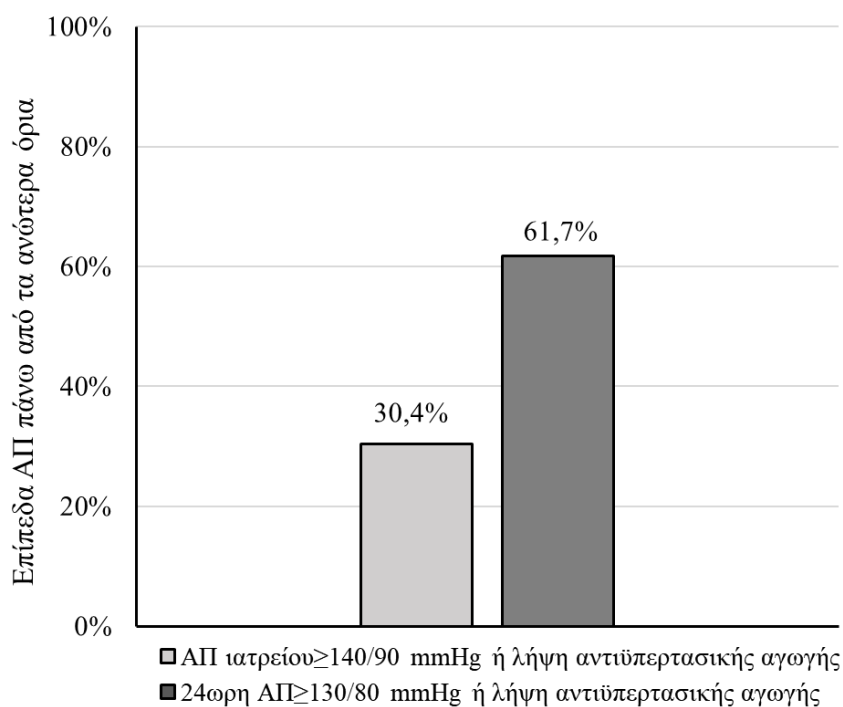
	ESC/ESH ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg ή λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής	24ωρη ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg ή λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής	ACC/AHA ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg ή λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής	24ωρη BP $\geq 125/75$ mmHg ή λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής
Επιπολασμός (n, %)	181 (88,3%)	193 (94,1%)	190 (92,7%)	202 (98,5%)
Επίπεδα ΑΠ πάνω από τα ανώτερα όρια (n, %)	55 (30,4%)	119 (61,7%)	107 (56,3%)	159 (78,7%)
Υπερτασικοί ασθενείς υπό αγωγή (n, %)	175 (96,7%)	175 (90,7%)	175 (92,1%)	175 (86,6%)
Υπερτασικοί ασθενείς με επαρκή έλεγχο ΑΠ (n, %)	126 (69,6%)	74 (38,3%)	83 (43,7%)	43 (21,3%)



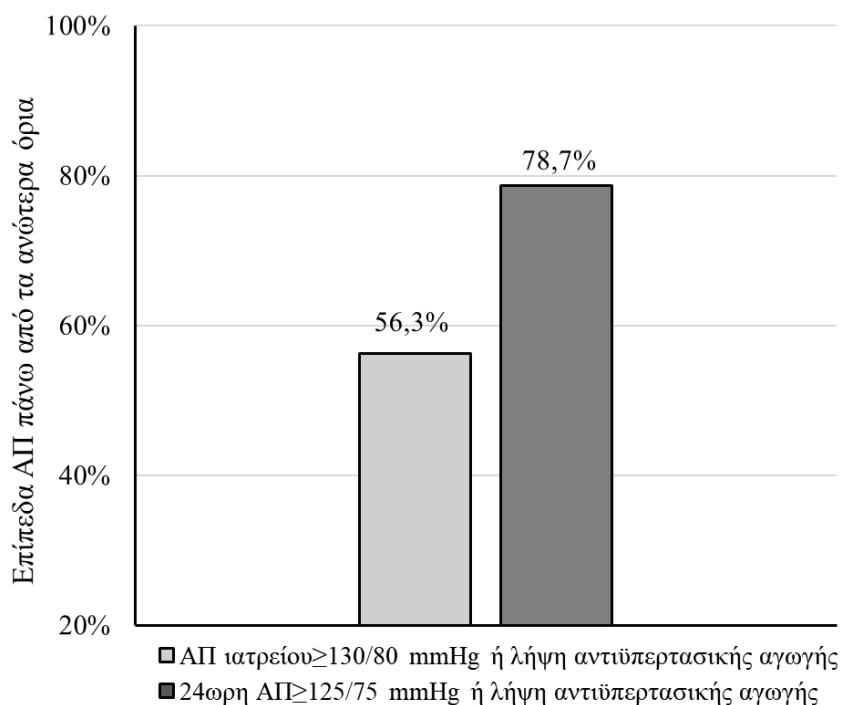
Σχήμα 5. Επιπολασμός αρτηριακής υπέρτασης στον υπό μελέτη πληθυσμό με βάση τους διαφορετικούς ορισμούς σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ESH/ESC.



Σχήμα 6. Επιπολασμός αρτηριακής υπέρτασης στον υπό μελέτη πληθυσμό με βάση τους διαφορετικούς ορισμούς σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ACC/AHA.

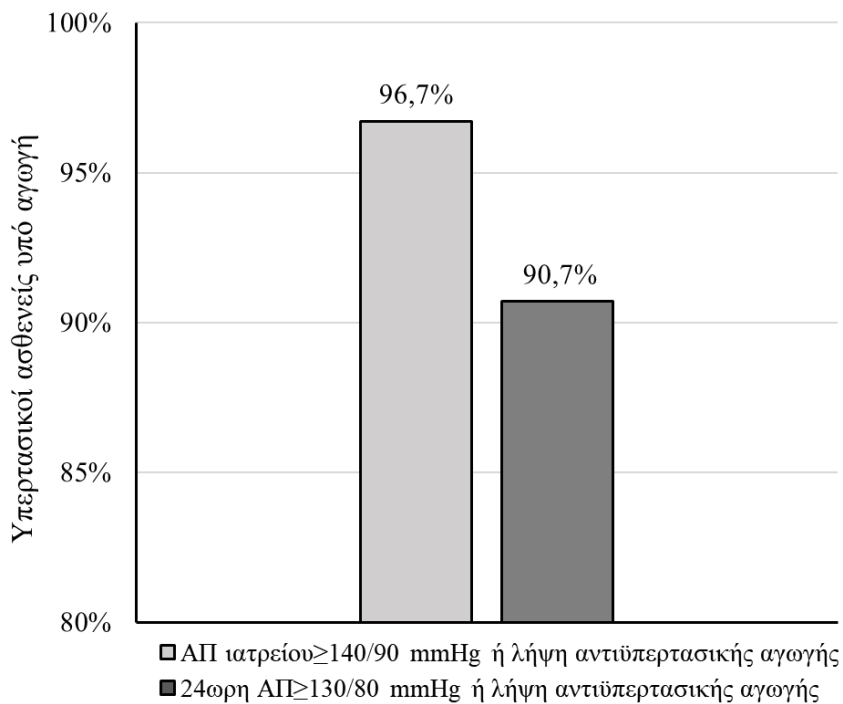


Σχήμα 7. Ποσοστό ασθενών με επίπεδα ΑΠ πάνω από τα ανώτερα όρια στον υπό μελέτη πληθυσμό βάσει των δύο διαφορετικών ορισμών (ESH/ESC).

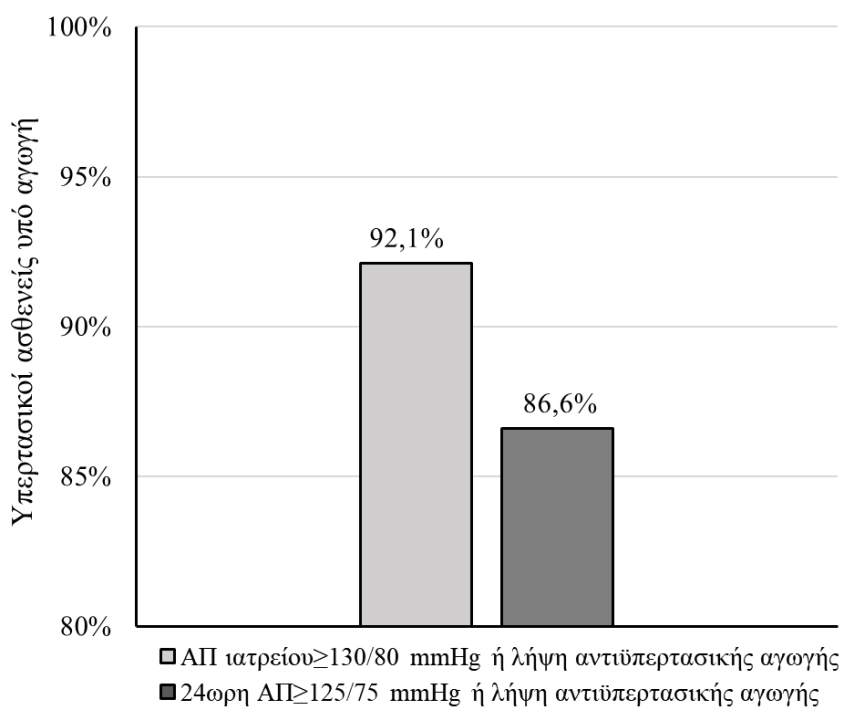


Σχήμα 8. Ποσοστό ασθενών με επίπεδα ΑΠ πάνω από τα ανώτερα όρια στον υπό μελέτη πληθυσμό βάσει των δύο διαφορετικών ορισμών (ACC/AHA).

Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή δεν διέφερε σημαντικά με βάση τους διαφορετικούς ορισμούς (96,7% και 92,1% για ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και $\geq 130/80$ mmHg αντίστοιχα και 90,7% και 86,6% για περιπατητική ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg και $\geq 125/75$ mmHg αντίστοιχα) (Πίνακας 5, Σχήματα 9-10). Από το σύνολο των ασθενών, 14,7% αυτών δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και 29,3, 35,1, 14,6 και 6,3% αυτών λάμβαναν 1, 2, 3 ή ≥ 4 αντιυπερτασικά φάρμακα αντίστοιχα.

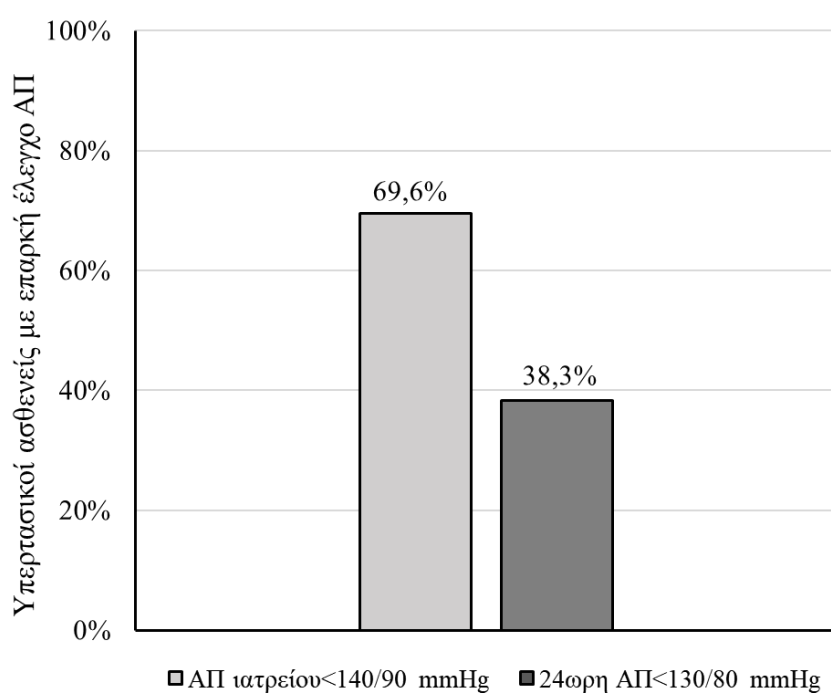


Σχήμα 9. Υπερτασικοί ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με βάση τους δύο ορισμούς (ESH/ESC).

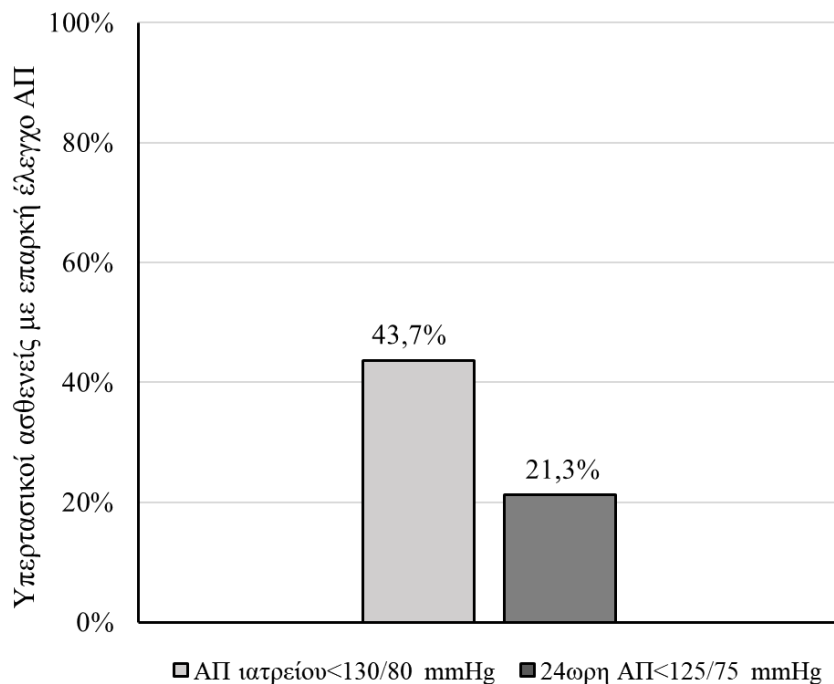


Σχήμα 10. Υπερτασικοί ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με βάση τους δύο ορισμούς (ACC/AHA).

Τέλος, έλεγχο της υπέρτασης εμφάνιζε το 69,6% των υπερτασικών ασθενών για όρια ΑΠ ιατρείου <140/90 mmHg και μόλις το 38,3% αυτών για όρια 24ωρης ΑΠ<130/80 mmHg (κ-statistics=0,21, p<0,001). Ομοίως, για όρια ΑΠ ιατρείου<130/80 mmHg το 43,7% των υπερτασικών ασθενών εμφάνιζε επαρκή έλεγχο ενώ μόλις το 21,3% είχαν επίπεδα 24ωρης ΑΠ<125/75 mmHg (κ-statistics=0,22, p<0,001) (Σχήματα 11-12).

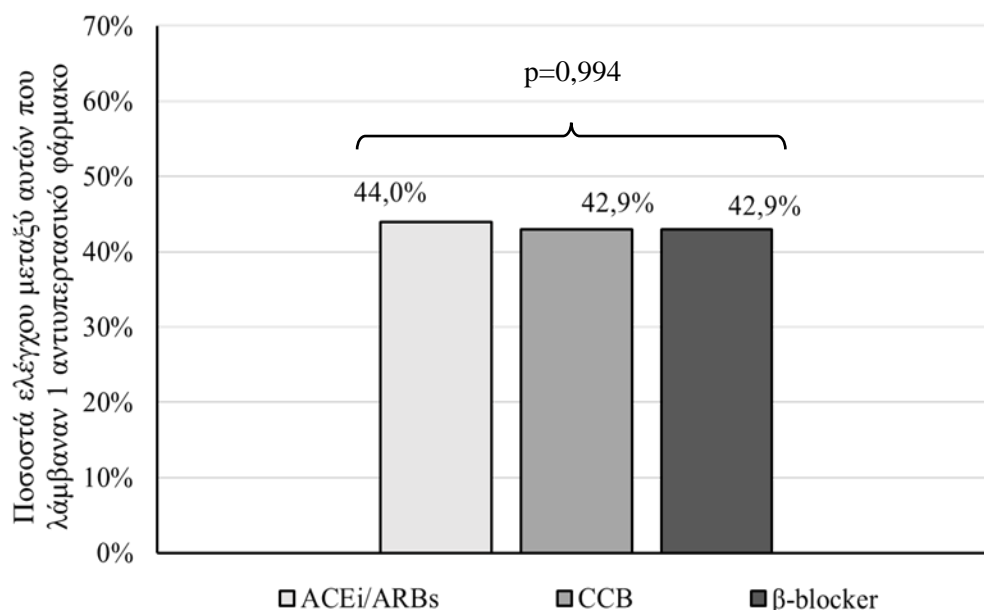


Σχήμα 11. Υπερτασικοί ασθενείς με επαρκή έλεγχο της ΑΠ με βάση τους δύο ορισμούς (ESH/ESC).



Σχήμα 12. Υπερτασικοί ασθενείς με επαρκή έλεγχο της ΑΠ με βάση τους δύο ορισμούς (ACC/AHA).

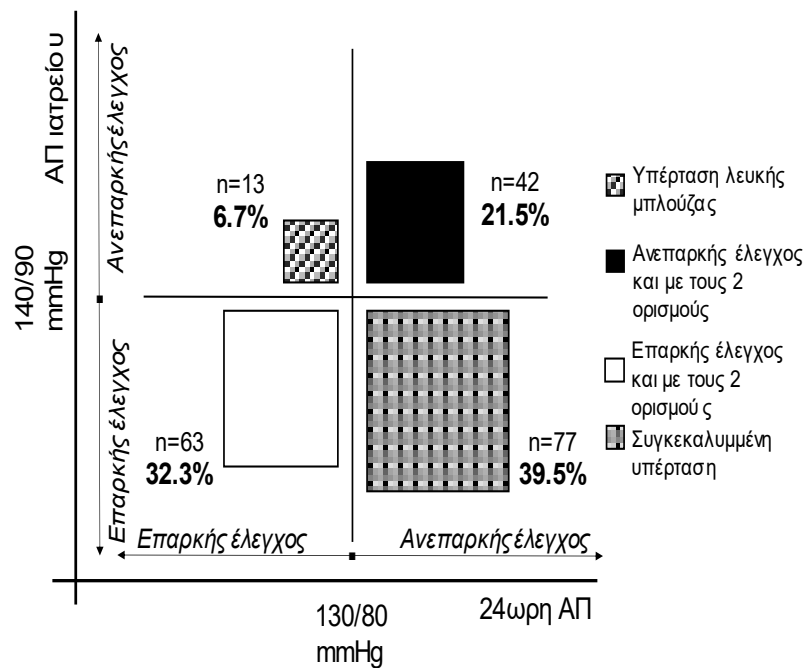
Από τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ένα αντιυπερτασικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά ελέγχου της υπέρτασης ανάμεσα σε αυτούς που λάμβαναν αναστολέα του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναστολέα διαύλων ασβεστίου και β-αναστολέα (π.χ. για όριο ΑΠ <130/80 mmHg, τα ποσοστά ελέγχου της ΑΠ ήταν 44,4%, 42,9% και 42,9% αντίστοιχα, $p=0,994$, σχήμα 13).



Σχήμα 13. Ποσοστά ελέγχου μεταξύ ασθενών που λάμβαναν 1 αντιυπερτασικό φάρμακο για όρια ΑΠ<130/80 mmHg.

1.2 Συμφωνία της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής ΑΠ σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της ΑΠ, υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκριμένη υπέρταση.

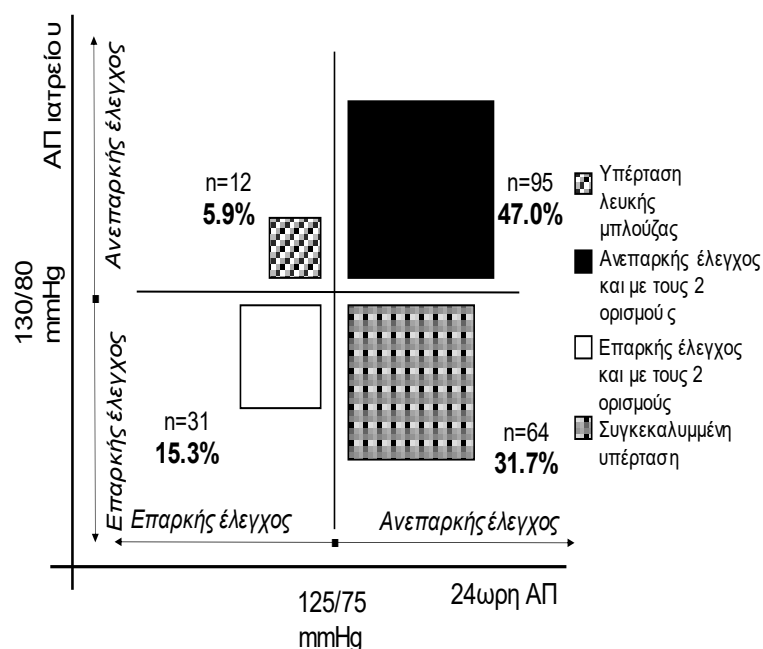
Σύμφωνα με τον ορισμό για την ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, μόλις 10 συμμετέχοντες (4,9%) παρουσίαζαν φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ ιατρείου και 24ωρης ΑΠ, ενώ οι υπόλοιποι 195 ασθενείς του υπό μελέτη πληθυσμού (95,1%) ταξινομούνταν ως υπερτασικοί σύμφωνα με τουλάχιστον μία από τις δύο μεθόδους. Όπως φαίνεται στο σχήμα 14, 32,3% των ασθενών εμφάνιζαν επαρκή έλεγχο τόσο με τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου όσο και με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή και 21,5% εμφάνιζαν ανεπαρκή έλεγχο με αμφότερες τις μεθόδους. Επιπλέον, 6,7% των υπερτασικών ασθενών εμφάνιζαν υπέρταση λευκής μπλούζας και 39,5% (77 από τους 195 υπερτασικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος) εμφάνιζαν συγκεκριμένη υπέρταση.



Σχήμα 14. Φαινότυποι ελέγχου της ΑΠ σύμφωνα με την ΑΠ ιατρείου όπως ορίζεται από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ESH/ESC (ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg) και την 24ωρη περιπατητική ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg.

Επιπλέον, με τη χρήση του ορισμού για την ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA και τα αντίστοιχα όρια περιπατητικής ΑΠ, μόλις 3 συμμετέχοντες (1,5%) ταξινομούνταν ως νορμοτασικοί τόσο με μετρήσεις ΑΠ ιατρείου όσο και με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ. Οι υπόλοιποι 202 (98,5%) λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ταξινομούνταν ως υπερτασικοί τουλάχιστον με μία από τις δύο μεθόδους. Όπως φαίνεται στο σχήμα 15, 15,3% των ασθενών εμφάνιζαν επαρκή έλεγχο τόσο με τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου όσο και με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή και 47% εμφάνιζαν ανεπαρκή έλεγχο με αμφότερες τις μεθόδους. Επιπλέον, 5,9% των υπερτασικών ασθενών εμφάνιζαν

υπέρταση λευκής μπλούζας και 31,7% (64 από τους 202 υπερτασικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος) εμφάνιζαν συγκεκαλυμμένη υπέρταση.



Σχήμα 15. Φαινότυποι ελέγχου της ΑΠ σύμφωνα με την ΑΠ ιατρείου όπως ορίζεται από τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA (ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg) και την 24ωρη περιπατητική ΑΠ $\geq 125/75$ mmHg.

1.3 Η προγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς.

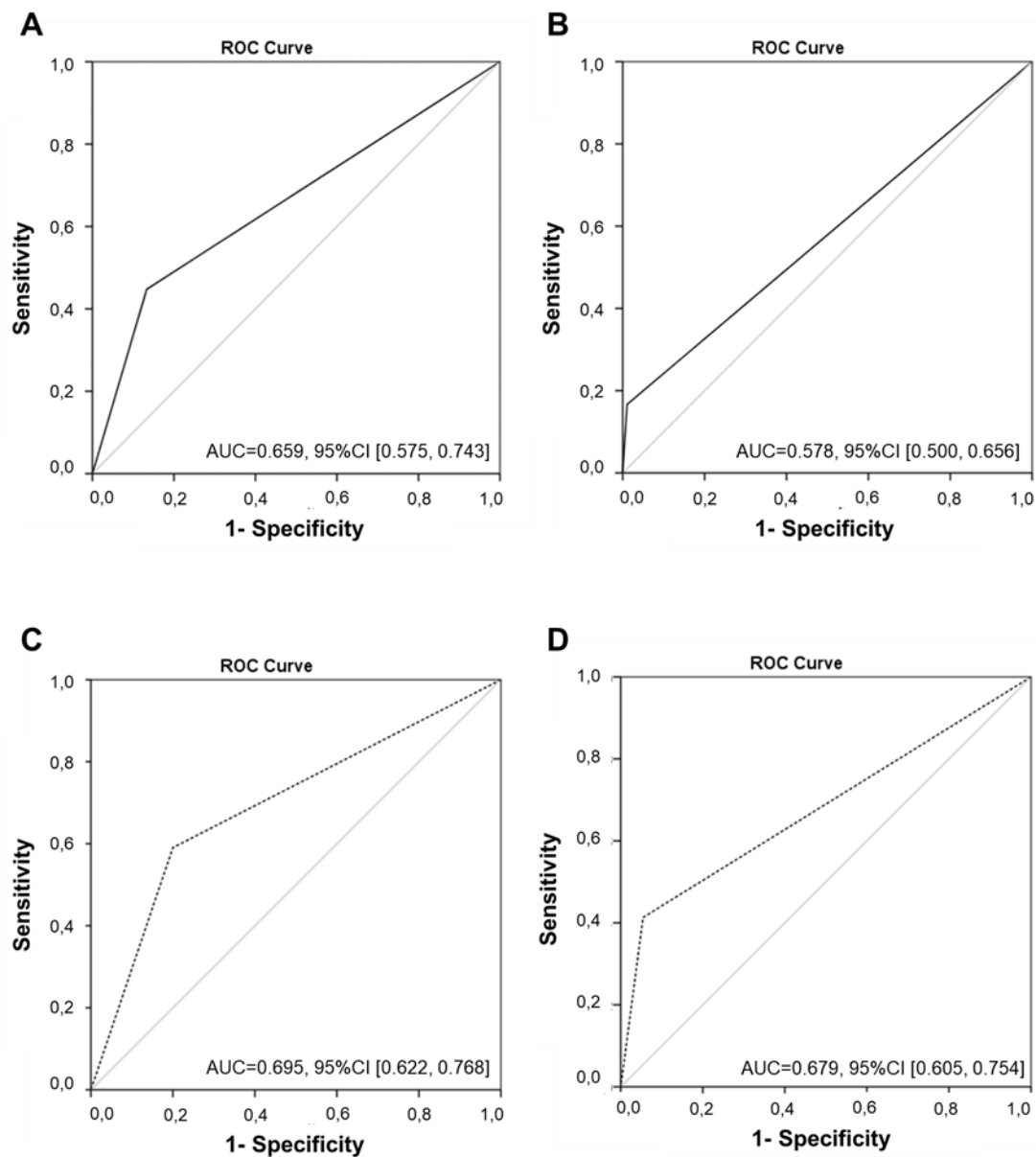
Ο πίνακας 6 παρουσιάζει την ευαισθησία, την ειδικότητα, τη θετική και την αρνητική προγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και της ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από επίπεδα 24ωρης ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg και $\geq 125/75$ mmHg αντίστοιχα. Η ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg εμφάνιζε ιδιαίτερα χαμηλή ευαισθησία (35,5%) και αποδεκτή

ειδικότητα (84,9%), που αντιστοιχούσαν σε αποδεκτή θετική προγνωστική αξία (76,4%) και πολύ χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία (48,7%) για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από επίπεδα 24ωρης ΑΠ \geq 130/80 mmHg. Επιπρόσθετα, η ΑΠ ιατρείου \geq 130/80 mmHg εμφάνιζε καλύτερη, ωστόσο όχι την βέλτιστη επίδοση, με μέτρια ευαισθησία (59,7%), ειδικότητα (73,9%), θετική προγνωστική αξία (88,8%) και αρνητική προγνωστική αξία (34,7%) για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από επίπεδα 24ωρης ΑΠ \geq 125/75 mmHg.

Πίνακας 6. Ευαισθησία, ειδικότητα, θετική προγνωστική αξία και αρνητική προγνωστική αξία των ορίων της ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως ορίζεται από 24ωρη ΑΠ \geq 130/80 mmHg και \geq 125/75 mmHg, αντίστοιχα.

	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Θετική προγνωστική αξία (%)	Αρνητική προγνωστική αξία (%)
ESC/ESH ΑΠ ιατρείου \geq 140/90 mmHg	35,3	84,9	76,4	48,7
ACC/AHA ΑΠ ιατρείου \geq 130/80 mmHg	59,7	73,9	88,8	34,7

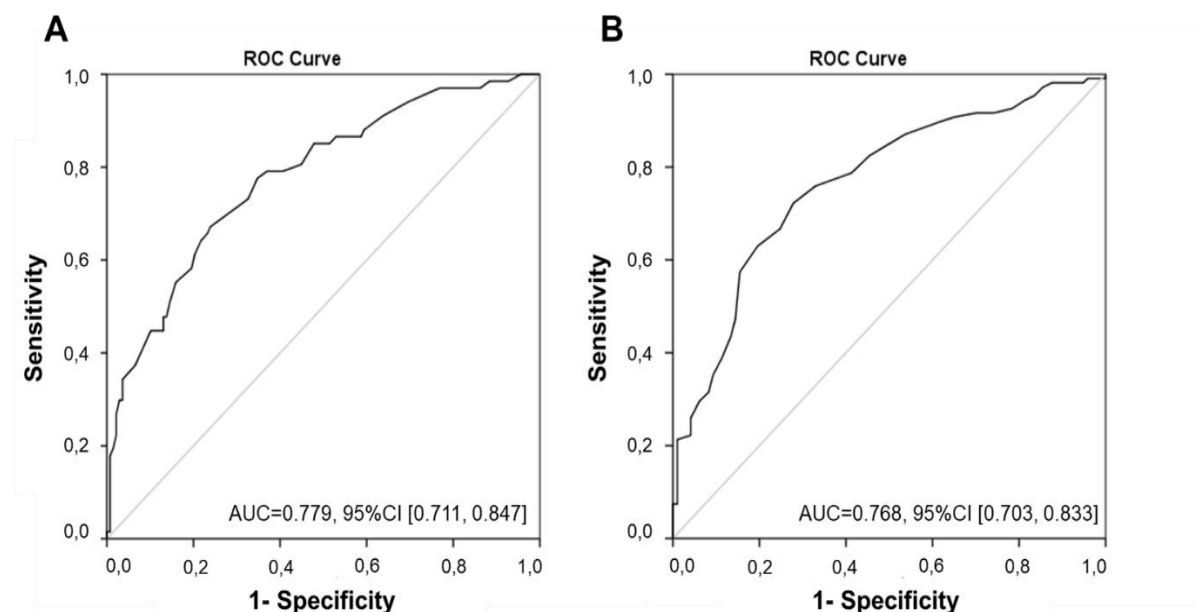
Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) της ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τον ορισμό των ESC/ESH για τη διάγνωση 24ωρης ΣΑΠ/ΔΑΠ \geq 130/80mmHg ήταν 0,659 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 0,575, 0,743) και 0,578 (95% CI 0,500, 0,656) αντίστοιχα, ταξινομώντας την διαγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου ως ιδιαίτερα πτωχή (σχήμα 16). Οι αντίστοιχες AUCs της ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τον ορισμό των ACC/AHA για τη διάγνωση 24ωρης ΣΑΠ/ΔΑΠ \geq 125/75mmHg ήταν λίγο υψηλότερες, 0,695(95% CI 0,622, 0,768) για την ΣΑΠ και 0,679 (95% CI 0,605, 0,754) για την ΔΑΠ (σχήμα 16).



Σχήμα 16. Καμπύλη ROC για την προγνωστική αξία της ΣΑΠ ιατρείου ≥ 140 ή ≥ 130 mm Hg σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH και ACC/AHA αντίστοιχα για τη διάγνωση 24ωρης ΣΑΠ ≥ 130 ή 125 mm Hg, αντίστοιχα (**a**, **c**); ΔΑΠ ιατρείου ≥ 90 ή ≥ 80 mm Hg σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH και ACC/AHA αντίστοιχα για τη διάγνωση 24ωρης ΔΑΠ ≥ 80 ή 75 mm Hg, αντίστοιχα (**b**, **d**).

Στο σχήμα 17, παρουσιάζεται η ανάλυση ROC για την ΑΠ ιατρείου, όπως αυτή εξετάστηκε ως συνεχής μεταβλητή για τη διάγνωση 24ωρης ΣΑΠ ≥ 130 mmHg και ΔΑΠ ≥ 80 mmHg. Η καμπύλη ROC για τη ΣΑΠ ιατρείου ανέδειξε AUC 0,779 (95% CI 0,711, 0,847), ευαισθησία 67,2% και ειδικότητα 76,1% (Youden index 0,433), με

επίπεδα ΣΑΠ 130,5 mmHg να εμφανίζουν καλύτερη διακριτική ικανότητα στη διάγνωση 24ωρης ΣΑΠ \geq 130 mmHg. Η AUC για τη ΔΑΠ ήταν 0,768 (95% CI 0,703, 0,833), με όριο τα 75,5 mmHg για βέλτιστο Youden index στα 0,444 (ευαισθησία=72,2% και ειδικότητα=72,2%) για τη διάγνωση 24ωρης ΔΑΠ \geq 80 mmHg.



Σχήμα 17. Καμπύλες ROC της ΣΑΠ ιατρείου για τη διάγνωση 24ωρης ΣΑΠ \geq 130 mm Hg (a) και της ΔΑΠ ιατρείου για τη διάγνωση 24ωρης ΔΑΠ \geq 80 mm Hg (b) στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού.

2. 24ωρη περιπατητική καταγραφή κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του υποπληθυσμού των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που μελετήθηκαν στην ανάλυση των μετρήσεων της κεντρικής αρτηριακής πίεσης και των παραμέτρων αρτηριακής σκληρίας, τόσο σε στατικές συνθήκες όσο και με περιπατητική καταγραφή.

Πίνακας 7: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.

Παράμετρος	
N	197
Ηλικία (έτη)	51,3 ±12,7
Άρρεν φύλο (n, %)	128 (65,0%)
Χρόνος από τη μεταμόσχευση (έτη)	6,04 (0,93-30,02)
Διάρκεια υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας (μήνες)	34,5 (0-200)
Ζων δότης (n, %)	107 (54,3%)
Άρρεν δότης (n, %)	82 (42,7%)
Ηλικία δότη (έτη)	52,1±14,5
BMI (kg/m ²)	26,9±12,1
Πρωτοπαθής αιτία ΧΝΝΤΣ	
Σακχαρώδης Διαβήτης (n, %)	5 (2,5%)
ΑΥ (n, %)	8 (4,1%)
Σπειραματονεφρίτιδα (n, %)	74 (37,5%)
Πολυκυστική νόσος(n, %)	26 (13,2%)
Αποφρακτικά αίτια (n, %)	21 (10,7%)
Άλλο (n, %)	10 (5,1%)
Άγνωστη (n, %)	53 (26,9%)
Σακχαρώδης Διαβήτης (n, %)	34 (17,3%)
Στεφανιαία νόσος (n, %)	17 (8,6%)
Περιφερική αρτηριακή νόσος (n, %)	5 (2,5%)
ΑΕΕ (n, %)	2 (1,0%)
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	102 (51,8%)
Κάπνισμα (n, %)	19 (9,6%)
eGFR (ml/min/1,73m ²)	59,3±20,0

Στις ακόλουθες αναλύσεις συμμετείχαν 197 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, εκ των οποίων οι 128 ήταν άνδρες και οι 69 γυναίκες με μέση ηλικία τα 51,3± 12,7 έτη, μέση τιμή e GFR με βάση την εξίσωση CKD-EPI 59,3±20,0 ml/min/1,73m² και μέσο BMI 26,9±12,1 kg/m². Ο διάμεσος χρόνος από τη μεταμόσχευση ήταν 6,04 [0,93-30,02] έτη και ο διάμεσος χρόνος που οι ασθενείς υποβάλλονταν σε μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης προ της μεταμόσχευσης ήταν 34,5 [0-200] μήνες.

Η συχνότερη πρωτοπαθής αιτία της ΧΝΝΤΣ ήταν οι σπειραματονεφρίτιδες (37,5%). Στο 26,9% των ασθενών η πρωτοπαθής αιτία ήταν άγνωστη, ενώ στο 2,5%

και στο 4,1% των περιπτώσεων το πρωτοπαθές αίτιο ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης και η ΑΥ αντίστοιχα.

Σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό των συννοσηροτήτων, η πλειοψηφία των ασθενών είχε προηγούμενη διάγνωση ΑΥ (87,8%). Επιπλέον, το 17,3% των ασθενών έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη, 51,8% από δυσλιπιδαιμία, 8,6% των ασθενών είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, 2,5% είχαν ιστορικό περιφερικής αρτηριακής νόσου, 1% των ασθενών είχαν ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ 9,6% των συμμετεχόντων ήταν καπνιστές.

Ο πίνακας 8 παρουσιάζει τη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή του υπό μελέτη πληθυσμού. Το 84,3% του πληθυσμού υπό μελέτη ελάμβανε αντιϋπερτασική αγωγή, με το 30,5%, 32,5%, 15,2% και 6,1% των ασθενών να λαμβάνουν, 1, 2, 3 και ≥ 4 αντιϋπερτασικά φάρμακα αντίστοιχα. Σε ό,τι αφορά την αντιϋπερτασική αγωγή, 42,6 % των ασθενών ελάμβαναν αναστολέα του άξονα ρενίνης- αγγειοτενσίνης, 39,1% ελάμβαναν αναστολέα διαύλων ασβεστίου, 65,5% των ασθενών ελάμβαναν β -αποκλειστές και 8,1% ελάμβαναν κεντρικώς δρώντα, ενώ το 9,6% των ασθενών ελάμβαναν διουρητικό.

Πίνακας 8: Φαρμακευτική αγωγή του υπό μελέτη πληθυσμού.

Παράμετρος	
N	197
Αντιϋπερτασική αγωγή (n, %)	166 (84,3%)
ACEi/ARBs (n, %)	84 (42,6%)
Αναστολείς ασβεστίου(n, %)	77 (39,1%)
β-αποκλειστές (n, %)	129 (65,5%)
Κεντρικώς δρώντα (n, %)	16 (8,1%)
Διουρητικά (n, %)	19 (9,6%)
Αριθμός αντιϋπερτασικών φαρμάκων	
1 φάρμακο (n, %)	60 (30,5%)
2 φάρμακα (n, %)	64 (32,5%)
3 φάρμακα (n, %)	30 (15,2%)
≥4 φάρμακα (n, %)	12 (6,1%)
Ανοσοκατασταλτική αγωγή	
Κυκλοσπορίνη (n, %)	27 (13,7%)
Tacrolimus (n, %)	160 (81,2%)
mTOR αναστολείς (n, %)	19 (9,6%)
MMF/MPA (n, %)	182 (92,4%)
Αζαθειοπρίνη (n, %)	2 (1,0%)
Κορτικοστεροειδή (n, %)	157 (79,7%)
Άλλο (n, %)	1 (0,5%)

Σε ό,τι αφορά την ανοσοκατασταλτική αγωγή, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (94,9%) λάμβαναν στα πλαίσια της ανοσοκατασταλτικής τους θεραπείας έναν αναστολέα καλσινευρίνης (Tacrolimus ή κυκλοσπορίνη) σε συνδυασμό με μυκοφαινολικό οξύ (MMF/MPA) (92,4%), ενώ σε 79,7% των ασθενών το ανοσοκατασταλτικό σχήμα περιελάμβανε κορτικοστεροειδή.

Στον πίνακα 9 παρουσιάζονται τα κύρια εργαστηριακά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού.

Πίνακας 9. Εργαστηριακά ευρήματα του υπό μελέτη πληθυσμού.

Παράμετρος	
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13,1±1,7
Ουρικό οξύ (mg/dl)	6,7±1,4
Ουρία (mg/dl)	58,4±26,1
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,4±0,4
Νάτριο (mEq/L)	140,4±2,8
Κάλιο (mEq/L)	4,5±0,5
Ασβέστιο (mg/dl)	9,6±0,5
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	193,1±33,6
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	145,3±63,4
HDL (mg/dl)	56,7±15,7
LDL (mg/dl)	107,4±31,2
CRP (mg/L)	5,06±7,4

Η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν 13,1±1,7 g/dl, η μέση τιμή κρεατινίνης ήταν 1,4±0,4 mg/dl και η μέση τιμή των επιπέδων του νατρίου και του καλίου ήταν 140,4±2,8 mmol/L και 4,5±0,5 mmol/L αντίστοιχα. Σε ό,τι αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ήταν 193,1±33,6 mg/dl και η μέση τιμή τριγλυκεριδίων και LDL ήταν 145,3±63,4 και 107,4±31,2 mg/dl αντίστοιχα.

Στον πίνακα 10 παρατίθενται οι μέσες τιμές των επιπέδων της βραχιόνιας και κεντρικής αορτικής πίεσης σύμφωνα με τις μετρήσεις ιατρού και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή με τη συσκευή Mobil-O-Graph.

Πίνακας 10. Τιμές της περιφερικής και κεντρικής ΑΠ ιατρού και της περιπατητικής βραχιονίου και αορτικής ΑΠ στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Παράμετρος	
ΣΑΠ ιατρού (mmHg)	128,3±16,5
ΔΑΠ ιατρού (mmHg)	76,1±9,7
24-ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ (mmHg)	126,0±11,9
24-ωρη βραχιόνιος ΔΑΠ (mmHg)	81,0±8,4
Κεντρική ΣΑΠ (mmHg)	118,1±14,0
24-ωρη αορτική ΣΑΠ _{ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1)} (mmHg)	115,8±10,6
24-ωρη αορτική ΣΑΠ _{ΜΑΠ/ΔΑΠ (C2)} (mmHg)	131,4±13,6

Όπως φαίνεται, η μέση τιμή της βραχιόνιας ΑΠ στο ιατρείο ήταν $128,3 \pm 16,5 / 76,1 \pm 9,7$ mmHg, ενώ η μέση τιμή της περιπατητικής ΑΠ ήταν $126,0 \pm 11,9 / 81,0 \pm 8,4$ mmHg. Τα επίπεδα της κεντρικής ΣΑΠ όπως αυτή υπολογίστηκε με τη συσκευή Sphygmocor στο ιατρείο ήταν $118,1 \pm 14,0$ mmHg, ενώ η μέση τιμή της περιπατητικής αορτικής ΣΑΠ_{ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1)} και ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ(C2)} ήταν $115,8 \pm 10,6$ mmHg και $131,4 \pm 13,6$ mmHg αντίστοιχα.

2.1 Φαινότυποι συστολικής αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις τιμές της 24ωρης περιπατητικής βραχιόνιας και αορτικής πίεσης.

2.1.1 Συχνότητα εμφάνισης φαινοτύπων και χαρακτηριστικά ανά φαινότυπο του υπό μελέτη πληθυσμού

Στους πίνακες 11 έως 16 παρουσιάζονται συγκριτικά τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, τα εργαστηριακά ευρήματα καθώς και η φαρμακευτική αγωγή των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ.

Στις αναλύσεις που ακολουθούν, ο υπό μελέτη πληθυσμός χωρίστηκε στις εξής τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με το φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ: (1) φαινότυπος I: φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ < 130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ _{ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1)} < 120 mmHg ή αορτική ΣΑΠ _{ΜΑΠ/ΔΑΠ(C2)} < 135 mmHg, (2) φαινότυπος II: φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και παθολογική περιπατητική αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ < 130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ _{ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1)} ≥ 120 mmHg ή αορτική ΣΑΠ _{ΜΑΠ/ΔΑΠ(C2)} ≥ 135 mmHg, (3) φαινότυπος III: παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και φυσιολογική περιπατητική αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ ≥ 130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ _{ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1)} < 120 mmHg ή αορτική ΣΑΠ _{ΜΑΠ/ΔΑΠ(C2)} < 135 mmHg, (4) φαινότυπος IV: παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ

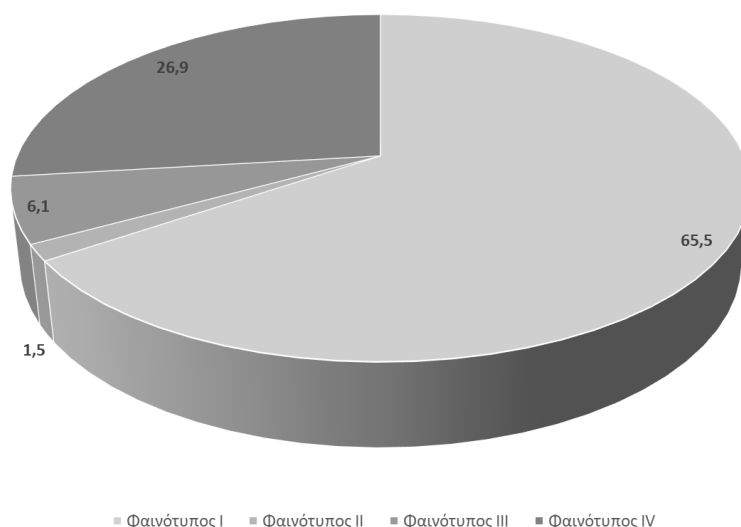
≥ 130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ(C1)} \geq 120$ mmHg ή αορτική ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ(C2)} \geq 135$ mmHg.

Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει τα κύρια χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού ανά φαινότυπο περιπατητικής ΣΑΠ βάσει περιπατητικής βραχιονίου ΣΑΠ και περιπατητικής αορτικής ΣΑΠ με χρήση της βαθμονόμησης ΣΑΠ/ΔΑΠ (C1).

Πίνακας 11: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των τεσσάρων ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού με βάση το φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

Παράμετρος	Φυσιολογική βΣΑΠ		Παθολογική βΣΑΠ		p-value
	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος I)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος II)	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος III)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος IV)	
Όρια ΣΑΠ (mmHg)					
Βραχιόνιος ΣΑΠ	<130	<130	≥ 130	≥ 130	
Αορτική ΣΑΠ	<120	≥ 120	<120	≥ 120	
N (n,%)	129 (65,5%)	3(1,5%)	12(6,1%)	53(26,9%)	
Άρρεν φύλο (n, %)	80 (62,0%)	2 (66,7%)	11(91,7%)	35(66,0%)	0,232
Ηλικία (έτη)	51,7 \pm 12,5	48,5 \pm 9,7	51,7 \pm 14,9	50,4 \pm 13,2	0,915
Χρόνος από την έναρξη υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας[μήνες]	32,33 [10,60-71,25]	69,0 [17,25-117,0]	78,5 [41,5-125,5]	31,0 [8,63-63,63]	0,065
Χρόνος από τη μεταμόσχευση νεφρού [έτη]	6,57 [1,85-13,28]	2,03 [1,33-4,53]	3,99 [2,59-10,88]	6,37 [2,59-11,78]	0,509
Ζών δότης (n,%)	74 (57,4%)	1 (33,3%)	3 (25,0%)	29 (54,7%)	0,159
Άρρεν δότης (n, %)	60 (47,6%)	1 (33,3%)	4 (33,3%)	17 (33,3%)	0,306
Ηλικία δότη (έτη)	50,7 \pm 14,4	45,7 \pm 20,1	52,4 \pm 14,9	56,0 \pm 14,3	0,155
BMI (kg/m ²)	25,9 \pm 4,3	22,7 \pm 3,3	40,2 \pm 45,5	26,8 \pm 4,7	0,001
eGFR(ml/min/1,73m ²)	60,9 \pm 20,4	67,6 \pm 15,7	54,8 \pm 17,0	55,8 \pm 19,8	0,306
Αρτηριακή υπέρταση (n, %)	114 (88,4%)	3(100%)	10(83,3%)	46(86,8%)	0,866
Σακχαρώδης Διαβήτης (n, %)	19 (14,7%)	1 (33,3%)	3 (25,0%)	11 (20,8%)	0,537
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	65 (50,4%)	2 (66,7%)	6 (50,0%)	29 (54,7%)	0,904
Καρδιαγγειακή νόσος(n, %)	14 (10,9%)	1 (33,3%)	1 (8,3%)	6 (11,3%)	0,660
Στεφανιαία νόσος (n, %)	12 (9,3%)	1 (33,3%)	1(8,3%)	3 (5,7%)	0,393
ΑΕΕ (n, %)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,786
Περιφερική αρτηριακή νόσος (n, %)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3(5,7%)	0,393
Κάπνισμα (n, %)	11(8,5%)	0 (23,7%)	0 (54,8%)	8 (15,1%)	0,581

Φαινότυποι περιπατητικής ΣΑΠ (C1)



Σχήμα 18: Κατάταξη του υπό μελέτη πληθυσμού ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

Όπως φαίνεται στον πίνακα 11 και στο σχήμα 18, 129 (65,5%) λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρουσίαζαν το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ), 3 (1,5%) ασθενείς παρουσίαζαν το φαινότυπο II (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και παθολογική αορτική ΣΑΠ), 12 (6,1%) ασθενείς παρουσίαζαν το φαινότυπο III (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και φυσιολογική αορτική ΣΑΠ) και 53 (26,9%) λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρουσίαζαν το φαινότυπο IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ). Οι 4 ομάδες δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά την ηλικία (φαινότυπος I: $51,7 \pm 12,5$ έτη, φαινότυπος II: $48,5 \pm 9,7$ έτη, φαινότυπος III: $51,7 \pm 14,9$ έτη, φαινότυπος IV: $50,4 \pm 13,2$ έτη, p-ANOVA: 0,915) και το φύλο (φαινότυπος I: άρρεν φύλο 62,0%, φαινότυπος II: άρρεν φύλο 66,7%, φαινότυπος III: άρρεν φύλο 91,7%, φαινότυπος IV: άρρεν φύλο 66,0%, p-ANOVA: 0,232). Οι τιμές του BMI διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων με υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στην ομάδα των ασθενών με τον

φαινότυπο III (φαινότυπος I: $25,9 \pm 4,3$ kg/m², φαινότυπος II: $22,7 \pm 3,3$ kg/m², φαινότυπος III: $40,2 \pm 45,5$ kg/m², φαινότυπος IV: $26,8 \pm 4,7$ kg/m², p-ANOVA: 0,001). Οι 4 φαινότυποι δεν διέφεραν σημαντικά σε ό,τι αφορά το διάμεσο χρόνο από την έναρξη υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας και το διάμεσο χρόνο από τη μεταμόσχευση, ενώ σημαντικές διαφορές δεν διαπιστώθηκαν και σε στοιχεία της μεταμόσχευσης όπως μεταμόσχευση από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη (p=0,159), ηλικία δότη (p=0,155) και φύλο του δότη (p=0,306). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς το e GFR (φαινότυπος I: $60,9 \pm 20,4$ ml/min/1,73m², φαινότυπος II: $67,6 \pm 15,7$ ml/min/1,73m², φαινότυπος III: $54,8 \pm 17,0$ ml/min/1,73m², φαινότυπος IV: $55,8 \pm 19,8$ ml/min/1,73m², p-ANOVA: 0,306).

Ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ΑΥ, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία, και το κάπνισμα, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων. Αντίστοιχα, ο επιπολασμός των συννοσηροτήτων, όπως η στεφανιαία νόσος, η περιφερική και η εγκεφαλική αγγειακή νόσος δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ (στεφανιαία νόσος: p= 0,393, περιφερική αρτηριακή νόσος: p= 0,393, ΑΕΕ: p= 0,786).

Ο πίνακας 12 παρουσιάζει τη φαρμακευτική αγωγή του υπό μελέτη πληθυσμού ανά φαινότυπο.

Πίνακας 12: Φαρμακευτική αγωγή των τεσσάρων ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού με βάση το φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C1).

Παράμετρος	Φυσιολογική βΣΑΠ		Παθολογική βΣΑΠ		p-value
	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος I)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος II)	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος III)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος IV)	
N (n,%)	129 (65,5%)	3(1,5%)	12(6,1%)	53(26,9%)	
Αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων					
0 φάρμακα (n, %)	23 (17,8%)	0 (0,0%)	1(8,3%)	7 (13,2%)	0,257
1 φάρμακο (n, %)	46 (35,7%)	1 (33,3%)	4 (33,3%)	9 (17,0%)	
2 φάρμακα (n, %)	35 (27,1%)	2 (66,7%)	4 (33,3%)	23 (43,4%)	
3 φάρμακα (n, %)	17 (13,2%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	12 (22,6%)	
≥4 φάρμακα (n, %)	8 (6,2%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	2 (3,8%)	
ACEi/ARBs (n, %)	52 (40,3%)	1(33,3%)	7(58,3%)	24(45,3%)	0,686
Αναστολείς ασβεστίου (n, %)	43 (33,3%)	2 (66,7%)	4 (33,3%)	28 (52,8%)	0,068
β-αποκλειστές (n, %)	81 (62,8%)	2 (66,7%)	8 (66,7%)	38 (71,7%)	0,722
Κεντρικός δρόντα (n, %)	8 (6,2%)	0(0,0%)	3 (25,0%)	5 (9,4%)	0,132
Διουρητικά (n, %)	13 (10,1%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	4 (7,5%)	0,730
Στατίνες (n, %)	47 (36,4%)	0 (0,0%)	3 (25,0%)	19 (35,8%)	0,517
Ανοσοκατασταλτική αγωγή					
Κυκλοσπορίνη (n, %)	18 (14,0%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	7 (13,2%)	0,900
Tacrolimus (n, %)	103 (79,8%)	3 (100,0%)	10 (83,3%)	44 (83,0%)	0,801
mTOR αναστολείς (n, %)	14 (10,9%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	3 (5,7%)	0,536
MMF/MPA (n, %)	120 (93,0%)	3 (100,0%)	10 (83,3%)	49 (92,5%)	0,632
Αζαθειοπρίνη (n, %)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,890
Κορτικοστεροειδή (n, %)	103 (79,8%)	3 (100,0%)	10 (83,3%)	41 (77,4%)	0,791

Ο αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς (0, 1, 2, 3 ή ≥4 φάρμακα) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών φαινοτύπων ($p=0,257$). Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν ούτε σε ό,τι αφορά τη χρήση των επιμέρους κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων. Για παράδειγμα, το 40,3% των ασθενών με το φαινότυπο I λάμβανε ACEIs/ARBs έναντι του 33,3%, 58,3% και 45,3% των ασθενών με τους φαινότυπους II, III και IV αντιστοίχως ($p=0,686$). Υπό αγωγή με

ανταγωνιστές ασβεστίου ήταν το 33,3% των ασθενών με το φαινότυπο I, το 66,7% των ασθενών με το φαινότυπο II, το 33,3% των ασθενών με το φαινότυπο III και το 52,8% των ασθενών με το φαινότυπο IV ($p=0,068$). Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν β-αποκλειστές και κεντρικώς δρώντα αντιϋπερτασικά δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων ($p=0,722$ και $p=0,132$ αντιστοίχως), ενώ υπό αγωγή με διουρητικά ήταν το 10,1% των ασθενών με το φαινότυπο I, κανείς από τους ασθενείς με το φαινότυπο II, το 16,7% των ασθενών με το φαινότυπο III και το 7,5% των ασθενών με το φαινότυπο IV ($p=0,730$). Επιπλέον, υπό αγωγή με στατίνες ήταν το 36,4% των ασθενών με το φαινότυπο I, το 0,0% των ασθενών με το φαινότυπο II, το 25,0% των ασθενών με το φαινότυπο III και το 35,8% των ασθενών με το φαινότυπο IV ($p=0,517$).

Τέλος, σε ό,τι αφορά το ανοσοκατασταλτικό σχήμα, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 διαφορετικών φαινότυπων της περιπατητικής ΣΑΠ για κανένα από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Σε ό,τι αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα (πίνακας 13), η αιμοσφαιρίνη δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων (φαινότυπος I: $13,1\pm 1,6$ έναντι φαινότυπος II: $13,2\pm 3,2$ έναντι φαινότυπος III: $13,0\pm 1,2$, έναντι φαινότυπος IV: $13,2\pm 1,8$ g/dL, p -ANOVA=0,964). Τα επίπεδα του νατρίου και του καλίου ορού επίσης δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 ομάδων (p -ANOVA=0,359 και p -ANOVA=0,924 αντίστοιχα), όπως και τα επίπεδα της CRP (p -ANOVA=0,389). Τέλος, τα επίπεδα της ολικής, της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων, ενώ εξαίρεση αποτελούσε η LDL χοληστερόλη η οποία εμφάνιζε τα υψηλότερα επίπεδα στον φαινότυπο II (φαινότυπος I: $102,3\pm 26,3$ έναντι φαινότυπος II: $125,7\pm 66,1$ έναντι φαινότυπος III: $120,4\pm 24,0$, έναντι φαινότυπος IV: $116,8\pm 38,7$ mg/dL, p -ANOVA=0,012).

Πίνακας 13: Εργαστηριακά ευρήματα των τεσσάρων ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού με βάση το φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C1).

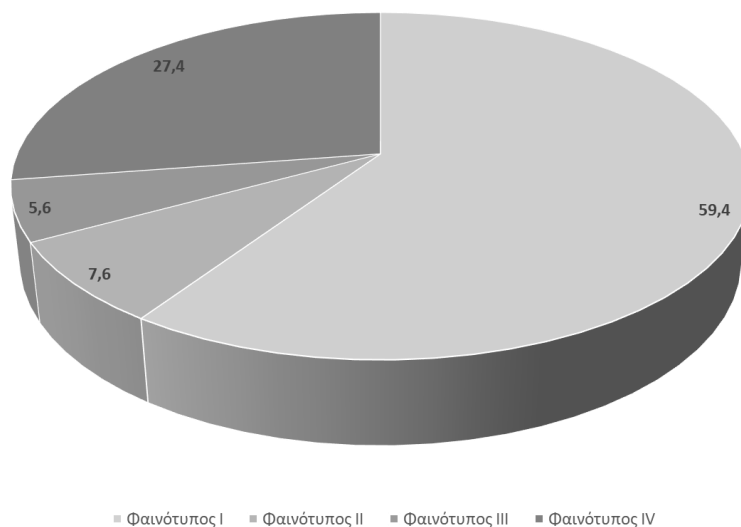
Παράμετρος	Φυσιολογική βΣΑΠ		Παθολογική βΣΑΠ		p-value
	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος I)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος II)	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος III)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος IV)	
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13,1±1,6	13,2±3,2	13,0±1,2	13,2±1,8	0,964
Ουρικό οξύ (mg/dl)	6,6±1,4	6,2±1,7	7,4±0,9	6,8±1,4	0,283
Ουρία (mg/dl)	56,8±25,3	43,7±14,0	74,8±35,9	59,5±25,1	0,098
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,3±0,4	1,2±0,3	1,5±0,3	1,5±0,5	0,213
Νάτριο (mEq/L)	140,4±2,9	141,7±1,2	139,2±3,5	140,6±2,5	0,359
Κάλιο (mEq/L)	4,6±0,5	4,5±0,4	4,6±0,6	4,5±0,5	0,924
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	189,0±29,3	216,0±71,0	202,5±28,4	199,9±40,6	0,091
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	147,2±70,3	133,0±68,4	151,1±51,1	139,8±46,5	0,868
HDL (mg/dl)	56,6±15,6	64,0±11,3	55,7±12,3	56,9±17,0	0,873
LDL (mg/dl)	102,3±26,3	125,7±66,1	120,4±24,0	116,8±38,7	0,012
CRP (mg/L)	4,6±6,6	1,8±1,1	4,4±2,7	6,6±9,8	0,389

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει τα κύρια χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού ανά φαινότυπο περιπατητικής ΣΑΠ βάσει περιπατητικής βραχιονίου ΣΑΠ και περιπατητικής αορτικής ΣΑΠ με χρήση της βαθμονόμησης ΜΑΠ/ΔΑΠ (C2).

Πίνακας 14: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των τεσσάρων ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού με βάση το φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ(βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΜΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C2).

Παράμετρος	Φυσιολογική βΣΑΠ		Παθολογική βΣΑΠ		p-value
	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος I)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος II)	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος III)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος IV)	
Όρια ΣΑΠ (mmHg)					
Βραχιόνιος ΣΑΠ	<130	<130	≥130	≥130	
Αορτική ΣΑΠ	<135	≥135	<135	≥135	
N (n,%)	117 (59,4%)	15(7,6%)	11(5,6%)	54(27,4%)	
Άρρεν φύλο (n, %)	68 (58,1%)	14 (93,3%)	9(81,8%)	37(68,5%)	0,025
Ηλικία (έτη)	51,1±12,5	55,5±11,3	42,8±11,7	52,2±13,3	0,075
Χρόνος από την έναρξη υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας[μήνες]	33,0 [10,6-71,25]	18,0 [7,25-72,75]	52,0 [26,25-72,75]	35,0 [8,75-76,0]	0,824
Χρόνος από τη μεταμόσχευση νεφρού [έτη]	5,15 [1,64-12,40]	10,33 [4,61-15,39]	4,52 [1,73-9,69]	6,21 [2,67-12,84]	0,438
Ζών δότης (n,%)	66 (56,4%)	9 (60,0%)	5 (45,5%)	27 (50,0%)	0,764
Άρρεν δότης (n, %)	56 (48,7%)	5 (35,7%)	2 (18,2%)	19 (36,5%)	0,140
Ηλικία δότη (έτη)	51,1±14,4	46,6±14,8	48,8±16,9	56,8±13,5	0,041
BMI (kg/m ²)	25,7±4,3	26,4±3,8	25,8±5,1	30,0±21,8	0,185
eGFR(ml/min/1,73m ²)	62,1±20,0	53,3±20,9	60,9±26,0	54,5±17,6	0,078
Αρτηριακή υπέρταση (n, %)	103 (88,0%)	14(93,3%)	8(72,7%)	48 (88,9%)	0,418
Σακχαρώδης Διαβήτης (n, %)	18 (15,4%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)	14 (26,0%)	0,342
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	62 (60,8%)	5 (33,3%)	4 (36,4%)	31 (57,4%)	0,279
Καρδιαγγειακή νόσος(n, %)	14 (12,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	7 (13,0%)	0,585
Στεφανιαία νόσος (n, %)	12 (10,3%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	4 (7,4%)	0,658
ΑΕΕ (n, %)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,710
Περιφερική αρτηριακή νόσος (n, %)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (5,6%)	0,393
Κάπνισμα (n, %)	11 (9,4%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	8 (14,8%)	0,754

Φαινότυποι περιπατητικής ΣΑΠ (C2)



Σχήμα 19: Κατάταξη του υπό μελέτη πληθυσμού ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ(βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

Όπως φαίνεται στον πίνακα 14 και το σχήμα 19, 117 (59,4%) λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρουσίαζαν το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ), 15 (7,6%) ασθενείς παρουσίαζαν το φαινότυπο II (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και παθολογική αορτική ΣΑΠ), 11 (5,6%) ασθενείς παρουσίαζαν το φαινότυπο III (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και φυσιολογική αορτική ΣΑΠ) και 54 (27,4%) λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρουσίαζαν το φαινότυπο IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ). Οι 4 ομάδες δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά την ηλικία (φαινότυπος I: $51,1 \pm 12,5$ έτη, φαινότυπος II: $55,5 \pm 11,3$ έτη, φαινότυπος III: $42,8 \pm 11,7$ έτη, φαινότυπος IV: $52,2 \pm 13,3$ έτη, p-ANOVA: 0,075), ωστόσο παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά το φύλο, με το άρρεν φύλο να είναι συχνότερο στον φαινότυπο II, ενώ ακολουθούσε ο φαινότυπος III (φαινότυπος I: άρρεν φύλο 58,1%, φαινότυπος II: άρρεν φύλο 93,3%, φαινότυπος III: άρρεν φύλο 81,8%, φαινότυπος IV: άρρεν φύλο 68,5%, p-ANOVA: 0,025). Οι τιμές του BMI δεν διέφεραν σημαντικά

μεταξύ των 4 ομάδων (φαινότυπος I: $25,7 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$, φαινότυπος II: $26,4 \pm 3,8 \text{ kg/m}^2$, φαινότυπος III: $25,8 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$, φαινότυπος IV: $30,0 \pm 21,8 \text{ kg/m}^2$, p-ANOVA=0,185). Οι 4 φαινότυποι δεν διέφεραν σημαντικά σε ό,τι αφορά το διάμεσο χρόνο από την έναρξη υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας και το διάμεσο χρόνο από τη μεταμόσχευση, ενώ δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές και σε στοιχεία της μεταμόσχευσης όπως μεταμόσχευση από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη (p=0,764) και φύλο του δότη (p=0,140), με εξαίρεση την ηλικία του δότη η οποία ήταν μεγαλύτερη στον φαινότυπο IV (φαινότυπος I: $51,1 \pm 14,4$ έτη, φαινότυπος II: $46,6 \pm 14,8$ έτη, φαινότυπος III: $48,8 \pm 16,9$ έτη, φαινότυπος IV: $56,8 \pm 13,5$ έτη, p-ANOVA: 0,041). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς τον eGFR (φαινότυπος I: $62,1 \pm 20,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$, φαινότυπος II: $53,3 \pm 20,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$, φαινότυπος III: $60,9 \pm 26,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$, φαινότυπος IV: $54,5 \pm 17,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$, p-ANOVA: 0,078).

Ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ΑΥ, ο ΣΔ, η δυσλιπιδαιμία, και το κάπνισμα, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων. Αντίστοιχα, ο επιπολασμός των συννοσηροτήτων, όπως η στεφανιαία νόσος, η περιφερική και η εγκεφαλική αγγειακή νόσος δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ (στεφανιαία νόσος: p= 0,658, περιφερική αρτηριακή νόσος: p= 0,393, ΑΕΕ: p= 0,710).

Η φαρμακευτική αγωγή του υπό μελέτη πληθυσμού ανά φαινότυπο παρουσιάζεται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Φαρμακευτική αγωγή των τεσσάρων ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού με βάση το φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ(βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΜΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C2).

Παράμετρος	Φυσιολογική βΣΑΠ		Παθολογική βΣΑΠ		p-value
	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος I)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος II)	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος III)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος IV)	
N (n,%)	117 (59,4%)	15(7,6%)	11(5,6%)	54(27,4%)	
Αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων					
0 φάρμακα (n, %)	23 (19,7%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	6 (11,1%)	0,318
1 φάρμακο (n, %)	42 (35,9%)	5 (33,3%)	2 (18,2%)	11 (20,4%)	
2 φάρμακα (n, %)	32 (27,4%)	5 (33,3%)	6 (54,5%)	21 (38,9%)	
3 φάρμακα (n, %)	13 (11,1%)	4 (26,7%)	1 (9,1%)	12 (22,2%)	
≥4 φάρμακα (n, %)	7 (6,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	4 (7,5%)	
ACEi/ARBs (n, %)	46 (39,3%)	7 (46,7%)	5 (45,5%)	26 (48,1%)	0,936
Αναστολείς ασβεστίου (n, %)	35 (29,9%)	10 (66,7%)	4 (36,4%)	28 (51,9%)	0,005
β-αποκλειστές (n, %)	73 (62,4%)	10 (66,7%)	7 (63,6%)	39 (72,2%)	0,658
Κεντρικός δρόντα (n, %)	7 (6,0%)	1 (6,7%)	1 (9,1%)	7 (13,0%)	0,481
Διουρητικά (n, %)	11 (9,4%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)	6 (11,1%)	0,671
Στατίνες (n, %)	44 (37,6%)	3 (20,0%)	2 (18,2%)	20 (37,0%)	0,348
Ανοσοκατασταλτική αγωγή					
Κυκλοσπορίνη (n, %)	16 (13,7%)	2 (13,3%)	1 (9,1%)	8 (14,8%)	0,968
Tacrolimus (n, %)	93 (79,5%)	13 (86,7%)	10 (90,9%)	44 (81,5%)	0,753
mTOR αναστολείς (n, %)	13 (11,1%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	5 (9,3%)	0,654
MMF/MPA (n, %)	109 (93,2%)	14 (93,3%)	11 (100,0%)	48 (88,9%)	0,580
Αζαθειοπρίνη (n, %)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,880
Κορτικοστεροειδή (n, %)	95 (81,2%)	11 (73,3%)	9 (81,8%)	42 (77,8%)	0,875

Ο αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς (0, 1, 2, 3 ή ≥4 φάρμακα) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών φαινοτύπων ($p=0,318$). Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν ούτε σε ό,τι αφορά τη χρήση των περισσότερων από τις επιμέρους κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Για παράδειγμα, το 39,3% των ασθενών με το φαινότυπο I λάμβανε ACEIs/ARBs έναντι του 46,7%, 45,5% και 48,1% των ασθενών με τους φαινότυπους II, III και IV αντιστοίχως ($p=0,936$). Αντιθέτως, σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν σε ό,τι αφορά

την αγωγή με ανταγωνιστές ασβεστίου, με το φαινότυπο II να παρουσιάζει το υψηλότερο ποσοστό (66,7%) έναντι των υπόλοιπων 3 φαινοτύπων ($p=0,005$). Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν β-αποκλειστές και κεντρικώς δρώντα αντιϋπερτασικά δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων ($p=0,658$ και $p=0,481$ αντιστοίχως), ενώ υπό αγωγή με διουρητικά ήταν το 9,4% των ασθενών με το φαινότυπο I, το 13,3% των ασθενών με το φαινότυπο II, κανένας ασθενής με το φαινότυπο III και το 11,1% των ασθενών με το φαινότυπο IV ($p=0,671$). Επιπλέον, υπό αγωγή με στατίνες ήταν το 37,3% των ασθενών με το φαινότυπο I, το 20,0% των ασθενών με το φαινότυπο II, το 18,2% των ασθενών με το φαινότυπο III και το 37,0% των ασθενών με το φαινότυπο IV ($p=0,348$).

Τέλος, σε ό,τι αφορά το ανοσοκατασταλτικό σχήμα, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 διαφορετικών φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ για κανένα από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Σε ό,τι αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα (Πίνακας 16), η αιμοσφαιρίνη δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων (φαινότυπος I: $13,1 \pm 1,6$ έναντι φαινότυπος II: $13,3 \pm 2,0$ έναντι φαινότυπος III: $13,1 \pm 2,2$, έναντι φαινότυπος IV: $13,2 \pm 1,6$ g/dL, p -ANOVA=0,952). Τα επίπεδα του νατρίου και του καλίου ορού επίσης δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 ομάδων (p -ANOVA=0,457 και p -ANOVA=0,857 αντίστοιχα), όπως και τα επίπεδα της CRP (p -ANOVA=0,209). Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στα επίπεδα κρεατινίνης ορού μεταξύ των 4 ομάδων (p -ANOVA=0,021), χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν διαφορές στον e GFR όπως προαναφέρθηκε. Τέλος, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων, ενώ εξαίρεση αποτελούσε η LDL χοληστερόλη η οποία εμφάνιζε τα υψηλότερα επίπεδα στον φαινότυπο II (φαινότυπος I: $102,8 \pm 26,2$ έναντι φαινότυπος II: $102,9 \pm 37,0$ έναντι

φαινότυπος III: 122,5±35,2, έναντι φαινότυπος IV: 116,2±37,1 mg/dL, p-ANOVA=0,024) και η HDL χοληστερόλη η οποία ήταν υψηλότερη στην ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που παρουσίαζαν τον φαινότυπο I (φαινότυπος I: 58,2±15,4 έναντι φαινότυπος II: 45,8±12,6 έναντι φαινότυπος III: 54,9±13,9, έναντι φαινότυπος IV: 57,1±16,7 mg/dL, p-ANOVA=0,036).

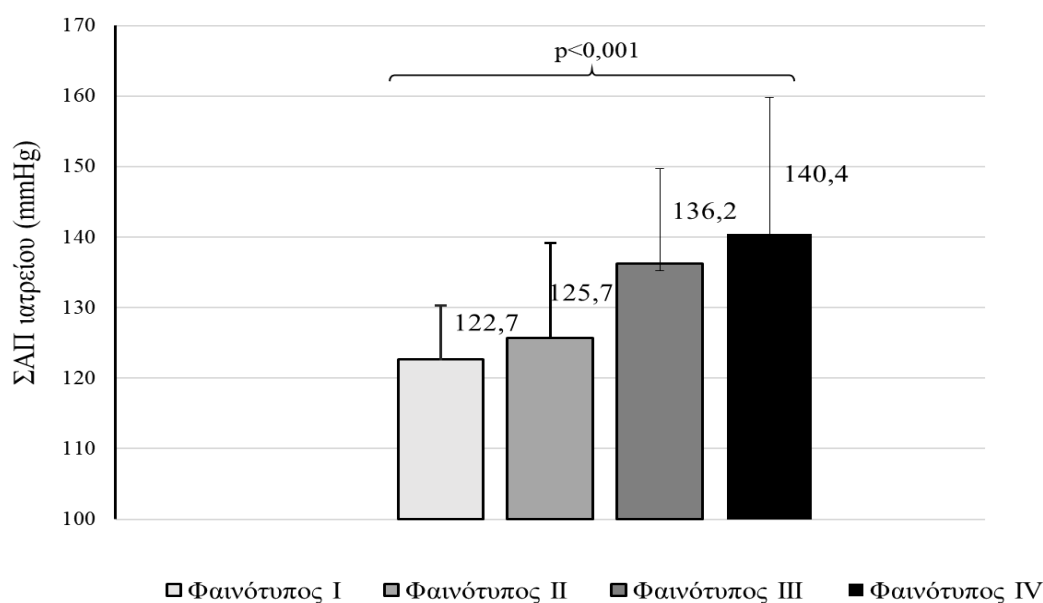
Πίνακας 16: Εργαστηριακά ευρήματα των τεσσάρων ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού με βάση το φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ(βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΜΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C2).

Παράμετρος	Φυσιολογική βΣΑΠ		Παθολογική βΣΑΠ		p-value
	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος I)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος II)	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος III)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος IV)	
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13,1±1,6	13,3±2,0	13,1±2,2	13,2±1,6	0,952
Ουρικό οξύ (mg/dl)	6,5±1,4	7,4±1,1	6,7±1,4	7,0±1,4	0,065
Ουρία (mg/dl)	55,0±23,9	68,3±32,3	63,6±22,0	62,1±29,0	0,128
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,3±0,4	1,6±0,5	1,5±0,6	1,5±0,5	0,021
Νάτριο (mEq/L)	140,3±2,8	141,5±2,7	140,4±2,1	140,3±2,9	0,457
Κάλιο (mEq/L)	4,5±0,5	4,6±0,4	4,6±0,5	4,5±0,5	0,857
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	190,6±28,3	181,5±44,7	202,0±47,0	200,0±37,0	0,139
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	144,5±68,5	165,8±81,5	133,5±41,6	143,6±48,4	0,573
HDL (mg/dl)	58,2±15,4	45,8±12,6	54,9±13,9	57,1±16,7	0,036
LDL (mg/dl)	102,8±26,2	102,9±37,0	122,5±35,2	116,2±37,1	0,024
CRP (mg/L)	4,8±6,8	2,4±1,7	3,8±2,6	6,7±9,9	0,209

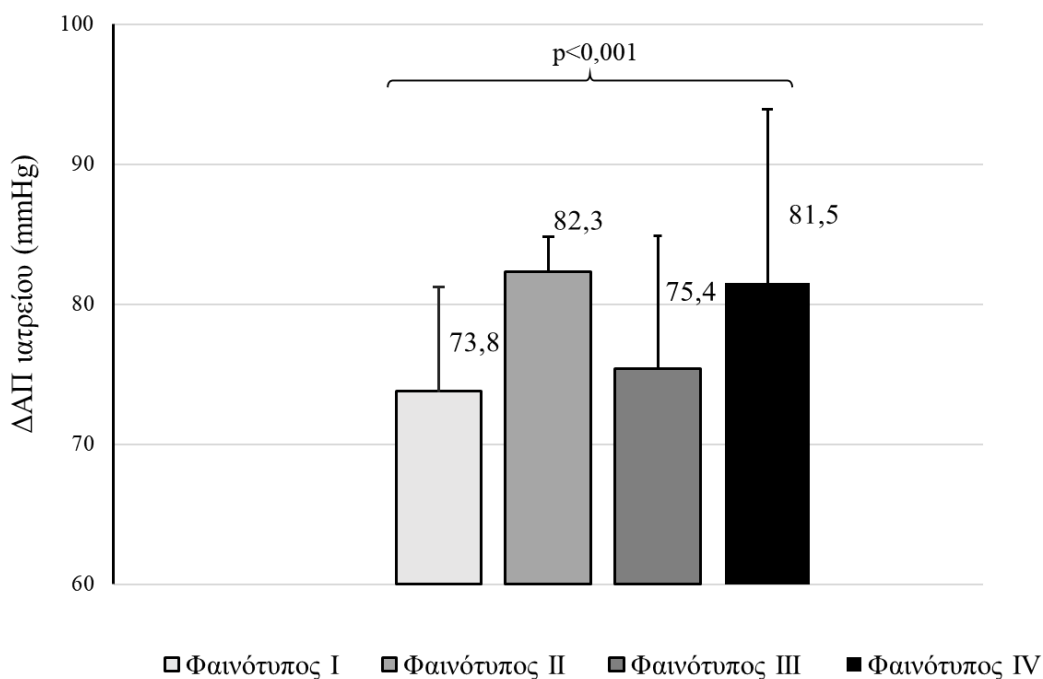
2.1.2 Περιφερική και κεντρική ΑΠ ιατρείου και περιπατητική περιφερική και κεντρική ΑΠ ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ και αορτικής ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ (C1).

Στα σχήματα 21 έως 25 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών της περιφερικής και κεντρικής ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής βραχιονίου και αορτικής ΑΠ ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C1).

Όπως φαίνεται στα Σχήματα 20 και 21, τα επίπεδα της ΣΑΠ ιατρείου διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με το φαινότυπο I, φαινότυπο II, φαινότυπο III και φαινότυπο IV ($122,7 \pm 12,2$ έναντι $125,7 \pm 7,6$ έναντι $136,2 \pm 13,5$ έναντι $140,4 \pm 19,4$ mmHg αντίστοιχα, p -ANOVA=0,000), ενώ ομοίως σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν μεταξύ των 4 ομάδων και σε ό,τι αφορά τη ΔΑΠ ιατρείου (φαινότυπος I: $73,8 \pm 7,4$ mmHg, φαινότυπος II: $82,3 \pm 2,5$ mmHg, φαινότυπος III: $75,4 \pm 9,5$ mmHg, φαινότυπος IV: $81,5 \pm 12,4$ mmHg, p -ANOVA=0,000), οι οποίες συνέχιζαν να παραμένουν στατιστικά σημαντικές έπειτα από στράθμιση για ηλικία και φύλο. Σε ό,τι αφορά την καρδιακή συχνότητα, αυτή δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 φαινοτύπων ($p=0,483$).

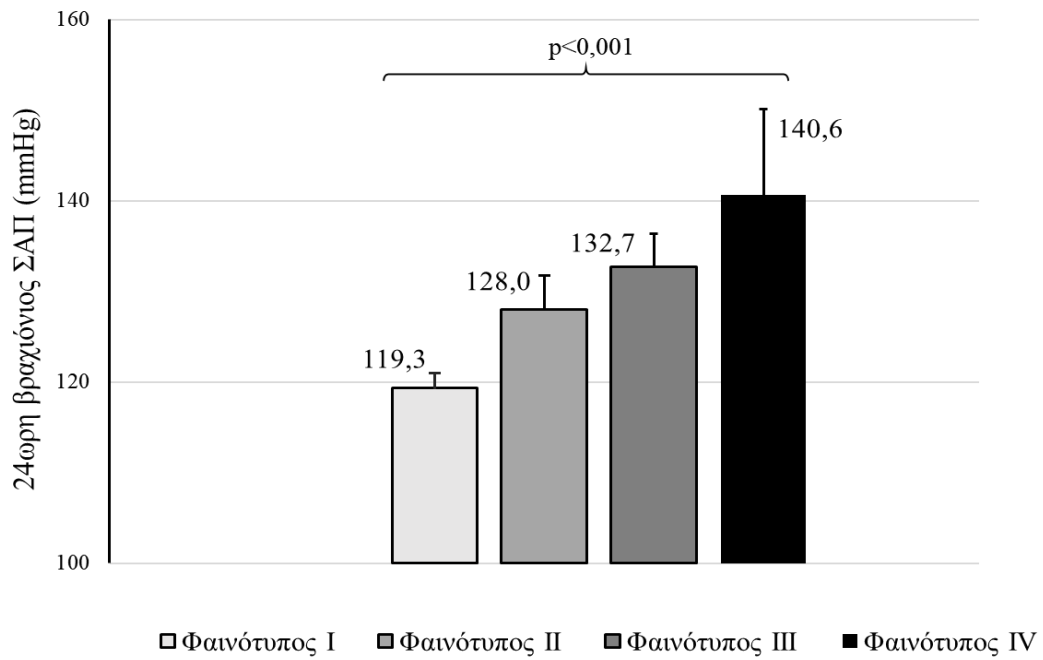


Σχήμα 20. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΣΑΠ ιατρείου μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ}/\Delta_{ΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

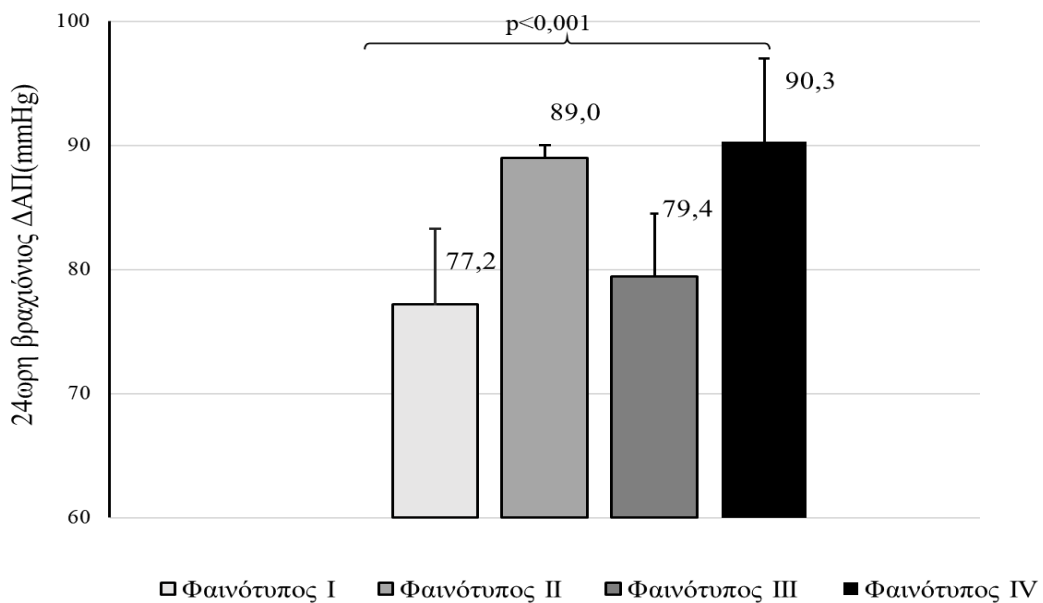


Σχήμα 21. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΔΑΠ ιατρείου μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\frac{\text{ΣΑΠ/ΔΑΠ}}$ (αΣΑΠ) (C1).

Σε ό,τι αφορά τα επίπεδα της περιφερικής ΣΑΠ του 24ώρου, η τιμή της 24ωρης βραχιονίου ΣΑΠ διέφερε σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων (φαινότυπος I: $119,3 \pm 6,4$ mmHg, φαινότυπος II: $128,0 \pm 1,7$ mmHg, φαινότυπος III: $132,7 \pm 3,7$ mmHg, φαινότυπος IV: $140,6 \pm 9,5$ mmHg, p -ANOVA=0,000) (Σχήμα 22). Αντίστοιχα, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και σε ό,τι αφορά τα επίπεδα της 24ωρης βραχιονίου ΔΑΠ τα οποία ήταν $77,2 \pm 6,1$ mmHg στους ασθενείς με το φαινότυπο I, $89,0 \pm 1,0$ mmHg στους ασθενείς με το φαινότυπο II, $79,4 \pm 5,1$ mmHg στους ασθενείς με το φαινότυπο III και $90,3 \pm 6,7$ mmHg στους ασθενείς με το φαινότυπο IV (p -ANOVA=0,000), οι οποίες συνέχιζαν να παραμένουν στατιστικά σημαντικές έπειτα από στάθμιση για ηλικία και φύλο (Σχήμα 23). Σε ό,τι αφορά την καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια του 24ωρου, αυτή δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ ($p=0,360$).

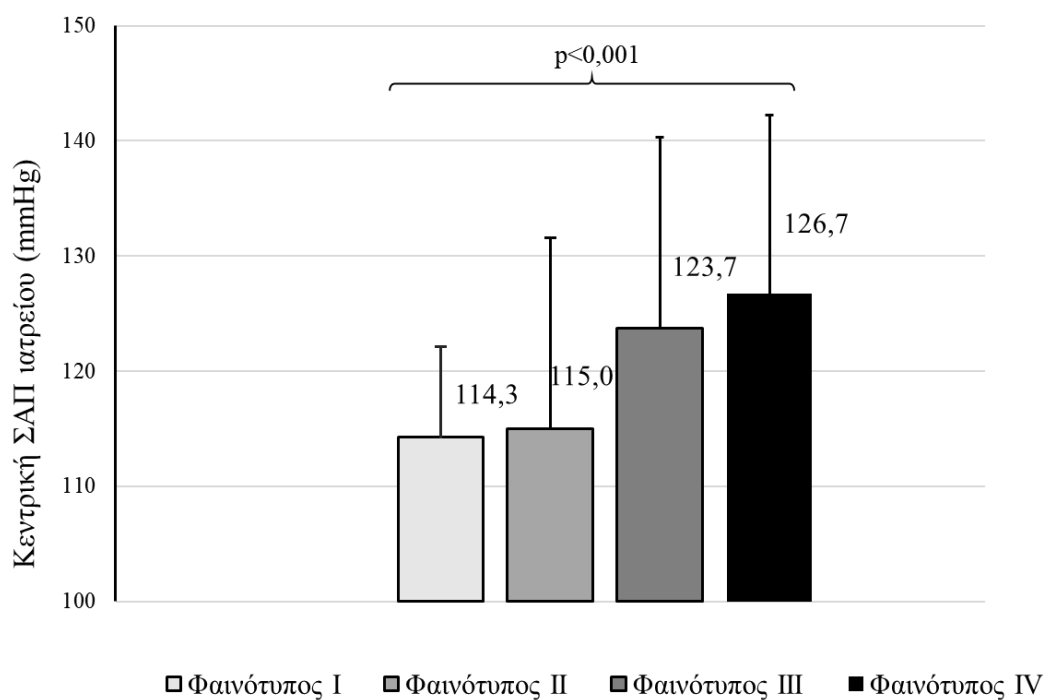


Σχήμα 22. Σύγκριση των επιπέδων της 24ωρης περιφερικής ΣΑΠ μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ}/\Delta_{ΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

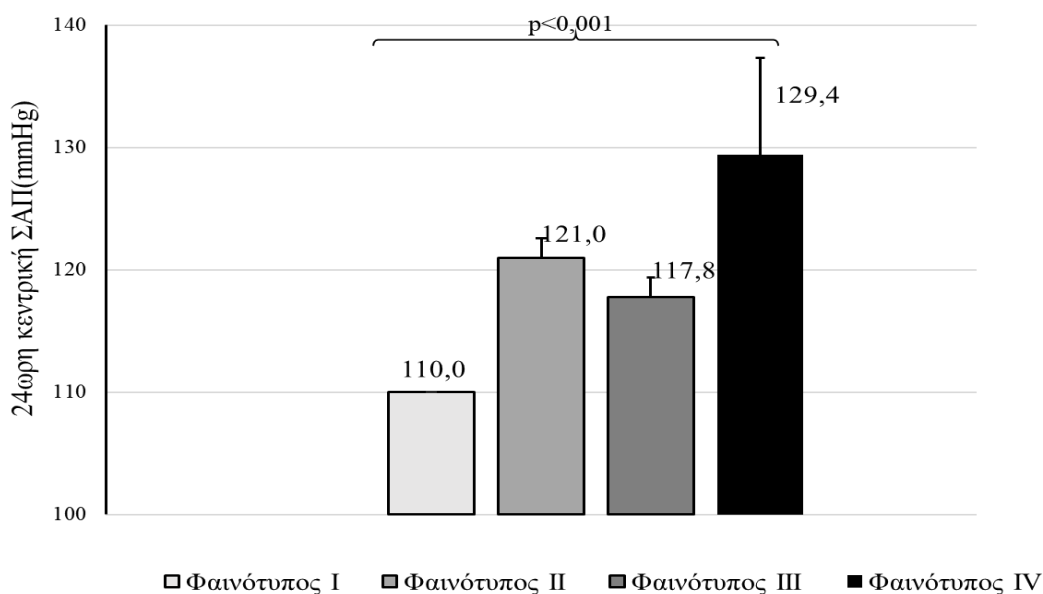


Σχήμα 23. Σύγκριση των επιπέδων της 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ}/\Delta_{ΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

Τέλος, όπως φαίνεται στο σχήμα 24, η αορτική ΣΑΠ όπως υπολογίστηκε με τη συσκευή Sphygmocor στο ιατρείο παρουσίαζε σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 φαινότυπων (φαινότυπος I: $114,3 \pm 11,5$ mmHg, φαινότυπος II: $115,0 \pm 7,8$ mmHg, φαινότυπος III: $123,7 \pm 16,6$ mmHg, φαινότυπος IV: $126,7 \pm 15,5$ mmHg, p -ANOVA=0,000). Το ίδιο, όπως αναμένονταν ίσχυε και για τα επίπεδα της 24ωρης αορτικής ΣΑΠ (C1), όπως καταγράφηκε με τη συσκευή Mobil-O-Graph (φαινότυπος I: $110,0 \pm 6,0$ mmHg, φαινότυπος II: $121,0 \pm 0,0$ mmHg, φαινότυπος III: $117,8 \pm 1,6$ mmHg, φαινότυπος IV: $129,4 \pm 7,9$ mmHg, p -ANOVA=0,000) (Σχήμα 25).



Σχήμα 24. Σύγκριση των επιπέδων της κεντρικής ΣΑΠ ιατρείου μεταξύ των 4 φαινότυπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/\Delta ΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).



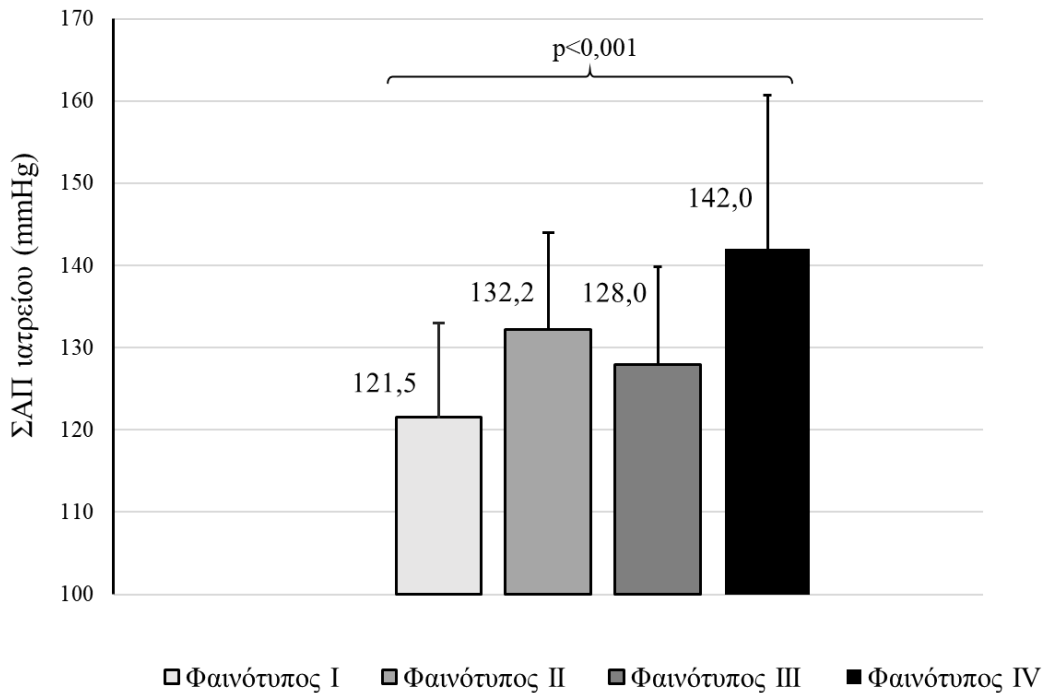
Σχήμα 25. Σύγκριση των επιπέδων της 24ωρης κεντρικής ΣΑΠ μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

2.1.3 Περιφερική και κεντρική ΑΠ ιατρείου και περιπατητική περιφερική και κεντρική ΑΠ ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C2).

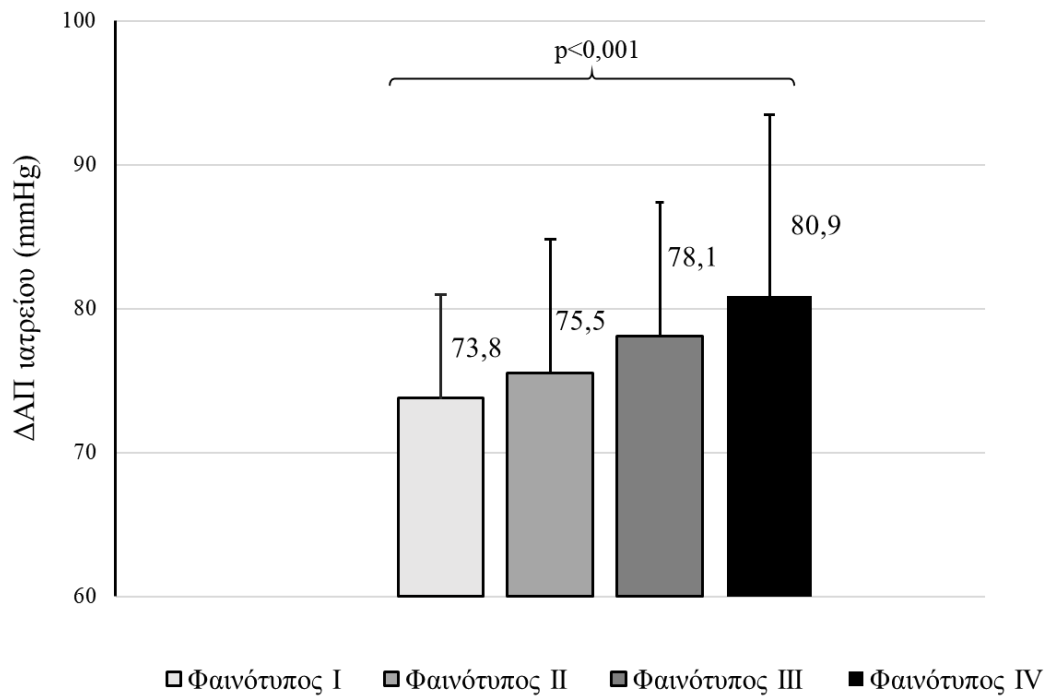
Στα σχήματα 26 έως 33 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών της περιφερικής και κεντρικής ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής βραχιονίου και αορτικής ΑΠ ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C2).

Όπως φαίνεται στα Σχήματα 26 και 27, τα επίπεδα της ΣΑΠ ιατρείου διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με το φαινότυπο I, φαινότυπο II, φαινότυπο III και φαινότυπο IV ($121,5 \pm 11,7$ έναντι $132,2 \pm 11,5$ έναντι $128,0 \pm 11,8$ έναντι $142,0 \pm 18,7$ mmHg αντίστοιχα, p -ANOVA=0,000), ενώ ομοίως σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν μεταξύ των 4 ομάδων και σε ό,τι αφορά τη ΔΑΠ ιατρείου (φαινότυπος

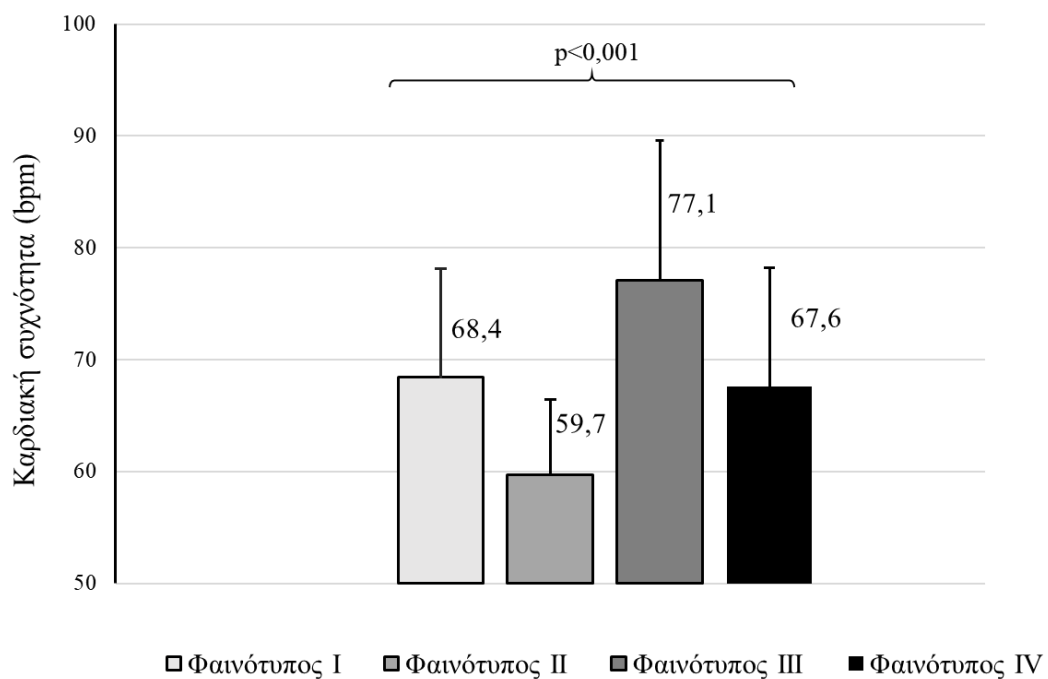
I: $73,8 \pm 7,2$ mmHg, φαινότυπος II: $75,5 \pm 9,3$ mmHg, φαινότυπος III: $78,1 \pm 9,3$ mmHg, φαινότυπος IV: $80,9 \pm 12,6$ mmHg, p -ANOVA=0,000), οι οποίες παρέμεναν στατιστικά σημαντικές και έπειτα από στάθμιση για ηλικία και φύλο. Σε ό,τι αφορά την καρδιακή συχνότητα, αυτή επίσης παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 φαινοτύπων (φαινότυπος I: $68,4 \pm 9,7$, φαινότυπος II: $59,7 \pm 6,7$, φαινότυπος III: $77,1 \pm 12,5$, φαινότυπος IV: $67,6 \pm 10,6$, $p = 0,000$) (σχήμα 28).



Σχήμα 26. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΣΑΠ ιατρείου μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

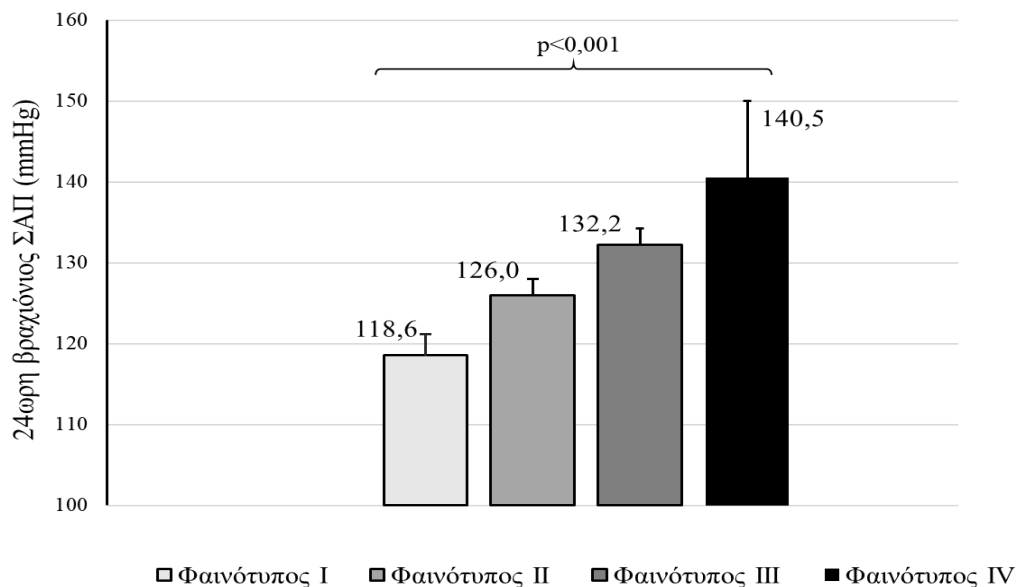


Σχήμα 27. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΔΑΠ ιατρείου μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

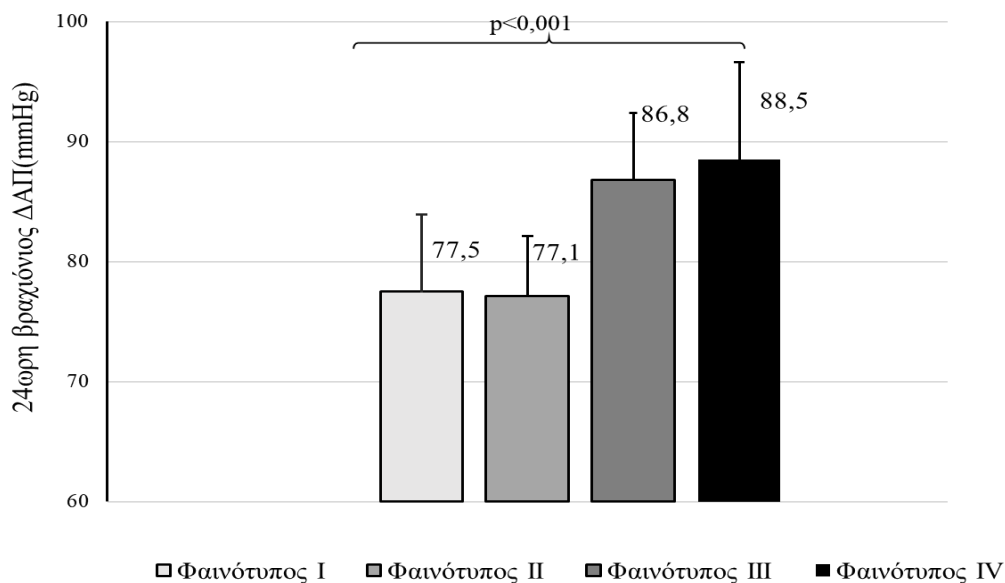


Σχήμα 28. Σύγκριση της καρδιακής συχνότητας ιατρείου μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

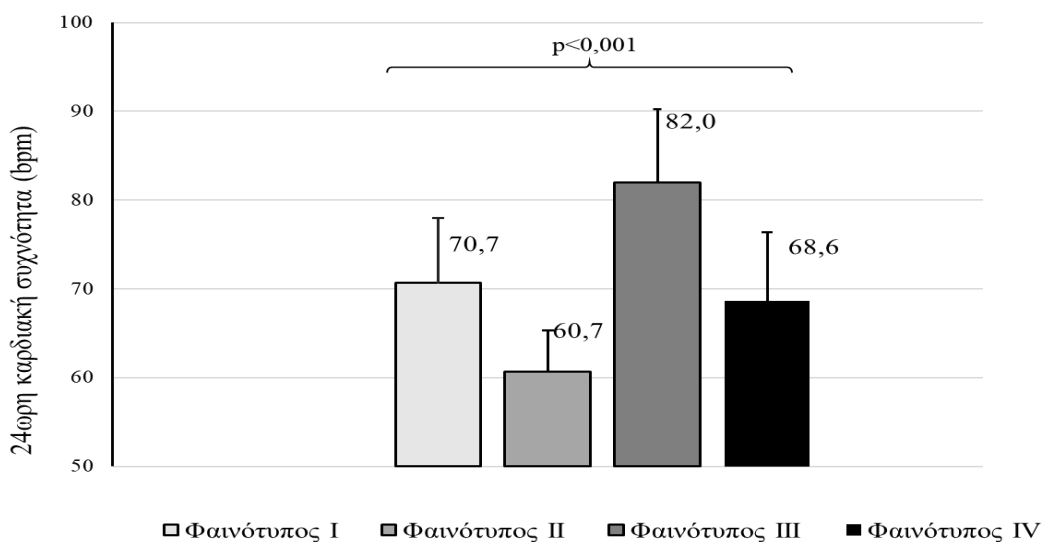
Σε ότι αφορά τα επίπεδα της περιφερικής ΣΑΠ του 24ώρου, η τιμή της 24ωρης βραχιονίου ΣΑΠ διέφερε σημαντικά μεταξύ των 4 ομάδων (φαινότυπος I: $118,6 \pm 6,4$ mmHg, φαινότυπος II: $126,0 \pm 2,6$ mmHg, φαινότυπος III: $132,2 \pm 2,0$ mmHg, φαινότυπος IV: $140,5 \pm 9,5$ mmHg, p -ANOVA=0,000) (Σχήμα 29). Αντίστοιχα, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και σε ό,τι αφορά τα επίπεδα της 24ωρης βραχιονίου ΔΑΠ τα οποία ήταν $77,5 \pm 6,4$ mmHg στους ασθενείς με το φαινότυπο I, $77,1 \pm 5,0$ mmHg στους ασθενείς με το φαινότυπο II, $86,8 \pm 5,6$ mmHg στους ασθενείς με το φαινότυπο III και $88,5 \pm 8,1$ mmHg στους ασθενείς με το φαινότυπο IV (p -ANOVA=0,000), οι οποίες συνέχιζαν να παραμένουν στατιστικά σημαντικές έπειτα από στράθμιση για ηλικία και φύλο(Σχήμα 30). Σε ό,τι αφορά την καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια του 24ωρου, αυτή επίσης παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ (φαινότυπος I: $70,7 \pm 7,3$, φαινότυπος II: $60,7 \pm 4,6$, φαινότυπος III: $82,0 \pm 8,2$, φαινότυπος IV: $68,6 \pm 7,8$, $p=0,000$) (Σχήμα 31).



Σχήμα 29. Σύγκριση των επιπέδων της 24ωρης περιφερικής ΣΑΠ μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

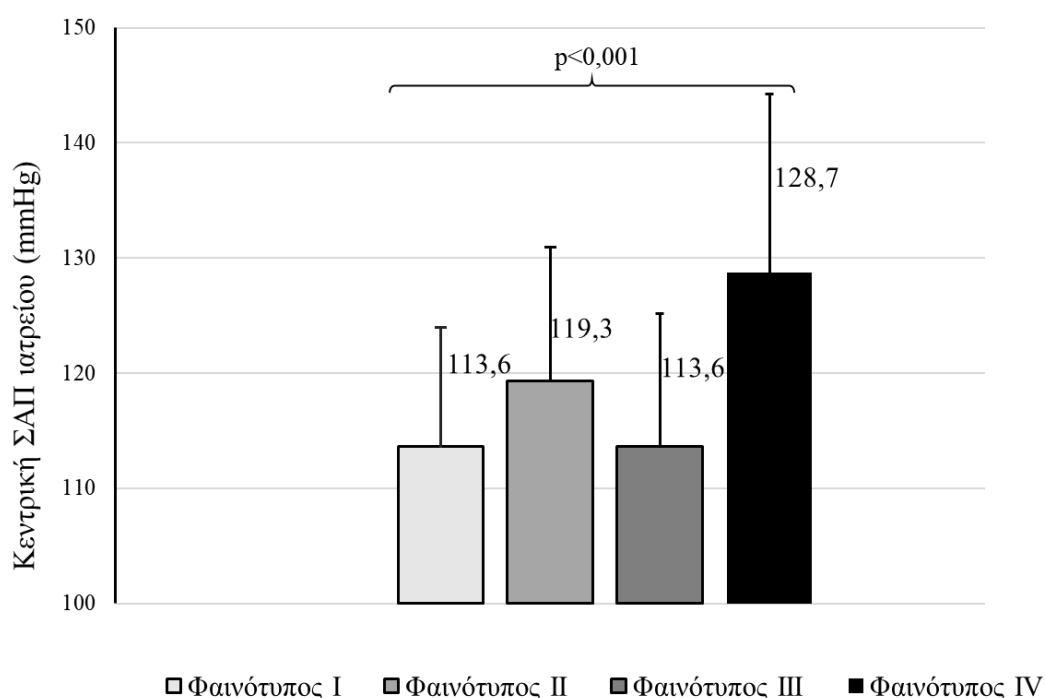


Σχήμα 30. Σύγκριση των επιπέδων της 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

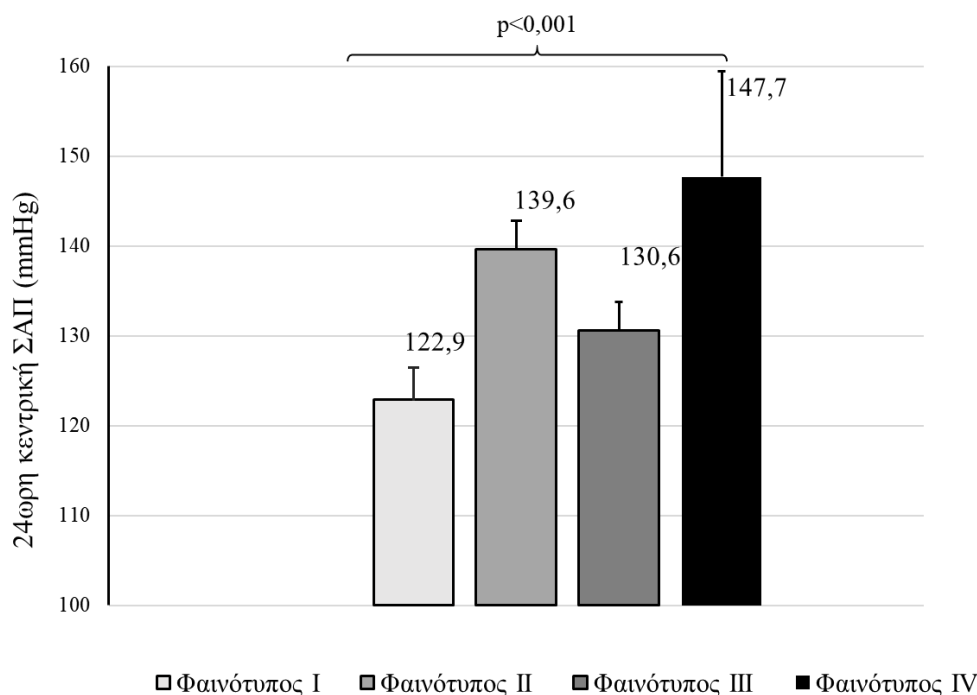


Σχήμα 31. Σύγκριση των επιπέδων της 24ωρης καρδιακής συχνότητας μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

Τέλος, όπως φαίνεται στο σχήμα 32, η αορτική ΣΑΠ όπως υπολογίστηκε με τη συσκευή Sphygmocor στο ιατρείο παρουσίαζε σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 φαινότυπων (φαινότυπος I: $113,6 \pm 11,4$ mmHg, φαινότυπος II: $119,3 \pm 10,4$ mmHg, φαινότυπος III: $113,6 \pm 11,6$ mmHg, φαινότυπος IV: $128,7 \pm 15,1$ mmHg, p -ANOVA=0,000). Το ίδιο, όπως αναμένονταν ίσχυε και για τα επίπεδα της 24ωρης αορτικής ΣΑΠ (C2), όπως καταγράφηκε με τη συσκευή Mobil-O-Graph (φαινότυπος I: $122,9 \pm 6,6$ mmHg, φαινότυπος II: $139,6 \pm 3,6$ mmHg, φαινότυπος III: $130,6 \pm 3,2$ mmHg, φαινότυπος IV: $147,7 \pm 11,7$ mmHg, p -ANOVA=0,000) (Σχήμα 33).



Σχήμα 32. Σύγκριση των επιπέδων της κεντρικής ΣΑΠ ιατρείου μεταξύ των 4 φαινότυπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).



Σχήμα 33. Σύγκριση των επιπέδων της 24ωρης κεντρικής ΣΑΠ μεταξύ των 4 φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

2.2 Συσχέτιση των διαφορετικών φαινοτύπων της περιπατητικής συστολικής αρτηριακής πίεσης με υποκλινικές βλάβες σε όργανα-στόχους στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Ο Πίνακας 17 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της μελέτης μας σε ό,τι αφορά τη μέτρηση υποκλινικών δεικτών βλάβης οργάνων-στόχων στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Πίνακας 17. Δείκτες υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού.

Παράμετρος	
Παρουσία αθηρωματικών πλακών (n,%)	126 (64,3%)
Πάχος μέσου-έσω χιτώνα AP καρωτίδας (mm)	0,63±0,16
UPCR (g/g Cr)	0,29±0,49
c-f PWV (m/sec)	8,3±2,3
24-ωρη PWV (m/sec)	7,5±1,6

Όπως φαίνεται στον Πίνακα, από τον υπερηχογραφικό έλεγχο των καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών προέκυψε πως το 64,3% των ασθενών παρουσίαζαν αθηρωματικές πλάκες. Επιπλέον, η μέση τιμή του IMT της αριστερής καρωτίδας (cIMT) ήταν $0,63\pm 0,16$ mm και η μέση τιμή του λόγου πρωτεΐνης προς κρεατινίνη (UPCR) σε τυχαίο δείγμα ούρων ήταν $0,29\pm 0,49$ g/g Cr. Τέλος, σε ό,τι αφορά τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας, η c-f PWV όπως υπολογίστηκε με τη συσκευή Sphygmocor ήταν $8,3\pm 2,3$ m/sec, ενώ η 24ωρη PWV όπως αυτή προέκυψε από την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ με τη συσκευή Mobil-O-Graph ήταν $7,5\pm 1,6$ m/sec.

2.2.1 Συγκρίσεις των δεικτών υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/\Delta ΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

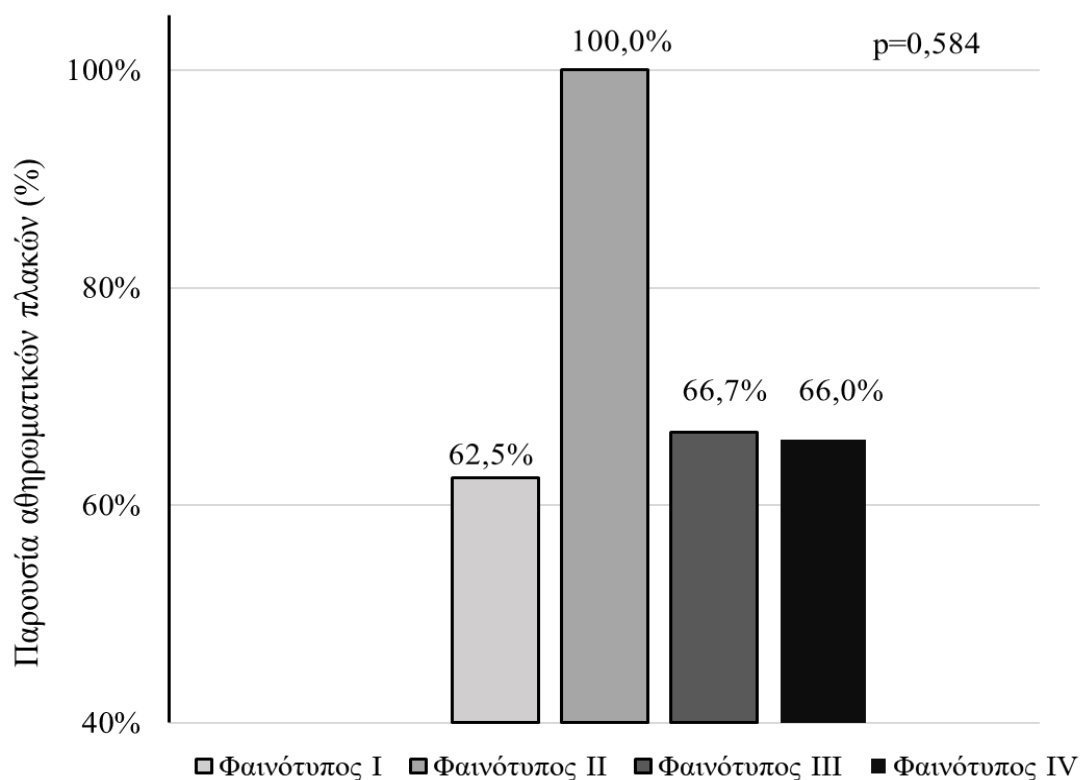
Στον Πίνακα 18 και τα σχήματα 34 έως 40, παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των δεικτών υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/\Delta ΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

Πίνακας 18. Δείκτες υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/\Delta ΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

Παράμετρος	Φυσιολογική βΣΑΠ		Παθολογική βΣΑΠ		P-value
	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος I)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος II)	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος III)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος IV)	
N (n,%)	129 (65,5%)	3(1,5%)	12(6,1%)	53(26,9%)	
Παρουσία αθηρωματικών πλακών (n,%)	80 (62,5%)	3 (100%)	8 (66,7%)	35 (66,0%)	0,584
Πάχος μέσου-έσω χιτώνα ΑΡ καρωτίδας (mm)	$0,61\pm 0,14$	$0,59\pm 0,19$	$0,68\pm 0,19$	$0,65\pm 0,18$	0,242
UPCR (g/g Cr)	$0,21\pm 0,30$	$0,08\pm 0,01$	$0,45\pm 0,68$	$0,46\pm 0,73$	0,009
c-f PWV (m/sec)	$8,0\pm 2,3$	$8,3\pm 1,1$	$8,9\pm 2,8$	$9,0\pm 2,3$	0,058
24-ωρη PWV (m/sec)	$7,3\pm 1,5$	$7,1\pm 1,0$	$7,8\pm 1,8$	$7,9\pm 1,7$	0,161

Παρουσία αθηρωματικών πλακών

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 18 και το σχήμα 34, το 62,5% των ασθενών που παρουσίαζαν το φαινότυπο I της περιπατητικής ΣΑΠ, το 100,0% των ασθενών με το φαινότυπο II, το 66,7% με το φαινότυπο III και το 66,0% των ασθενών με το φαινότυπο IV της περιπατητικής ΣΑΠ εμφάνιζαν αθηρωματικές πλάκες, χωρίς να παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ($p=0,584$).



Σχήμα 34. Παρουσία αθηρωματικών πλακών ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1).

Σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, διορθωμένο για φύλο, ηλικία και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ, ομοίως δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου της περιπατητικής ΣΑΠ (C1) με την ύπαρξη αθηρωματικών πλακών.

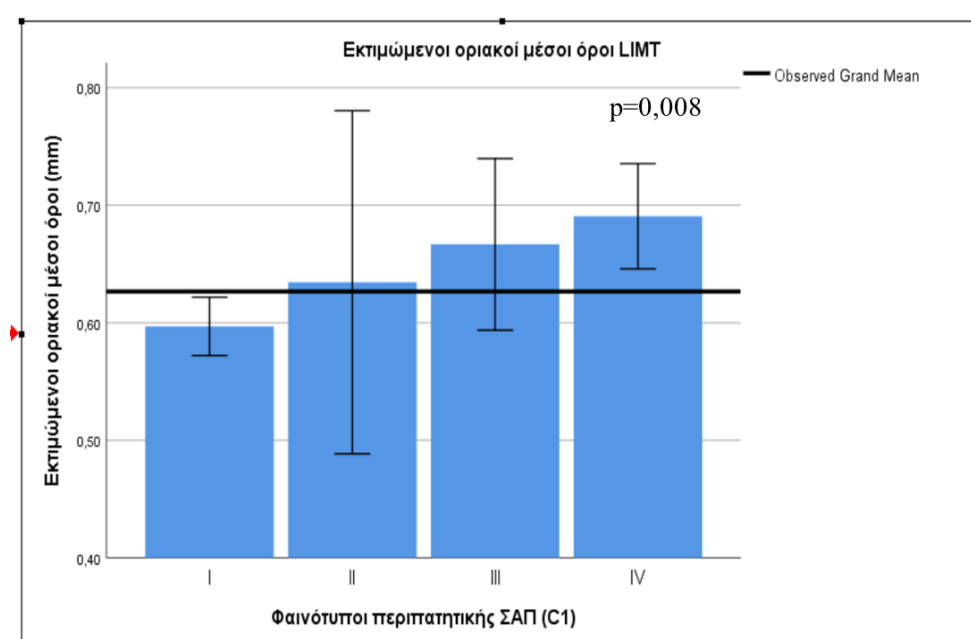
Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 18, κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου της περιπατητικής ΣΑΠ με το IMT της αριστερής καρωτίδας (cIMT) (φαινότυπος I: $0,61\pm 0,14$ mm, φαινότυπος II: $0,59\pm 0,19$ mm, φαινότυπος III: $0,68\pm 0,19$ mm, φαινότυπος IV: $0,65\pm 0,18$ mm, $p=0,242$).

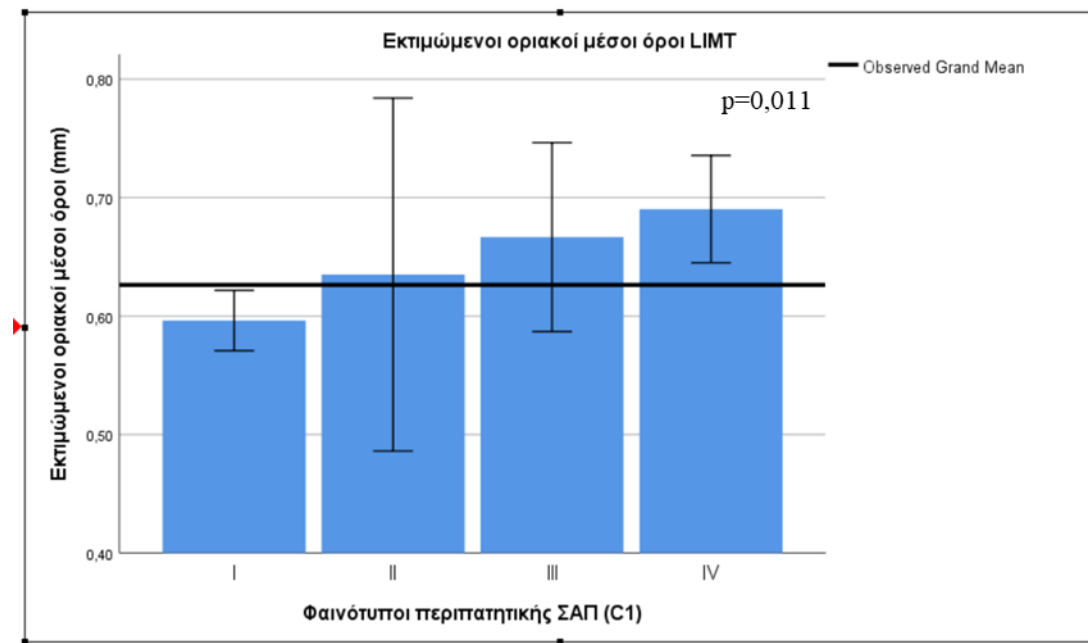
Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ με το cIMT ως δείκτη καρωτιδικής υπερτροφίας (κατηγορική μεταβλητή) και λαμβάνοντας υπόψιν ότι πολύ μικρός αριθμός ασθενών παρουσίαζαν $cIMT > 0,9$ mm, αποφασίσαμε να ελέγξουμε πιθανή συσχέτιση με όριο τιμής cIMT στην 75^η εκατοστιαία θέση, που αντιστοιχούσε σε $0,695$ mm. Από το πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, διορθωμένο για φύλο, ηλικία και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου IV της περιπατητικής ΣΑΠ (C1) με τιμή cIMT μεγαλύτερη από την 75^η εκατοστιαία θέση ($0,695$ mm), λαμβάνοντας ως φαινότυπο αναφοράς το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) (λόγος πιθανοτήτων $4,529$, 95% CI: $1,313$ έως $15,618$, $p=0,017$). Παρομοίως, όταν το μοντέλο σταθμίστηκε και για άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, η συσχέτιση μεταξύ φαινότυπου IV και cIMT μεγαλύτερης από την 75^η εκατοστιαία θέση παρέμενε στατιστικά σημαντική, λαμβάνοντας ως φαινότυπο αναφοράς το φαινότυπο I (λόγος πιθανοτήτων $4,266$, 95% CI: $1,227$ έως $14,834$, $p=0,023$).

Ακολούθως, δημιουργήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ cIMT και φαινοτύπων περιπατητικής ΣΑΠ, έπειτα από στάθμιση αρχικά ως προς ηλικία, φύλο

και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ ($p=0,008$) (σχήμα 35) και ακολούθως προσθέτοντας στο μοντέλο και άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR ($p=0,011$) (σχήμα 36). Όπως φαίνεται και στα σχήματα 35-36, παρατηρήθηκε η τάση (trend) αύξησης του cIMT από το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) προς τον φαινότυπο IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ).



Σχήμα 35. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι IMT αριστερής καρωτίδας ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{\text{ΑΠ}/\Delta\text{ΑΠ}}$ (αΣΑΠ) (C1), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ.



Σχήμα 36. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι IMT αριστερής καρωτίδας ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C1), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ, χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR .

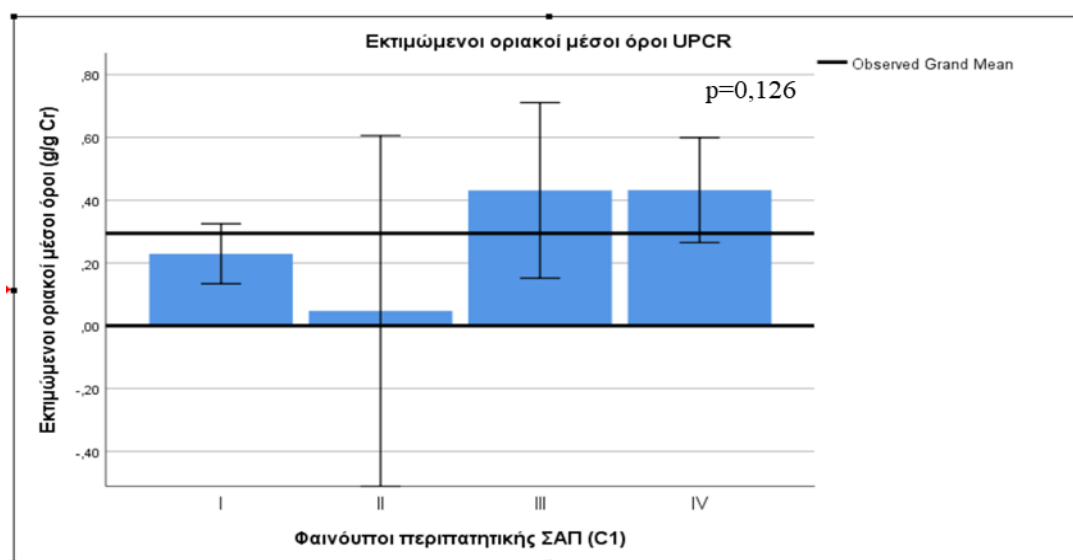
Λόγος πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 18, από την μονοπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών φαινότυπων σε ό,τι αφορά τον λόγο πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων (UPCR), με τους ασθενείς που εμφάνιζαν το φαινότυπο IV να παρουσιάζουν και τα υψηλότερα επίπεδα UPCR (φαινότυπος I: $0,21 \pm 0,30$ g/g Cr, φαινότυπος II: $0,08 \pm 0,01$ g/g Cr, φαινότυπος III: $0,45 \pm 0,68$ g/g Cr, φαινότυπος IV: $0,46 \pm 0,73$ g/g Cr, $p=0,009$).

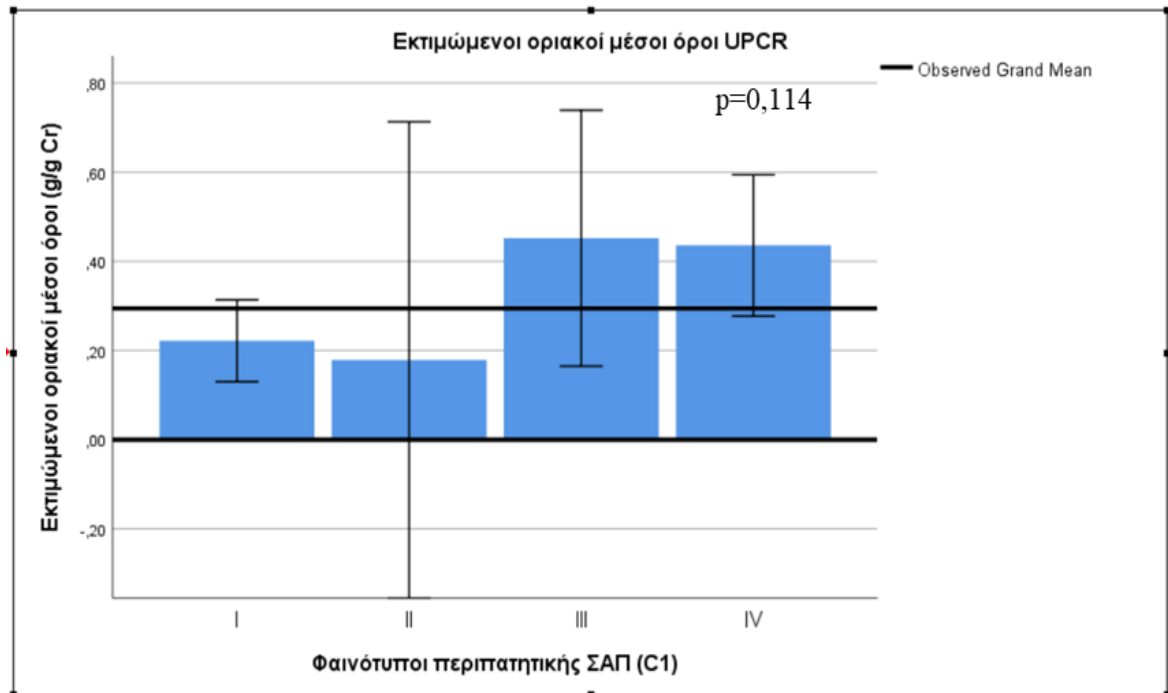
Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ με την παρουσία ή όχι πρωτεϊνουρίας ($UPCR \geq 0,2$ g/g Cr) εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, αρχικά σταθμισμένο ως προς φύλο, ηλικία και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ, που ανέδειξε οριακά μη σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου IV με την παρουσία

πρωτεϊνουρίας (λόγος πιθανοτήτων 2,464, 95% CI: 0,968 έως 6,272, $p=0,059$). Ωστόσο, μετά από στάθμιση ως προς άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου IV με την παρουσία πρωτεϊνουρίας, λαμβάνοντας ως φαινότυπο αναφοράς το φαινότυπο I (λόγος πιθανοτήτων 3,448, 95% CI: 1,172 έως 10,144, $p=0,025$).

Ακολούθως, δημιουργήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ UPCR και φαινοτύπων περιπατητικής ΣΑΠ, έπειτα από στάθμιση αρχικά ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ ($p=0,126$) (σχήμα 37) και ακολούθως προσθέτοντας στο μοντέλο και άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR ($p=0,114$) (σχήμα 38).



Σχήμα 37. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι UPCR ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C1), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ.



Σχήμα 38. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι UPCR ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{ΑΠ/ΔΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C1), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ, χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR .

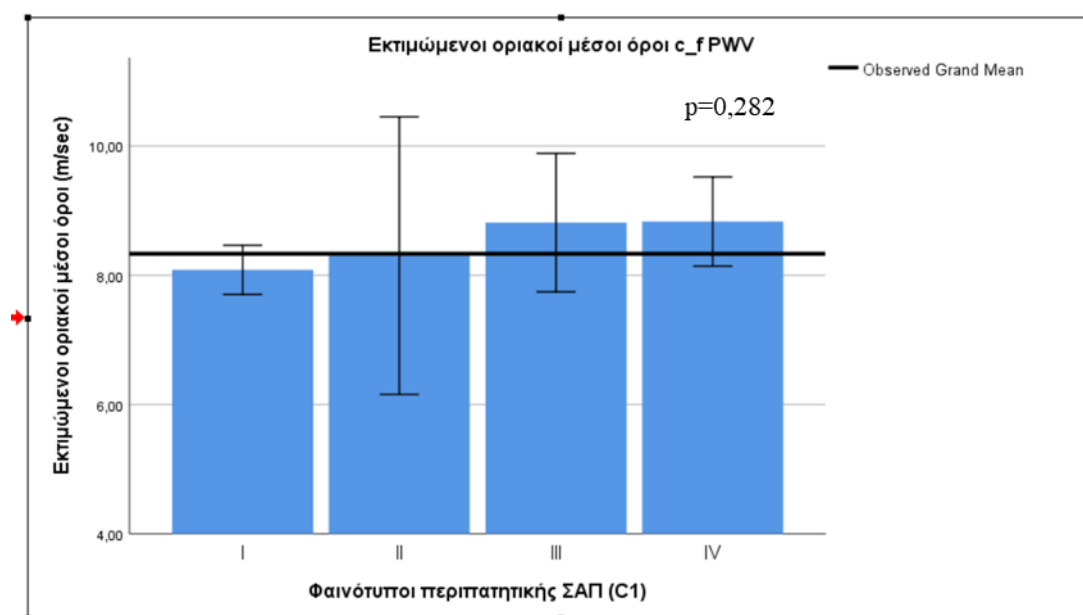
Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Σε ό,τι αφορά την καρωτιδο-μηριαία PWV (c-f PWV) ως δείκτης αρτηριακής σκληρίας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 18, διαπιστώθηκαν οριακά μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 φαινοτύπων (φαινότυπος I: $8,0 \pm 2,3$ m/sec, φαινότυπος II: $8,3 \pm 1,1$ m/sec, φαινότυπος III: $8,9 \pm 2,8$ m/sec, φαινότυπος IV: $9,0 \pm 2,3$ m/sec, $p=0,058$).

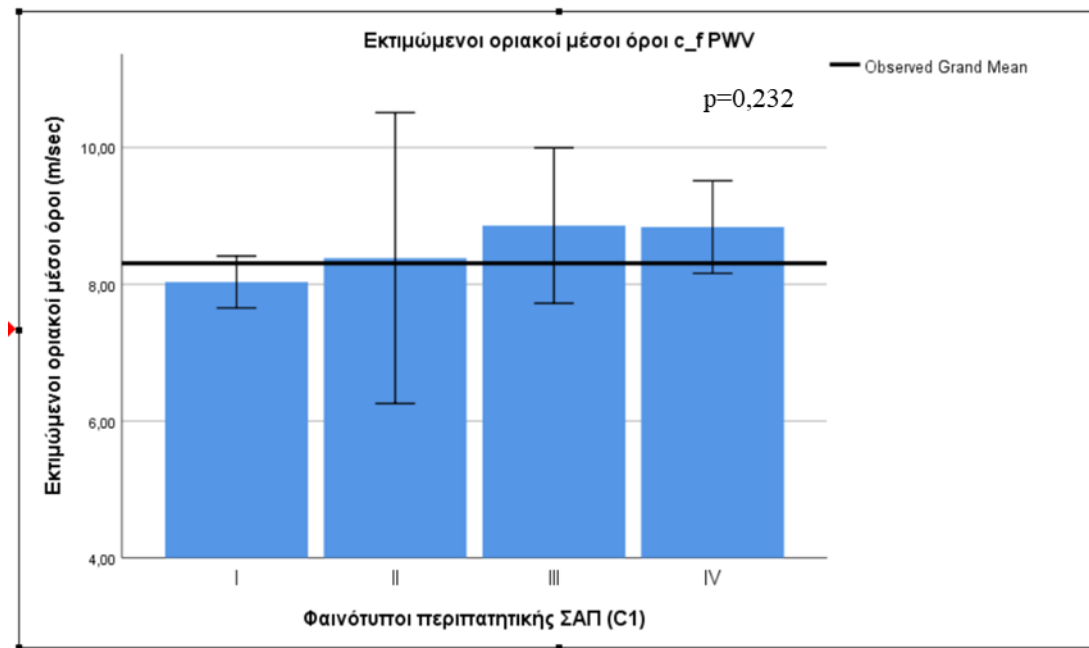
Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ με την αυξημένη αρτηριακή σκληρία ($PWV > 10$ m/sec) εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, αρχικά σταθμισμένο ως προς φύλο, ηλικία και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ, που δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση των διαφορετικών φαινοτύπων με την αυξημένη

αρτηριακή σκληρία, ενώ παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και μετά από στάθμιση ως προς άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR.

Ακολούθως, δημιουργήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ c-f PWV και φαινοτύπων περιπατητικής ΣΑΠ, έπειτα από στάθμιση αρχικά ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ ($p=0,282$) (σχήμα 39) και ακολούθως προσθέτοντας στο μοντέλο και άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR ($p=0,232$) (σχήμα 40). Ωστόσο, όπως φαίνεται και στα σχήματα 39-40 και εδώ παρατηρήθηκε η τάση (trend) αύξησης του c-f PWV από το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) προς τον φαινότυπο IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ).



Σχήμα 39. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι c_f PWV ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ (αΣΑΠ) (C1), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ.



Σχήμα 40. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι c_f PWV ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{\text{ΑΠ/}\Delta\text{ΑΠ}}$ (αΣΑΠ) (C1), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ, χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR .

2.2.2 Συγκρίσεις των δεικτών υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{\text{ΑΠ/}\Delta\text{ΑΠ}}$ (αΣΑΠ) (C2).

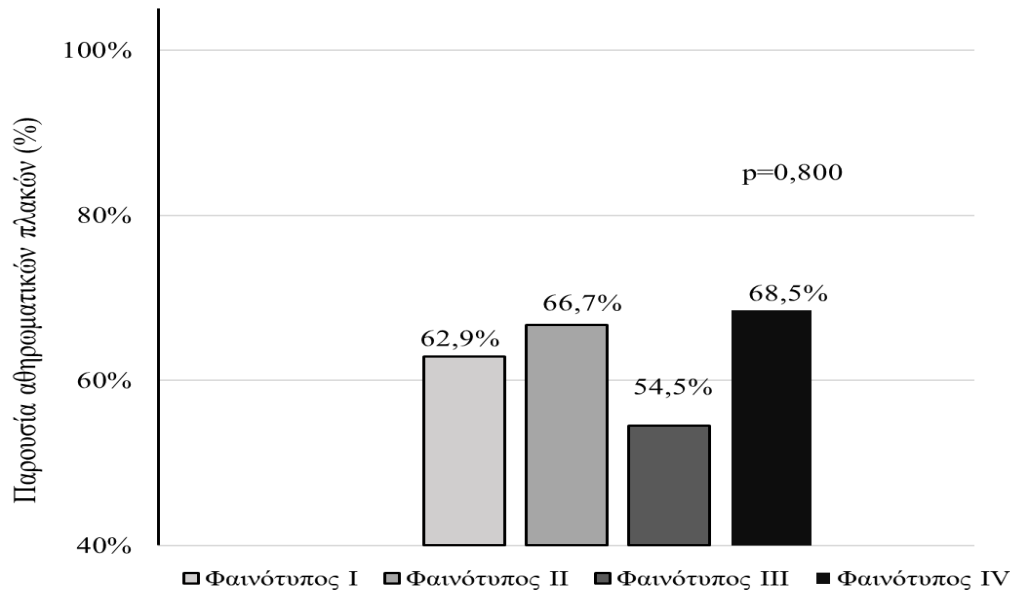
Στον Πίνακα 19 και τα σχήματα 41 έως 47 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των δεικτών υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\Sigma_{\text{ΑΠ/}\Delta\text{ΑΠ}}$ (αΣΑΠ) (C2).

Πίνακας 19. Δείκτες υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

Παράμετρος	Φυσιολογική βΣΑΠ		Παθολογική βΣΑΠ		p-value
	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος I)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος II)	Φυσιολογική αΣΑΠ (φαινότυπος III)	Παθολογική αΣΑΠ (φαινότυπος IV)	
N (n,%)	117 (59,4%)	15(7,6%)	11(5,6%)	54(27,4%)	
Παρουσία αθηρωματικών πλακών (n,%)	73 (62,9%)	10 (66,7%)	6 (54,5%)	37 (68,5%)	0,800
Πάχος μέσου-έσω χιτώνα ΑΡ καρωτίδας (mm)	0,60±0,13	0,67±0,19	0,62±0,20	0,67±0,18	0,079
UPCR (g/g Cr)	0,22±0,31	0,11±0,07	0,34±0,29	0,49±0,77	0,005
c-f PWV (m/sec)	8,0±2,2	7,9±2,3	7,7±1,7	9,3±2,4	0,009
24-ωρη PWV (m/sec)	7,3±1,5	7,9±1,3	6,8±1,1	8,1±1,7	0,002

Παρουσία αθηρωματικών πλακών

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 19 και το σχήμα 41, το 62,9% των ασθενών που παρουσίαζαν το φαινότυπο I της περιπατητικής ΣΑΠ, το 66,7% των ασθενών με το φαινότυπο II, το 54,5% με το φαινότυπο III και το 68,5% των ασθενών με το φαινότυπο IV της περιπατητικής ΣΑΠ εμφάνιζαν αθηρωματικές πλάκες, χωρίς να παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων (p=0,800).



Σχήμα 41. Παρουσία αθηρωματικών πλακών ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2).

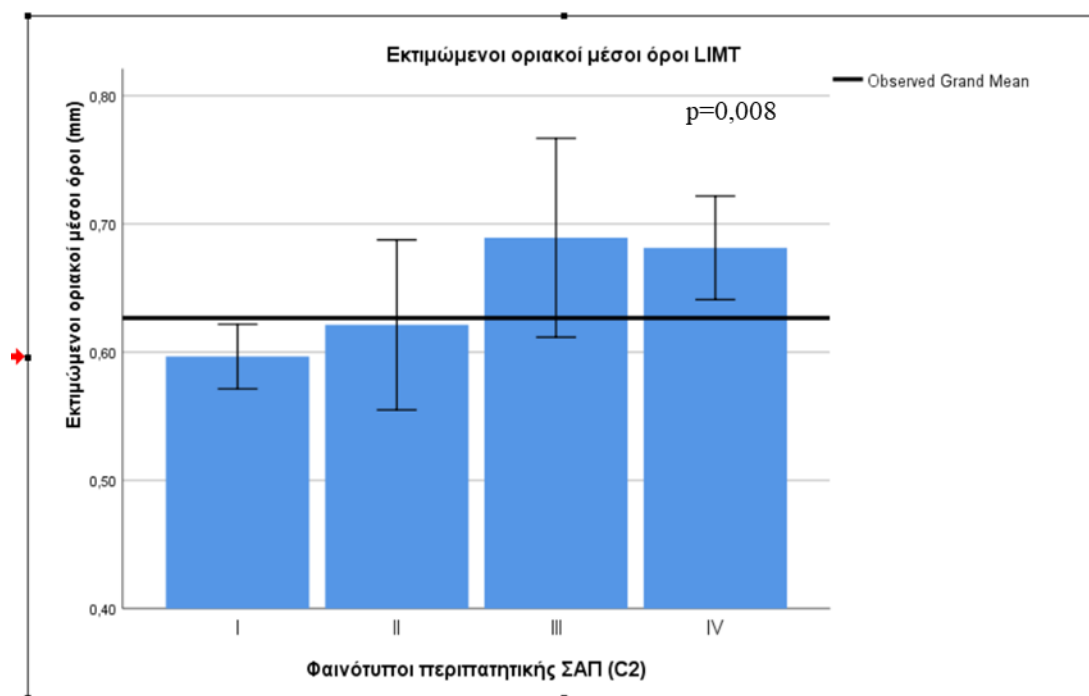
Σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, διορθωμένο για φύλο, ηλικία και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ, ομοίως δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου της περιπατητικής ΣΑΠ (C2) με την ύπαρξη αθηρωματικών πλακών.

Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας

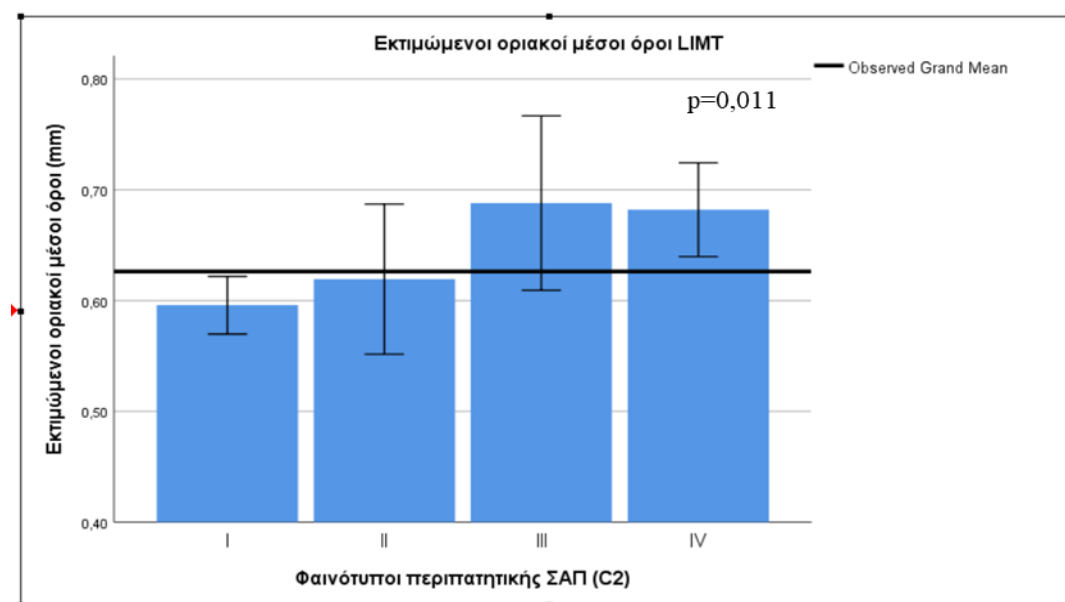
Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 19, κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε οριακά μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου της περιπατητικής ΣΑΠ με το IMT της αριστερής καρωτίδας (cIMT) (φαινότυπος I: $0,60 \pm 0,13$ mm, φαινότυπος II: $0,67 \pm 0,19$ mm, φαινότυπος III: $0,62 \pm 0,20$ mm, φαινότυπος IV: $0,67 \pm 0,18$ mm, $p=0,079$). Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ με το cIMT ως δείκτη καρωτιδικής υπερτροφίας (κατηγορική μεταβλητή) και θέτοντας ως όριο τιμή cIMT στην 75^η

εκατοστιαία θέση για τους λόγους που περιγράψαμε παραπάνω, εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, διορθωμένο για φύλο, ηλικία και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ. Από την ανάλυση διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου IV της περιπατητικής ΣΑΠ (C2) με τιμή c IMT μεγαλύτερη από την 75^η εκατοστιαία θέση (0,695 mm), λαμβάνοντας ως φαινότυπο αναφοράς το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) (λόγος πιθανοτήτων 3,132, 95% CI: 1,076 έως 9,119, p=0,036). Ωστόσο, όταν το μοντέλο σταθμίστηκε και για άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, η συσχέτιση οριακά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (λόγος πιθανοτήτων 3,050, 95% CI: 0,966 έως 9,627, p=0,057).

Ακολούθως, δημιουργήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ cIMT και φαινοτύπων περιπατητικής ΣΑΠ, έπειτα από στάθμιση αρχικά ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ (p=0,008) και ακολούθως προσθέτοντας στο μοντέλο και άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR (p=0,011). Όπως φαίνεται και στα σχήματα 42-43, παρατηρήθηκε η τάση (trend) αύξησης του cIMT από το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) προς τον φαινότυπο IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ).



Σχήμα 42. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι IMT αριστερής καρωτίδας ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ.



Σχήμα 43. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι IMT αριστερής καρωτίδας ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ, χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR.

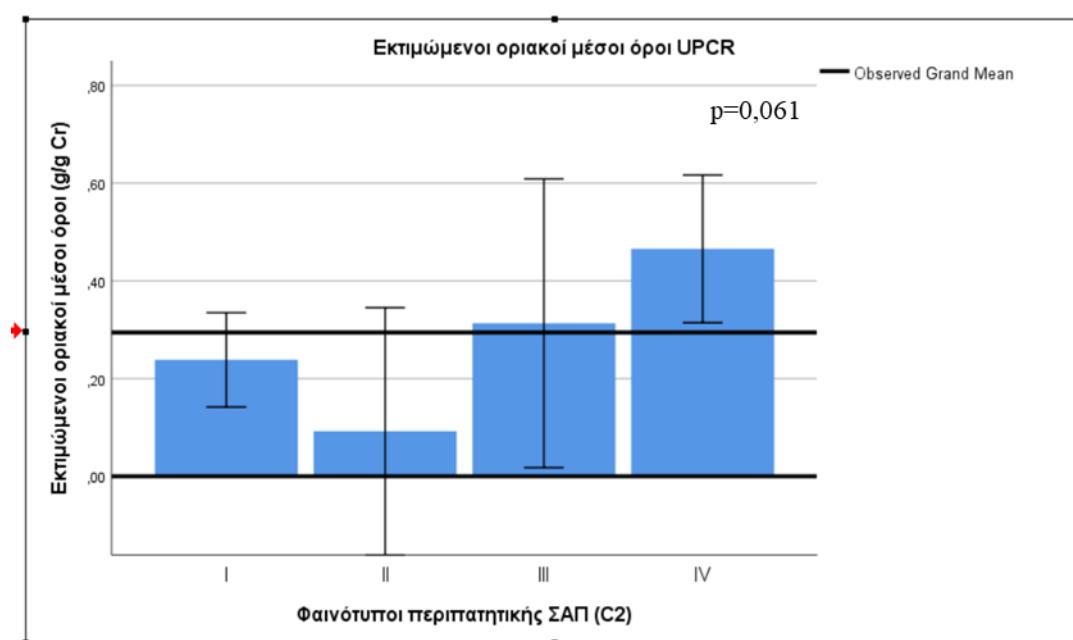
Λόγος πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 19, από την μονοπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών φαινότυπων σε ό,τι αφορά τον λόγο πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων (UPCR), με τους ασθενείς που εμφάνιζαν το φαινότυπο IV να παρουσιάζουν και τα υψηλότερα επίπεδα UPCR (φαινότυπος I: $0,22\pm 0,31$ g/g Cr, φαινότυπος II: $0,11\pm 0,07$ g/g Cr, φαινότυπος III: $0,34\pm 0,29$ g/g Cr, φαινότυπος IV: $0,49\pm 0,77$ g/g Cr, $p=0,005$).

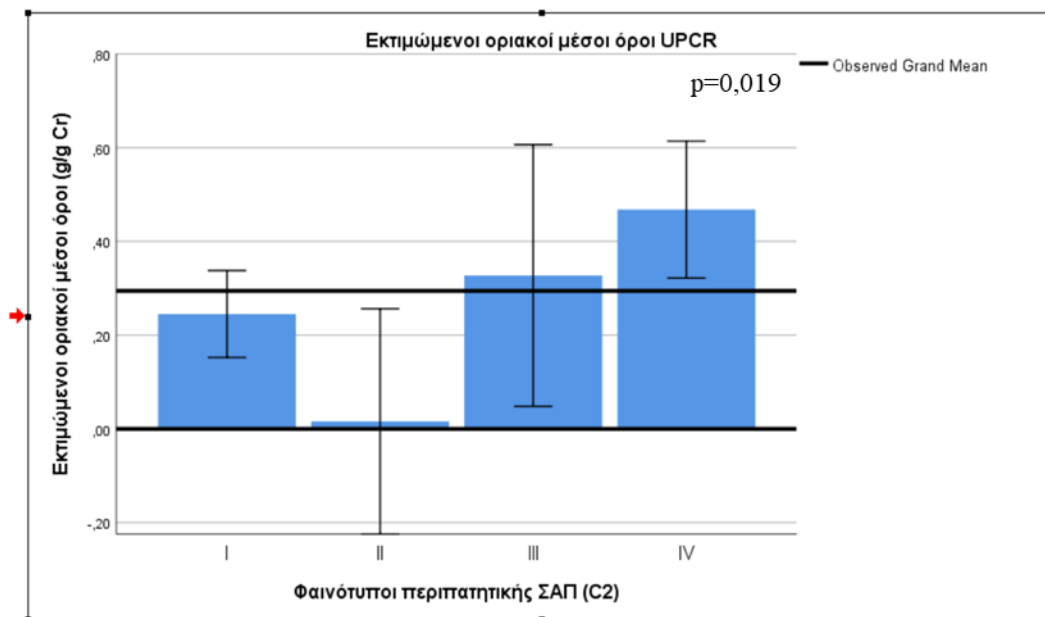
Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ με την παρουσία ή όχι πρωτεϊνουρίας ($UPCR\geq 0,2$ g/g Cr) εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, αρχικά σταθμισμένο ως προς φύλο, ηλικία και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ, που ανέδειξε οριακά μη σημαντική συσχέτιση του φαινότυπου IV με την παρουσία πρωτεϊνουρίας ($p=0,072$). Μετά από στάθμιση ως προς άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, η συσχέτιση του φαινότυπου IV με την παρουσία πρωτεϊνουρίας παρέμενε οριακά μη στατιστικά σημαντική ($p=0,055$), ωστόσο παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση του φαινοτύπου II (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και παθολογική αορτική ΣΑΠ) με την παρουσία πρωτεϊνουρίας, λαμβάνοντας ως φαινότυπο αναφοράς το φαινότυπο I (λόγος πιθανοτήτων 0,062, 95% CI: 0,007 έως 0,589, $p=0,015$).

Ακολούθως, δημιουργήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που ανέδειξαν οριακά μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ UPCR και φαινοτύπων περιπατητικής ΣΑΠ έπειτα από στάθμιση αρχικά ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ ($p=0,061$ (σχήμα 44).

Προσθέτοντας στο μοντέλο και άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,019$) (σχήμα 45). Όπως φαίνεται και στα σχήματα 44-45, παρατηρήθηκε η τάση (trend) αύξησης του UPCR από το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) προς τον φαινότυπο IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) και ταυτόχρονα ο φαινότυπος II παρουσίαζε χαμηλότερα επίπεδα UPCR συγκριτικά με τους υπόλοιπους φαινότυπους.



Σχήμα 44. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι UPCR ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ _{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ.



Σχήμα 45. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι UPCR ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $\text{ΜΑΠ}/\Delta\text{ΑΠ}$ (αΣΑΠ) (C2), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ, χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR .

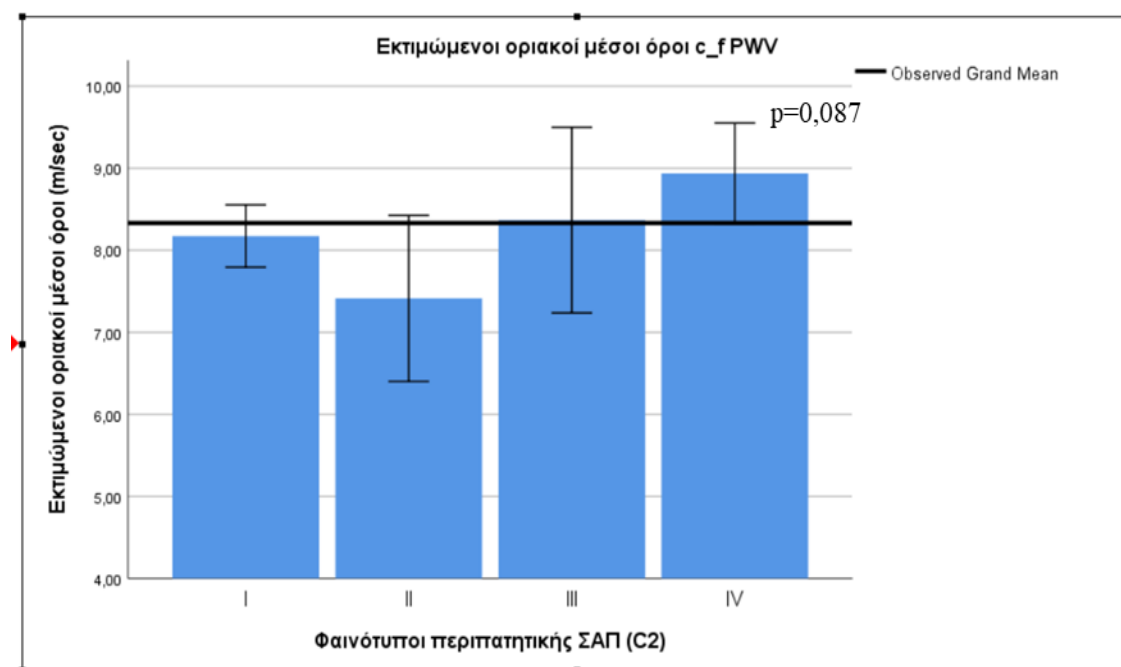
Καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Σε ό,τι αφορά την καρωτιδο-μηριαία PWV (c-f PWV) ως δείκτης αρτηριακής σκληρίας, όπως φαίνεται στον Πίνακα 19, υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 φαινοτύπων, με τον φαινότυπο IV να παρουσιάζει τα υψηλότερα επίπεδα c-f PWV (φαινότυπος I: $8,0 \pm 2,2$ m/sec, φαινότυπος II: $7,9 \pm 2,3$ m/sec, φαινότυπος III: $7,7 \pm 1,7$ m/sec, φαινότυπος IV: $9,3 \pm 2,4$ m/sec, $p=0,009$).

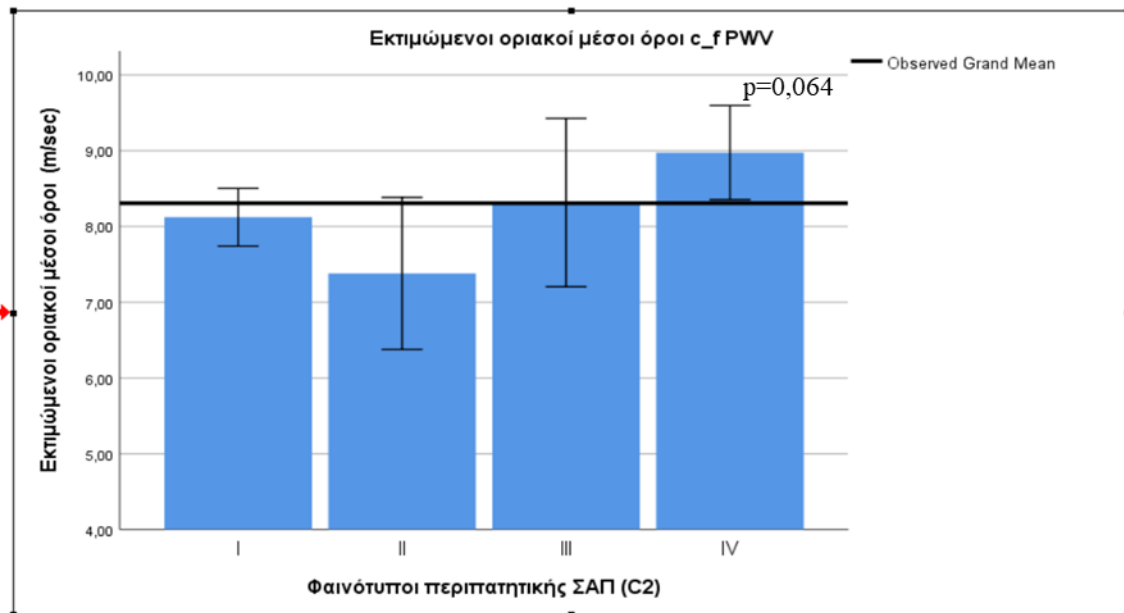
Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ με την αυξημένη αρτηριακή σκληρία ($\text{PWV} > 10$ m/sec) εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, αρχικά σταθμισμένο ως προς φύλο, ηλικία και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ, που δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση των διαφορετικών φαινοτύπων με την αυξημένη

αρτηριακή σκληρία. Ομοίως, μετά από στάθμιση ως προς άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των διαφορετικών φαινοτύπων με την αυξημένη αρτηριακή σκληρία.

Ακολούθως, δημιουργήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης που ανέδειξαν μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ c-f PWV και φαινοτύπων περιπατητικής ΣΑΠ, έπειτα από στάθμιση αρχικά ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΔΑΠ ($p=0,087$) (σχήμα 46) και ακολούθως, προσθέτοντας στο μοντέλο και άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, διαπιστώθηκε οριακά μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ c-f PWV και φαινοτύπων περιπατητικής ΣΑΠ ($p=0,064$) (σχήμα 47).



Σχήμα 46. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι c_f PWV ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ $_{\text{ΜΑΠ/ΔΑΠ}}$ (αΣΑΠ) (C2), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ.



Σχήμα 47. Εκτιμώμενοι οριακοί μέσοι όροι c_f PWV ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ βάσει βραχιονίου ΣΑΠ (βΣΑΠ) και αορτικής ΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ} (αΣΑΠ) (C2), σταθμισμένοι ως προς ηλικία, φύλο, μέση 24ωρη περιφερική ΔΑΠ, χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR .

Ωστόσο, όπως φαίνεται στα σχήματα 46-47 και εδώ παρατηρήθηκε η τάση (trend) αύξησης του c-f PWV από το φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) προς τον φαινότυπο IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ).

2.3 Συσχέτιση στατικής και περιπατητικής αρτηριακής σκληρίας με υποκλινικές βλάβες σε όργανα-στόχους στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Παρουσία αθηρωματικών πλακών

Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση της στατικής αρτηριακής σκληρίας όπως αυτή εκφράζεται μέσω της καρωτιδο-μηριαίας PWV (Sphygmocor) με την παρουσία ή όχι αθηρωματικών πλακών, εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, σταθμισμένο ως προς φύλο, ηλικία, μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΜΑΠ, χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της

νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR, που δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση της c-f PWV με την παρουσία αθηρωματικών πλακών (λόγος πιθανοτήτων 1,070, $p=0,624$).

Ακολούθως, εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης, σταθμισμένο ως προς φύλο, ηλικία, μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΜΑΠ, χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR, προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση της περιπατητικής PWV όπως αυτή προκύπτει από τη συσκευή Mobil-O-Graph, με την παρουσία αθηρωματικών πλακών, που επίσης δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση (λόγος πιθανοτήτων 0,345, $p=0,229$).

Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας

Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση της στατικής αρτηριακής σκληρίας όπως αυτή εκφράζεται μέσω της καρωτιδο-μηριαίας PWV (Sphygmocor) με το IMT της αριστερής καρωτίδας, δημιουργήσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, αρχικά σταθμισμένο ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΜΑΠ, το οποίο ανέδειξε οριακά μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\beta=0,010$, 95% CI: 0,000 έως 0,020, $p=0,056$). Ακολούθως, προσθέσαμε στο μοντέλο και άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, το οποίο επίσης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ στατικής PWV και IMT της αριστερής καρωτίδας ($\beta=0,010$, 95% CI: -0,001 έως 0,021, $p=0,071$).

Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση της περιπατητικής PWV όπως αυτή προκύπτει από τη συσκευή Mobil-O-Graph, με το IMT της αριστερής καρωτίδας, εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, αρχικά σταθμισμένο ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΜΑΠ, το οποίο

ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\beta=0,074$, 95% CI: 0,024 έως 0,124, $p=0,004$), ακόμα και έπειτα από στάθμιση και για την c-f PWV. Η συσχέτιση παρέμενε στατιστικά σημαντική και όταν έγινε στάθμιση και προς άλλους παράγοντες όπως χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR ($\beta=0,077$, 95% CI: 0,026 έως 0,128, $p=0,003$).

Λόγος πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων

Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση της στατικής αρτηριακής σκληρίας όπως αυτή εκφράζεται μέσω της καρωτιδο-μηριαίας PWV (Sphygmocor) με το λόγο πρωτεΐνης προς κρεατινίνη ούρων (UPCR), δημιουργήσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, αρχικά σταθμισμένο ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΜΑΠ, το οποίο ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\beta=0,050$, 95% CI: 0,010 έως 0,089, $p=0,014$). Η συσχέτιση αυτή ήταν οριακά μη στατιστικά σημαντική, όταν το μοντέλο σταθμίστηκε για χρόνο από τη μεταμόσχευση, διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, BMI και e GFR ($\beta=0,038$, 95% CI: -0,001 έως 0,077, $p=0,057$).

Προκειμένου να διερευνήσουμε πιθανή συσχέτιση της περιπατητικής PWV όπως αυτή προκύπτει από τη συσκευή Mobil-O-Graph, με το UPCR, εφαρμόσαμε πολυπαραγοντικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης αρχικά σταθμισμένο ως προς ηλικία, φύλο και μέση τιμή 24ωρης περιφερικής ΜΑΠ, το οποίο δεν ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ 24ωρης PWV και UPCR ($\beta=0,004$, 95% CI: -0,189 έως 0,196, $p=0,971$). Μετά από στάθμιση ως προς άλλους παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μεταμόσχευση, η διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ο BMI και ο e GFR, η συσχέτιση μεταξύ 24ωρης PWV και UPCR παρέμενε μη στατιστικά σημαντική ($\beta=0,059$, 95% CI: -0,125 έως 0,242, $p=0,528$).

3. Συγκριτική μελέτη της περιπατητικής περιφερικής αρτηριακής πίεσης και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 1 – 4.

Στον πίνακα 20 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και η φαρμακευτική αγωγή και εργαστηριακά ευρήματα υποομάδας ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που μελετήθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή καθώς και ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 1-4 που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες στην ανάλυση των μετρήσεων της περιφερικής ΑΠ της περιπατητικής καταγραφής και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ.

Στις ακόλουθες αναλύσεις συμμετείχαν 93 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (63 άνδρες και 30 γυναίκες) και 93 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 (63 άνδρες και 30 γυναίκες), αντιστοιχισμένοι με αναλογία 1:1 ως προς το φύλο, την ηλικία και τον eGFR. Όπως αναμένονταν, οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια ηλικία (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $61,3 \pm 9,6$ έτη, ΧΝΝ: $63,8 \pm 9,9$ έτη, $p=0,088$) και πάρομοιο eGFR (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $60,2 \pm 22,1$ ml/min/1,73m², ΧΝΝ: $60,6 \pm 24,3$ ml/min/1,73m², $p=0,917$). Σε ό,τι αφορά τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, αυτοί παρουσίαζαν διάμεση διάρκεια από την έναρξη μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας τους 161 [103,2] μήνες και διάμεση διάρκεια από τη μεταμόσχευση τους 90,3 [128,4] μήνες. Οι τιμές του BMI δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $27,7 \pm 16,9$ kg/m², ΧΝΝ: $30,4 \pm 6,0$ kg/m², $p=0,144$).

Ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ΑΥ και η δυσλιπιδαιμία, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων, με εξαίρεση τον επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος ήταν χαμηλότερος στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 (36,6% έναντι 54,8%, αντίστοιχα, $p=0,012$) και το κάπνισμα, που ήταν συχνότερο σε ασθενείς με

XNN (9,7% έναντι 23,7%, αντίστοιχα, $p=0,011$). Αντίστοιχα, ο επιπολασμός των συννοσηροτήτων, όπως η στεφανιαία νόσος, η περιφερική και η εγκεφαλική αγγειακή νόσος δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

Πίνακας 20: Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή του των ασθενών των δύο ομάδων της ανάλυσης.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=93)	XNN (N=93)	p-value
Θήλυ φύλο (n, %)	30 (32,3%)	30 (32,3%)	1,000
Ηλικία (έτη)	61,3±9,6	63,8±9,9	0,088
Χρόνος από την έναρξη υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας[μήνες]	161 [103,2]	-	-
Χρόνος από τη μεταμόσχευση νεφρού [μήνες]	90,3 [128,4]	-	-
BMI (kg/m ²)	27,7±16,9	30,4±6,0	0,144
Αρτηριακή υπέρταση (n, %)	85 (91,4%)	83 (89,2%)	0,620
Σακχαρώδης Διαβήτης (n, %)	34 (36,6%)	51 (54,8%)	0,012
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	59 (63,4%)	61 (66,7%)	0,645
Καρδιαγγειακή νόσος(n, %)	18 (19,4%)	25 (26,9%)	0,223
Στεφανιαία νόσος (n, %)	15 (16,1%)	12 (12,9%)	0,532
ΑΕΕ (n, %)	2 (2,2%)	4 (4,3%)	0,682
Περιφερική αρτηριακή νόσος (n, %)	4 (4,3%)	10 (10,8%)	0,095
Κάπνισμα (n, %)	9 (9,7%)	22 (23,7%)	0,011
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	130,8±17,2	129,9±9,3	0,640
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	74,5±10,8	81,1±7,6	<0,001
Αριθμός αντιυπερτασικών	2,0±1,2	2,3±1,4	0,064
ACEi/ARBs (n, %)	44 (47,3%)	59 (67,3%)	0,027
Αναστολείς ασβεστίου (n, %)	43 (46,2%)	50 (53,8%)	0,305
MRAs (n, %)	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0,497
β-αποκλειστές (n, %)	64 (68,8%)	44 (47,3%)	0,003

Πίνακας 20: Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή του των ασθενών των δύο ομάδων της ανάλυσης (συνέχεια).

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=93)	XNN (N=93)	p-value
α-αποκλειστές (n, %)	2 (2,2%)	13 (14,0%)	0,003
Νιτρώδη (n, %)	2 (2,2%)	1 (1,1%)	1,000
Κεντρικώς δρώντα (n, %)	12 (12,9%)	8 (8,6%)	0,344
Διουρητικά (n, %)	17 (18,3%)	42 (45,2%)	<0,001
Στατίνες (n, %)	41 (44,1%)	59 (63,4%)	0,008
Ανοσοκατασταλτική αγωγή			
Κυκλσπορίνη (n, %)	13 (14,0%)		
Tacrolimus (n, %)	75 (80,6%)		
mTOR αναστολείς (n, %)	11 (11,8%)		
MMF/MPA (n, %)	85 (91,4%)		
Αζαθειοπρίνη (n, %)	1 (1,1%)		
Κορτικοστεροειδή (n, %)	71 (76,3%)		

Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και οι ασθενείς με XNN είχαν παρόμοια επίπεδα ΣΑΠ ιατρείου (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $130,8 \pm 17,2$ έναντι XNN: $129,9 \pm 9,3$ mmHg, $p=0,640$). Ωστόσο, η ΔΑΠ ιατρείου ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ($74,5 \pm 10,8$ έναντι $81,1 \pm 7,6$ mmHg, $p<0,001$).

Ο συνολικός αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων που λάμβαναν οι δύο ομάδες διέφερε, όμως όχι στατιστικά σημαντικά (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $2,0 \pm 1,2$ έναντι XNN: $2,3 \pm 1,4$, $p=0,064$). Διαφορές υπήρξαν και σε ό,τι αφορά τη χρήση των περισσότερων από τις επιμέρους κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Για παράδειγμα, το 47,3% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος λάμβανε ACEIs/ARBs έναντι του 67,3% των ασθενών με XNN ($p=0,027$). Το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αναστολείς αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων, νιτρώδη και κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων ($p=0,305$, $p=0,497$, $p=1,000$ και $p=0,344$ αντιστοίχως). Υπό αγωγή με α-αποκλειστές ήταν το 2,2% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και το 14,0% των ασθενών με XNN, ($p=0,003$). Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος βρίσκονταν

υπό αγωγή με διουρητικά λιγότερο συχνά σε σύγκριση με τους ασθενείς με XNN (18,3% έναντι 45,2% αντίστοιχα, $p<0,001$), ενώ η χρήση των β-αποκλειστών ήταν συχνότερη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 68,8% έναντι XNN: 47,3%, $p=0,003$). Τέλος, υπό αγωγή με στατίνες ήταν το 44,1% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και το 63,4% των ασθενών με XNN ($p=0,008$).

Σε ό,τι αφορά τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, 80,6% αυτών λάμβαναν tacrolimus, 91,4% MMF/MPA και 76,3% κορτικοστεροειδή στα πλαίσια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Αναφορικά με τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων (Πίνακας 21), η αιμοσφαιρίνη διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, με χαμηλότερες τιμές να παρατηρούνται στην ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε σχέση με τους ασθενείς με XNN ($13,1\pm 1,6$ έναντι $13,7\pm 1,5$ g/dl αντίστοιχα, $p=0,005$). Τα επίπεδα του νατρίου ορού διέφεραν σημαντικά με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στην ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $140,5\pm 3,2$ mEq/L έναντι XNN: $138,9\pm 2,5$ mEq/L, $p<0,001$). Τα επίπεδα του καλίου ορού και του φωσφόρου δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,880$ και $p=0,069$ αντίστοιχα). Σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν όμως στα επίπεδα της παραθορμόνης ορού, με χαμηλότερες τιμές να παρατηρούνται στους ασθενείς με XNN [λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 66,9 (53,6-113,5) έναντι XNN: 51,5 (37,2-73,5) ng/L, $p=0,018$]. Τέλος τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ήταν σημαντικά υψηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς με XNN ($188,3\pm 31,9$ έναντι $163,9\pm 38,5$ mg/dl αντίστοιχα, $p<0,001$) ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 21. Εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών των δύο ομάδων της ανάλυσης.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=93)	XNN (N=93)	p-value
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	13,1±1,6	13,7±1,5	0,005
eGFR CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	60,2±22,1	60,6±24,3	0,917
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,3±0,5	1,4±0,6	0,625
Ουρία (mg/dL)	60,1±32,2	53,9±29,6	0,170
Ουρικό οξύ (mg/dL)	6,4±1,4	6,5±1,4	0,935
Νάτριο (mEq/L)	140,5±3,2	138,9±2,5	<0,001
Κάλιο (mEq/L)	4,5±0,5	4,7±0,4	0,880
Ασβέστιο (mg/dL)	9,4±0,6	9,4±0,6	0,001
Φώσφορος (mg/dL)	3,1±0,7	3,5±0,6	0,069
PTH (pg/mL)	66,9 (53,6-113,5)	51,5 (37,2-73,5)	0,018
CRP (mg/dL)	3,0 (1,6-3,6)	1,3 (0,8-3,4)	0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	188,3±31,9	163,9±38,5	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	149,4±62,6	158,0±92,2	0,458

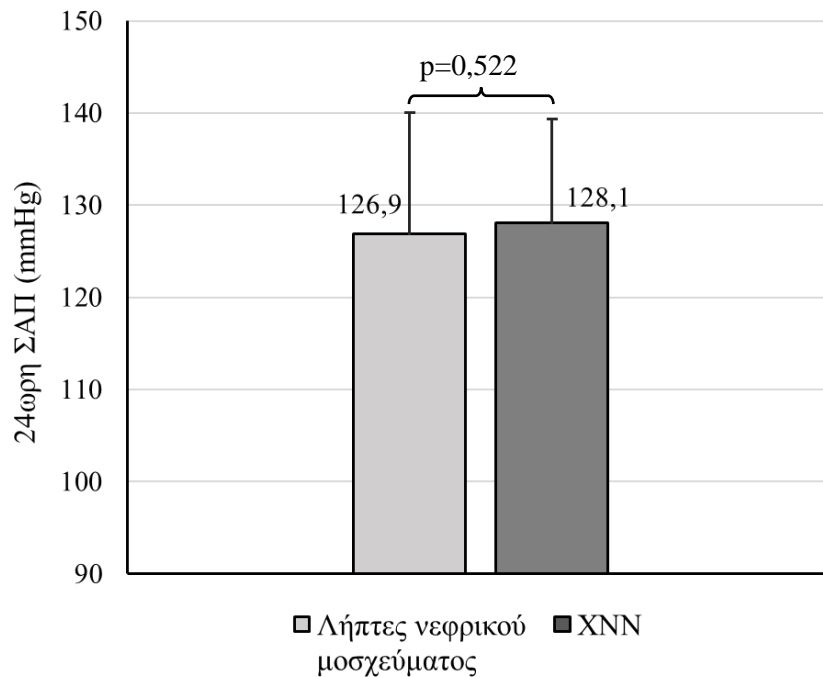
3.1 Περιφερική Συστολική Αρτηριακή Πίεση

Στον Πίνακα 22 και τα σχήματα 48 έως 50 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 22 και το σχήμα 48, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα 24ωρης ΣΑΠ μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με XNN (126,9±13,1 mmHg έναντι 128,1±11,2 mmHg αντίστοιχα, p=0,522).

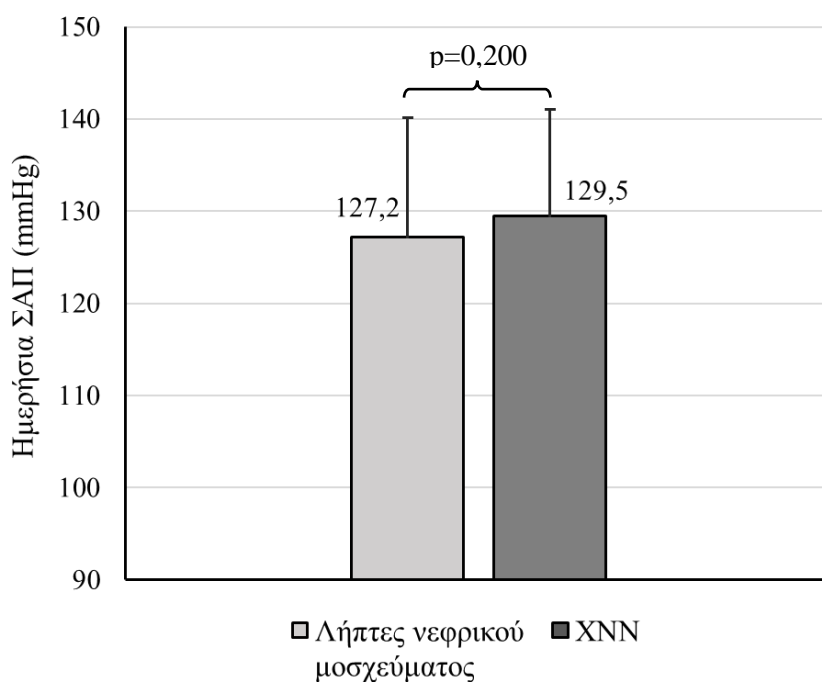
Πίνακας 22. Τιμές περιφερικής περιπατητικής ΣΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου, του καθώς και κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=93)	XNN (N=93)	p-value
24-ωρη ΣΑΠ	126,9±13,1	128,1±11,2	0,522
Ημερήσια ΣΑΠ	127,2±12,9	129,5±11,5	0,200
Νυχτερινή ΣΑΠ	125,9±16,5	124,6±13,7	0,570

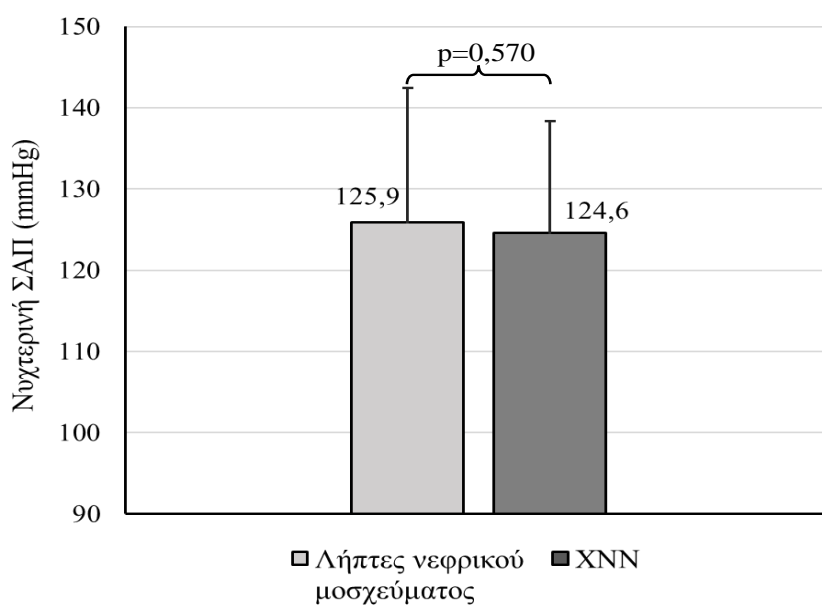


Σχήμα 48. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

Σε ότι αφορά τις τιμές της ΣΑΠ κατά την περίοδο της ημέρας, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων που μελετήθηκαν (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $127,2 \pm 12,9$ mmHg, XNN: $129,5 \pm 11,5$ mmHg, $p=0,200$) (σχήμα 49). Τέλος, σε ό,τι αφορά τις τιμές της ΣΑΠ κατά την περίοδο της νύχτας, ομοίως δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με XNN ($125,9 \pm 16,5$ έναντι $124,6 \pm 13,7$ αντίστοιχα, $p=0,570$) (σχήμα 50).



Σχήμα 49. Σύγκριση των επιπέδων της ημερήσιας περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της ημερήσιας περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.



Σχήμα 50. Σύγκριση των επιπέδων της νυχτερινής περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της νυχτερινής περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.

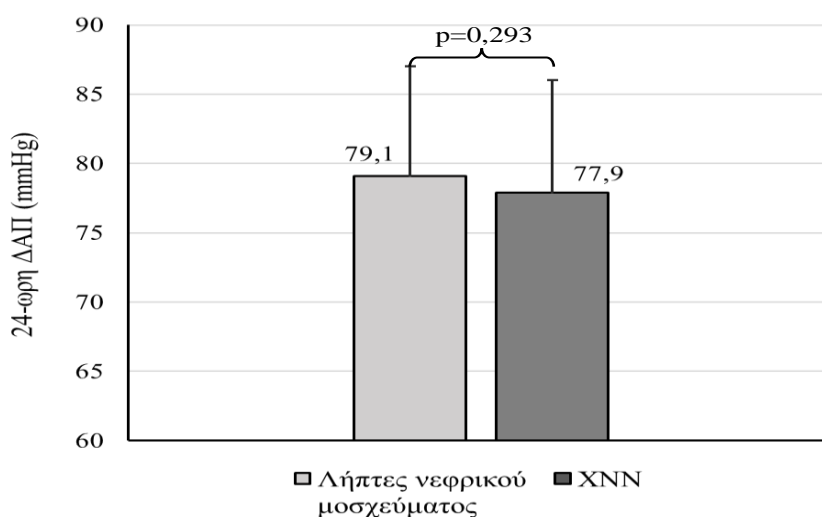
3.2 Περιφερική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

Στον Πίνακα 23 και τα σχήματα 51 έως 53 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 23 και το σχήμα 51, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα 24ωρης ΔΑΠ μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με ΧΝΝ ($79,1 \pm 7,9$ mmHg έναντι $77,9 \pm 8,1$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,293$).

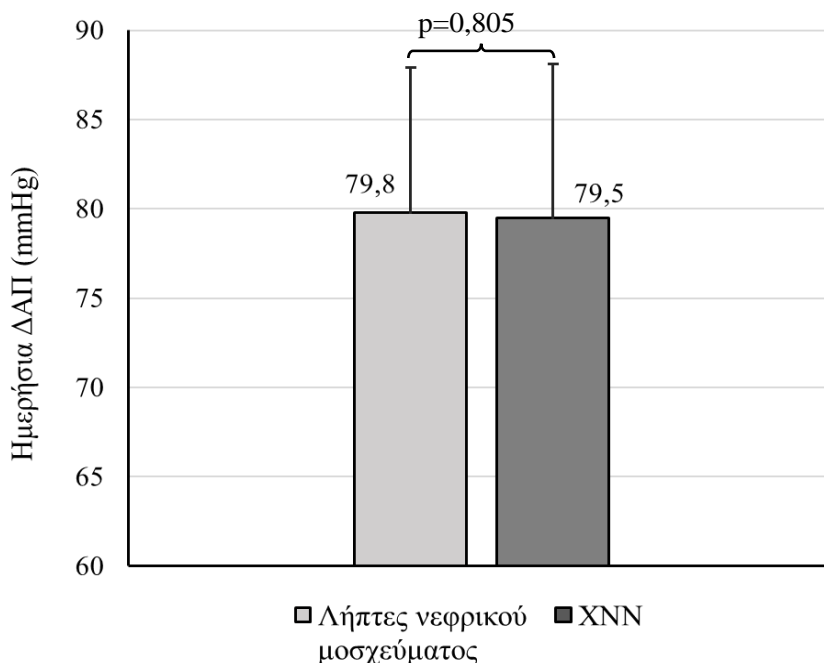
Πίνακας 23. Τιμές περιφερικής περιπατητικής ΔΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου, καθώς και κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=93)	ΧΝΝ (N=93)	p-value
24-ωρη ΔΑΠ	$79,1 \pm 7,9$	$77,9 \pm 8,1$	0,293
Ημερήσια ΔΑΠ	$79,8 \pm 8,1$	$79,5 \pm 8,6$	0,805
Νυχτερινή ΔΑΠ	$76,5 \pm 8,8$	$73,8 \pm 8,8$	0,040

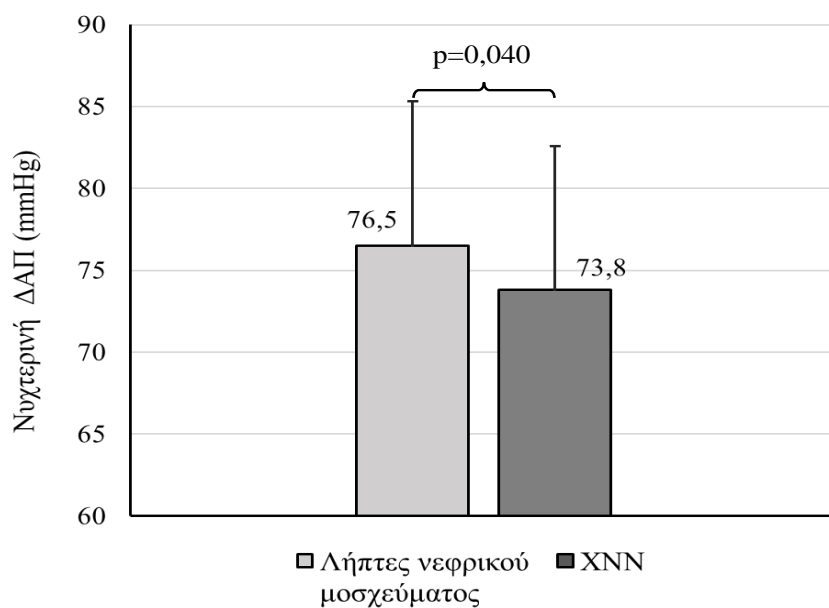


Σχήμα 51. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.

Σε ότι αφορά τις τιμές της ΔΑΠ κατά την περίοδο της ημέρας, επίσης δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων που μελετήθηκαν (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $79,8 \pm 8,1$ mmHg, ΧΝΝ: $79,5 \pm 8,6$ mmHg, $p=0,200$) (σχήμα 52). Αντιθέτως, σε ό,τι αφορά τις τιμές της ΔΑΠ κατά την περίοδο της νύχτας, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με ΧΝΝ, με τους πρώτους να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα νυκτερινής ΔΑΠ ($76,5 \pm 8,8$ έναντι $73,8 \pm 8,8$ αντίστοιχα, $p=0,040$) (σχήμα 53).



Σχήμα 52. Σύγκριση των επιπέδων της ημερήσιας περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της ημερήσιας περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.



Σχήμα 53. Σύγκριση των επιπέδων της νυχτερινής περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της νυχτερινής περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

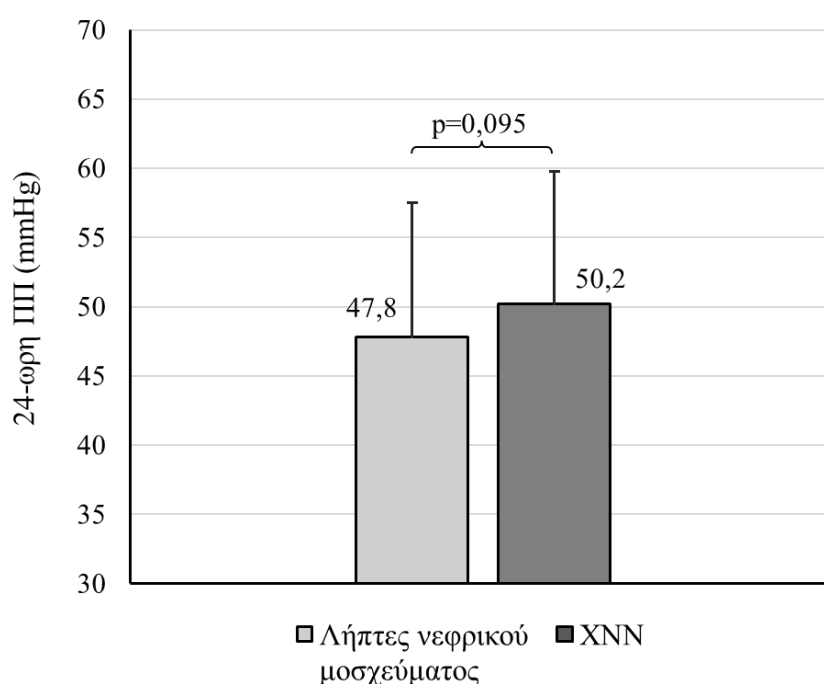
3.3 Περιφερική Πίεση Παλμού

Στον Πίνακα 24 και τα σχήματα 54 έως 56 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών της περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 24 και το σχήμα 54, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα 24ωρης ΠΠ μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με XNN ($47,8 \pm 9,7$ mmHg έναντι $50,2 \pm 9,6$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,095$).

Πίνακας 24. Τιμές περιφερικής περιπατητικής ΠΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου, καθώς και κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας.

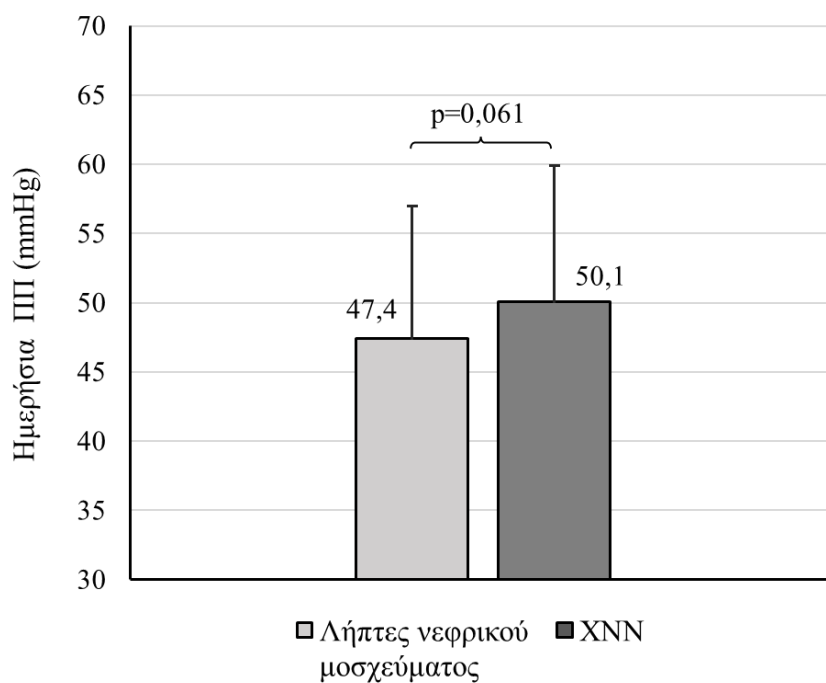
Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=93)	XNN (N=93)	p-value
24-ωρη ΠΠ	47,8±9,7	50,2±9,6	0,095
Ημερήσια ΠΠ	47,4±9,6	50,1±9,8	0,061
Νυχτερινή ΠΠ	49,4±11,5	50,8±10,1	0,376



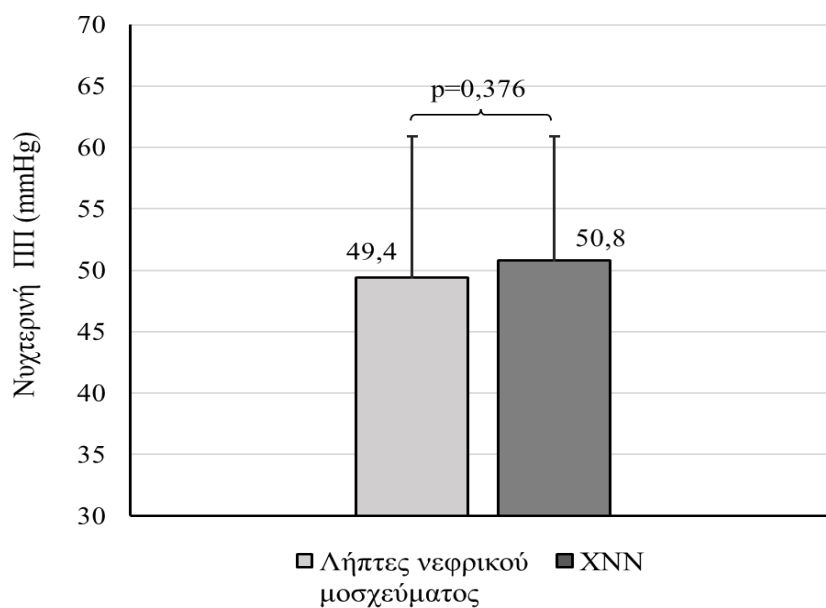
Σχήμα 54. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

Σε ότι αφορά τις τιμές της ΠΠ κατά την περίοδο της ημέρας, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων που μελετήθηκαν (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 47,4±9,6 mmHg, XNN: 50,1±9,8 mmHg, p=0,061) (σχήμα 55). Ομοίως, σε ό,τι αφορά τις τιμές της ΠΠ κατά την περίοδο της νύχτας, επίσης δεν

παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με ΧΝΝ ($49,4 \pm 11,5$ έναντι $50,8 \pm 10,1$ αντίστοιχα, $p=0,376$) (σχήμα 56).



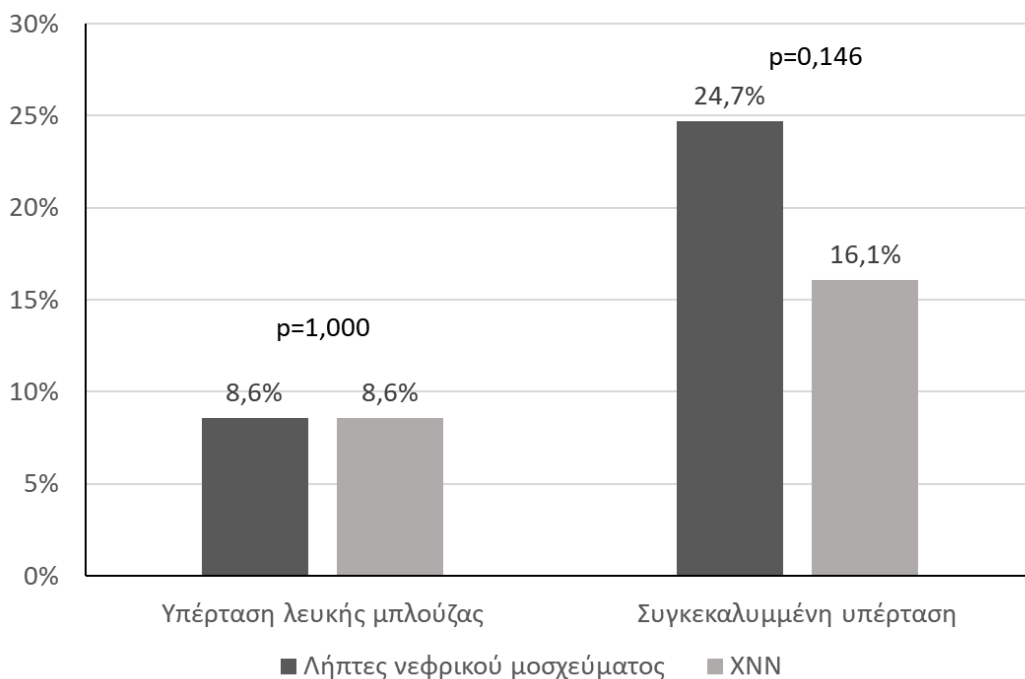
Σχήμα 55. Σύγκριση των επιπέδων της ημερήσιας περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της ημερήσιας περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.



Σχήμα 56. Σύγκριση των επιπέδων της νυχτερινής περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της νυχτερινής περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.

3.4 Υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκαλυμμένη υπέρταση

Στο σχήμα 57 παρουσιάζεται ο επιπολασμός των διαφόρων φαινοτύπων της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς-μάρτυρες με ΧΝΝ. Ο επιπολασμός της υπέρτασης λευκής μπλούζας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 8,6%, ΧΝΝ:8,6%, $p=1,000$), ενώ ο επιπολασμός της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης ήταν υψηλότερος στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος χωρίς ωστόσο η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος:24,7%, ΧΝΝ:16,1%, $p=0,146$).

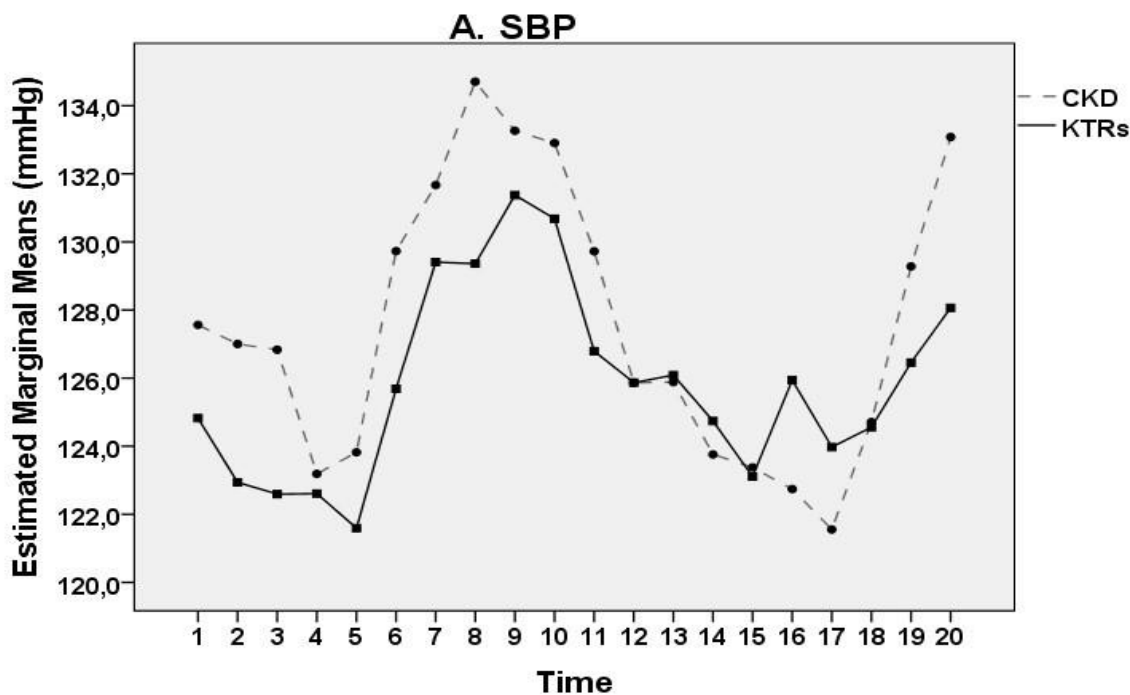


Σχήμα 57. Επιπολασμός της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκεκριαλυμένης υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και τους ασθενείς-μάρτυρες με XNN.

3.5 Τροχιές της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης

Στο Σχήμα 58 παρουσιάζονται οι τροχιές (trajectories) των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών (estimated marginal means) της περιφερικής ΣΑΠ στην ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με XNN όπως υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements.

Ειδικότερα, στο Σχήμα 58 παρουσιάζονται οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών στις εκτιμώμενες οριακές μέσες τιμές της περιφερικής ΣΑΠ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 20 ωρών (από τις 12.00 μμ έως και τις 08.00 πμ). Όπως φαίνεται από το υπόμνημα του Σχήματος 58, δε διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του status των ασθενών (μεταμόσχευση έναντι XNN) στις τιμές της ΣΑΠ στα διαφορετικά χρονικά σημεία της 20ωρης περιόδου [$F(1,158)=0,668$, $p=0,415$, partial $\eta^2=0,004$].



- A. Main effect of status: $F(1, 158)=0.668, p=0.415, \text{partial } \eta^2=0.004$
 B. Main effect of time: $F(19, 3002)= 11.735, p<0.001, \text{partial } \eta^2=0.069$
 C. Interaction of time with status: $F(19, 3002)= 1.549, p=0.122, \text{partial } \eta^2=0.010$

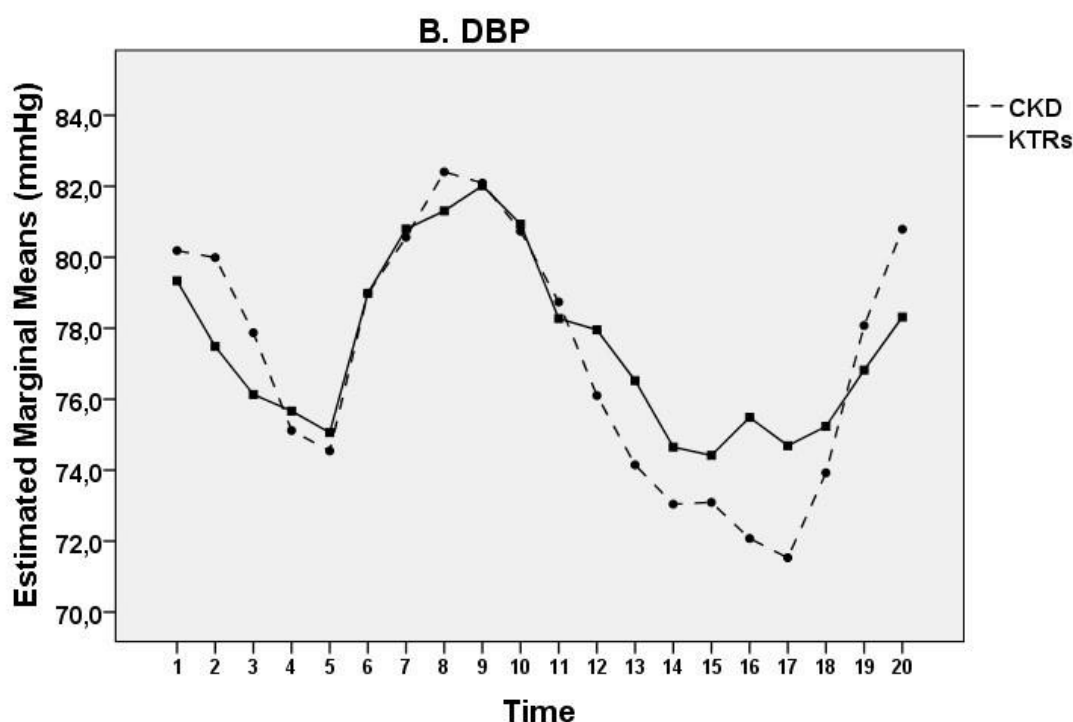
Σχήμα 58. Σύγκριση της τροχιάς των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών της περιφερικής ΣΑΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με ΧΝΝ κατά τη διάρκεια περιόδου μελέτης 20 ωρών.

Αντιθέτως, διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου στις τιμές της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της 20ωρης περιόδου παρακολούθησης [$F(19,3002)=11,735, p<0,001, \text{partial } \eta^2=0,069$]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ίδιας ανάλυσης, δεν παρατηρήθηκε η ύπαρξη σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του status (μεταμόσχευση έναντι ΧΝΝ) και χρόνου κατά την ίδια περίοδο [$F=(19, 3002)=1,549, p=0,122, \text{partial } \eta^2=0,010$].

3.6 Τροχιές της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης

Στο Σχήμα 59 παρουσιάζονται οι τροχιές (trajectories) των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών (estimated marginal means) της περιφερικής ΔΑΠ στην ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με ΧΝΝ όπως υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements.

Στο Σχήμα 59 παρουσιάζονται οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών στις εκτιμώμενες οριακές μέσες τιμές της περιφερικής ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου παρακολούθησης 20 ωρών. Όπως φαίνεται από το υπόμνημα του Σχήματος 59, δε διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του status των ασθενών (μεταμόσχευση έναντι ΧΝΝ) στις τιμές της ΔΑΠ στα διαφορετικά χρονικά σημεία της 20ωρης περιόδου [$F(1,158)=0,052$, $p=0,819$, $\text{partial } \eta^2<0,001$].



A. Main effect of status: $F(1, 158)=0.052$, $p=0.819$, $\text{partial } \eta^2<0.001$

B. Main effect of time: $F(19, 3002)= 18.930$, $p<0.001$, $\text{partial } \eta^2=0.107$

C. Interaction of time with status: $F(19, 3002)= 1.614$, $p=0.087$, $\text{partial } \eta^2=0.010$

Σχήμα 59. Σύγκριση της τροχιάς των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών της περιφερικής ΔΑΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με ΧΝΝ κατά τη διάρκεια περιόδου μελέτης 20 ωρών.

Αντιθέτως, διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου στις τιμές της ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της 20ωρης περιόδου παρακολούθησης [$F(19,3002)=18,930$, $p<0,001$, $\text{partial } \eta^2=0,107$]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ίδιας ανάλυσης, δεν παρατηρήθηκε η ύπαρξη σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του status

(μεταμόσχευση έναντι ΧΝΝ) και χρόνου κατά την ίδια περίοδο [$F=(19, 3002)=1,614$, $p=0,087$, $\text{partial } \eta^2=0,010$].

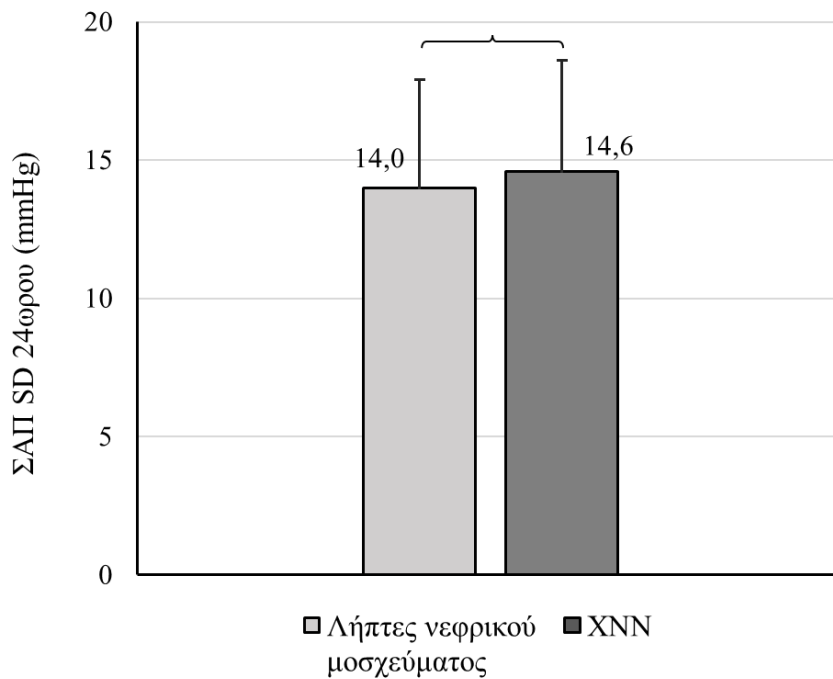
3.7 Μεταβλητότητα της περιφερικής Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης

Στον Πίνακα 25 και τα Σχήματα 60 έως 62 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τους αντίστοιχους δείκτες μεταβλητότητας της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 25 και στο Σχήμα 60, σε ό,τι αφορά την τιμή της ΣΑΠ-SD του 24ώρου διαπιστώθηκαν μη σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις της ομάδας των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και αυτής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ ($14,0\pm 3,9$ έναντι $14,6\pm 4,0$ mmHg, αντίστοιχα, $p=0,354$).

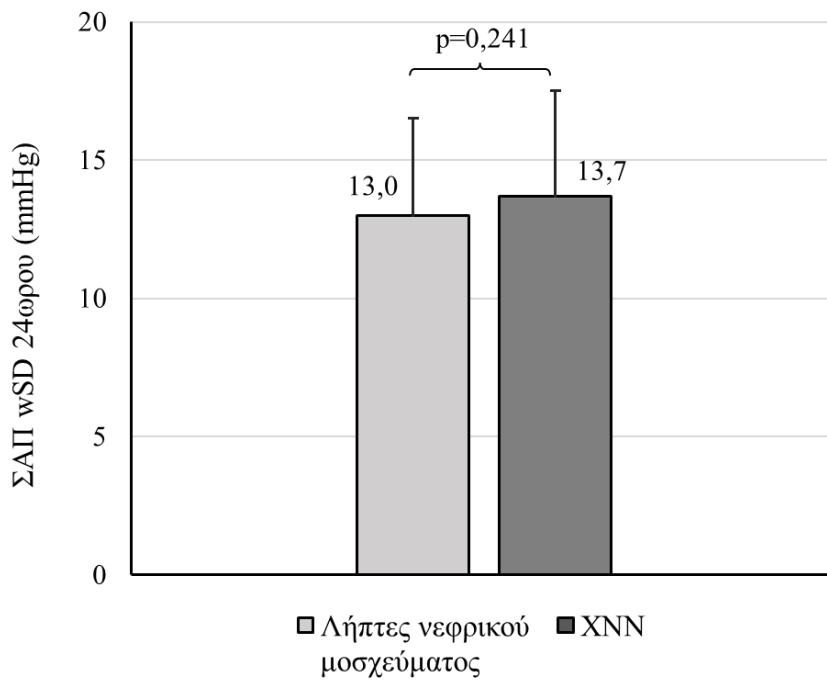
Πίνακας 25. Τιμές δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής περιπατητικής ΣΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=93)	ΧΝΝ (N=93)	p-value
ΣΑΠ SD 24ώρου(mmHg)	14,0±3,9	14,6±4,0	0,354
ΣΑΠ wSD 24ώρου(mmHg)	13,0±3,5	13,7±3,8	0,241
ΣΑΠ ARV 24ώρου(mmHg)	10,2±2,5	10,4±2,7	0,462

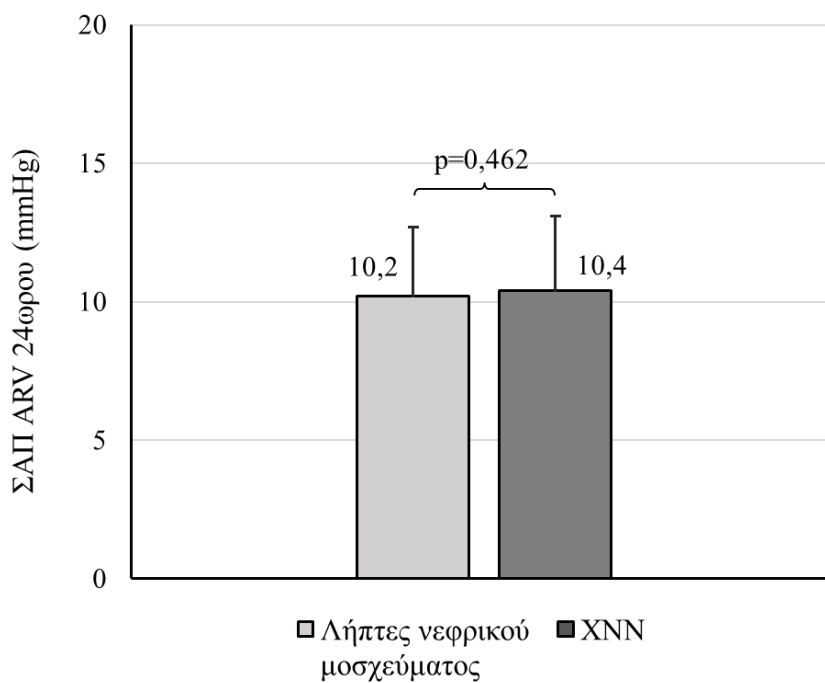


Σχήμα 60. Σύγκριση των τιμών ΣΑΠ-SD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των λήπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΣΑΠ-SD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

Ομοίως, σε ό,τι αφορά τις τιμές ΣΑΠ-wSD και της ΣΑΠ-ARV, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων (ΣΑΠ-wSD: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $13,0 \pm 3,5$ mmHg, XNN: $13,7 \pm 3,8$ mmHg, $p=0,241$, ΣΑΠ-ARV: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος $10,2 \pm 2,5$ mmHg, XNN: $10,4 \pm 2,7$ mmHg, $p=0,462$) (σχήματα 61,62). Να σημειωθεί ότι οι τιμές όλων των δεικτών μεταβλητότητας της ΣΑΠ που μελετήθηκαν στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ήταν αριθμητικά μικρότερες από αυτές των ασθενών με XNN, ωστόσο οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.



Σχήμα 61. Σύγκριση των τιμών ΣΑΠ-wSD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΣΑΠ-wSD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.



Σχήμα 62. Σύγκριση των τιμών ΣΑΠ-ARV της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΣΑΠ-ARV της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

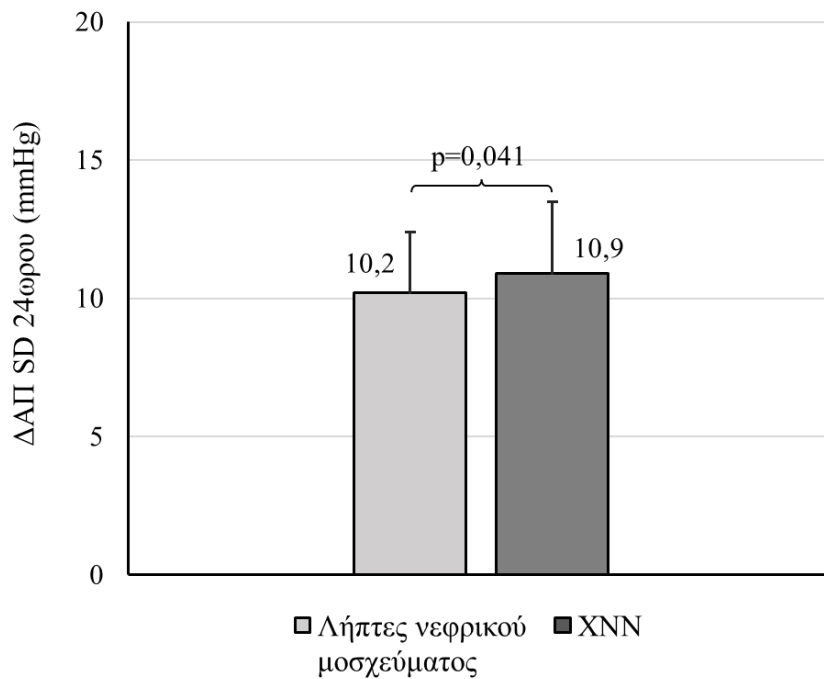
3.8 Μεταβλητότητα της περιφερικής Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης

Στον Πίνακα 26 και τα Σχήματα 63 έως 65 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τους αντίστοιχους δείκτες μεταβλητότητας της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 26 και στο Σχήμα 63, σε ό,τι αφορά την τιμή της ΔΑΠ-SD του 24ώρου διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις της ομάδας των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και αυτής των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ ($10,2 \pm 2,2$ έναντι $10,9 \pm 2,6$ mmHg, αντίστοιχα, $p=0,041$).

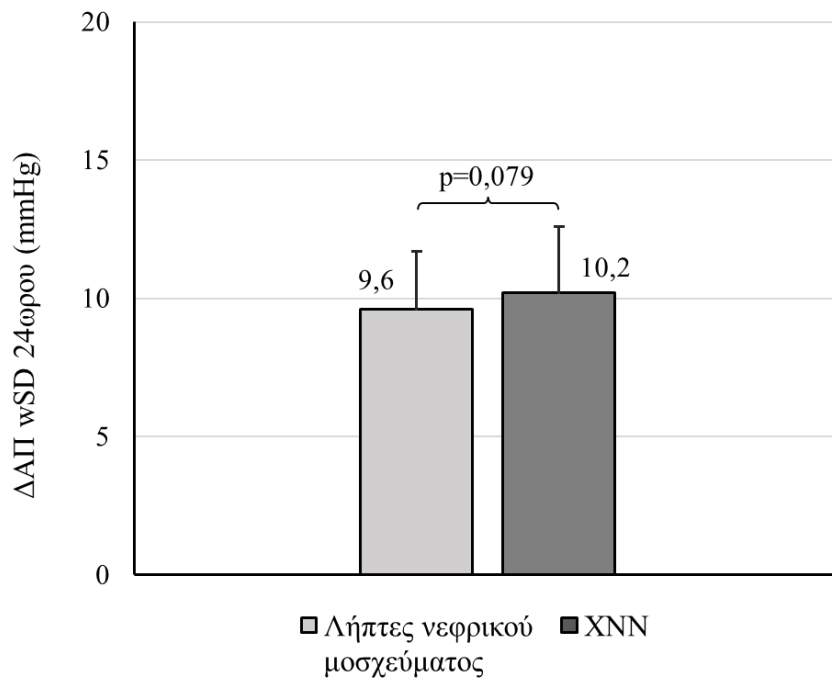
Πίνακας 26. Τιμές δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής περιπατητικής ΔΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=93)	ΧΝΝ (N=93)	p-value
ΔΑΠ SD 24ώρου(mmHg)	$10,2 \pm 2,2$	$10,9 \pm 2,6$	0,041
ΔΑΠ wSD 24ώρου(mmHg)	$9,6 \pm 2,1$	$10,2 \pm 2,4$	0,079
ΔΑΠ ARV 24ώρου(mmHg)	$7,6 \pm 1,7$	$8,1 \pm 2,2$	0,068

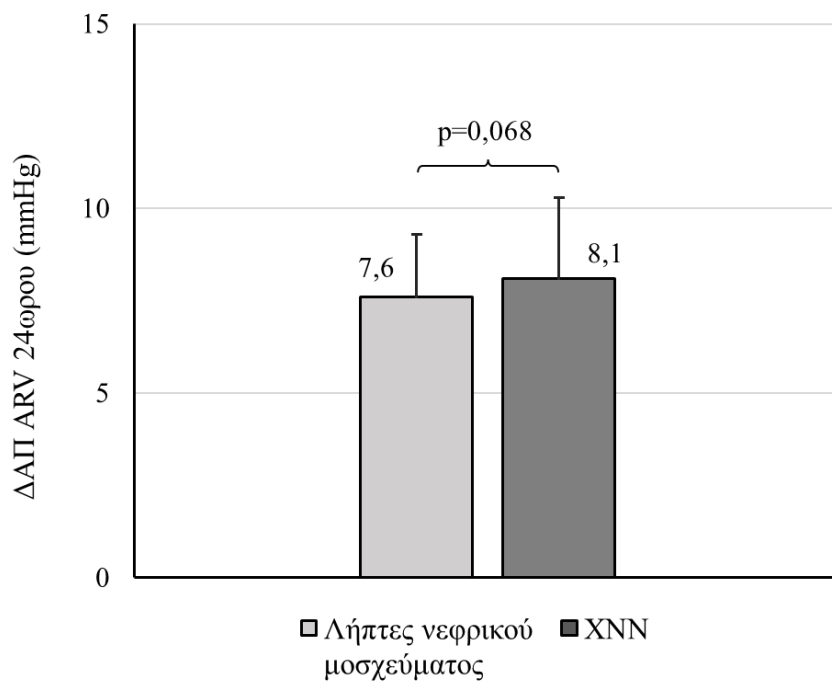


Σχήμα 63. Σύγκριση των τιμών ΔΑΠ-SD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΔΑΠ-SD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

Αντίθετα, σε ό,τι αφορά τις τιμές ΔΑΠ-wSD και της ΔΑΠ-ARV, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων (ΔΑΠ-wSD: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $9,6 \pm 2,1$ mmHg, XNN: $10,2 \pm 2,4$ mmHg, $p=0,079$, ΔΑΠ-ARV: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος $7,6 \pm 1,7$ mmHg, XNN: $8,1 \pm 2,2$ mmHg, $p=0,068$) (σχήματα 64,65).



Σχήμα 64. Σύγκριση των τιμών ΔΑΠ-wSD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΔΑΠ-wSD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.



Σχήμα 65. Σύγκριση των τιμών ΔΑΠ-ARV της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΔΑΠ-ARV της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

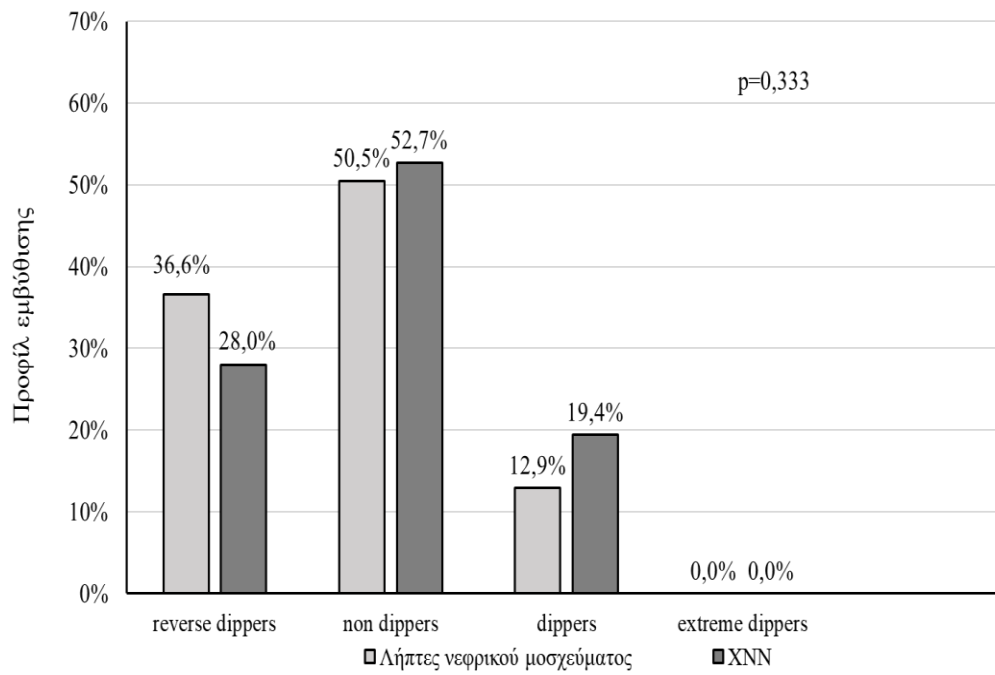
3.9 Προφίλ εμβύθισης

Στον Πίνακα 27 και το Σχήμα 66 παρουσιάζεται το προφίλ εμβύθισης της περιφερικής ΣΑΠ όπως αποτυπώθηκε από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.

Όπως διαπιστώνεται από τον Πίνακα 27 και το Σχήμα 66, το 36,6% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος παρουσίαζε αύξηση της ΣΑΠ κατά τη νύχτα (reverse dippers), το 50,5% των ασθενών αυτών ήταν non-dippers ενώ αντίθετα μόνο το 12,9% εμφάνιζε πτώση >10% στην τιμή της ΣΑΠ κατά τις νυκτερινές ώρες (dippers). Αναφορικά με τους ασθενείς με ΧΝΝ, το 28,0% ήταν reverse dippers, το 52,7% ήταν non-dippers, ενώ μόνο το 19,4% είχε φυσιολογικό προφίλ εμβύθισης. Οι διαφορές στο προφίλ εμβύθισης της ΣΑΠ ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας 27. Προφίλ εμβύθισης της περιφερικής ΣΑΠ όπως αποτυπώθηκε από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ.

Παράμετρος	Reverse dippers		Non dippers		Dippers		Extreme dippers		p-value
	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	XNN	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	XNN	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	XNN	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	XNN	
24-ωρη ΣΑΠ	34 (36,6%)	26 (28,0%)	47 (50,5%)	49 (52,7%)	12 (12,9%)	18 (19,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,333
	Non-dippers				Dippers				p-value
	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος		XNN		Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος		XNN		
24-ωρη ΣΑΠ	81 (87,1%)		75 (80,6%)		12 (12,9%)		18 (19,4%)		0,232



Σχήμα 66. Σύγκριση του προφίλ εμπύθισης της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών-μαρτύρων με XNN.

4. Συγκριτική μελέτη της περιπατητικής περιφερικής αρτηριακής πίεσης και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.

Στον πίνακα 28 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και η φαρμακευτική αγωγή υποομάδας ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που μελετήθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή καθώς και ασθενών υπό ΑΚ που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες στην ανάλυση των μετρήσεων της περιφερικής ΑΠ, της περιπατητικής καταγραφής και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ.

Στις ακόλουθες αναλύσεις συμμετείχαν 204 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (136 άνδρες και 68 γυναίκες) και 102 ασθενείς υπό ΑΚ (68 άνδρες και 34 γυναίκες), αντιστοιχισμένοι με αναλογία 2:1 ως προς το φύλο και την ηλικία. Όπως αναμένονταν, οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια ηλικία (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $51,8 \pm 12,8$ έτη, ΑΚ: $53,4 \pm 11,3$ έτη, $p=0,277$). Σε ό,τι αφορά τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, αυτοί παρουσίαζαν όπως αναμένονταν μεγαλύτερη συνολική διάρκεια από την έναρξη μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ (133,8 [57,3-201,6] έναντι 46,4 [28,0-201,3] μήνες αντίστοιχα, $p<0,001$). Οι τιμές του BMI δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $25,4$ (23,0-28,4) kg/m^2 , ΑΚ: $24,8$ (22,0-27,0) kg/m^2 , $p=0,053$).

Πίνακας 28: Δημογραφικά, κλινικά, χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή των ασθενών των δύο ομάδων της ανάλυσης.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (n=204)	AK (n=102)	p-value
Θήλυ φύλο (n, %)	68 (33,0%)	34 (33,0%)	1,000
Ηλικία (έτη)	51,8±12,8	53,4±11,3	0,277
Χρόνος από την έναρξη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μήνες)	133,8 (57,3-201,6)	46,4 (28,0-201,3)	<0,001
eGFR CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	57,9±19,4		
BMI (kg/m ²)	25,4 (23,0-28,4)	24,8 (22,0-27,0)	0,053
ΑΥ(n, %)	185 (90,7%)	96 (94,1%)	0,302
Σακχαρώδης Διαβήτης (n, %)	36 (17,6%)	14 (13,7%)	0,382
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	107 (52,5%)	23 (22,8%)	<0,001
Στεφανιαία νόσος (n, %)	20 (9,8%)	19 (18,6%)	0,029
ΑΕΕ (n, %)	2 (1,0%)	19 (18,6%)	<0,001
Περιφερική αρτηριακή νόσος (n, %)	6 (2,9%)	6 (5,9%)	0,224
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	129,0±16,9	145,1±21,9	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	76,5±10,2	90,3±14,2	<0,001
Αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων	1,7±1,12	1,40±1,10	0,033
ACEi/ARBs (n, %)	85 (41,7%)	29 (28,4%)	0,024
Αναστολείς ασβεστίου (n, %)	823 (40,7%)	43 (42,2%)	0,805
Αναστολείς αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (n, %)	0	0	
β-αποκλειστές (n, %)	136 (66,7%)	54 (52,9%)	0,020
α-αποκλειστές (n, %)	2 (1,0%)	0 (0,0%)	1,000
Νιτρώδη (n, %)	2 (1,0%)	7 (6,9%)	0,007
Κεντρικώς δρώντα (n, %)	16 (7,8%)	17 (16,7%)	0,019
Διουρητικά (n, %)	22 (10,8%)	22 (21,6%)	0,011
Στατίνες(n, %)	73 (35,8%)	30 (29,4%)	0,266
Αριθμός ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων	2,8±0,4		
Tacrolimus(n, %)	164 (80,8%)		
Κυκλοσπορίνη (n, %)	28 (13,8%)		
mTOR αναστολείς (n, %)	19 (9,4%)		
MMF/MPA (n, %)	188 (92,6%)		
Αζαθειοπρίνη (n, %)	3 (1,5%)		
Κορτικοστεροειδή (n, %)	165 (81,3%)		

Πίνακας 29: Εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών των δύο ομάδων της ανάλυσης.

Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	13,0±1,6	11,5±1,4	<0,001
Νάτριο(mEq/L)	140,4±2,8	137,6±3,3	<0,001
Κάλιο (mEq/L)	4,5±0,5	5,0±0,6	<0,001
Ασβέστιο (mg/dL)	9,6±0,5	9,1±0,7	<0,001
Φώσφορος (mg/dL)	3,1±0,7	5,1±1,4	<0,001
Φερριτίνη (ng/mL)	207,0 (103,8-393,7)	341,5 (229,3-910,0)	<0,001
PTH (pg/mL)	69,7 (50,3-110,5)	174,5 (305,0-452,0)	<0,001

Ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ΑΥ και ο σακχαρώδης διαβήτης, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων, με εξαίρεση τον επιπολασμό της δυσλιπιδαιμίας, ο οποίος ήταν υψηλότερος στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε σχέση με τους ασθενείς υπό ΑΚ (52,5% έναντι 22,8%, αντίστοιχα, $p<0,001$). Αντίθετα, ο επιπολασμός των συννοσηροτήτων, όπως η στεφανιαία νόσος και η εγκεφαλική αγγειακή νόσος ήταν χαμηλότερος σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ (στεφανιαία νόσος: 9,8% έναντι 18,6% αντίστοιχα, $p=0,029$, εγκεφαλική αγγειακή νόσος: 1% έναντι 18,6% αντίστοιχα, $p<0,001$).

Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ΣΑΠ ιατρείου (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 129,0±16,9 mmHg έναντι ΑΚ:145,1 ±21,9mmHg, $p<0,001$) και ΔΑΠ ιατρείου (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 76,5±10,2 mmHg έναντι ΑΚ: 90,3±14,2mmHg, $p<0,001$) σε συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ.

Ο συνολικός αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων που λάμβαναν οι δύο ομάδες διέφερε στατιστικά σημαντικά (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 1,7±1,12 έναντι ΑΚ: 1,40±1,10, $p=0,033$). Διαφορές υπήρξαν και σε ό,τι αφορά τη χρήση των περισσότερων από τις επιμέρους κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Για παράδειγμα, το 41,7% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος λάμβανε ACEIs/ARBs έναντι του 28,4% των ασθενών υπό ΑΚ ($p=0,024$). Υπό αγωγή με β-αποκλειστές ήταν το 66,7% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και το 52,9% των ασθενών υπό ΑΚ,

($p=0,020$). Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος βρίσκονταν υπό αγωγή με διουρητικά λιγότερο συχνά σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ (10,8% έναντι 21,6% αντίστοιχα, $p=0,011$). Ομοίως, η χρήση των νιτρωδών και των κεντρικώς δρώντων αντιϋπερτασικών ήταν λιγότερο συχνή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (νιτρώδη: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 1,0% έναντι ΑΚ: 6,9%, $p=0,007$, κεντρικώς δρώντα: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 7,8% έναντι ΑΚ: 16,7%, $p=0,019$). Τέλος, υπό αγωγή με στατίνες ήταν το 35,8% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και το 29,4% των ασθενών υπό ΑΚ ($p=0,266$).

Σε ό,τι αφορά τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, 80,8% αυτών λάμβαναν tacrolimus, 92,6% MMF/MPA και 81,3% κορτικοστεροειδή στα πλαίσια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Αναφορικά με τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά (Πίνακας 29), αυτά διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, όπως αναμένονταν. Σε ό,τι αφορά τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, αυτοί παρουσίαζαν μέση τιμή eGFR τα $57,9 \pm 19,4$ ml/min/1,73m². Η αιμοσφαιρίνη ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς υπό ΑΚ (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $13,0 \pm 1,6$ g/dl έναντι ΑΚ: $11,5 \pm 1,4$ g/dl, $p < 0,001$). Τα επίπεδα του νατρίου ορού και του ασβεστίου διέφεραν σημαντικά με τις υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται στην ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (νάτριο: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $140,4 \pm 2,8$ mEq/L έναντι ΑΚ: $137,6 \pm 3,3$ mEq/L, $p < 0,001$ και ασβέστιο: λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $9,6 \pm 0,5$ mg/dl έναντι ΑΚ: $9,1 \pm 0,7$ mg/dl, $p < 0,001$). Τα επίπεδα του καλίου ορού και του φωσφόρου ήταν χαμηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ (κάλιο: $4,5 \pm 0,5$ έναντι $5,0 \pm 0,6$ mEq/L αντίστοιχα, $p < 0,001$ και φώσφορος: $3,1 \pm 0,7$ έναντι $5,1 \pm 1,4$ mg/dl αντίστοιχα, $p < 0,001$). Σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν επίσης στα επίπεδα της παραθορμόνης ορού, με χαμηλότερες τιμές να παρατηρούνται στους λήπτες

νεφρικού μοσχεύματος [λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 69,7 (50,3-110,5) έναντι ΑΚ: 174,5 (305,0-452,0) ng/L, $p<0,001$]. Τέλος τα επίπεδα της φερριτίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ [207,0 (103,8-393,7) έναντι 341,5 (229,3-910,0) ng/ml αντίστοιχα, $p<0,001$].

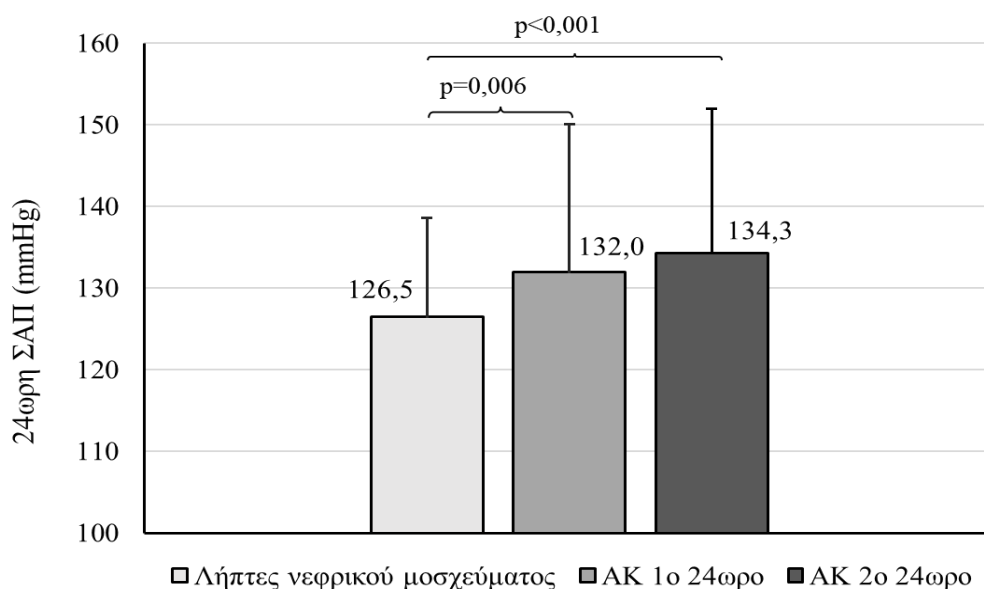
4.1 Περιφερική Συστολική Αρτηριακή Πίεση

Στον Πίνακα 30 και τα σχήματα 67 έως 69 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και της περιφερικής ΣΑΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) και 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου ενός τυπικού 48ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 30 και το σχήμα 67, τα επίπεδα 24ωρης ΣΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ήταν χαμηλότερα συγκριτικά τόσο με το 1^ο 24ωρο των ασθενών υπό ΑΚ, δηλαδή το 24ωρο που συνέπιπτε με τη συνεδρία ΑΚ (126,5±12,1 mmHg έναντι 132,0±18,1 mmHg αντίστοιχα, $p=0,006$) όσο και με το 2^ο 24ωρο των ασθενών υπό ΑΚ (126,5±12,1 mmHg έναντι 134,3±17,7 mmHg αντίστοιχα, $p<0,001$).

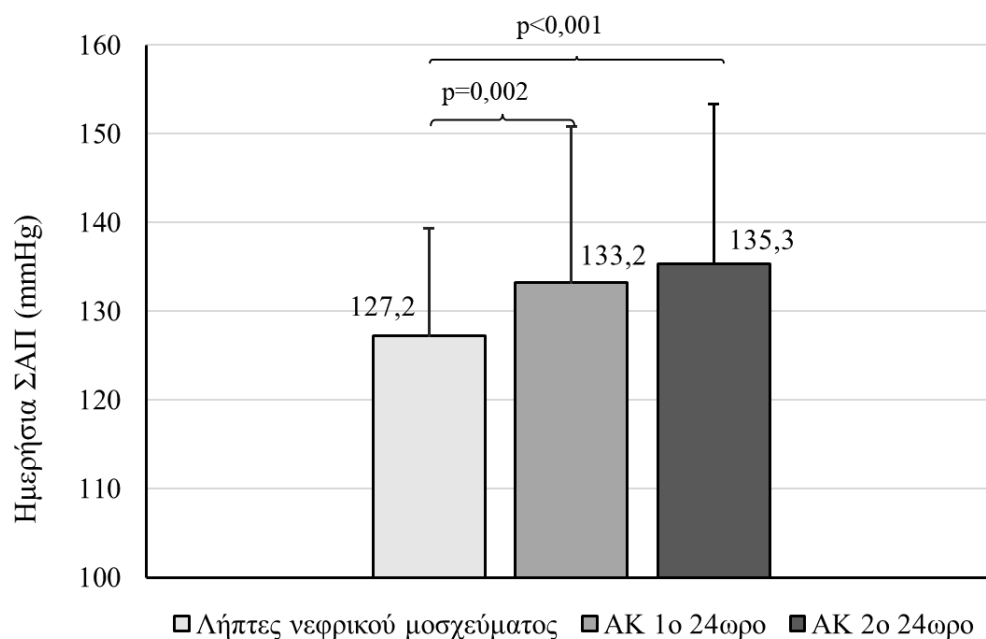
Πίνακας 30. Τιμές περιφερικής ΣΑΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου σε σύγκριση με το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών υπό ΑΚ.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (n=204)	ΑΚ (1ο 24-ωρο) (n=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 1ου 24ωρου ΑΚ)	ΑΚ (2ο 24-ωρο) (n=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 2ου 24ωρου ΑΚ)
24-ωρη ΣΑΠ (mmHg)	126,5±12,1	132,0±18,1	0,006	134,3±17,7	<0,001
Ημερήσια ΣΑΠ (mmHg)	127,2±12,2	133,2±17,6	0,002	135,3±18,1	<0,001
Νυχτερινή ΣΑΠ (mmHg)	123,9±14,5	128,8±21,2	0,038	132,2±18,6	<0,001



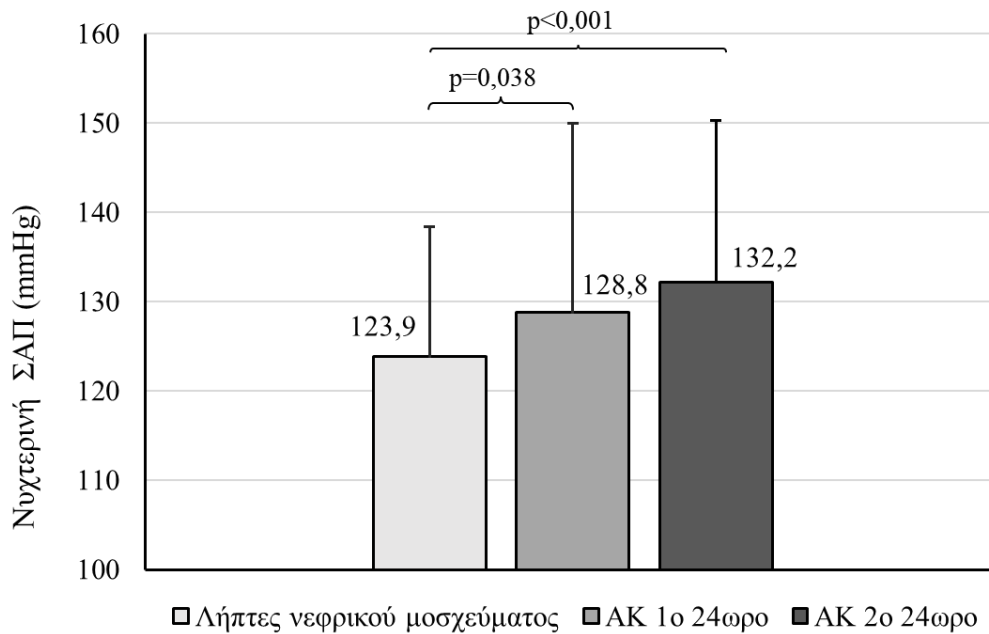
Σχήμα 67. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της περιφερικής ΣΑΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Σε ότι αφορά τις τιμές της ΣΑΠ κατά την περίοδο της ημέρας, υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων που μελετήθηκαν τόσο στη σύγκριση με το 1^ο 24ωρο (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 127,2±12,2 mmHg, ΑΚ: 133,2±17,6 mmHg, p=0,002) όσο και κατά τη σύγκριση με το 2^ο 24ωρο (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 127,2±12,2 mmHg, ΑΚ: 135,3±18,1 mmHg, p<0,001) (σχήμα 68).



Σχήμα 68. Σύγκριση των επιπέδων της ημερήσιας περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της ημερήσιας περιφερικής ΣΑΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Τέλος, σε ότι αφορά τις τιμές της ΣΑΠ κατά την περίοδο της νύχτας, ομοίως παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ τόσο κατά το 1^ο 24ωρο (123,9±14,5 έναντι 128,8±21,2 mmHg αντίστοιχα, p=0,038), όσο και κατά το 2^ο 24ωρο (123,9±14,5 έναντι 132,2±18,6 mmHg αντίστοιχα, p<0,001) (σχήμα 69).



Σχήμα 69. Σύγκριση των επιπέδων της νυχτερινής περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της νυχτερινής περιφερικής ΣΑΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

4.2 Περιφερική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση

Στον Πίνακα 31 και τα σχήματα 70 έως 72 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και της περιφερικής ΔΑΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) και 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου ενός τυπικού 48ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

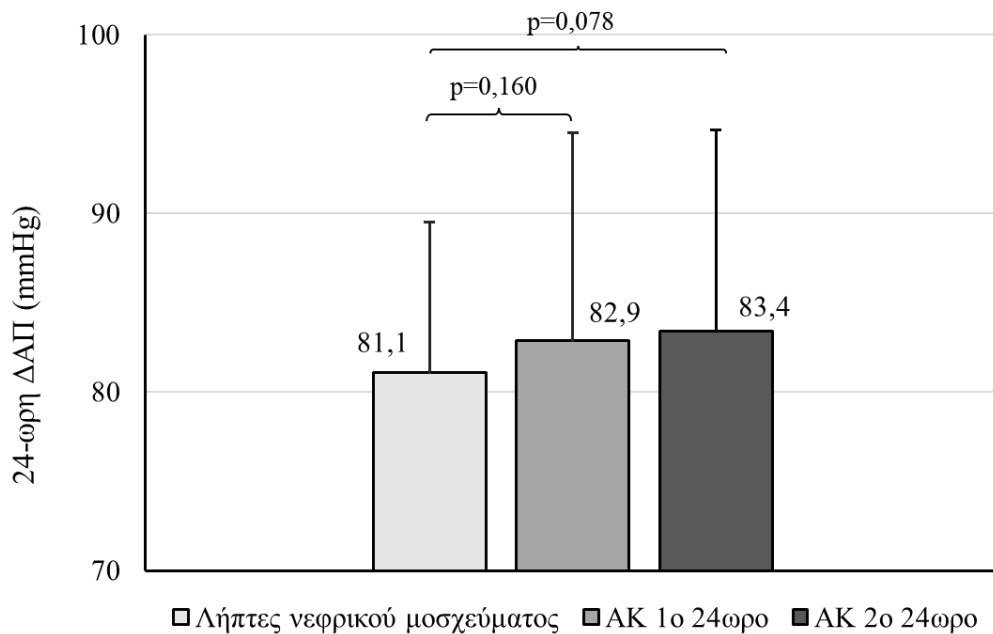
Όπως φαίνεται στον Πίνακα 31 και τα σχήματα 70-72, τα επίπεδα 24ωρης ΔΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ήταν αριθμητικά χαμηλότερα, ωστόσο χωρίς να διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά τους ασθενείς υπό ΑΚ σε

όλες της περιόδους που μελετήθηκαν, με εξαίρεση την περίοδο της νύχτας του 2^{ου} 24ωρου.

Πίνακας 31. Τιμές περιφερικής ΔΑΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου σε σύγκριση με το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών υπό ΑΚ.

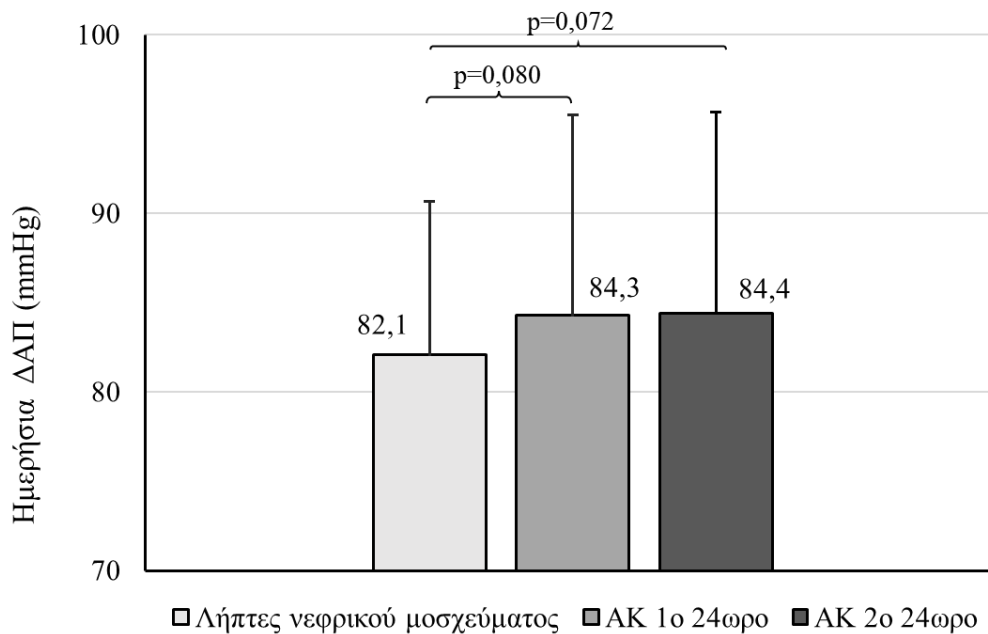
Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (n=204)	ΑΚ (1ο 24-ωρο) (n=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 1ου 24ωρου ΑΚ)	ΑΚ (2ο 24-ωρο) (n=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 2ου 24ωρου ΑΚ)
24-ωρη ΔΑΠ (mmHg)	81,1±8,4	82,9±11,6	0,160	83,4±11,3	0,078
Ημερήσια ΔΑΠ (mmHg)	82,1±8,6	84,3±11,2	0,080	84,4±11,5	0,072
Νυχτερινή ΔΑΠ (mmHg)	77,6±9,2	78,9±14,1	0,404	80,5±12,0	0,035

Αναλυτικότερα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 31 και το σχήμα 70 δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των επιπέδων της 24ωρης ΔΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και των επιπέδων της ΔΑΠ τόσο του 1^{ου} 24ωρου των ασθενών υπό ΑΚ (81,1±8,4 mmHg έναντι 82,9±11,6 mmHg αντίστοιχα, p=0,160) όσο και του 2^{ου} 24ωρου των ασθενών υπό ΑΚ (81,1±8,4 mmHg έναντι 83,4±11,3 mmHg αντίστοιχα, p=0,078).



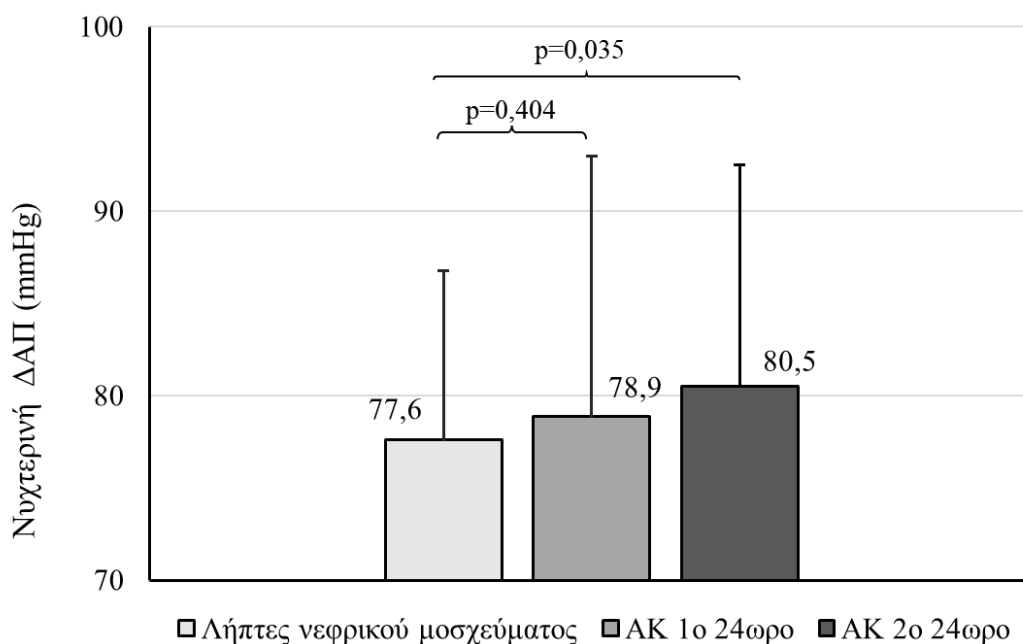
Σχήμα 70. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της περιφερικής ΔΑΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Σε ό,τι αφορά τις τιμές της ΔΑΠ κατά την περίοδο της ημέρας, ομοίως δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων που μελετήθηκαν τόσο στη σύγκριση με το 1^ο 24ωρο (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $82,1 \pm 8,6$ mmHg, ΑΚ: $84,3 \pm 11,2$ mmHg, $p=0,080$) όσο και κατά τη σύγκριση με το 2^ο 24ωρο (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $82,1 \pm 8,6$ mmHg, ΑΚ: $84,4 \pm 11,5$ mmHg, $p=0,072$) (σχήμα 71).



Σχήμα 71. Σύγκριση των επιπέδων της ημερήσιας περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της ημερήσιας περιφερικής ΔΑΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Τέλος, σε ό,τι αφορά τις τιμές της ΔΑΠ κατά την περίοδο της νύχτας, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ κατά το 1^ο 24ωρο ($77,6 \pm 9,2$ έναντι $78,9 \pm 14,1$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,404$), κατά τη διάρκεια της νύχτας του 2^{ου} 24ωρου τα επίπεδα της ΔΑΠ ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ ($77,6 \pm 9,2$ έναντι $80,5 \pm 12,0$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,035$) (σχήμα 72).



Σχήμα 72. Σύγκριση των επιπέδων της νυχτερινής περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της νυχτερινής περιφερικής ΔΑΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

4.3 Περιφερική Πίεση Παλμού

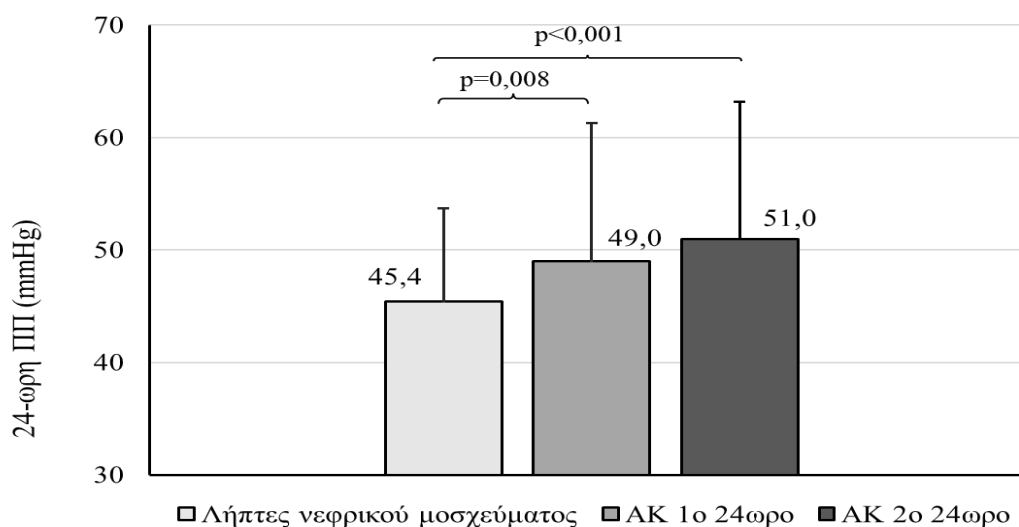
Στον Πίνακα 32 και τα σχήματα 73 έως 75 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των τιμών της περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και της περιφερικής ΠΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) και 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου ενός τυπικού 48ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 32 και το σχήμα 73, τα επίπεδα 24ωρης ΠΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ήταν χαμηλότερα συγκριτικά τόσο με το 1^ο 24ωρο των ασθενών υπό ΑΚ ($45,4 \pm 8,3$ mmHg έναντι $49,0 \pm 12,3$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,008$) όσο

και με το 2^ο 24ωρο των ασθενών υπό ΑΚ (45,4±8,3 mmHg έναντι 51,0±12,2 mmHg αντίστοιχα, p<0,001).

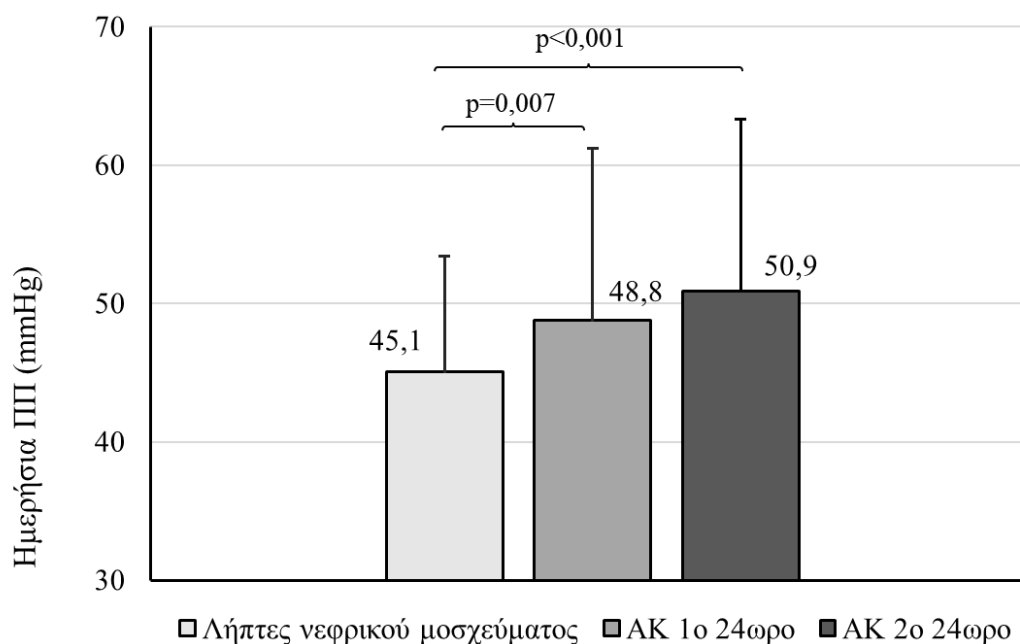
Πίνακας 32. Τιμές περιφερικής ΠΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου σε σύγκριση με το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών υπό ΑΚ.

Παράμετρος	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (n=204)	ΑΚ (1ο 24-ωρο) (n=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 1ου 24ωρου ΑΚ)	ΑΚ (2ο 24-ωρο) (n=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 2ου 24ωρου ΑΚ)
24-ωρη ΠΠ (mmHg)	45,4±8,3	49,0±12,3	0,008	51,0±12,2	<0,001
Ημερήσια ΠΠ (mmHg)	45,1±8,3	48,8±12,4	0,007	50,9±12,4	<0,001
Νυχτερινή ΠΠ (mmHg)	46,3±9,6	49,7±13,2	0,021	51,5±12,7	<0,001



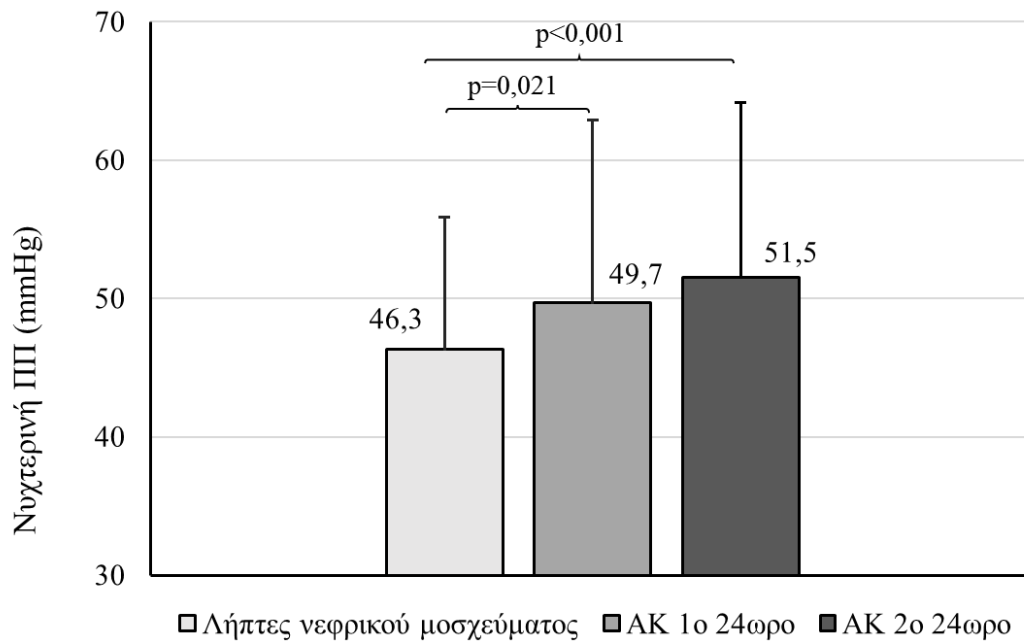
Σχήμα 73. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της περιφερικής ΠΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Σε ότι αφορά τις τιμές της ΠΠ κατά την περίοδο της ημέρας, υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων που μελετήθηκαν τόσο στη σύγκριση με το 1^ο 24ωρο (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 45,1±8,3 mmHg, ΑΚ: 48,8±12,4 mmHg, p=0,007) όσο και κατά τη σύγκριση με το 2^ο 24ωρο (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 45,1±8,3 mmHg, ΑΚ: 50,9±12,4 mmHg, p<0,001) (σχήμα 74).



Σχήμα 74. Σύγκριση των επιπέδων της ημερήσιας περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της ημερήσιας περιφερικής ΠΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Τέλος, σε ότι αφορά τις τιμές της ΠΠ κατά την περίοδο της νύχτας, ομοίως παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ τόσο κατά το 1^ο 24ωρο (46,3±9,6 έναντι 49,7±13,2 mmHg αντίστοιχα, p=0,021), όσο και κατά το 2^ο 24ωρο (46,3±9,6 έναντι 51,5±12,7 mmHg αντίστοιχα, p<0,001) (σχήμα 75).



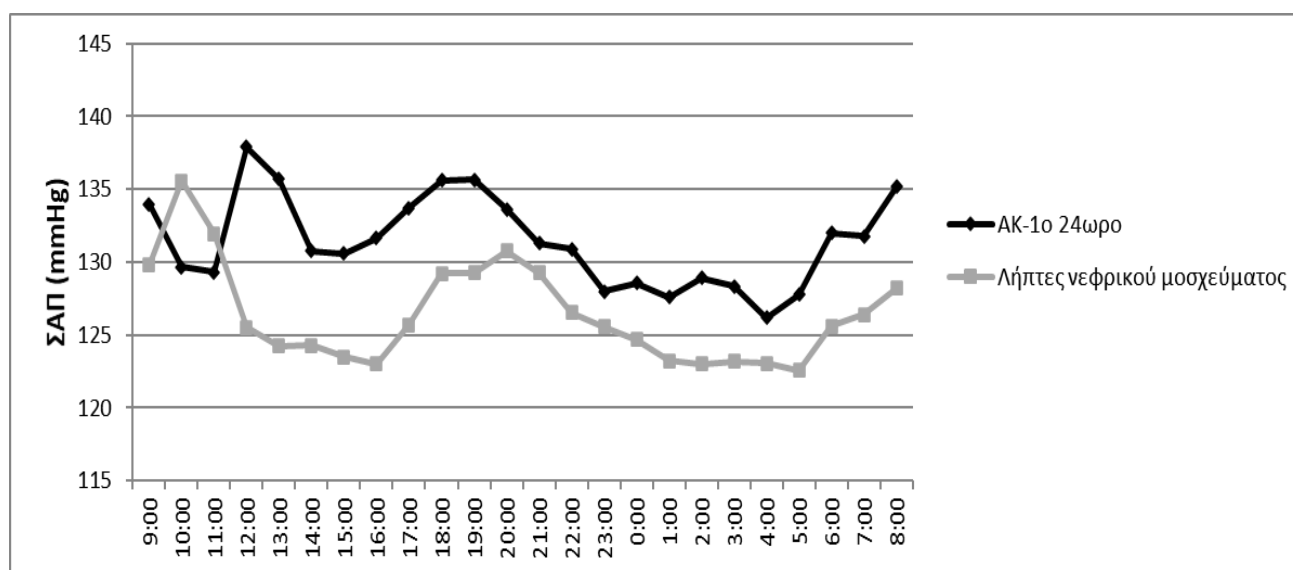
Σχήμα 75. Σύγκριση των επιπέδων της νυχτερινής περιφερικής ΠΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τα επίπεδα της νυχτερινής περιφερικής ΠΠ του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

4.4. Τροχιές της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης

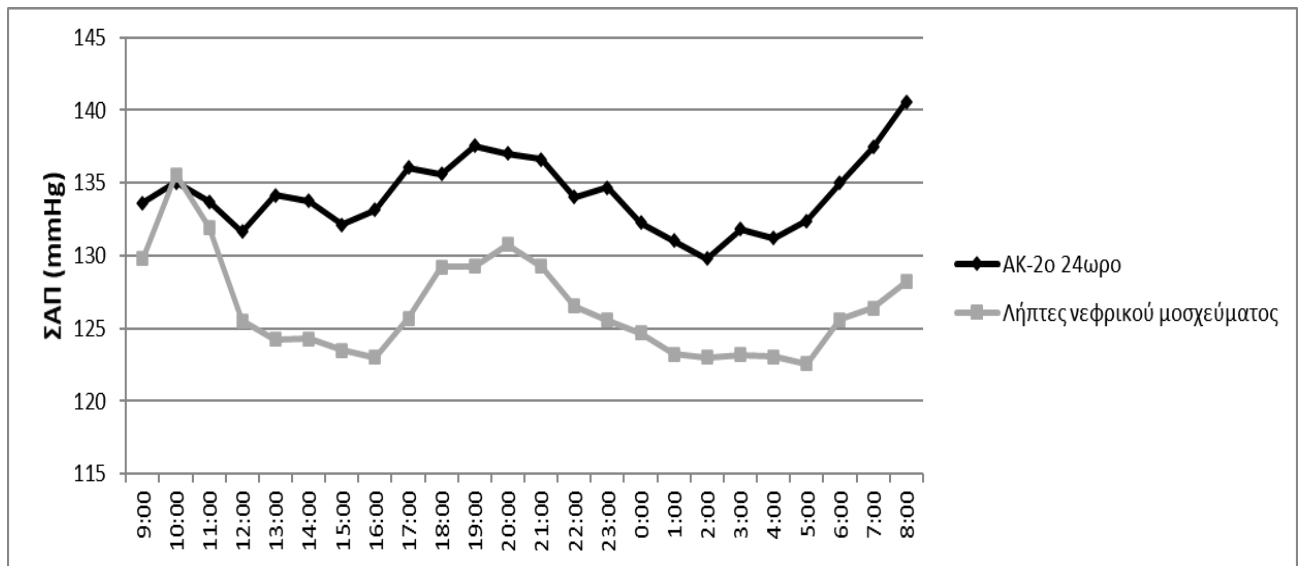
Στα Σχήματα 76-77 παρουσιάζονται οι τροχιές (trajectories) των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών (estimated marginal means) της περιφερικής ΣΑΠ στην ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου (09:00 πμ-08:59 πμ) και της περιφερικής ΣΑΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) και 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου ενός τυπικού 48ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ, όπως υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 76, η ΣΑΠ παρουσιάζει διαφορετική συμπεριφορά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ. Αρχικά,

στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρατηρήθηκε μια πρωινή αιχμή της ΣΑΠ, με ακόλουθη σταδιακή μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ έως το απόγευμα. Αντίθετα, στους ασθενείς υπό ΑΚ, παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση της ΣΑΠ το πρωί του 1^{ου} 24ωρου (που συμπίπτει με τη συνεδρία ΑΚ για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ στην πρώτη βάρδια) και τις πρώτες απογευματινές ώρες του 1^{ου} 24ωρου (που επίσης συμπίπτουν με τη συνεδρία ΑΚ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΚ στη δεύτερη βάρδια). Με την εξαίρεση το διάστημα 09.00–11.00 π.μ., οι ασθενείς υπό ΑΚ εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ σε σύγκριση με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος κατά το 1^ο 24ωρο. Σε ό,τι αφορά το 2^ο 24ωρο (Σχήμα 77), που αντιστοιχεί στην ημέρα εκτός ΑΚ, παρατηρήθηκε μια σχεδόν παράλληλη πορεία στις τροχιές της ΣΑΠ μεταξύ των 2 ομάδων, με τους ασθενείς υπό ΑΚ να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ που σημειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου.



Σχήμα 76. Σύγκριση της τροχιάς των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών της περιφερικής ΣΑΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου (09:00 πμ-08:59 πμ) και της περιφερικής ΣΑΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) 24ωρου της 48ωρης καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.



Σχήμα 77. Σύγκριση της τροχιάς των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών της περιφερικής ΣΑΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου (09:00 πμ-08:59 πμ) και της περιφερικής ΣΑΠ του 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου της 48ωρης καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Από την ανάλυση με τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements για το 1^ο 24ωρο, διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου [F(18, 4698)=11,34, p<0,001, partial η^2 =0,042] και της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) [F(1,261)=6,12, p=0,014, partial η^2 =0,023] στις τιμές της ΣΑΠ στα διαφορετικά χρονικά σημεία της 24ωρης περιόδου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ίδιας ανάλυσης, παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του χρόνου και της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) [F(18, 4698)=1,98, p=0,036, partial η^2 =0,008]. Έπειτα από διόρθωση κατά Bonferroni, φάνηκε ότι οι ασθενείς υπό ΑΚ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ συγκριτικά με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος στην πλειοψηφία των χρονικών σημείων κατά τη διάρκεια του 1^{ου} 24ωρου, με εξαίρεση τα χρονικά διαστήματα 08.00μμ-01.59πμ, 03.00-04.59πμ και 07.00-07.59 πμ.

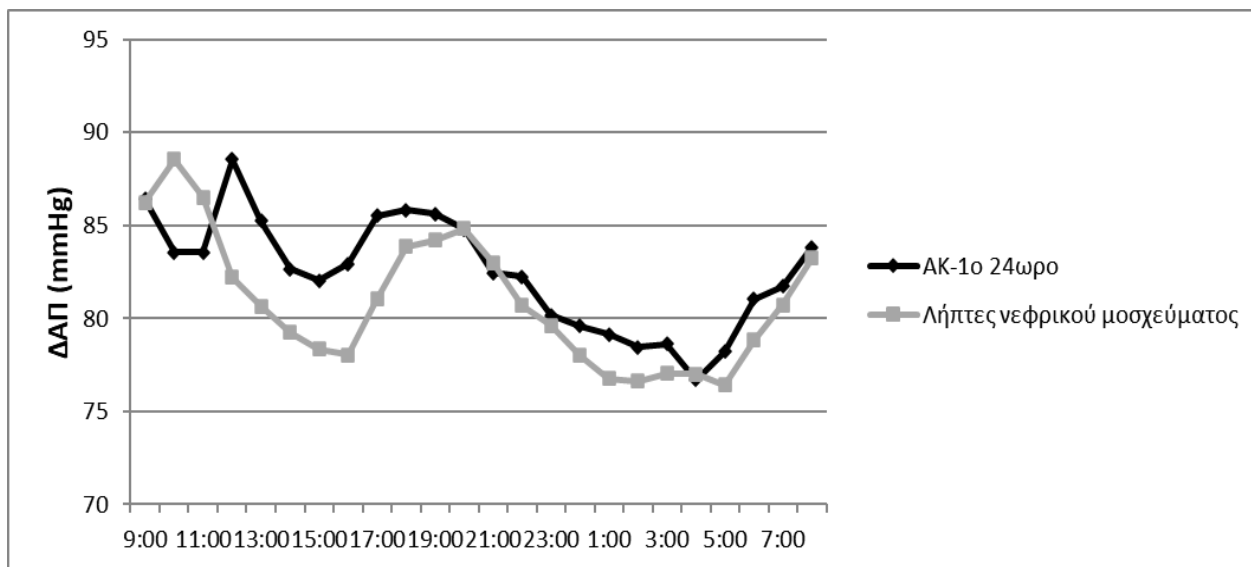
Από την ανάλυση με τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements για το 2^ο 24ωρο, διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου [F(23, 2898)=5,92, p<0,001, partial η^2 =0,045] και της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) [F(1,126)=7,89, p=0,006, partial η^2 =0,059] στις τιμές της ΣΑΠ στα διαφορετικά χρονικά σημεία της 24ωρης περιόδου. Αξίζει να σημειωθεί πως από τα αποτελέσματα της ίδιας ανάλυσης, παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του χρόνου και της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) [F(23, 2898)=2,34, p=0,006, partial η^2 =0,019]. Έπειτα από διόρθωση κατά Bonferroni, φάνηκε ότι οι ασθενείς υπό ΑΚ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ συγκριτικά με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια του 2^{ου} 24ωρου, με εξαίρεση τα εξής: 10.00πμ-12.59μμ, 06.00-06.59μμ, 08.00-08.59μμ, 03.00-03.59πμ και 06.00-06.59πμ. Μάλιστα η μεγαλύτερη διαφορά στα επίπεδα της ΣΑΠ σημειώνονταν στο χρονικό σημείο 08.00-08.59πμ (-13,9mmHg, 95% CI -21,5 έως -6,2, p<0,001).

4.5. Τροχιές της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης

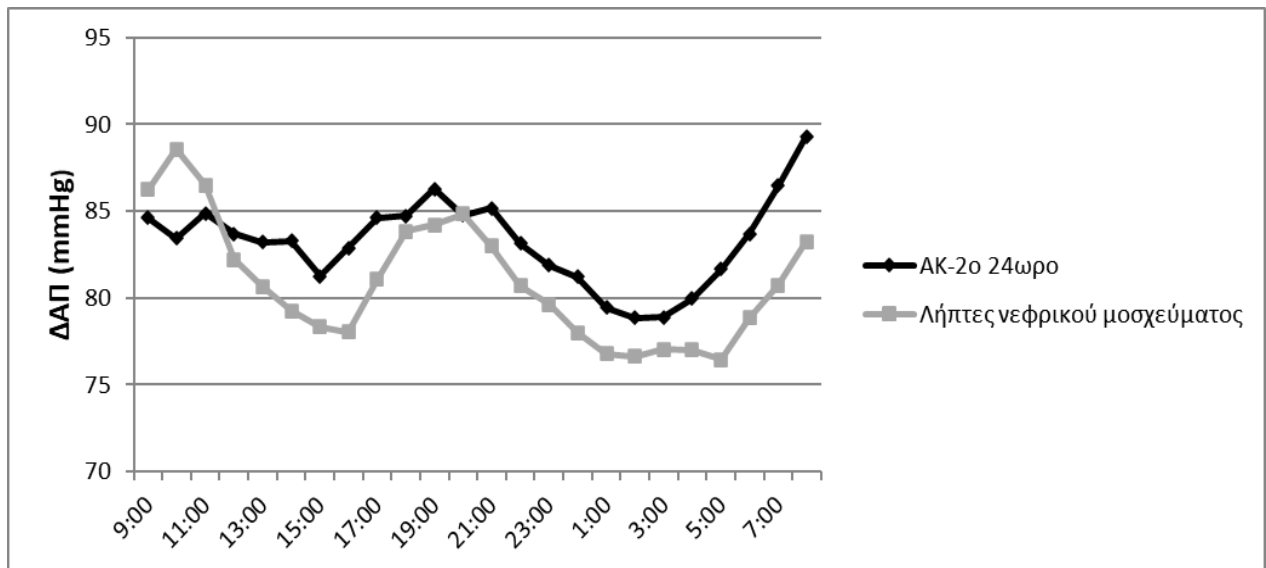
Στα Σχήματα 78-79 παρουσιάζονται οι τροχιές (trajectories) των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών (estimated marginal means) της περιφερικής ΔΑΠ στην ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου (09:00 πμ-08:59 πμ) και της περιφερικής ΔΑΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) και 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου ενός τυπικού 48ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ, όπως υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements.

Όπως φαίνεται στο σχήμα 78, οι αντίστοιχες τροχιές της ΔΑΠ μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών υπό ΑΚ παρουσίαζαν μικρότερες διαφορές με την

πάροδο του χρόνου. Κατά το 1^ο 24ωρο, μετά τις 06:00μμ (που συμπίπτει με τη λήξη της συνεδρίας ΑΚ), η ΔΑΠ δεν διέφερε σημαντικά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και τους ασθενείς υπό ΑΚ. Αντιθέτως, κατά το 2^ο 24ωρο, η ΔΑΠ παρουσίαζε υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς υπό ΑΚ, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας (σχήμα 79).



Σχήμα 78. Σύγκριση της τροχιάς των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών της περιφερικής ΔΑΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου (09:00 πμ-08:59 πμ) και της περιφερικής ΔΑΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) 24ωρου της 48ωρης καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.



Σχήμα 79. Σύγκριση της τροχιάς των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών της περιφερικής ΔΑΠ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου (09:00 πμ-08:59 πμ) και της περιφερικής ΔΑΠ του 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου της 48ωρης καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Από την ανάλυση με τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements για το 1^ο 24ωρο, διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου [F(18, 4698)=23,96, $p < 0,001$, partial $\eta^2 = 0,084$], όχι όμως της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) [F(1, 261)=2,85, $p = 0,093$, partial $\eta^2 = 0,011$] στις τιμές της ΔΑΠ στα διαφορετικά χρονικά σημεία της 24ωρης περιόδου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ίδιας ανάλυσης, παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του χρόνου και της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) [F(18, 4698)=2,1, $p = 0,018$, partial $\eta^2 = 0,008$]. Έπειτα από διόρθωση κατά Bonferroni, φάνηκε ότι οι ασθενείς υπό ΑΚ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΔΑΠ συγκριτικά με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος κατά το χρονικό διάστημα από 03.00μμ-05.59μμ.

Από την ανάλυση με τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements για το 2^ο 24ωρο, διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου [F(23, 2898)=8,94, $p < 0,001$, partial $\eta^2 = 0,066$] και της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής

λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) [$F(1, 126)=5,89, p=0,017, \text{partial } \eta^2=0,045$] στις τιμές της ΔΑΠ στα διαφορετικά χρονικά σημεία της 24ωρης περιόδου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ίδιας ανάλυσης, παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του χρόνου και της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (μεταμόσχευση έναντι ΑΚ) [$F(23, 2898)=3,15, p<0,0001, \text{partial } \eta^2=0,024$]. Έπειτα από διόρθωση κατά Bonferroni, φάνηκε ότι οι ασθενείς υπό ΑΚ είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΔΑΠ συγκριτικά με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια του 2^{ου} 24ωρου, με εξαίρεση τα εξής: 10.00πμ-1.59μμ, 05.00μμ-09.59μμ, 11.00μμ-11.59μμ, 03.00πμ-03.59πμ και 06.00πμ-06.59πμ. Μάλιστα η μεγαλύτερη διαφορά στα επίπεδα της ΔΑΠ σημειώνονταν στα χρονικά σημεία 00.00-00.59πμ και 07.00 πμ-07.59 πμ (-8,2mmHg, 95%CI -13,3 έως -3,0, $p=0,002$ και για τα δύο).

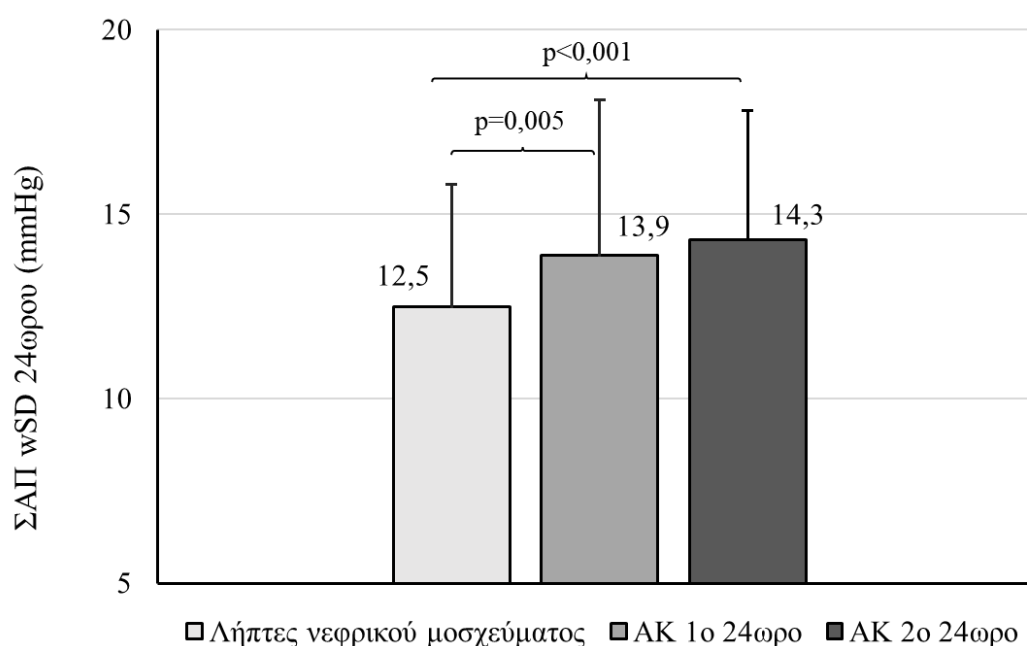
4.6. Μεταβλητότητα της περιφερικής Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης

Στον Πίνακα 33 και τα Σχήματα 80 έως 82 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τους αντίστοιχους δείκτες μεταβλητότητας της περιφερικής ΣΑΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) και 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου ενός τυπικού 48ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 33 και στο Σχήμα 80, σε ό,τι αφορά την τιμή της ΣΑΠ-wSD του 1^{ου} 24ώρου διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις της ομάδας των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και αυτής των ασθενών υπό ΑΚ ($12,5\pm 3,3$ έναντι $13,9\pm 4,2$ mmHg, αντίστοιχα, $p=0,005$). Ομοίως, σε ό,τι αφορά τις τιμές ΣΑΠ-wSD του 2^{ου} 24ωρου, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $12,5\pm 3,3$ mmHg έναντι ΑΚ: $14,3\pm 3,5$ mmHg, $p<0,001$).

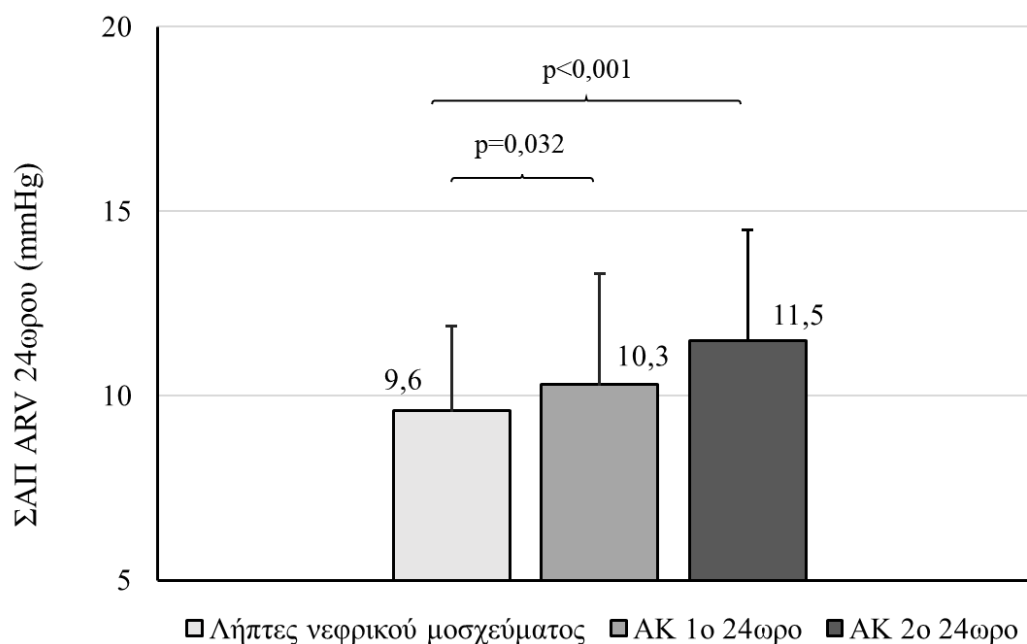
Πίνακας 33. Τιμές δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής περιπατητικής ΣΑΠ κατά των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου σε σύγκριση με το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών υπό ΑΚ.

	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=204)	ΑΚ (1 ^ο 24-ωρο) (N=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 1 ^{ου} 24-ωρου ΑΚ)	ΑΚ (2 ^ο 24-ωρο) (N=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 2 ^{ου} 24-ωρου ΑΚ)
ΣΑΠ wSD 24ωρου(mmHg)	12,5±3,3	13,9±4,2	0,005	14,3±3,5	<0,001
ΣΑΠ ARV 24ωρου(mmHg)	9,6±2,3	10,3±3,0	0,032	11,5±3,0	<0,001



Σχήμα 80. Σύγκριση των τιμών ΣΑΠ-wSD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΣΑΠ-wSD για το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Αναφορικά με τη ΣΑΠ-ARV, επίσης ήταν χαμηλότερη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ κατά τη διάρκεια τόσο του 1ου (9,6±2,3 έναντι 10,3±3,0 mmHg αντίστοιχα, p=0,032) όσο και του 2^{ου} (9,6±2,3 έναντι 11,5±3,0 mmHg αντίστοιχα, p<0,001) 24ωρου(σχήμα 81).



Σχήμα 81. Σύγκριση των τιμών ΣΑΠ-ARV της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΣΑΠ-ARV για το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

4.7. Μεταβλητότητα της περιφερικής Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης

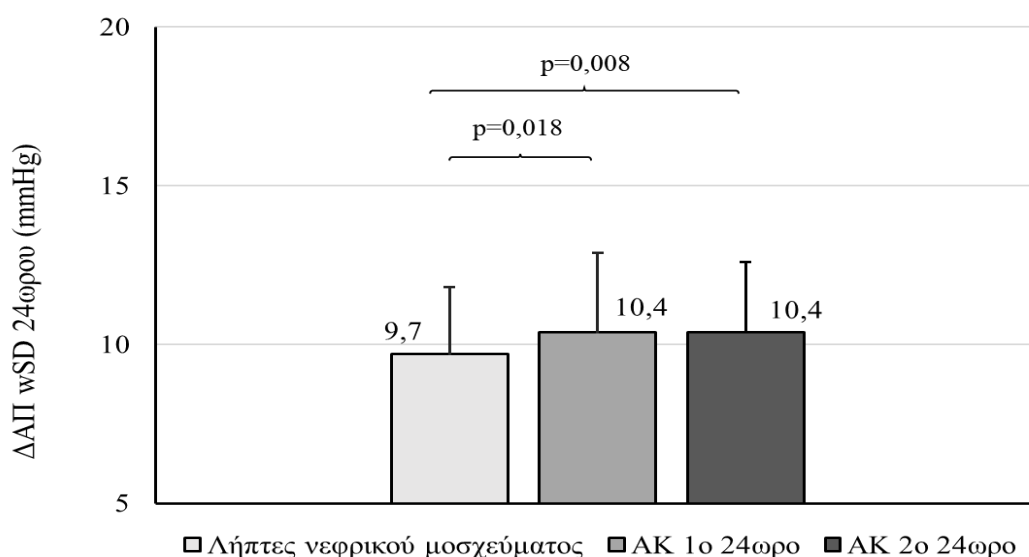
Στον Πίνακα 34 και τα Σχήματα 82-83 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τους αντίστοιχους δείκτες μεταβλητότητας της περιφερικής ΔΑΠ του 1^{ου} (ημέρα ΑΚ) και 2^{ου} (ημέρα εκτός ΑΚ) 24ωρου ενός τυπικού 48ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 34 και στο Σχήμα 82, σε ό,τι αφορά την τιμή της ΔΑΠ-wSD του 1^{ου} 24ώρου διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις της ομάδας των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και αυτής των ασθενών υπό ΑΚ ($9,7 \pm 2,1$ έναντι $10,4 \pm 2,5$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,018$). Ομοίως, σε ό,τι αφορά τις τιμές ΔΑΠ-wSD του 2^{ου} 24ωρου, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2

ομάδων (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: $9,7 \pm 2,1$ mmHg έναντι ΑΚ: $10,4 \pm 2,2$ mmHg, $p=0,008$).

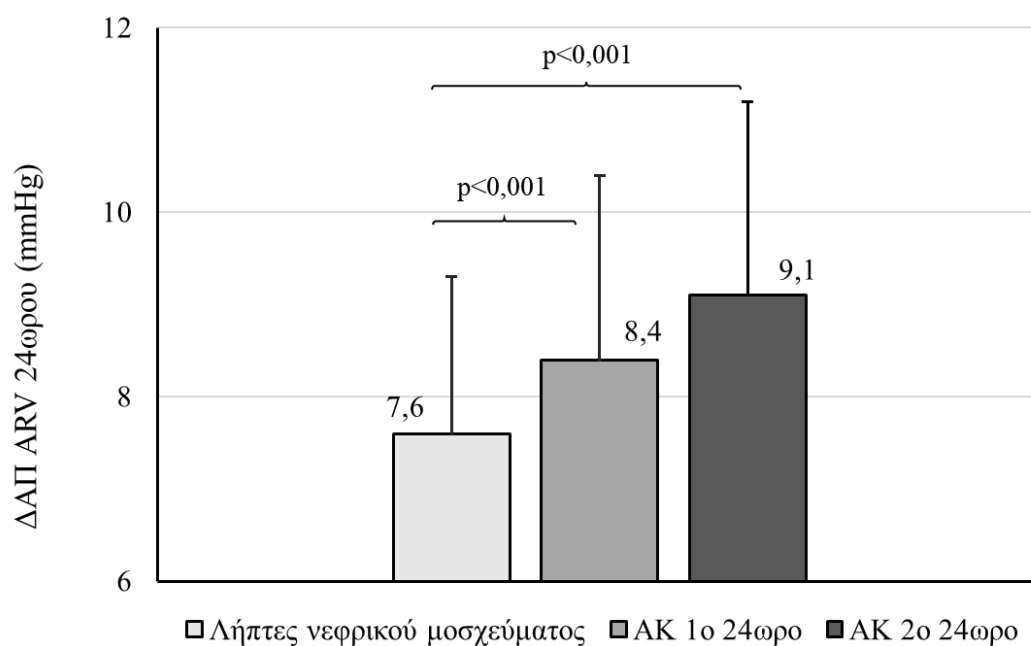
Πίνακας 34. Τιμές δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής περιπατητικής ΔΑΠ κατά των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια του 24ωρου σε σύγκριση με το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών υπό ΑΚ.

	Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (N=204)	ΑΚ (1 ^ο 24-ωρο) (N=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 1 ^ο 24-ωρου ΑΚ)	ΑΚ (2 ^ο 24-ωρο) (N=102)	p-value (Μεταμόσχευση έναντι 2 ^ο 24-ωρου ΑΚ)
ΔΑΠ wSD 24ωρου(mmHg)	$9,7 \pm 2,1$	$10,4 \pm 2,5$	0,018	$10,4 \pm 2,2$	0,008
ΔΑΠ ARV 24ωρου(mmHg)	$7,6 \pm 1,7$	$8,4 \pm 2,0$	<0,001	$9,1 \pm 2,1$	<0,001



Σχήμα 82. Σύγκριση των τιμών ΔΑΠ-wSD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΔΑΠ-wSD για το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Αναφορικά με τη ΔΑΠ-ARV, επίσης ήταν χαμηλότερη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ κατά τη διάρκεια τόσο του 1ου ($7,6 \pm 1,7$ έναντι $8,4 \pm 2,0$ mmHg αντίστοιχα, $p < 0,001$) όσο και του 2^ο ($7,6 \pm 1,7$ έναντι $9,1 \pm 2,1$ mmHg αντίστοιχα, $p < 0,001$) 24ωρου (σχήμα 83).



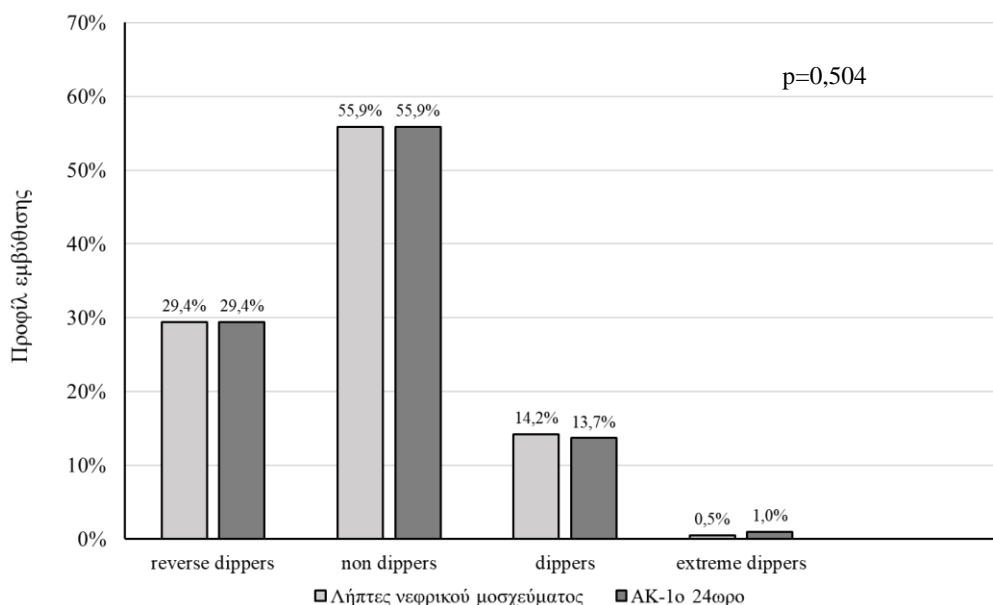
Σχήμα 83. Σύγκριση των τιμών ΔΑΠ-ARV της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τις τιμές ΔΑΠ-ARV για το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

4.8 Προφίλ εμβύθισης

Στα Σχήματα 84-85 παρουσιάζεται το προφίλ εμβύθισης της περιφερικής ΣΑΠ όπως αποτυπώθηκε από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και το προφίλ εμβύθισης της περιφερικής ΣΑΠ όπως αποτυπώθηκε από το 1^ο και 2^ο 24ωρο της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών υπό ΑΚ.

Όπως διαπιστώνεται από το Σχήμα 84, το 29,4% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος παρουσίαζε αύξηση της ΣΑΠ κατά τη νύχτα (reverse dippers), το 55,9% των ασθενών αυτών ήταν non-dippers, μόνο το 14,2% εμφάνιζε πτώση >10% στην τιμή της ΣΑΠ κατά τις νυκτερινές ώρες (dippers), ενώ 1 ασθενής (0,5%) ήταν extreme dipper. Αναφορικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ κατά το 1^ο 24ωρο, το 29,4% ήταν reverse dippers, το 55,9% ήταν non-dippers, μόνο το 13,7% είχε φυσιολογικό προφίλ

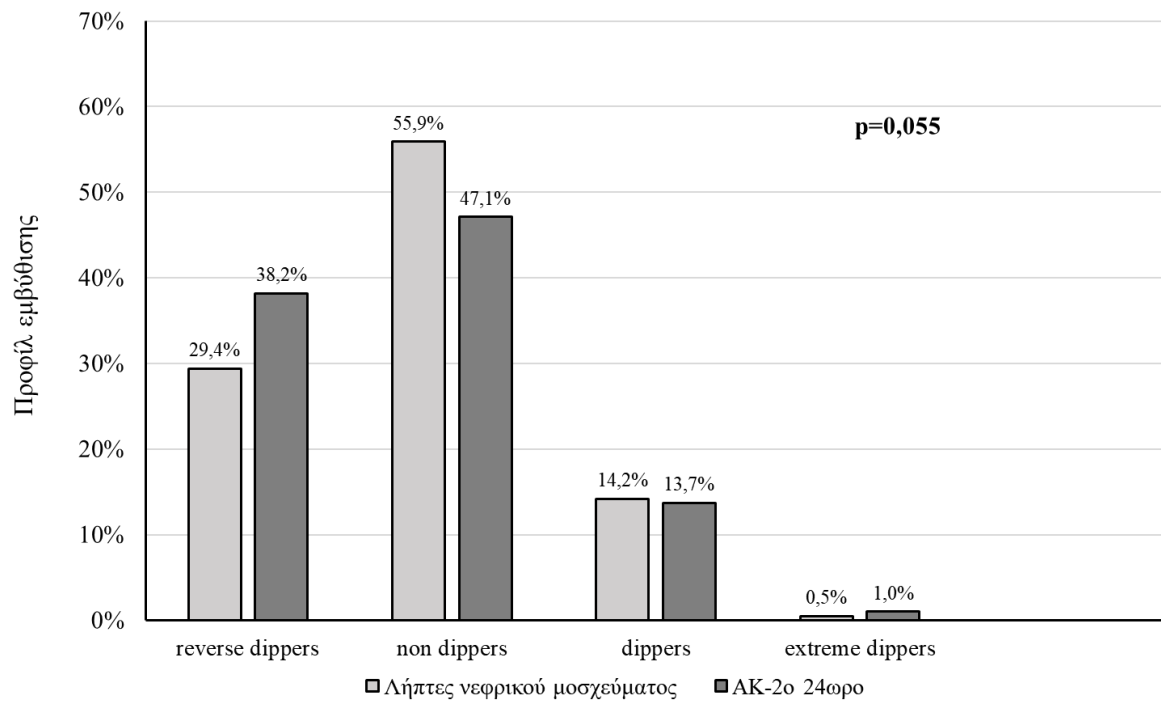
εμβύθισης, ενώ 1 ασθενής (1%) ήταν extreme dipper. Οι διαφορές στο προφίλ εμβύθισης της ΣΑΠ ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p=0,504$).



Σχήμα 84. Σύγκριση του προφίλ εμβύθισης της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και του 1^{ου} 24ωρου των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

Κατά το 2^ο 24ωρο της καταγραφής (σχήμα 85), το 38,2% των ασθενών υπό ΑΚ εμφάνιζε αύξηση της ΣΑΠ κατά τον ύπνο, 47,1% ήταν non-dippers, μόνο το 13,7% ήταν dippers και 1 ασθενής (1%) ήταν extreme dipper. Παρομοίως, μη σημαντικές διαφορές σημειώθηκαν ανάμεσα στο προφίλ εμβύθισης της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και το προφίλ εμβύθισης της ΣΑΠ του 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής καταγραφής των ασθενών υπό ΑΚ ($p=0,055$). Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί πως υπήρχε οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ασθενών υπό ΑΚ που ήταν reverse dippers κατά τη διάρκεια του 2^{ου}

24ωρου, συγκριτικά με το ποσοστό των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που ήταν reverse dippers (λήπτες νεφρικού μοσχεύματος: 29,4%, ΑΚ-2^ο 24ωρο:38,2%, $p=0,055$).



Σχήμα 85. Σύγκριση του προφίλ εμπύθισης της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και του 2^{ου} 24ωρου των ασθενών-μαρτύρων υπό ΑΚ.

5. Συγκριτική μελέτη του επιπολασμού, ελέγχου και φαινοτύπων της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και συγκριτική αξιολόγηση των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο φύλων σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Στον πίνακα 35 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και η φαρμακευτική αγωγή και τα εργαστηριακά ευρήματα των ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που μελετήθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

Στις ακόλουθες αναλύσεις συμμετείχαν 136 άνδρες και 69 γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι δύο ομάδες παρουσίαζαν παρόμοια ηλικία (άνδρες: $52,1 \pm 12,6$, γυναίκες: $51,0 \pm 13,5$, $p=0,550$) και παρόμοιο διάμεσο χρόνο από τη μεταμόσχευση [άνδρες: 81,9 (133,9) μήνες, γυναίκες: 62,7 (110) μήνες, $p=0,833$]. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε ό,τι αφορά το BMI ($27,7 \pm 14,1$ έναντι $25,0 \pm 4,2$ kg/m^2 αντίστοιχα, $p=0,126$) και τις συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (19,1% έναντι 14,5% αντίστοιχα, $p=0,411$), η δυσλιπιδαιμία (56,6% έναντι 43,5% αντίστοιχα, $p=0,075$), στεφανιαία νόσος (10,3% έναντι 8,7% αντίστοιχα, $p=0,715$), η περιφερική αρτηριακή νόσος (1,5% έναντι 5,8% αντίστοιχα, $p=0,182$) και η εγκεφαλική αγγειακή νόσος (0,7% έναντι 1,4% αντίστοιχα, $p=0,999$).

Πίνακας 35: Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

Παράμετρος	Άνδρες	Γυναίκες	p-value
N	136	69	
Ηλικία (έτη)	52,1±12,6	51,0±13,5	0,550
Χρόνος από τη μεταμόσχευση (μήνες)	81,9 (133,9)	62,7 (110)	0,833
BMI (kg/m ²)	27,7±14,1	25,0±4,2	0,126
Σακχαρώδης διαβήτης (n, %)	26 (19,1%)	10 (14,5%)	0,411
Στεφανιαία νόσος (n, %)	14 (10,3%)	6 (8,7%)	0,715
Περιφερική αρτηριακή νόσος (n, %)	2 (1,5%)	4 (5,8%)	0,182
AEE (n, %)	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0,999
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	77 (56,6%)	30 (43,5%)	0,075
eGFR (ml/min/1,73m ²)	58,2±19,8	57,3±19,1	0,765
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13,4±1,6	12,3±1,5	<0,001
Ουρικό οξύ (mg/dl)	6,9±1,3	6,3±1,4	0,003
Ουρία (mg/dl)	61,4±26,5	57,1±29,0	0,284
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,5±0,5	1,2±0,4	<0,001
Νάτριο (mEq/L)	140,6±2,8	140,2±2,7	0,373
Κάλιο (mEq/L)	4,6±0,5	4,5±0,5	0,256
Ασβέστιο (mg/dl)	9,6±0,6	9,5±0,5	0,511
Φώσφορος (mg/dl)	2,9±0,6	3,3±0,7	<0,001

Σε ό,τι αφορά τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά, οι δύο ομάδες παρουσίαζαν παρόμοιο e GFR (άνδρες: 58,2±19,8 ml/min/1,73m², γυναίκες: 57,3±19,1 ml/min/1,73m², p=0,765), ενώ όπως αναμένονταν, οι άνδρες είχαν υψηλότερη τιμή κρεατινίνης ορού σε σύγκριση με τις γυναίκες (1,5±0,5 έναντι 1,2±0,4 mg/dl αντίστοιχα, p<0,001). Επιπλέον, οι άνδρες εμφάνιζαν υψηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης (13,4±1,6 έναντι 12,3±1,5 g/dl αντίστοιχα, p<0,001) καθώς και υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος (6,9±1,3 έναντι 6,3±1,4 αντίστοιχα, p=0,003). Τα επίπεδα νατρίου και καλίου ορού δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών (νάτριο: 140,6±2,8 έναντι 140,2±2,7 mEq/L αντίστοιχα, p=0,373, κάλιο: 4,6±0,5 έναντι 4,5±0,5 mEq/L αντίστοιχα, p=0,256). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα επίπεδα ασβεστίου μεταξύ των δύο ομάδων (p=0,511) ενώ αντιθέτως, οι άνδρες παρουσίαζαν χαμηλότερα

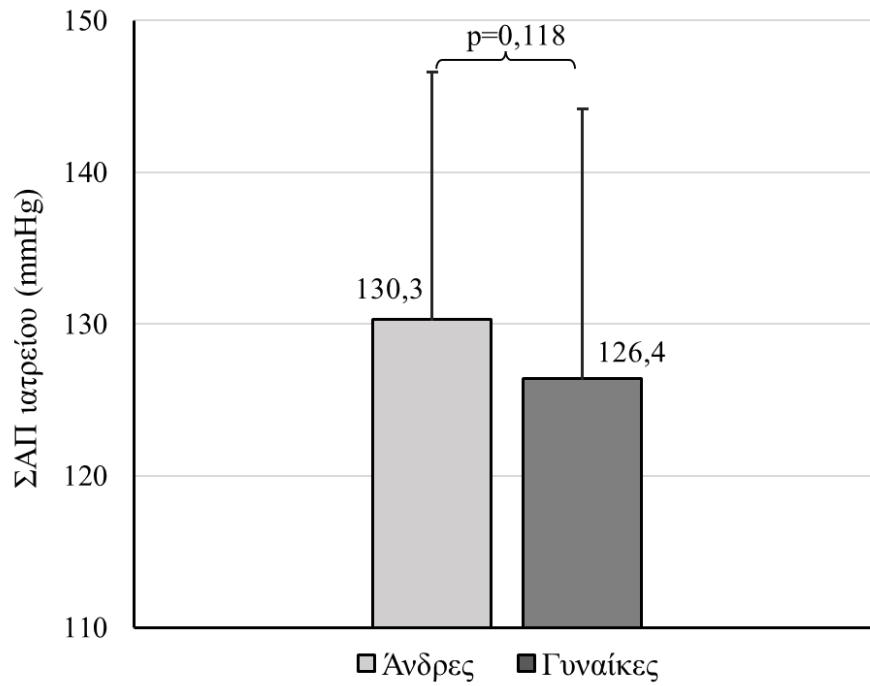
επίπεδα φωσφόρου συγκριτικά με τις γυναίκες ($2,9\pm 0,6$ έναντι $3,3\pm 0,7$ mg/dl αντίστοιχα, $p<0,001$).

Στον πίνακα 36 και τα σχήματα 86 έως 96 παρουσιάζονται τα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής ΑΠ καθώς και η αντιυπερτασική αγωγή στους άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

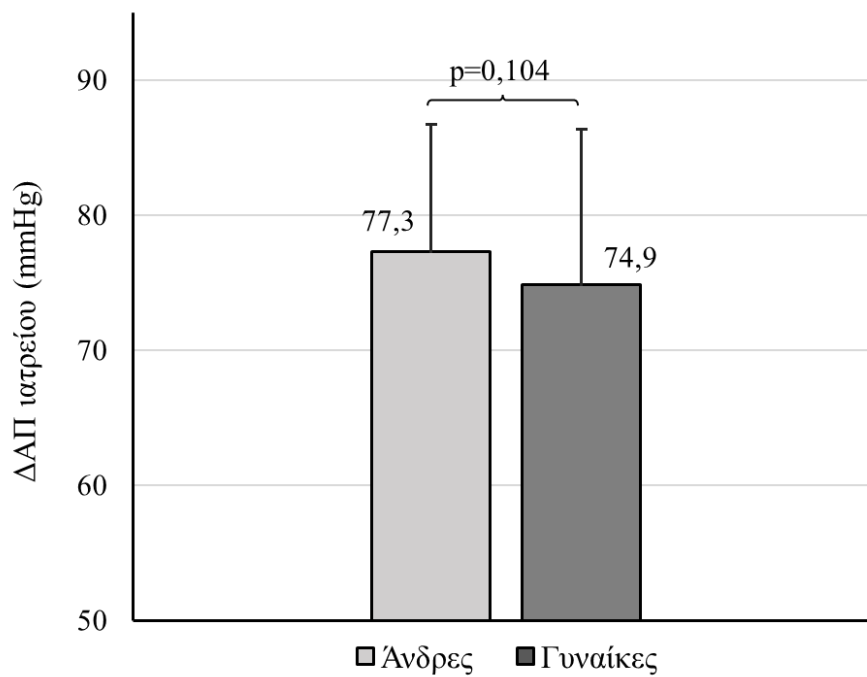
Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες είχαν παρόμοια επίπεδα ΣΑΠ ιατρείου ($130,3\pm 16,3$ έναντι $126,4\pm 17,8$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,118$)(σχήμα 86). Ομοίως, η ΔΑΠ ιατρείου δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (άνδρες: $77,3\pm 9,4$ mmHg, γυναίκες: $74,9\pm 11,5$ mmHg, $p=0,104$) (σχήμα 87).

Πίνακας 36. Επίπεδα ΑΠ ιατρείου, 24ωρης ΑΠ και λαμβανόμενη αντιυπερτασική αγωγή σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Παράμετρος	Άνδρες	Γυναίκες	p-value
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	130,3±16,3	126,4±17,8	0,118
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	77,3±9,4	74,9±11,5	0,104
24ωρη ΣΑΠ (mmHg)	127,4±12,0	124,6±11,9	0,111
24ωρη ΔΑΠ (mmHg)	81,8±7,9	79,9±9,1	0,134
Ημερήσια ΣΑΠ(mmHg)	128,5±12,1	124,6±11,9	0,032
Ημερήσια ΔΑΠ(mmHg)	83,0±8,2	80,3±9,3	0,044
Νυχτερινή ΣΑΠ(mmHg)	123,7±14,5	124,3±14,7	0,771
Νυχτερινή ΔΑΠ (mmHg)	77,4±8,8	78,1±10,1	0,614
Αντιυπερτασική αγωγή (n, %)	120 (88,2%)	55 (79,7%)	0,103
Αριθμός αντιυπερτασικών ACEi/ARBs (n, %)	1,8±1,1 65 (47,1%)	1,5±1,1 20 (29,0%)	0,068 0,010
Αναστολείς ασβεστίου (n, %)	62 (45,6%)	22 (31,9%)	0,059
β-αποκλειστές (n, %)	89 (65,4%)	48 (69,6%)	0,553
α-αποκλειστές (n, %)	1 (0,7%)	1 (1,4%)	0,999
Κεντρικώς δρώντα(n, %)	13 (9,6%)	3 (4,3%)	0,272
Διουρητικά (n, %)	11 (8,1%)	11 (15,9%)	0,086

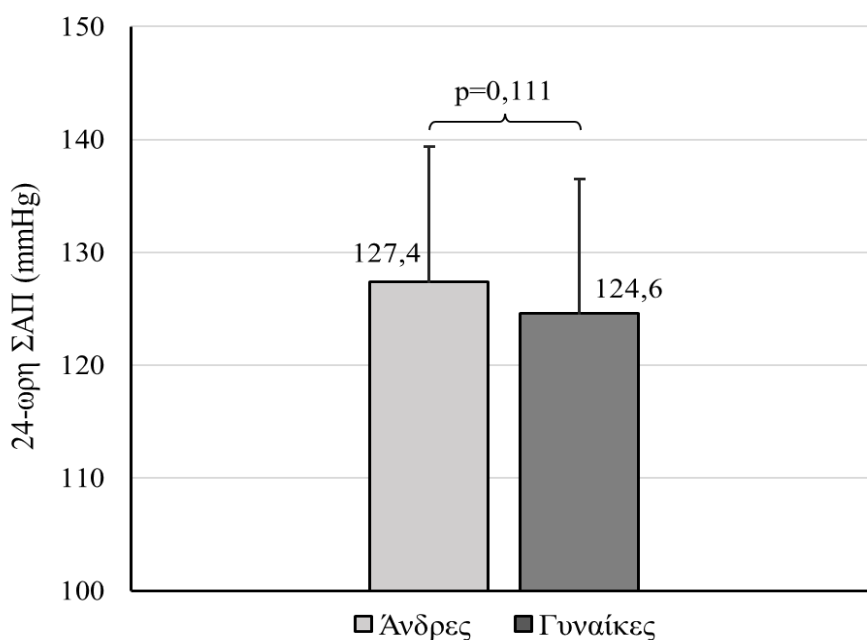


Σχήμα 86. Σύγκριση των επιπέδων της ΣΑΠ ιατρείου μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

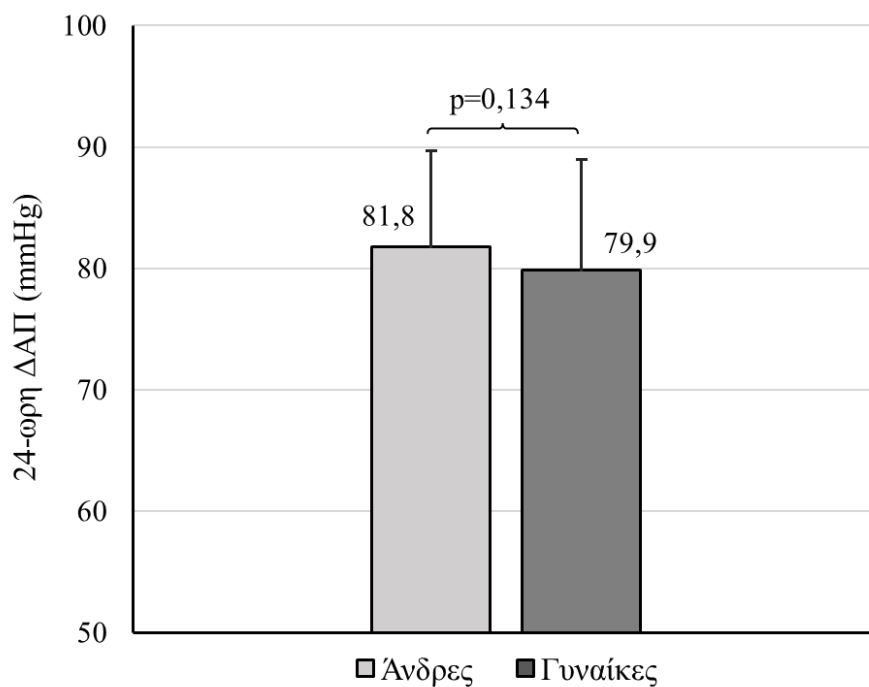


Σχήμα 87. Σύγκριση των επιπέδων της ΔΑΠ ιατρείου μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

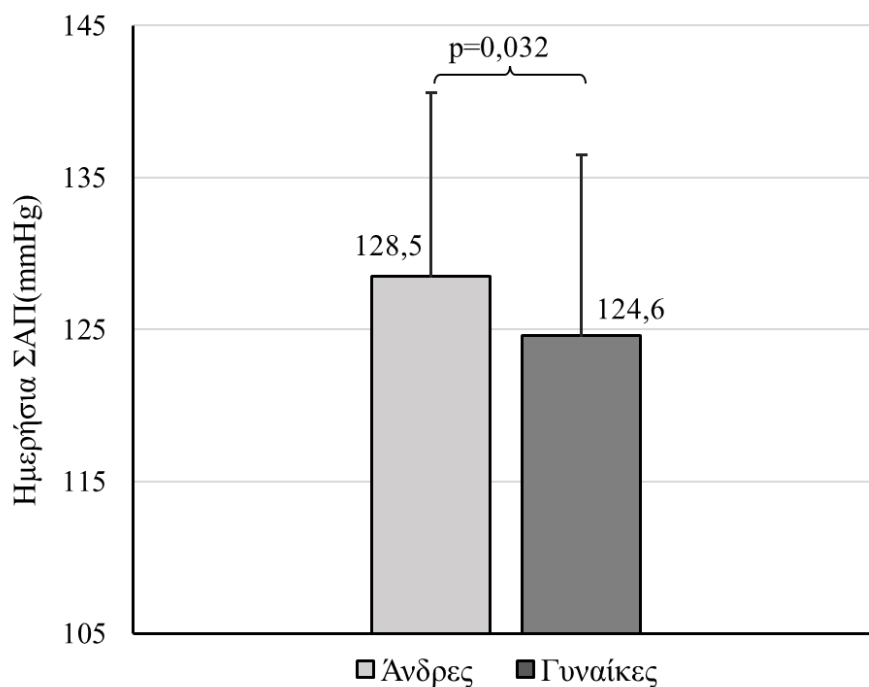
Σε ό,τι αφορά τα επίπεδα της 24ωρης ΣΑΠ και ΔΑΠ, αυτά ήταν αριθμητικά ωστόσο όχι σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (24ωρη ΣΑΠ: $127,4 \pm 12,0$ έναντι $124,6 \pm 11,9$ mmHg, $p=0,111$, 24ωρη ΔΑΠ: $81,8 \pm 7,9$ έναντι $79,9 \pm 9,1$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,134$) (σχήματα 88,89). Ωστόσο, τόσο η ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και η ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν υψηλότερες στους άνδρες (ημερήσια ΣΑΠ: $128,5 \pm 12,1$ έναντι $124,6 \pm 11,9$ mmHg, $p=0,032$, ημερήσια ΔΑΠ: $83,0 \pm 8,2$ έναντι $80,3 \pm 9,3$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,044$) (σχήματα 90,91), σε αντίθεση με τα επίπεδα ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας, τα οποία δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (νυχτερινή ΣΑΠ: $123,7 \pm 14,5$ έναντι $124,3 \pm 14,7$ mmHg, $p=0,771$, νυχτερινή ΔΑΠ: $77,4 \pm 8,8$ έναντι $78,1 \pm 10,1$ mmHg αντίστοιχα, $p=0,614$) (σχήματα 92,93). Στο σχήμα 94 παρουσιάζονται οι τροχιές των επιπέδων της ΑΠ στους άνδρες και τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής, από τις οποίες αναδεικνύονται οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της ημέρας.



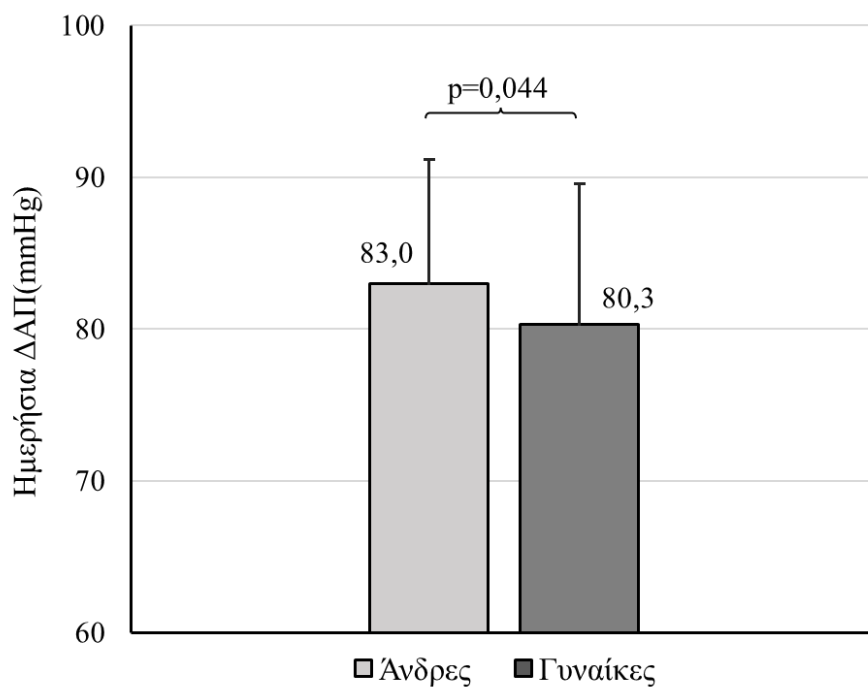
Σχήμα 88. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής περιπατητικής ΣΑΠ μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.



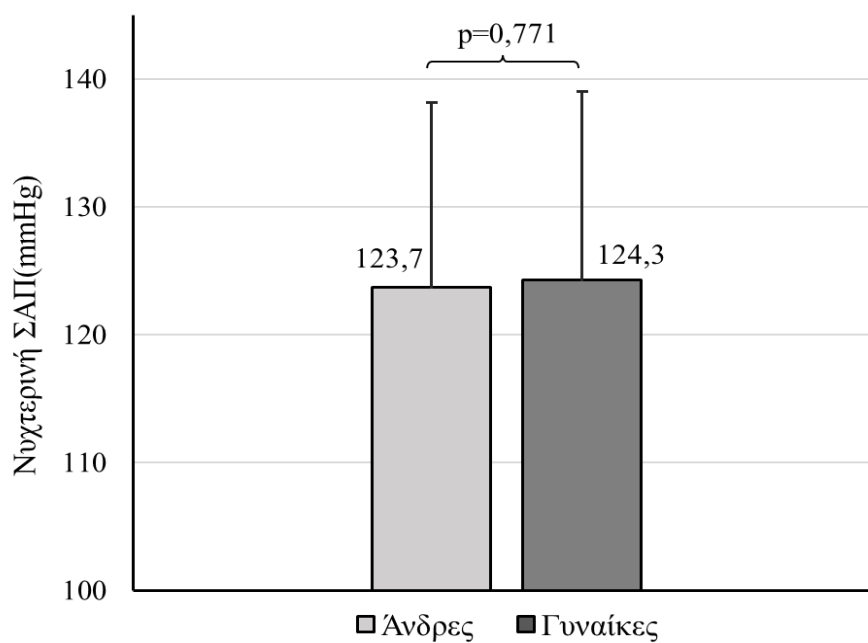
Σχήμα 89. Σύγκριση των επιπέδων της περιφερικής περιπατητικής ΔΑΠ μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.



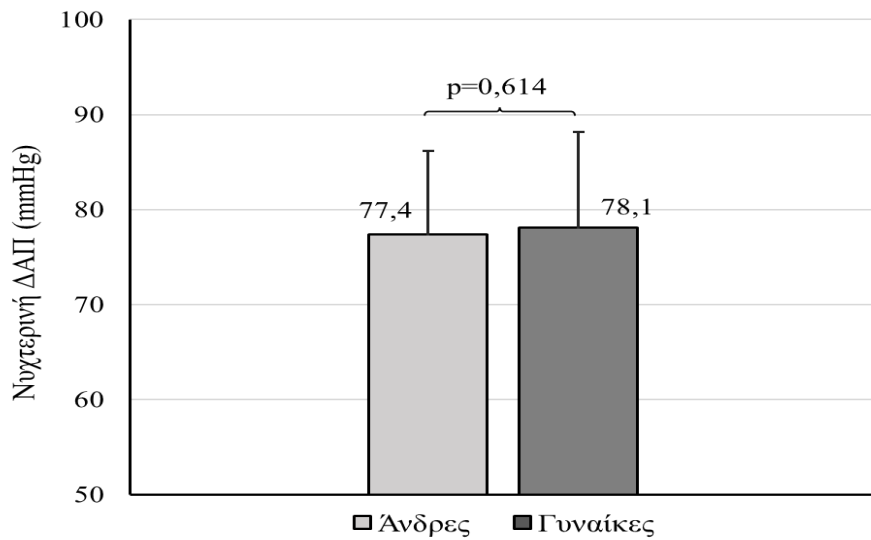
Σχήμα 90. Σύγκριση των επιπέδων της ημερήσιας περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.



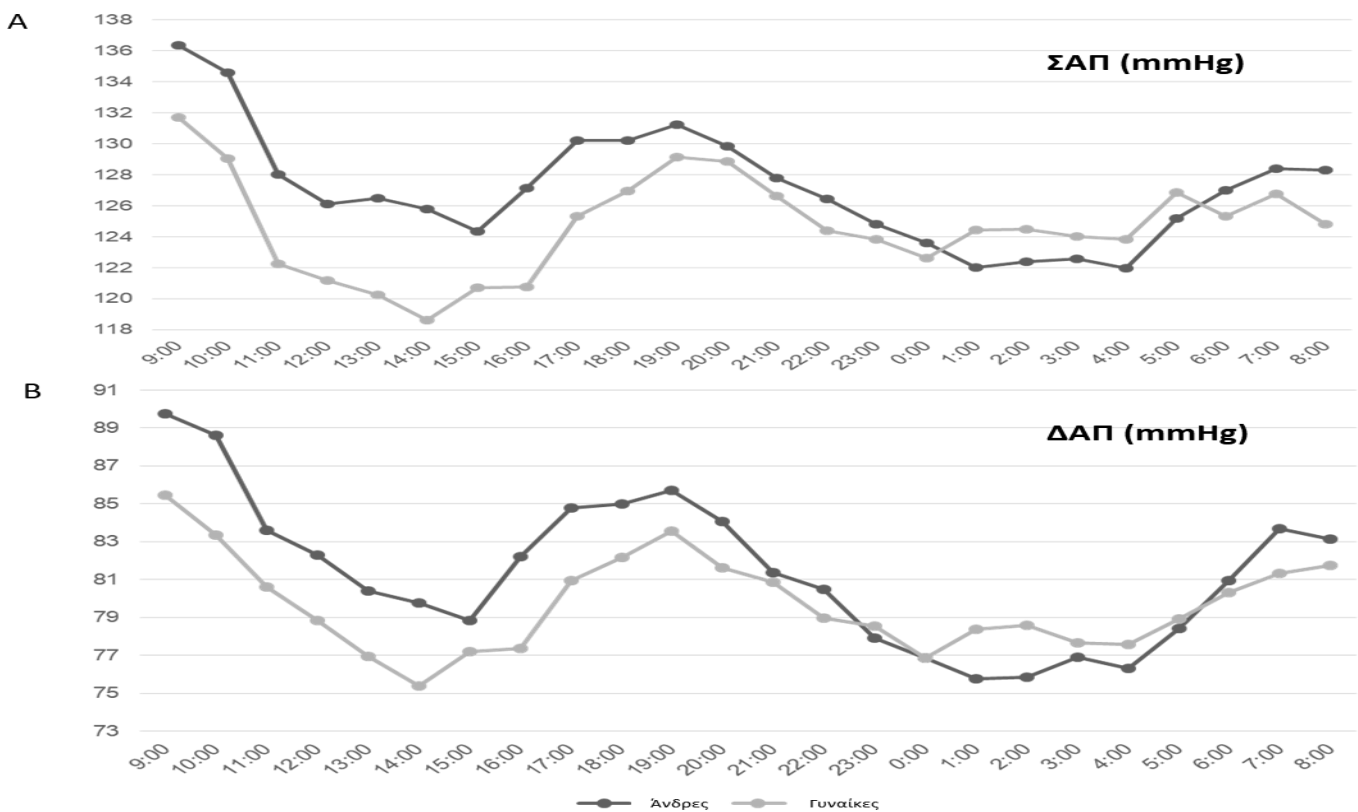
Σχήμα 91. Σύγκριση των επιπέδων της ημερήσιας περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.



Σχήμα 92. Σύγκριση των επιπέδων της νυχτερινής περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

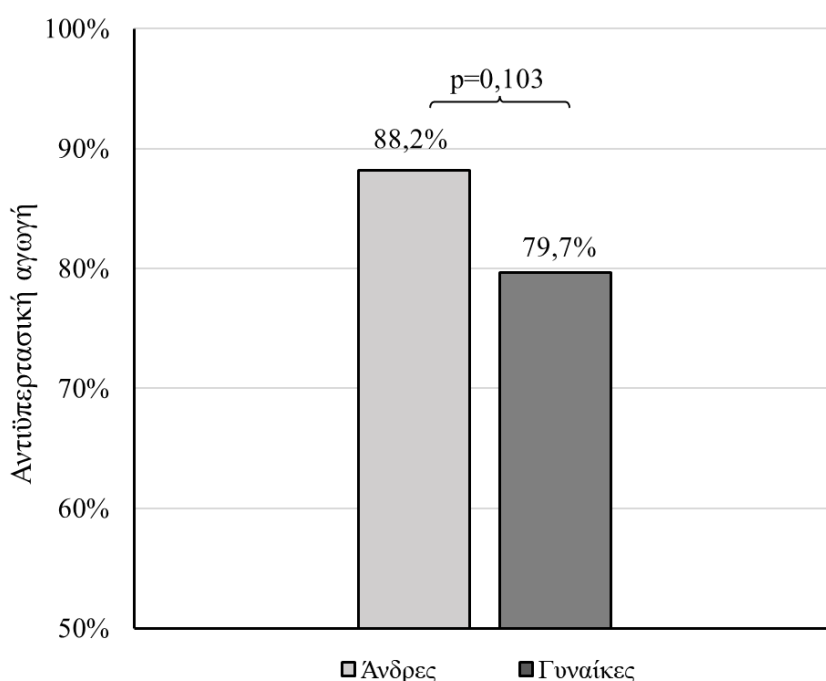


Σχήμα 93. Σύγκριση των επιπέδων της νυχτερινής περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

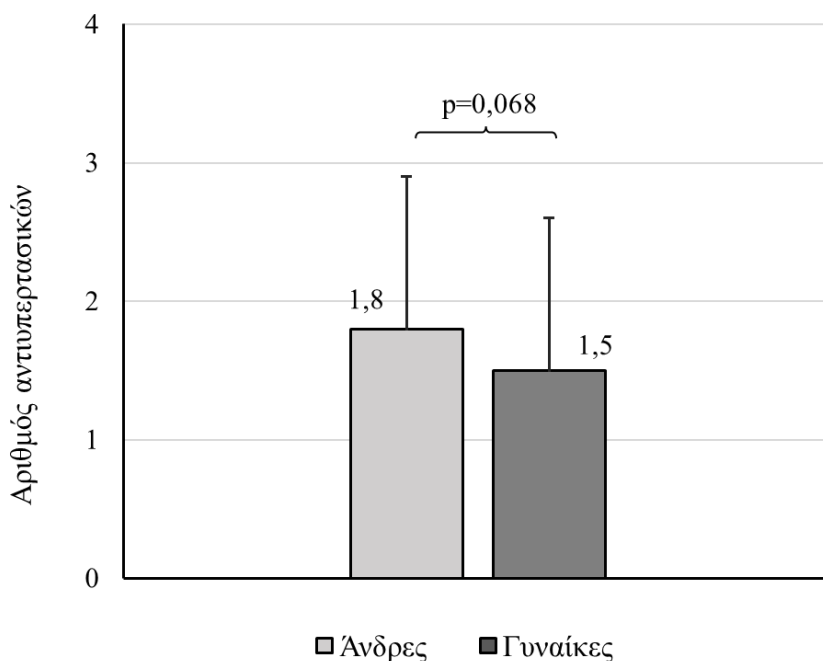


Σχήμα 94. Σύγκριση της τροχιάς των εκτιμώμενων οριακών μέσων τιμών της περιφερικής Α. ΣΑΠ και Β. ΔΑΠ μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

Επιπροσθέτως, όπως φαίνεται στον Πίνακα 36 και το σχήμα 95, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο ποσοστό των ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή (88,2% έναντι 79,7% αντίστοιχα, $p=0,103$), ωστόσο ο συνολικός αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων που λάμβαναν οι άνδρες ήταν οριακά υψηλότερος (μέση τιμή: άνδρες: $1,8\pm 1,1$, γυναίκες: $1,5\pm 1,1$, διάμεση τιμή: άνδρες: 2 [1], γυναίκες: 1[1], $p=0,068$) (Σχήμα 96). Σε ό,τι αφορά τη χρήση των επιμέρους κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, το 47,1% των ανδρών λάμβανε ACEIs/ARBs έναντι του 29% των γυναικών ($p=0,010$) και 45,6% των ανδρών λάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου έναντι 31,9% των γυναικών ($p=0,059$). Το ποσοστό των ασθενών που λάμβανε β -αποκλειστές, α -αποκλειστές, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά και διουρητικά δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων ($p=0,553$, $p=0,999$, $p=0,272$ και $p=0,086$ αντιστοίχως).



Σχήμα 95. Ποσοστό ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος υπό αντιυπερτασική αγωγή.



Σχήμα 96. Αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων στους άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

5.1. Επιπολασμός, θεραπεία και έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης με μετρήσεις ιατρείου και περιπατητική καταγραφή σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

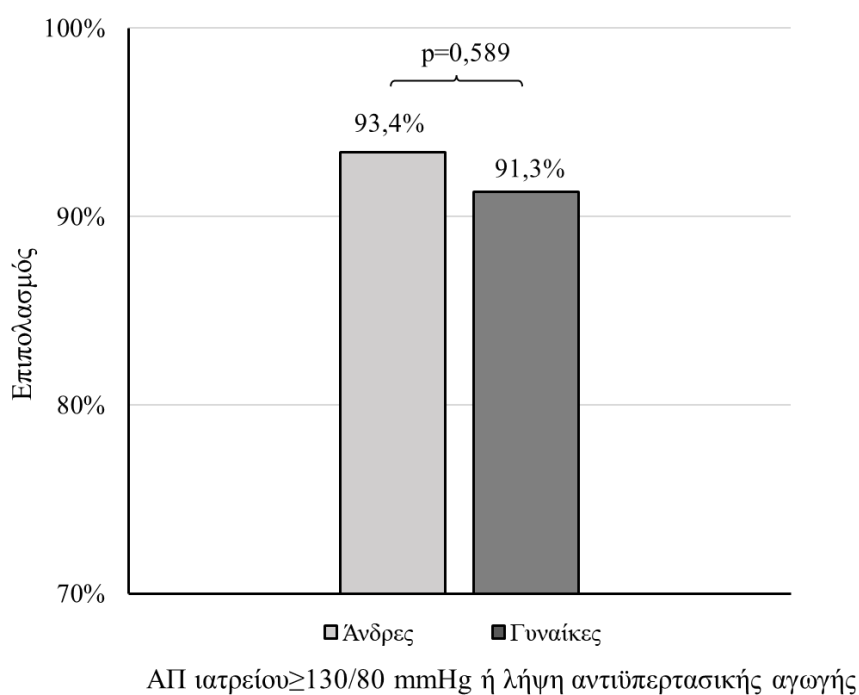
Ο Πίνακας 37 και τα Σχήματα 97 έως 103 παρουσιάζουν τα κύρια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της υπέρτασης στους άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με βάση τους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν.

Ο επιπολασμός της υπέρτασης σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA (ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mm Hg ή ληψη αντιυπερτασικής αγωγής) δεν διέφερε μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (άνδρες: 93,4%, γυναίκες: 91,3%, $p=0,589$)(σχήμα 97). Ωστόσο, ο επιπολασμός της υπέρτασης με βάση την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (24ωρη ΑΠ $\geq 125/75$ mmHg

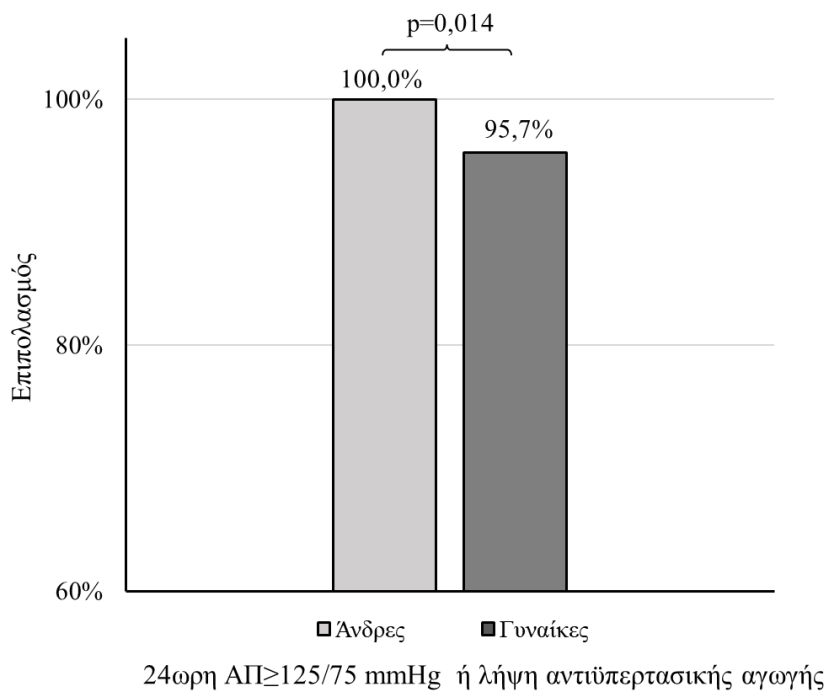
ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής) ήταν σημαντικά υψηλότερος στους άνδρες (100% έναντι 95,7% αντίστοιχα, $p=0,014$) (σχήμα 98).

Πίνακας 37. Επιπολασμός, θεραπεία και έλεγχος της υπέρτασης σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με βάση της ΑΠ ιατρείου και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή.

	ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής			24ωρη ΑΠ $\geq 125/75$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής		
	Άνδρες	Γυναίκες	p-value	Άνδρες	Γυναίκες	p-value
Επιπολασμός (n, %)	127 (93,4%)	63 (91,3%)	0,589	136 (100,0%)	66 (95,7%)	0,014
Υπερτασικοί ασθενείς υπό αγωγή (n, %)	120 (94,5%)	55 (87,3%)	0,084	120 (88,2%)	55 (83,3%)	0,337
Υπερτασικοί ασθενείς με επαρκή έλεγχο ΑΠ (n, %)	55 (43,3%)	28 (44,4%)	0,882	23 (16,9%)	20 (30,3%)	0,029

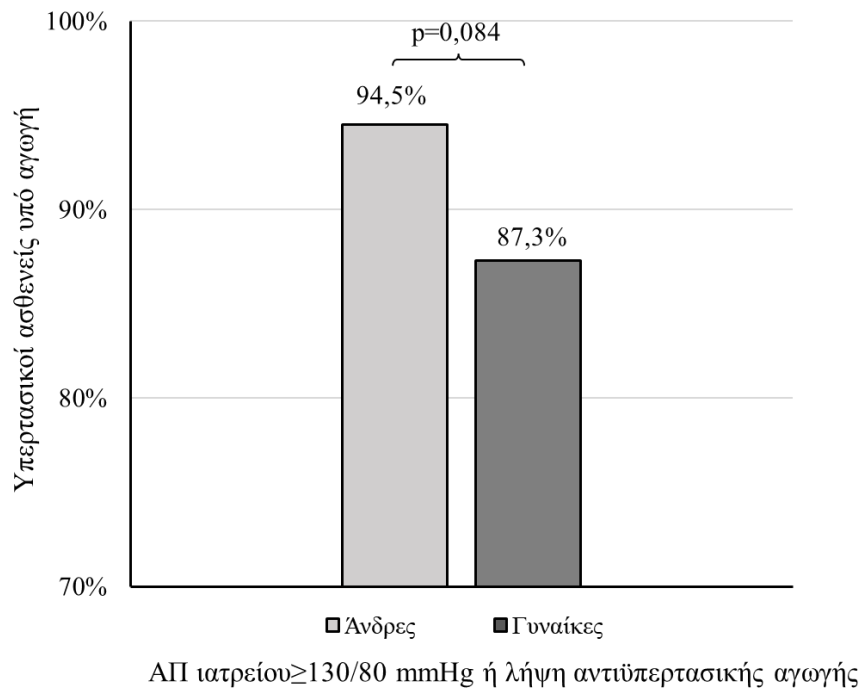


Σχήμα 97. Επιπολασμός της υπέρτασης με βάση ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

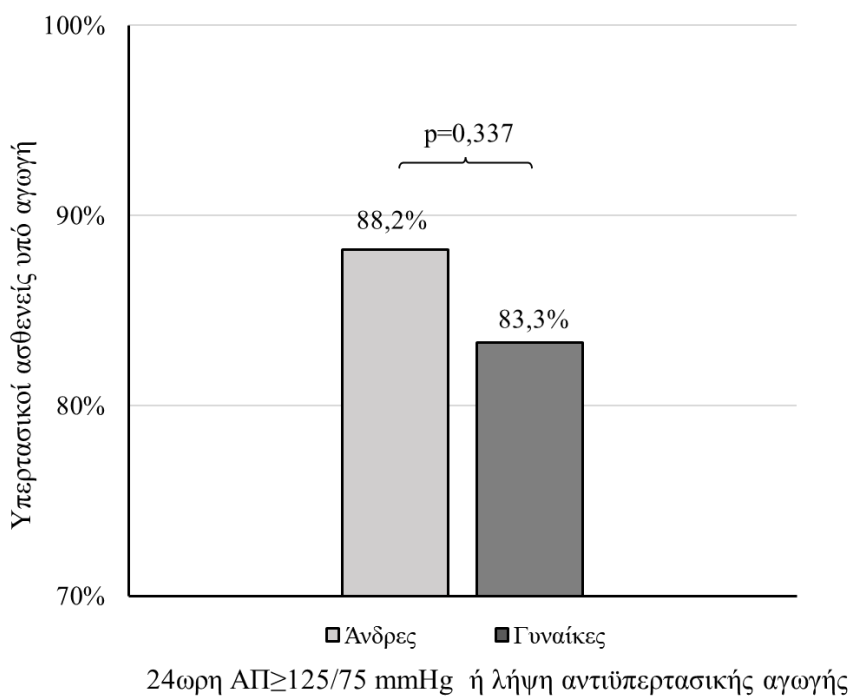


Σχήμα 98. Επιπολασμός της υπέρτασης με βάση 24ωρη ΑΠ ≥ 125/75 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Από το σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε, 120 (88,2%) άνδρες και 55 (79,7%) γυναίκες λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Με βάση τους 2 διαφορετικούς ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν, το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών που λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών (94,5% και 87,3% αντίστοιχα για ΑΠ ιατρείου \geq 130/80 mmHg, $p=0,084$ και 88,2% και 83,3% αντίστοιχα για περιπατητική ΑΠ \geq 125/75 mmHg, $p=0,337$) (Πίνακας 37, Σχήματα 99,100).

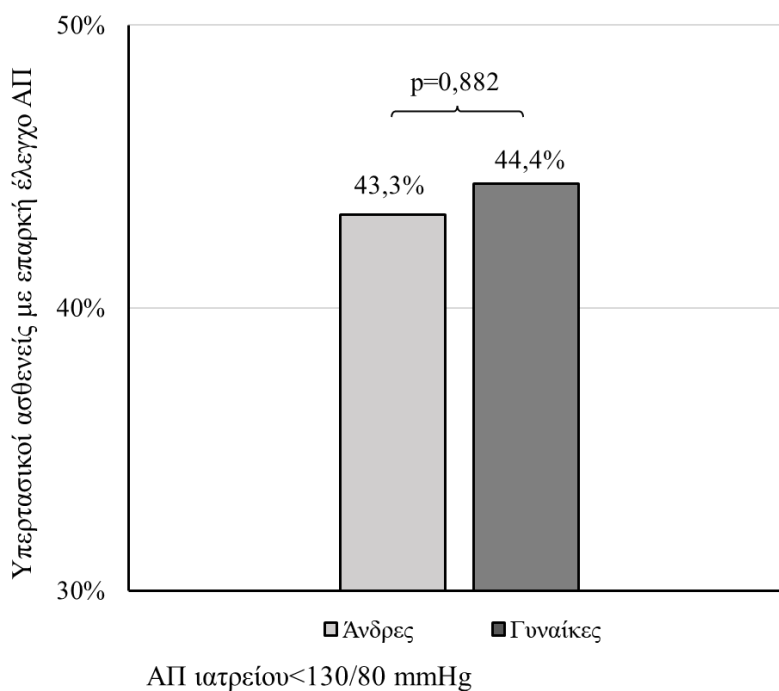


Σχήμα 99. Υπερτασικοί ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με βάση ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

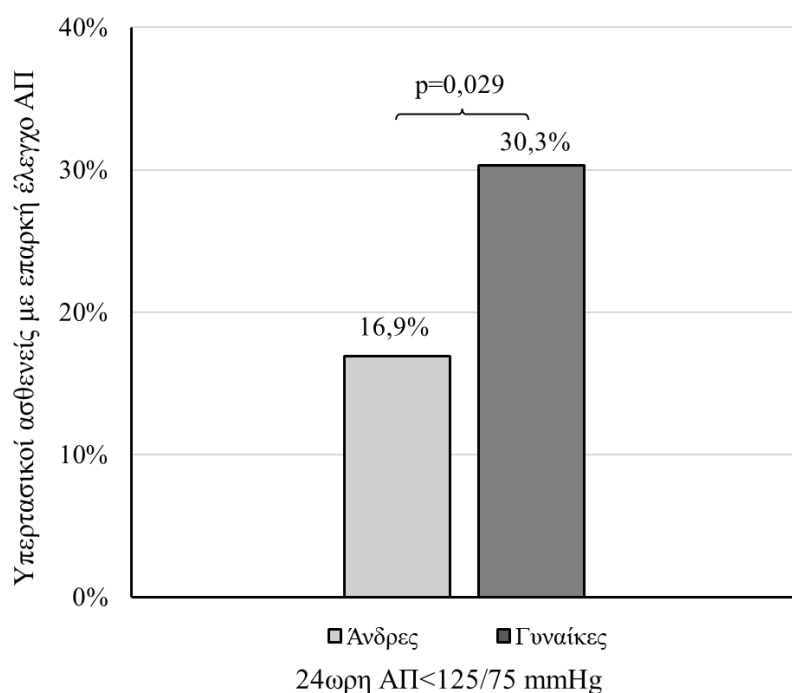


Σχήμα 100. Υπερτασικοί ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή με βάση 24ωρη ΑΠ $\geq 125/75$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Ιδιαίτερα σημαντικά ήταν τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της υπέρτασης στις 2 ομάδες με βάση τους διαφορετικούς ορισμούς. Όπως φαίνεται στο σχήμα 101, το ποσοστό των υπέρτασικών ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που επετύγχανε έλεγχο της υπέρτασης όπως αυτός ορίστηκε από επίπεδα ΑΠ ιατρείου <130/80 mmHg ήταν παρόμοιο (43,3% και 44,4% αντίστοιχα, $p=0,882$). Ωστόσο, ο έλεγχος της υπέρτασης όπως ορίστηκε από επίπεδα 24ωρης ΑΠ<125/75 mmHg ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (16,9% έναντι 30,3% αντίστοιχα, $p=0,029$)(σχήμα 102).

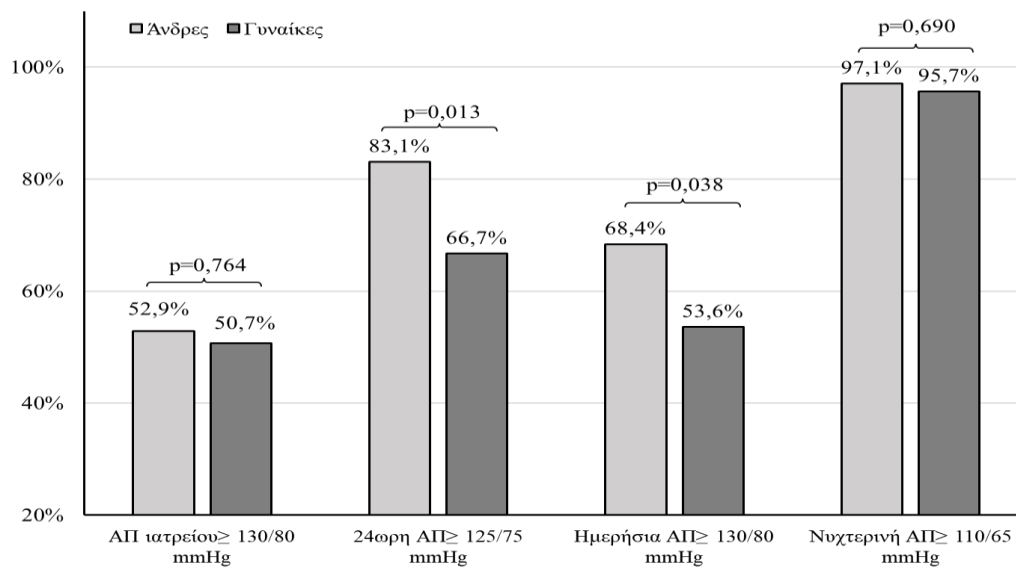


Σχήμα 101. Υπερτασικοί ασθενείς με επαρκή έλεγχο ΑΠ με βάση την ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τον ορισμό σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.



Σχήμα 102. Υπερτασικοί ασθενείς με επαρκή έλεγχο ΑΠ με βάση την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σύμφωνα με τον ορισμό σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Στο σχήμα 103 παρουσιάζονται τα ποσοστά του συνολικού πληθυσμού των ανδρών και γυναικών που εμφάνιζαν επίπεδα ΑΠ υψηλότερα από τα όρια αυτής σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς. Αναλυτικότερα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά των ανδρών και γυναικών που εμφάνιζαν ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg (52,9% έναντι 50,7% αντίστοιχα, $p=0,764$), ενώ αντιθέτως σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ανδρών εμφάνιζε 24ωρη ΑΠ $\geq 125/75$ mmHg (83,1% έναντι 66,7% αντίστοιχα, $p=0,013$) και ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας $\geq 130/80$ mmHg (68,4% έναντι 53,6% αντίστοιχα, $p=0,038$). Τέλος δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό των ανδρών και γυναικών που παρουσίαζαν επίπεδα ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας $\geq 110/65$ mmHg ($p=0,690$).



Σχήμα 103. Ποσοστά ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με επίπεδα ΑΠ υψηλότερα από τα όρια σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς.

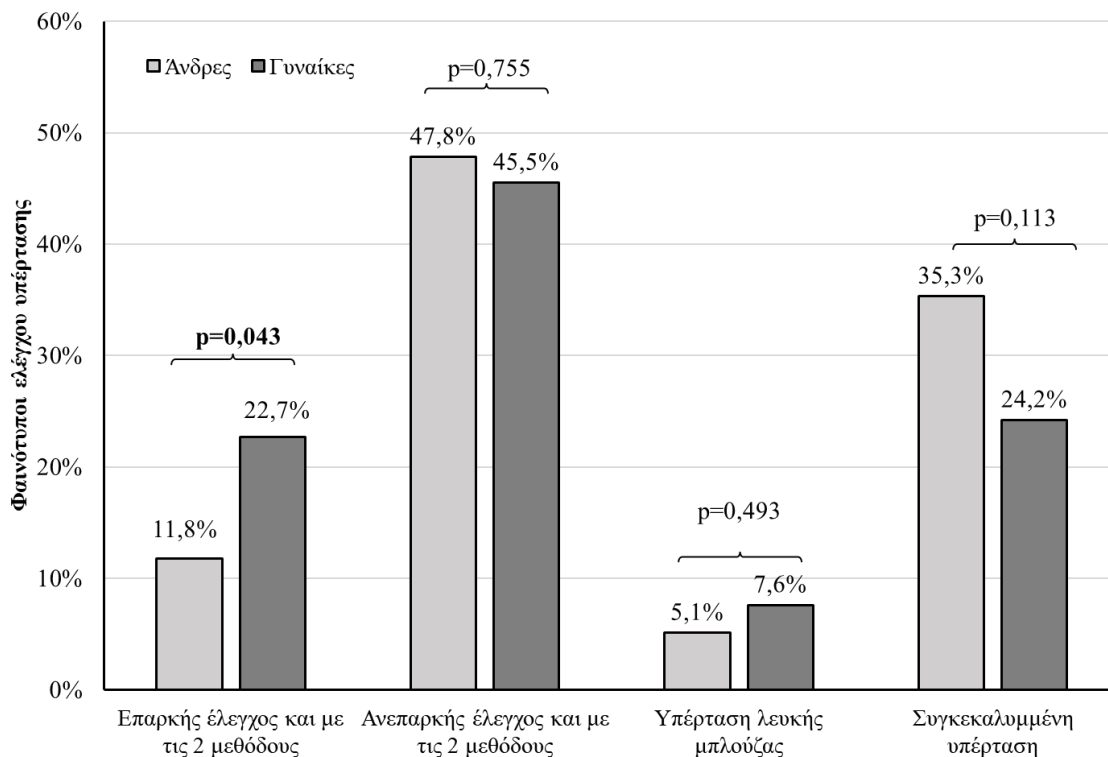
5.2 Φαινότυποι της υπέρτασης σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Στον πίνακα 38 και το σχήμα 104 παρουσιάζονται οι φαινότυποι της υπέρτασης στους άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σύμφωνα τους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 38. Φαινότυποι της υπέρτασης με βάση την ΑΠ ιατρείου και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

	Ανδρες	Γυναίκες	p-value
Ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ ιατρείου και 24ωρης ΑΠ, n (%)	0 (0,0%)	3 (4,3%)	0,037
Υπερτασικοί ασθενείς			
Με επαρκή έλεγχο και με τις 2 μεθόδους, n (%)	16 (11,8%)	15 (22,7%)	0,043
Με ανεπαρκή έλεγχο και με τις 2 μεθόδους, n (%)	65 (47,8%)	30 (45,5%)	0,755
Υπέρταση λευκής μπλούζας, n (%)	7 (5,1%)	5 (7,6%)	0,493
Συγκεκριαλυμμένη υπέρταση, n (%)	48 (35,3%)	16 (24,2%)	0,113

Σύμφωνα με τον ορισμό για την ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA και την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, κανένας άνδρας και μόλις 3 γυναίκες (4,3%) παρουσίαζαν φυσιολογικά επίπεδα ΑΠ ιατρείου και 24ωρης ΑΠ ($p=0,037$). Ως εκ τούτου όλοι οι 136 άνδρες και 66 (95,7%) γυναίκες ταξινομούνταν ως υπερτασικοί σύμφωνα με τουλάχιστον μία από τις δύο μεθόδους ($p=0,014$). Όπως φαίνεται στο σχήμα 104, το ποσοστό των ανδρών που εμφάνιζαν επαρκή έλεγχο τόσο με τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου όσο και με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή ήταν χαμηλότερο από το αντίστοιχο των γυναικών (11,8% έναντι 22,7% αντίστοιχα, $p=0,043$). Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται με το γεγονός ότι η συγκεκαλυμμένη υπέρταση ήταν συχνότερη στους άνδρες (35,3% έναντι 24,2% αντίστοιχα), χωρίς ωστόσο η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,113$). Τέλος, παρόμοια ποσοστά ανδρών και γυναικών εμφάνιζαν ανεπαρκή έλεγχο με αμφότερες τις μεθόδους καθώς και υπέρταση λευκής μπλούζας ($p=0,755$ και $p=0,493$ αντίστοιχα).



Σχήμα 104. Φαινότυποι ελέγχου της υπέρτασης σε άνδρες και γυναίκες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

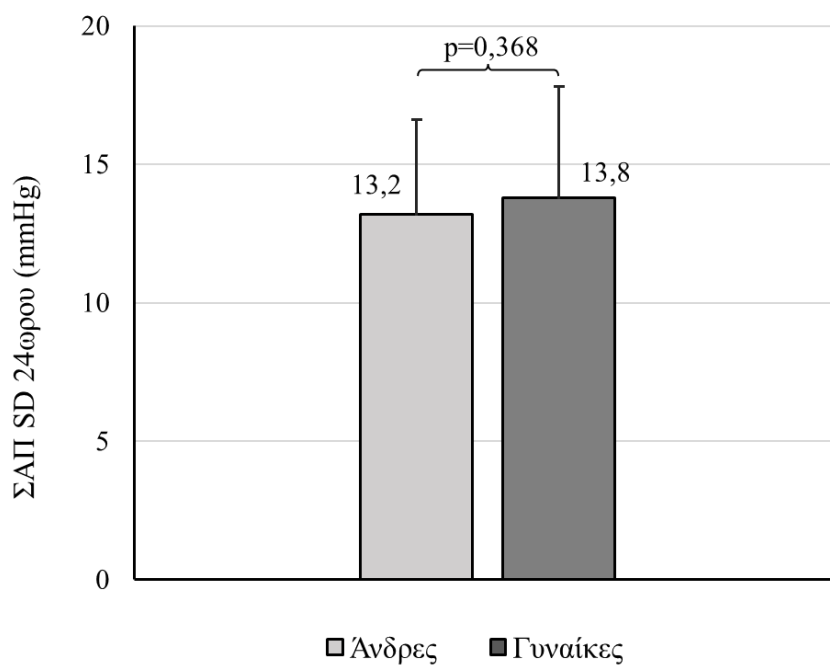
5.3 Μεταβλητότητα της περιφερικής Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης

Στον Πίνακα 39 και τα Σχήματα 105 έως 107 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ανδρών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τους αντίστοιχους δείκτες μεταβλητότητας της περιφερικής ΣΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 39 και στο Σχήμα 105, σε ό,τι αφορά την τιμή της ΣΑΠ-SD του 24ώρου διαπιστώθηκαν μη σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων (άνδρες: $13,2 \pm 3,4$ mmHg, γυναίκες: $13,8 \pm 4$ mmHg, $p=0,368$).

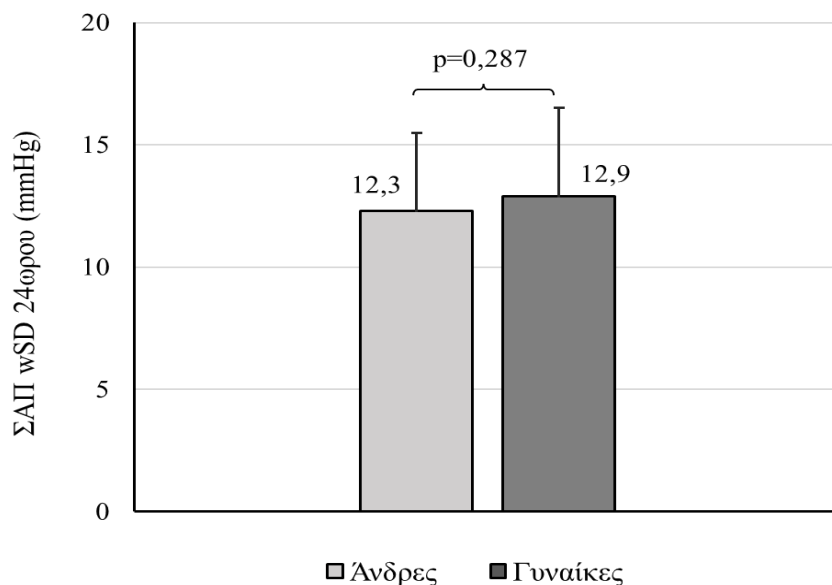
Πίνακας 39. Τιμές δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής περιπατητικής ΣΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου.

Παράμετρος	Άνδρες (N=136)	Γυναίκες (N=69)	p-value
ΣΑΠ SD 24ωρου(mmHg)	13,2 ± 3,4	13,8 ± 4	0,368
ΣΑΠ wSD 24ωρου(mmHg)	12,3 ± 3,2	12,9 ± 3,6	0,287
ΣΑΠ ARV 24ωρου(mmHg)	9,4 ± 2,2	9,9 ± 2,5	0,212

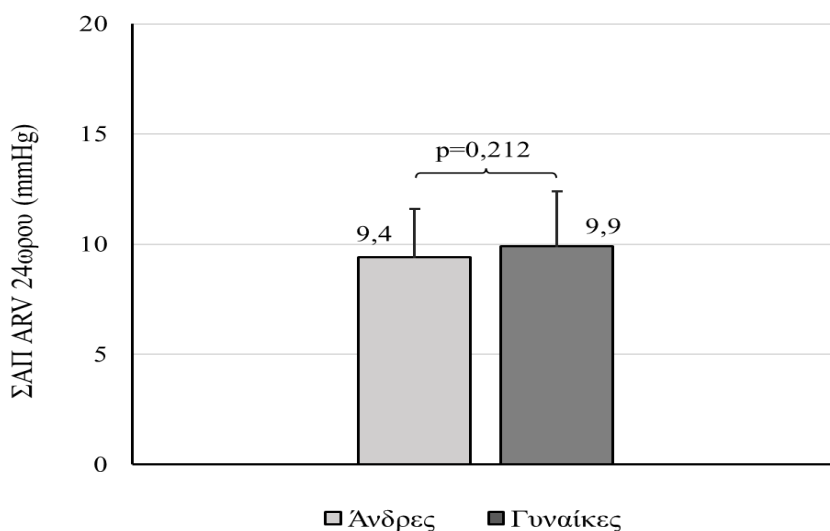


Σχήμα 105. Σύγκριση των τιμών ΣΑΠ-SD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

Ομοίως, σε ό,τι αφορά τις τιμές ΣΑΠ-wSD και της ΣΑΠ-ARV, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων (ΣΑΠ-wSD: άνδρες: $12,3 \pm 3,2$ mmHg, γυναίκες: $12,9 \pm 3,6$ mmHg, $p=0,287$, ΣΑΠ-ARV: άνδρες $9,4 \pm 2,2$ mmHg, γυναίκες: $9,9 \pm 2,5$ mmHg, $p=0,212$) (σχήματα 106,107).



Σχήμα 106. Σύγκριση των τιμών ΣΑΠ-wSD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.



Σχήμα 107. Σύγκριση των τιμών ΣΑΠ-ARV της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

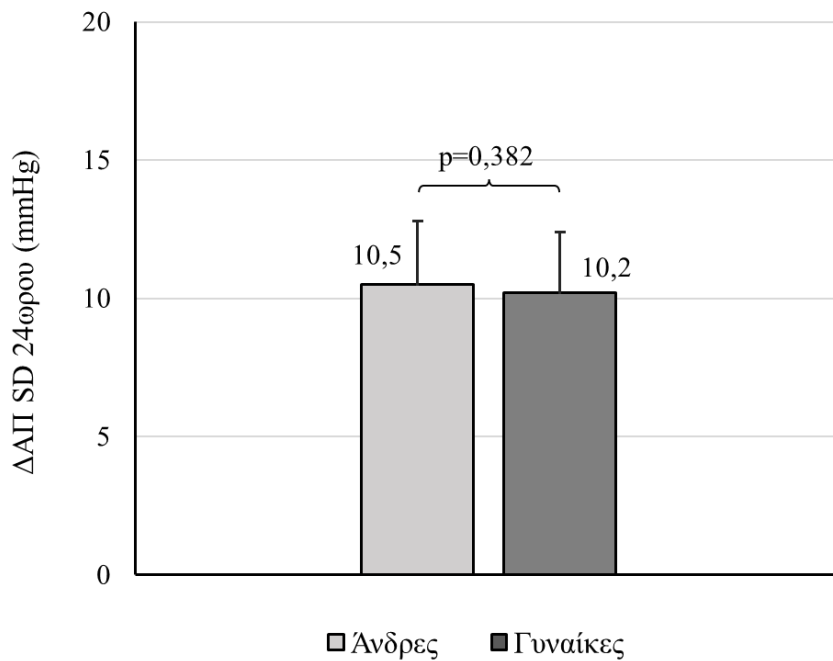
5.4 Μεταβλητότητα της περιφερικής Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης

Στον Πίνακα 40 και τα Σχήματα 108 έως 110 παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των ανδρών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τους αντίστοιχους δείκτες μεταβλητότητας της περιφερικής ΔΑΠ της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής των γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 40 και στο Σχήμα 108, σε ό,τι αφορά την τιμή της ΔΑΠ-SD του 24ώρου διαπιστώθηκαν μη σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων (άνδρες: $10,5 \pm 2,3$ mmHg, γυναίκες: $10,2 \pm 2,2$ mmHg, $p=0,382$).

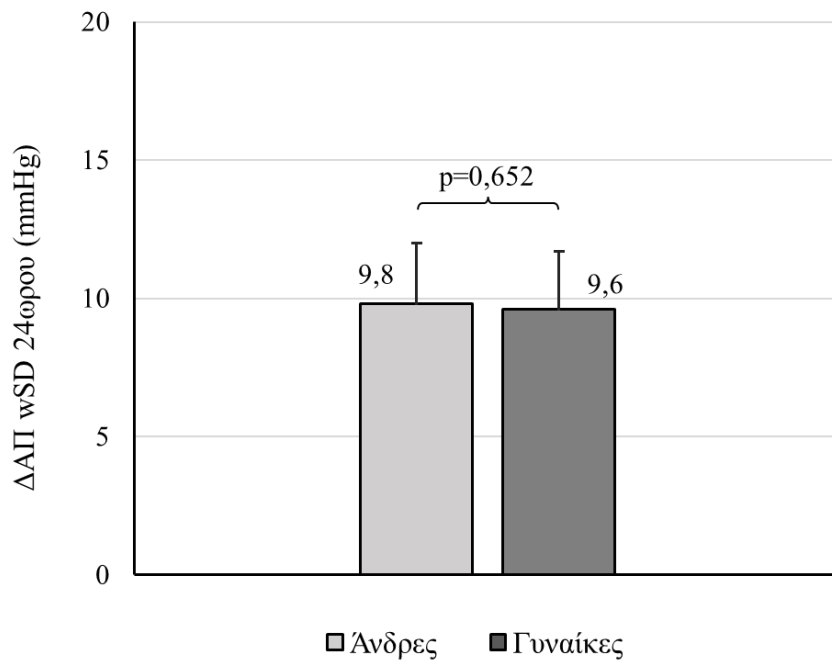
Πίνακας 40. Τιμές δεικτών μεταβλητότητας της περιφερικής περιπατητικής ΔΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Παράμετρος	Άνδρες (N=136)	Γυναίκες (N=69)	p-value
ΔΑΠ SD 24ώρου(mmHg)	$10,5 \pm 2,3$	$10,2 \pm 2,2$	0,382
ΔΑΠ wSD 24ώρου(mmHg)	$9,8 \pm 2,2$	$9,6 \pm 2,1$	0,652
ΔΑΠ ARV 24ώρου(mmHg)	$7,6 \pm 1,7$	$7,7 \pm 1,7$	0,661

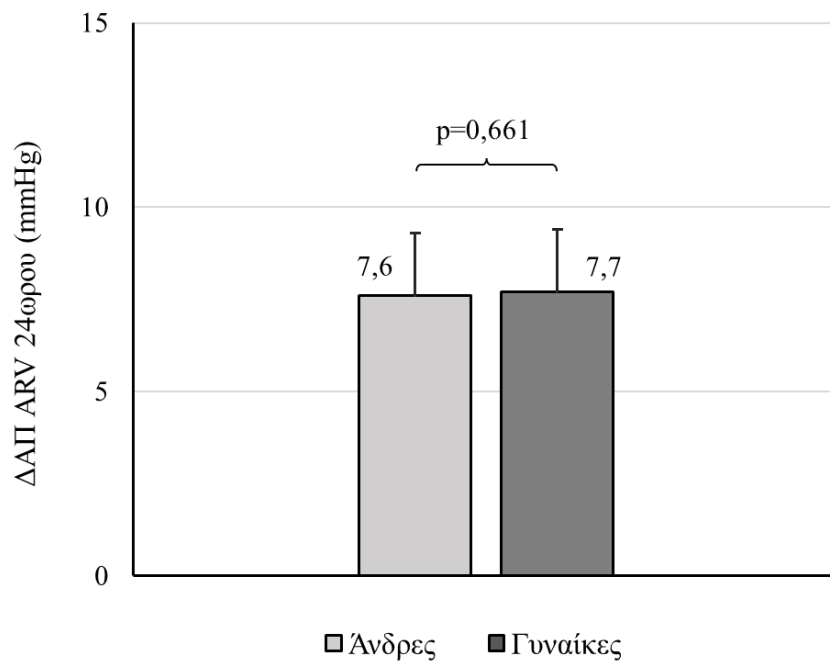


Σχήμα 108. Σύγκριση των τιμών ΔΑΠ-SD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

Ομοίως, σε ό,τι αφορά τις τιμές ΔΑΠ-wSD και της ΔΑΠ-ARV, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων (ΔΑΠ-wSD: άνδρες: $9,8 \pm 2,2$ mmHg, γυναίκες: $9,6 \pm 2,1$ mmHg, $p=0,652$, ΔΑΠ-ARV: άνδρες $7,6 \pm 1,7$ mmHg, γυναίκες: $7,7 \pm 1,7$ mmHg, $p=0,661$) (σχήματα 109,110).



Σχήμα 109. Σύγκριση των τιμών ΔΑΠI-wSD της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

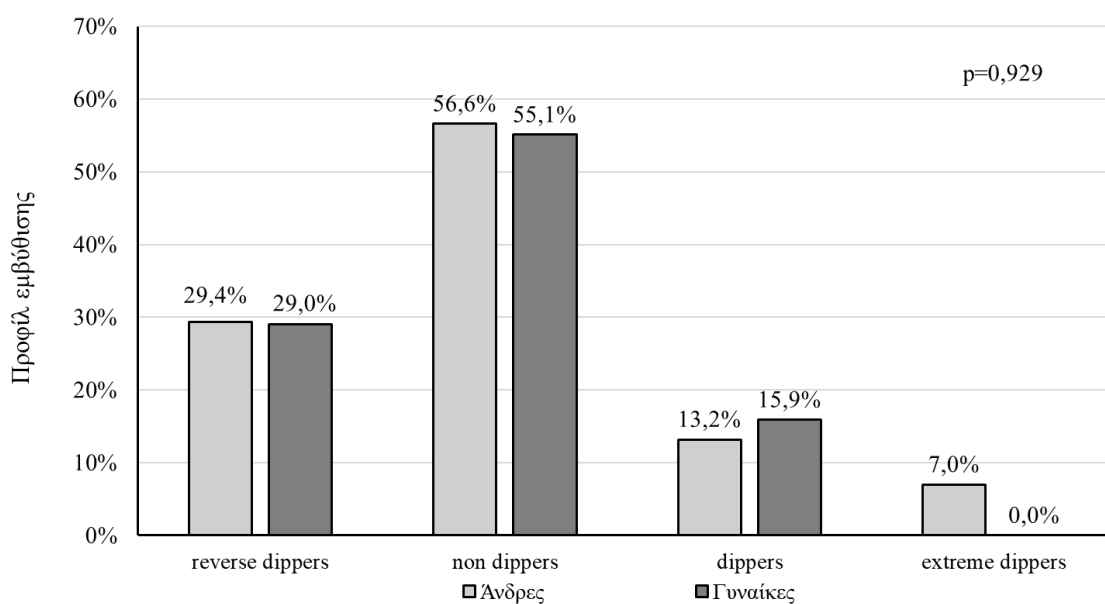


Σχήμα 110. Σύγκριση των τιμών ΔΑΠI-ARV της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής μεταξύ ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

5.5 Προφίλ εμβύθισης

Στο Σχήμα 111 παρουσιάζεται το προφίλ εμβύθισης της περιφερικής ΣΑΠ όπως αποτυπώθηκε από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή των ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

Όπως διαπιστώνεται από το Σχήμα 111, το 29,4% των ανδρών παρουσίαζε αύξηση της ΣΑΠ κατά τη νύχτα (reverse dippers) έναντι 29,0% των γυναικών, το 56,6% των ανδρών ήταν non-dippers έναντι 55,1% των γυναικών, ενώ μόλις το 13,2% των ανδρών και 15,9% των γυναικών εμφάνιζαν πτώση >10% στην τιμή της ΣΑΠ κατά τις νυκτερινές ώρες (dippers). Τέλος, το 0,7% των ανδρών και 0% των γυναικών ήταν extreme dippers. Οι διαφορές στο προφίλ εμβύθισης της ΣΑΠ ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p=0,929$).



Σχήμα 111. Προφίλ εμβύθισης της περιφερικής ΣΑΠ με βάση την 24ωρη περιπατητική καταγραφή των ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Επιπολασμός, θεραπεία, έλεγχος και φαινότυποι της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος .

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην οποία εκτιμήθηκαν παράλληλα ο επιπολασμός, ο έλεγχος και οι φαινότυποι της ΑΥ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με βάση τα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου όπως αυτά ορίζονται από τους ESH/ESC και ACC/AHA αντίστοιχα, ενώ επιπλέον αξιολογήθηκε και η προγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς. Ο επιπολασμός της υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου ήταν υψηλός και με τους δύο ορισμούς, καταγράφοντας υψηλότερα ποσοστά όταν εκτιμήθηκε με βάση την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, ενώ έφτανε το 98,5% του συνολικού υπό μελέτη πληθυσμού για όρια περιπατητικής ΑΠ 125/75 mmHg. Λανθασμένη ταξινόμηση των ασθενών με βάση τις μετρήσεις ιατρείου εμφανίστηκε σε σημαντικό ποσοστό του υπό μελέτη πληθυσμού, κυρίως λόγω του ιδιαίτερα υψηλού επιπολασμού της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης. Ως εκ τούτου, τα ποσοστά ελέγχου της υπέρτασης διέφεραν σημαντικά μεταξύ των μεθόδων μέτρησης (μετρήσεις ιατρείου ή περιπατητική καταγραφή) και στα δύο αντίστοιχα όρια που εξετάστηκαν, φτάνοντας στο ναδίρ το 21,3% σε όριο περιπατητικής ΑΠ τα 125/75 mmHg. Τέλος τα υψηλά επίπεδα ΑΠ ιατρείου σύμφωνα με τους ορισμούς των ESC/ESH και ACC/AHA ήταν ιδιαίτερα πτωχής προγνωστικής αξίας για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς.

Όπως έχει ήδη συζητηθεί, το βέλτιστο όριο ΑΠ ιατρείου για τη διάγνωση της υπέρτασης, καθώς και οι θεραπευτικοί στόχοι για την ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι επί του παρόντος ακόμη ασαφείς, με τις ισχύουσες συστάσεις να δημιουργούν σύγχυση στην κλινική πράξη (354). Αυτό το «χάος» συστάσεων θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένης της απουσίας δεδομένων σχετικά με συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με ΧΝΝ (όπως οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη), της ύπαρξης αντικρουόμενων αποτελεσμάτων σχετιζόμενων με το σχεδιασμό των λιγοστών μελετών στο πεδίο, καθώς και με την πιθανότητα τα διαφορετικά επίπεδα-στόχος της ΑΠ να σχετίζονται σε άλλοτε άλλο βαθμό με την καρδιαγγειακή και νεφρική επιβίωση (354–357). Σε ό,τι αφορά τη διαχείριση της υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, έως πρόσφατα δεν υπήρχαν κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις, εξαιτίας κυρίως της παντελούς έλλειψης δεδομένων στον πληθυσμό αυτό. Ωστόσο, οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 των ACC/AHA (84), βάσει των οποίων ορίστηκε ως όριο για τη διάγνωση της υπέρτασης επίπεδα ΑΠ στα 130/80 mmHg και ως θεραπευτικός στόχος επίπεδα ΑΠ <130/80 mmHg, περιέλαβε στις συστάσεις και τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Επιπλέον, πρόσφατα οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO του 2021 για την υπέρταση (86), συστήνουν ιδιαίτερα για τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος επίπεδα-στόχο ΑΠ <130/80 mmHg. Αξίζει να σημειωθεί ότι και στις δύο περιπτώσεις υποστηρίζεται η ευρύτερη χρήση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ τόσο στους ασθενείς με ΧΝΝ όσο και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (84,86). Ως εκ τούτου, σαφέστατα εγείρονται ερωτήματα σχετικά με τον επιπολασμό και τον έλεγχο της υπέρτασης, καθώς και με την διαγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου σε επίπεδα 130/80 mmHg έναντι του αντίστοιχου ορίου για την περιπατητική ΑΠ.

Σε προηγούμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ως όριο ΑΠ ιατρείου τα 140/90 mmHg, ο επιπολασμός της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών, με επίπεδα κυμαινόμενα μεταξύ 17 και 72% (16,17). Στις λίγες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε ως όριο ΑΠ ιατρείου τα 130/80 mmHg, ο επιπολασμός της υπέρτασης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς ήταν συνήθως υψηλότερος, μεταξύ 22 και 95% (18,19). Αυτές οι μεγάλες διαφορές μεταξύ των μελετών μπορούν να αποδοθούν σε διάφορους παράγοντες, κυρίως στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των μελετών ορίζει την υπέρταση ως επίπεδα ΑΠ πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο. Οι ορισμοί αυτοί δεν ταξινομούν τα άτομα με υπέρταση και επαρκή έλεγχο υπό αντιυπερτασική θεραπεία ως υπερτασικούς. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν σε διαφορετικά ποσοστά επιπολασμού της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι διαφορές μεταξύ των κοορτών που μελετήθηκαν ως προς την ηλικία, τη φυλή, την αιτία ΧΝΝΤΣ, τη διάρκεια της ΑΚ, την ποιότητα του μοσχεύματος (π.χ., νεφρικό μόσχευμα από ζώντα έναντι αποβιώσαντα δότη), τη χρονική διάρκεια από τη μεταμόσχευση, το ανοσοκατασταλτικό σχήμα και την παρουσία συννοσηροτήτων, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης (114,358). Τα τελευταία χρόνια, σε μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, ο επιπολασμός της υπέρτασης κυμαίνεται μεταξύ 24 (16) και 95% (19) για όρια περιπατητικής ΑΠ 130/80 mmHg. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μοναδική προηγούμενη μελέτη που αξιολόγησε τον επιπολασμό της υπέρτασης τόσο με μετρήσεις ιατρείου όσο και με περιπατητική καταγραφή και όρια ΑΠ τα 130/80 mmHg και 125/75 mmHg αντίστοιχα, οι Ahmed και συνεργάτες (18) ανέδειξαν ποσοστά 21,5 και 77%, αντίστοιχα σε 98 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Ομοίως, το ποσοστό των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που επιτυγχάνουν έλεγχο της υπέρτασης κυμαίνεται μεταξύ 40–60% στις διάφορες μελέτες (305,359) με μετρήσεις

ιατρείου και περιπατητική καταγραφή, ενώ στη μελέτη των Ahmet και συνεργατών (18), μόλις το 20% των ασθενών επετύγχανε επαρκή έλεγχο και με τις δύο μεθόδους. Η παρούσα διδακτορική διατριβή, χρησιμοποιώντας τους κατάλληλους ορισμούς, αποσαφηνίζει τα ανωτέρω ευρήματα, καταδεικνύοντας υψηλότερο επιπολασμό και σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά ελέγχου της υπέρτασης με τη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής και στα δύο όρια ΑΠ που μελετήθηκαν.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ είναι η αποκάλυψη ασθενών με υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκαλυμμένη υπέρταση. Η λανθασμένη ταξινόμηση των ασθενών με μετρήσεις ιατρείου απαντάται συχνά, τόσο στον γενικό πληθυσμό (160), όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν χρήζουν ΑΚ (151) και σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό ΑΚ (156). Προηγούμενες μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν αναδείξει ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά συγκεκαλυμμένης υπέρτασης. Συγκεκριμένα, σε δύο μελέτες των Kayrak και συνεργατών (165) και των Tiryaki και συνεργατών (360) σε 113 και 116 ασθενείς αντίστοιχα, το ποσοστό της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης ανέρχονταν στο 39% και στο 36% του υπό μελέτη πληθυσμού. Ομοίως, σε μελέτη εγκάρσιας τομής που περιελάμβανε 92 σταθερούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, το 36% των ασθενών είχαν συγκεκαλυμμένη υπέρταση, ενώ κανείς δεν εμφάνιζε υπέρταση λευκής μπλούζας (361), ενώ στη μελέτη των Ahmed και συνεργατών (18), τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 58% και 3%, αντίστοιχα. Η μελέτη μας ενισχύει αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνοντας τα υψηλά ποσοστά συγκεκαλυμμένης υπέρτασης σε μια σημαντικά μεγαλύτερη κοόρτη και για 2 διαφορετικά όρια ΑΠ. Τα αίτια του υψηλού επιπολασμού συγκεκαλυμμένης υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παραμένουν άγνωστα. Πιθανά, η εξοικείωση των ασθενών με το περιβάλλον της κλινικής μεταμοσχεύσεων και το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που εμπλέκεται στη φροντίδα τους, ο

ικανοποιητικός χρόνος που δίδεται για ανάπαυση πριν την κλινική εξέταση ή ακόμα και η σχετικά νεαρή ηλικία και ο τρόπος ζωής των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε σχέση με άλλες κατηγορίες ασθενών, θα μπορούσαν να εμπλέκονται. Μια σημαντική αιτία, ωστόσο, θα μπορούσε να είναι ο υψηλός επιπολασμός της νυχτερινής υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναδείξει υψηλά ποσοστά non-dippers και reverse dippers στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, με την πλειοψηφία των ασθενών να ταξινομούνται ως υπερτασικοί λόγω αυξημένης νυχτερινής ΑΠ (16,167,168). Επιπλέον στη μελέτη των Ahmed και συνεργατών (18), περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με υπέρταση εμφάνιζαν μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση. Αυτά τα ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά που καταγράφονται στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε συνδυασμό με τη συσχέτιση της συγκεκριμένης υπέρτασης με δυσμενείς εκβάσεις, υπογραμμίζουν την εξέχουσα θέση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ και την ανάγκη για ευρύτερη χρήση της στον πληθυσμό αυτό (362).

Επιπρόσθετα, αρκετές μελέτες τόσο στο γενικό πληθυσμό (363), όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ (364) έχουν αναδείξει την πτωχή προγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου στη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από την περιπατητική καταγραφή. Σε ό,τι αφορά τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, σε μελέτη των Mallamaci και συνεργατών (163), η οποία συνέκρινε τις συνήθεις μετρήσεις της ΑΠ ιατρείου με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, διαπιστώθηκε γενικά πτωχή συμφωνία μεταξύ των μετρήσεων ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής, με λανθασμένη ταξινόμηση ως προς τον έλεγχο της υπέρτασης στο 37% των επισκέψεων. Η μελέτη μας αποτελεί την πρώτη μελέτη σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που αξιολόγησε παράλληλα τη διαγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου με βάση 2 διαφορετικούς ορισμούς. Τα ευρήματά μας αναδεικνύουν μη ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα της ΑΠ ιατρείου για

τη διάγνωση της περιπατητικής ΑΠ. Στην ανάλυση ROC, οι AUC της ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρού- όπως αυτή ορίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH- για τη διάγνωση υψηλών επιπέδων περιπατητικής ΑΠ ήταν 0,659 και 0,578, ενώ οι αντίστοιχες AUC (με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA) ήταν 0,695 και 0,679 , παρουσιάζοντας ελαφρώς καλύτερη, ωστόσο πτωχή διαγνωστική αξία.

2. 24ωρη περιπατητική καταγραφή κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην οποία λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ταξινομούνται με βάση τον φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ, σύμφωνα με τις τιμές της 24ωρης περιπατητικής βραχιόνιας και αορτικής ΣΑΠ. Η μελέτη μας παρουσιάζει τη συχνότητα εμφάνισης των φαινοτύπων της περιπατητικής ΣΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ανά φαινότυπο του υπό μελέτη πληθυσμού.

Στην πρώτη μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία που διερεύνησε την κλινική σημασία των φαινοτύπων της ΣΑΠ ιατρού με βάση τόσο την βραχιόνιο όσο και την αορτική ΣΑΠ ως προς την διαστρωμάτωση του κινδύνου, οι Protogerou και συνεργάτες συμπεριέλαβαν 1861 συμμετέχοντες οι οποίοι κατατάχτηκαν σε 4 φαινότυπους με βάση τη στατική βραχιόνιο και αορτική ΣΑΠ και στους οποίους εκτιμήθηκε η συσχέτιση με την καρωτιδική υπερτροφία (365). Η μελέτη έδειξε ότι η κατάταξη των ασθενών σύμφωνα με τη βραχιόνιο και αορτική ΣΑΠ αποκαλύπτει ενδιάμεσους φαινότυπους σε ό,τι αφορά τη συσχέτιση με την αγγειακή βλάβη, όπως αυτή εκφράζεται με το IMT. Σε πρόσφατα δημοσιευμένη person-level μετα-ανάλυση της International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification (IDCARS) που συμπεριέλαβε 5576 ασθενείς, διερευνήθηκε η υπόθεση ότι η κατάταξη των

ασθενών βάσει των επιπέδων τόσο της στατικής βραχιονίου όσο και της αορτικής ΣΑΠ βελτιώνει την διαστρωμάτωση του κινδύνου (366). Η μελέτη κατέδειξε ότι ανεξαρτητα από το status της βραχιονίου ΣΑΠ, τα αυξημένα επίπεδα της αορτικής ΣΑΠ σχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα, υποδεικνύοντας ότι η αορτική ΣΑΠ θα μπορούσε να αποτελεί πιθανό στόχο των στρατηγικών μείωσης του σχετιζόμενου με την ΑΠ καρδιαγγειακού κινδύνου. Έως τώρα δεν έχει γίνει προσπάθεια κατάταξης των ασθενών ανά φαινότυπο περιπατητικής ΣΑΠ, υιοθετώντας τα πρόσφατα δημοσιευμένα προτεινόμενα όρια για την 24ωρη περιπατητική αορτική ΣΑΠ (344) και διερεύνηση της σημασίας τους ως προς την διαστρωμάτωση του κινδύνου.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, η πλειοψηφία των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατατάσσονταν στον φαινότυπο I και με τις δύο βαθμονομήσεις (65,5% με τη βαθμονόμηση C1 και 59,4% με τη βαθμονόμηση C2), ενώ ακολουθούσε ο φαινότυπος IV με ποσοστά 26,9% και 27,4% αντίστοιχα. Επιπλέον, στο 7,6% του υπό μελέτη πληθυσμού σύμφωνα με τη βαθμονόμηση C1 και στο 13,2 % σύμφωνα με τη βαθμονόμηση C2, υπήρξε ασυμφωνία ως προς την κατάταξη σύμφωνα με την περιπατητική βραχιόνια και αορτική ΣΑΠ (φαινότυποι II και III), ευρήματα που έρχονται σε συμφωνία με τα έως τώρα δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία που προαναφέρθηκε.

Σε ό,τι αφορά την περιφερική και κεντρική ΑΠ ιατρείου και την περιπατητική περιφερική και κεντρική ΑΠ, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην περιφερική και κεντρική ΣΑΠ μεταξύ των φαινοτύπων, τόσο με μετρήσεις ιατρείου όσο και με περιπατητική καταγραφή και με τις δύο βαθμονομήσεις όπως αναμένονταν. Ενδιαφέρον εύρημα αποτελούσε η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των

φαινοτύπων ως προς την ΔΑΠ ιατρείου και περιπατητική ΔΑΠ και με τις δύο βαθμονομήσεις, ακόμα και έπειτα από στάθμιση ως προς την ηλικία και το φύλο.

Επιπλέον, έγινε για πρώτη φορά προσπάθεια συσχέτισης των διαφορετικών φαινοτύπων με βλάβες σε όργανα-στόχους στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η παρουσία αθηρωματικών πλακών δεν φάνηκε να σχετίζεται με τους διαφορετικούς φαινότυπους, ενώ οι ασθενείς που παρουσίαζαν τους φαινότυπους II και III εμφάνιζαν ενδιάμεσο κίνδυνο (μεταξύ του φαινότυπου I και του φαινότυπου IV) για παρουσία καρωτιδικής υπερτροφίας και πρωτεϊνουρίας.

Η παρούσα μελέτη έδειξε για πρώτη φορά σε πληθυσμό ληπτών νεφρικού μοσχεύματος πως η κατάταξη των ασθενών ανά φαινότυπο περιπατητικής ΣΑΠ με βάση τα πρόσφατα προτεινόμενα όρια για την 24ωρη περιπατητική αορτική ΣΑΠ, αποκαλύπτει επίσης ενδιάμεσους φαινότυπους σε ό,τι αφορά την αγγειακή βλάβη, όπως αυτή προσδιορίστηκε από το cIMT, την παρουσία πρωτεϊνουρίας και την c-f PWV, ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με την παρουσία αθηρωματικών πλακών. Ως εκ τούτου, η εκτίμηση τόσο της περιπατητικής βραχιόνιας όσο και της αορτικής ΣΑΠ, θα μπορούσαν να επαναπροσδιορίσουν τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς αυτούς. Περισσότερες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με συννοσηρότητες απαιτούνται, ώστε να διευκρινιστεί ο ακριβής ρόλος της μη επεμβατικής 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αορτικής πίεσης στη βελτίωση της εξατομικευμένης αξιολόγησης του κινδύνου για εμφάνιση βλαβών σε όργανα-στόχους, πέρα από την ήδη διαθέσιμη μέθοδο της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της βραχιονίου ΑΠ.

Η κλινική σημασία της ταξινόμησης των ασθενών ανά φαινότυπο περιπατητικής ΣΑΠ όπως για πρώτη φορά περιγράφεται στη μελέτη μας, ενισχύεται

από το γεγονός ότι ο φαινότυπος IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) παρουσίαζε σταθερά ισχυρή συσχέτιση με το cIMT και με το UPCR και με τις δύο μεθόδους βαθμονόμησης, ενώ παρουσίαζε και οριακή μη σημαντική συσχέτιση με την c-f PWV σύμφωνα με τη βαθμονόμηση ΜΑΠ/ΔΑΠ (C2), η οποία έχει φανεί από προηγούμενες μελέτες ότι παρέχει μια πιο ακριβή μέτρηση της πραγματικής-επεμβατικής αορτικής ΣΑΠ (171). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι αυτή η υποομάδα πιθανά να παρουσιάζει το μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με τους άλλους φαινοτύπους.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, η μελέτη μας αναγνωρίζει μικρές ομάδες ασθενών (φαινότυποι II και III) οι οποίοι παρουσιάζουν ενδιάμεσο κίνδυνο σε ό,τι αφορά τις βλάβες σε όργανα-στόχους, παρατήρηση που πιθανά επεκτείνεται και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να έχει εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη, με ευρύτερη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων προσδιορισμού της 24ωρης αορτικής πίεσης συμπληρωματικά στην 24ωρη βραχιόνιο ΑΠ, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η διαχείριση και η λήψη θεραπευτικών αποφάσεων τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ομάδες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου όπως οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Τέλος, διερευνήθηκε η συσχέτιση της στατικής και περιπατητικής PWV με βλάβες σε όργανα-στόχους. Όπως περιγράφηκε παραπάνω, αρκετές μελέτες υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία οι οποίες έχουν αξιολογήσει την αρτηριακή σκληρία σε στατικές συνθήκες και τη συσχέτισή της με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, τις νεφρικές εκβάσεις και τη θνησιμότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (302,304,306). Στη μελέτη μας, τόσο η στατική όσο και η περιπατητική PWV δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την παρουσία αθηρωματικών πλακών, ωστόσο διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της περιπατητικής PWV με το cIMT, ακόμη και έπειτα από στάθμιση για

την c-f PWV. Έτσι λοιπόν, στην παρούσα διδακτορική διατριβή φάνηκε για πρώτη φορά ότι η 24ωρη αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με το cIMT και μάλιστα η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη από την στατική αρτηριακή σκληρία. Το εύρημα αυτό προτείνει ότι η 24ωρη PWV όπως προσδιορίζεται με τη συσκευή Mobil-O-Graph, παρέχει επιπλέον πληροφορίες που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην καλύτερη διαστρωμάτωση του σχετιζόμενου με την ΑΥ καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

3. Προφίλ και οι δείκτες μεταβλητότητας της 24ωρης περιπατητικής περιφερικής ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με ασθενείς με ΧΝΝ Σταδίου 1-4.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συνέκρινε το προφίλ της περιπατητικής περιφερικής ΑΠ και των βραχυπρόθεσμων δεικτών μεταβλητότητας ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με το προφίλ ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 1-4, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Συνοψίζοντας τα ευρήματά μας, τα επίπεδα της περιπατητικής περιφερικής ΑΠ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, με εξαίρεση τη ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας η οποία ήταν υψηλότερη κατά 2,7 mmHg στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Από την ανάλυση με τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση του χρόνου στα επίπεδα της περιπατητικής ΑΠ, όχι όμως του status (μεταμόσχευση έναντι ΧΝΝ). Επιπλέον δεν παρατηρήθηκε η ύπαρξη σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του status (μεταμόσχευση έναντι ΧΝΝ) και χρόνου κατά την ίδια περίοδο. Σε ότι αφορά τους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας που μελετήθηκαν, επίσης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, με εξαίρεση τη ΔΑΠ-SD, η οποία ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ΧΝΝ. Παρομοίως, το προφίλ εμβύθισης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με ΧΝΝ.

Προηγούμενες μελέτες στον γενικό πληθυσμό, καθώς και σε ασθενείς με ΧΝΝ, έδειξαν ότι η ΑΠ διαφέρει όταν μετράται στο ιατρείο σε σύγκριση με τις μετρήσεις εκτός ιατρείου. Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ φαίνεται να σχετίζεται ισχυρότερα από τις μετρήσεις ιατρείου με βλάβες σε όργανα-στόχους, καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα (146). Επιπλέον, οι μετρήσεις εκτός ιατρείου παρέχουν πρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες, καθώς οδηγούν στην ανίχνευση διαφορετικών φαινοτύπων ΑΠ (π.χ. υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκαλυμμένη υπέρταση), που σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (146). Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία σε ασθενείς με ΧΝΝ, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η περιπατητική ΑΠ συσχετίστηκε ισχυρότερα από την ΑΠ ιατρείου με δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων και αγγειακή δυσλειτουργία, ενώ η περιπατητική ΑΠ ήταν ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (68).

Έως το σχεδιασμό της παρούσας διδακτορικής διατριβής, οι μελέτες που συγκρίνουν τις μέσες τιμές περιπατητικής ΑΠ μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με ΧΝΝ (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ΧΝΝ που δεν χρήζουν θεραπείας υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας και των ασθενών που υποβάλλονται σε ΑΚ) είναι ελάχιστες. Λιγοστές μελέτες που συνέκριναν λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και ασθενείς υπό ΑΚ με τη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, κατέδειξαν ότι και οι δύο ομάδες εμφανίζουν γενικά παρόμοια επίπεδα ΑΠ (367,368). Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη της ομάδας μας στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, η οποία είναι η μεγαλύτερη στον τομέα, τα επίπεδα ΣΑΠ και ΠΠ ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ και ομοίως οι τροχιές της ΑΠ διέφεραν ανάλογα (369). Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, στη

μοναδική μέχρι σήμερα μελέτη που συνέκρινε τις μέσες τιμές περιπατητικής ΑΠ μεταξύ 92 ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και 97 ασθενών με ΧΝΝ, τα επίπεδα της ΣΑΠ 24ωρου, καθώς και η ημερήσια και νυχτερινή ΣΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, σε αντίθεση με την ΑΠ ιατρείου (361). Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα ευρήματα από τους Azancot και συνεργάτες (361), στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα περιπατητικής ΑΠ μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών με ΧΝΝ, εκτός από τη νυχτερινή ΔΑΠ που ήταν ηπίως υψηλότερη στους πρώτους. Οι παρατηρούμενες διαφορές στη νυχτερινή ΑΠ θα μπορούσαν να σχετίζονται με δυσμενή έκβαση, καθώς η νυχτερινή ΑΠ σχετίζεται ισχυρά με την έκπτωση του GFR με την πάροδο του χρόνου, καθώς και με δείκτες αγγειακής βλάβης όπως το IMT της καρωτίδας (16). Η ελαττωμένη αρτηριακή σκληρία που παρατηρείται στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας θα μπορούσε να σχετίζεται με τα υψηλότερα επίπεδα ΔΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (370).

Οι διαφορές μεταξύ των ευρημάτων μας και αυτών των Azancot και συνεργατών (361) μπορεί να οφείλονται σε διάφορους λόγους. Πρώτον, υπάρχει μια χρονική διαφορά περίπου 7 ετών στη διεξαγωγή των μελετών. Καθώς τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί σημαντική έμφαση στην υπέρταση και τις επιπτώσεις της στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (13), θα μπορούσαν να έχουν επιτευχθεί καλύτερα ποσοστά ελέγχου της υπέρτασης σε οργανωμένα μεταμοσχευτικά κέντρα. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι ο μέσος αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων που λάμβανε η ομάδα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος στη μελέτη μας ήταν σημαντικά υψηλότερος από αυτόν της προηγούμενης μελέτης ($2,0 \pm 1,2$ έναντι $1,6 \pm 1,3$) (361). Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη διενεργήθηκε προσεκτική

αντιστοίχιση μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με ΧΝΝ με βάση το φύλο, την ηλικία και τα επίπεδα του eGFR. Αυτό εξασφάλισε μια πιο αντικειμενική εικόνα καθώς όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα επίπεδα της περιπατητικής ΑΠ (10,371).

Η μεταβλητότητα της ΑΠ είναι γνωστό ότι σχετίζεται ανεξάρτητα με βλάβη των οργάνων-στόχων, καθώς και με καρδιαγγειακά συμβάματα και θνησιμότητα τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ (147). Σε μελέτη εγκάρσιας τομής σε 16.546 ασθενείς με ΧΝΝ, η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΣΑΠ αυξάνονταν σε πιο προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ και αυτή η αύξηση της μεταβλητότητας της ΑΠ εμπλέκεται πιθανά στην προοδευτική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (152). Ωστόσο, λιγότερες μελέτες υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη μεταβλητότητα της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι Ozkayar και συνεργάτες σε παλαιότερη μελέτη τους έδειξαν ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είχαν σημαντικά υψηλότερη μεταβλητότητα της ΑΠ σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (64). Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων της ομάδας μας σε 204 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και 102 ασθενείς υπό ΑΚ, που αντιστοιχίστηκαν ως προς την ηλικία και το φύλο, φάνηκε ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ασθενείς υπό ΑΚ (369). Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συγκρίνει τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ μεταξύ ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και ασθενών με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, στην οποία δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης σε όλους τους δείκτες που μελετήθηκαν εκτός από την ΔΑΠ-SD. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις καθώς και ευρήματα από τη μελέτη μας ότι οι λήπτες νεφρικού

μοσχεύματος έχουν σημαντικά χαμηλότερη μεταβλητότητα της ΑΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ (369), θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι τα επίπεδα της μεταβλητότητας της ΑΠ βελτιώνονται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σε επίπεδο συγκρίσιμο με αυτό των ασθενών με ΧΝΝ χωρίς θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας με παρόμοιο eGFR. Η βελτίωση αυτή θα μπορούσε να εξηγείται πιθανά από τη μείωση της ΑΠ, καθώς και της «ρύθμισης προς τα κάτω» (downregulation) του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που παρατηρείται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (372). Μελλοντικές μελέτες χρειάζονται, προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στη βελτίωση της μεταβλητότητας της ΑΠ.

4. Προφίλ και οι δείκτες μεταβλητότητας της 24ωρης περιπατητικής περιφερικής ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με το προφίλ και τους δείκτες μεταβλητότητας του 1^{ου} και 2^{ου} 24ωρου της 48ωρης περιπατητικής περιφερικής ΑΠ σε ασθενείς υπό ΑΚ.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συγκρίνει το προφίλ της 24ωρης περιπατητικής ΑΠ και τους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ. Σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ΣΑΠ και ΠΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου, καθώς και κατά την περίοδο της ημέρας και της νύχτας σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ. Τα επίπεδα της ΔΑΠ ήταν αριθμητικά χαμηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ωστόσο δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων με εξαίρεση το νυχτερινό διάστημα του 2ου 24ωρου. Από την ανάλυση με τη δοκιμασία two-way mixed ANOVA for repeated measurements διαπιστώθηκε σημαντική επίδραση τόσο της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας όσο και του χρόνου στα επίπεδα της

περιπατητικής ΣΑΠ σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν, καθώς και σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Ιδιαίτερα, οι συγκρίσεις ανά ζεύγη κατέδειξαν σημαντικά υψηλότερες εκτιμώμενες οριακές μέσες τιμές της περιφερικής ΣΑΠ στις περισσότερες περιπτώσεις στους ασθενείς υπό ΑΚ συγκριτικά με τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, με τη μεγαλύτερη διαφορά να παρατηρείται στο τέλος του 2ου 24ώρου, που αντιστοιχεί στο τέλος του μεσοδιαλυτικού διαστήματος και στη μέγιστη υπερφόρτωση όγκου για τους ασθενείς υπό ΑΚ. Η οπτική επιθεώρηση των τροχιών των επιπέδων της περιπατητικής ΑΠ επιβεβαιώνει αυτά τα αποτελέσματα σε διαφορετικά χρονικά σημεία κατά το 1ο και το 2ο 24ωρο. Η ΠΠ ακολουθούσε παρόμοιο μοτίβο με τη ΣΑΠ, με σταθερές διαφορές μεταξύ των ομάδων σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν. Οι τροχιές της ΔΑΠ εμφάνισαν μικρότερες διαφορές μεταξύ των ομάδων, ειδικά κατά το 1ο 24ωρο. Οι δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΣΑΠ και της ΔΑΠ ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν. Το προφίλ εμβύθισης δεν διέφερε μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ κατά τη διάρκεια του 1ου 24ώρου, με οριακά υψηλότερο ποσοστό ασθενών υπό ΑΚ να είναι reverse dippers κατά τη νύχτα του 2^{ου} 24ώρου.

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, κυρίως λόγω της βελτίωσης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε σύγκριση με την ΑΚ (2). Ωστόσο, η πλειονότητα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος εξακολουθούν να παρουσιάζουν υπέρταση και να έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (373). Σε σχετικές μελέτες, ο επιπολασμός της υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με βάση τις μετρήσεις ιατρείου ανέρχεται έως και 72% των ασθενών (16,17), χρησιμοποιώντας το όριο 140/90 mmHg και έως και 95% για

όριο ΑΠ τα 130 /80 mmHg (18,19). Το βέλτιστο όριο ΑΠ ιατρείου για τη διάγνωση της υπέρτασης και ο αντίστοιχος θεραπευτικός στόχος σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι ακόμα θέμα συζήτησης (84–86,354,357). Για τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, δεν υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, τόσο οι κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA του 2017 (84) όσο και οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO για την υπέρταση του 2021 (86) προτείνουν ως όριο για τη διάγνωση της υπέρτασης και θεραπευτικό στόχο τα 130/80 mmHg για τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Επιπλέον υποστηρίζεται η ευρύτερη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ για διάφορους λόγους (84–86,374). Αρκετές πρόσφατες μελέτες υπογραμμίζουν την εξέχουσα θέση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καταδεικνύοντας σημαντική ασυμφωνία μεταξύ των μετρήσεων ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής, σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό και τα ποσοστά ελέγχου της υπέρτασης σε οποιοδήποτε δεδομένο όριο (375), καθώς και εξαιρετικά υψηλό επιπολασμό (35-40%) της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης (16,18,375) και πολύ ισχυρότερη συσχέτιση της περιπατητικής ΑΠ με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και τη βλάβη οργάνων-στόχων του καρδιαγγειακού (68).

Έως το σχεδιασμό της παρούσας διδακτορικής διατριβής, λιγοστά δεδομένα από σχετικά μικρές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, συνέκριναν τις μέσες τιμές περιπατητικής ΑΠ μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ. Οι Goldsmith και συνεργάτες, σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης μας, δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα περιπατητικής ΑΠ μεταξύ 25 ασθενών που υποβάλλονταν σε τυπικό πρόγραμμα ΑΚ (12 ώρες/εβδομάδα), 29 ασθενών που υποβάλλονταν σε ΠΚ και 28 ληπτών νεφρικού μοσχεύματος. Επιπλέον, σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ 24ωρου σε σύγκριση με όλες τις άλλες ομάδες σημειώθηκαν

σε 35 ασθενείς υπό συνεδρίες ΑΚ μακράς διάρκειας (24 ώρες/εβδομάδα) (368). Οι Czyzewsky και συνεργάτες, χρησιμοποιώντας καταγραφές ΑΠ 44 ωρών στην ομάδα των ασθενών υπό ΑΚ, διαπίστωσαν αριθμητικά- ωστόσο όχι στατιστικά σημαντικά- υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ 24ωρου, ημέρας και νύχτας σε 50 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση σε σύγκριση με 30 ασθενείς υπό ΠΚ ή 40 ασθενείς υπό ΑΚ (367). Αξίζει να σημειωθεί πως τα επίπεδα της 24ωρης ΔΑΠ ήταν σημαντικά υψηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ (κατά το 1^ο 20ωρο) στους 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση αλλά όχι στους 12 μήνες, και σημαντικά υψηλότερα από ό,τι σε ασθενείς υπό ΠΚ και στις δύο περιπτώσεις. Τα ευρήματά μας αντικρούουν τις παραπάνω παρατηρήσεις. Πρώτον, παρατηρήσαμε ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ΣΑΠ και ΠΠ συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ κατά τη διάρκεια όλων των περιόδων που μελετήθηκαν και παρόμοια επίπεδα ΔΑΠ, με εξαίρεση τη νυχτερινή περίοδο του 2^{ου} 24ωρου. Δεύτερον, μέσω μιας λεπτομερούς ανάλυσης επιβεβαιώσαμε ότι αυτές οι διαφορές επεκτείνονται και στις τροχιές της περιπατητικής ΑΠ κατά την περίοδο καταγραφής. Οι διαφορές μεταξύ των ευρημάτων μας και των προηγούμενων παρατηρήσεων μπορεί να οφείλονται στο πολύ μεγαλύτερο δείγμα και τον προσεκτικό σχεδιασμό, συμπεριλαμβανομένης της αντιστοίχισης των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με τους ασθενείς υπό ΑΚ. Πιθανά επίσης να σχετίζονται με τη μεγάλη χρονική διαφορά (10 και 20 έτη) (367,368) από τις προηγούμενες μελέτες. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην υπέρταση και τις επιπτώσεις της στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (13), θα μπορούσαν να έχουν επιτευχθεί υψηλότερα ποσοστά ελέγχου σε οργανωμένα μεταμοσχευτικά κέντρα. Η μελέτη μας δεν περιελάμβανε ασθενείς υπό ΠΚ, ωστόσο θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν χαμηλότερα

επίπεδα ΣΑΠ και συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΠΚ, καθώς στη μεγαλύτερη μελέτη που συνέκρινε το προφίλ περιπατητικής ΑΠ σε ασθενείς υπό ΑΚ και υπό ΠΚ, δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα και το προφίλ της περιπατητικής ΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων, ωστόσο η ΑΠ ήταν αριθμητικά υψηλότερη στους ασθενείς υπό ΠΚ (376).

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αξιολογεί δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καταδεικνύοντας σημαντικά μικρότερες διακυμάνσεις της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ. Η αξιολόγηση της μεταβλητότητας της ΑΠ έγινε με σύγχρονους δείκτες (wSD, ARV) και όχι μόνο με την SD και το συντελεστή διακύμανσης, οι οποίοι επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από το μέσο και το βαθμό της πτώσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας (377,378). Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ έχει αξιολογηθεί στο παρελθόν σε μία μελέτη που περιελάμβανε 73 υπερτασικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με τη χρήση του δείκτη ARV και η οποία ανέδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ροοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (flow-mediated dilatation, FMD) και της 24ωρης συστολικής ARV (64). Θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η απουσία διαλείπουσας αφαίρεσης όγκου, η οποία είναι εγγενής στη διαδικασία της ΑΚ, μπορεί να είναι ο κύριος παράγοντας για τη μειωμένη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Ωστόσο, στην προαναφερθείσα μελέτη μας που συγκρίνει ασθενείς υπό ΑΚ και υπό ΠΚ, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ (376). Έτσι, άλλοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των χαμηλότερων επιπέδων ΑΠ και της βελτιωμένης απόκρισης όλων των ρυθμιστικών μηχανισμών που εμπλέκονται στις βραχυπρόθεσμες προσαρμογές του καρδιαγγειακού συστήματος στις καθημερινές δραστηριότητες μπορεί να εμπλέκονται σε αυτή τη βελτιωμένη

μεταβλητότητα της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σε ό,τι αφορά το προφίλ εμβύθισης της ΑΠ, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων υπό μελέτη, με εξαίρεση το οριακά υψηλότερο ποσοστό reverse dippers στην ομάδα των ασθενών υπό ΑΚ σε σύγκριση με τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της νύχτας του 2^{ου} 24ωρου. Ομοίως, στις δύο προηγούμενες σχετικές μελέτες, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στο προφίλ εμβύθισης μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, ασθενών υπό ΑΚ και ασθενών υπό ΠΚ (367,368). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Conic και συνεργάτες, σε μελέτη τους σε 20 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από ζώντα δότη, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ 1 μήνα πριν από τη μεταμόσχευση και 1 μήνα και 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, κατέδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς ήταν non-dippers 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση, ενώ το 15% ήταν dippers πριν από τη μεταμόσχευση, εύρημα που σχετίστηκε με τη δόση των αναστολέων καλσινευρίνης (379). Ωστόσο, 1 χρόνο αργότερα ο φυσιολογικός κερκάρδιος ρυθμός αποκαταστάθηκε στο 40% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

5. Επιπολασμός, έλεγχος και φαινότυποι της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και συγκριτική αξιολόγηση των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο φύλων σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αξιολογεί την παρουσία διαφορών μεταξύ των δύο φύλων στα επίπεδα ΑΠ, καθώς και τον επιπολασμό, τον έλεγχο και τους φαινοτύπους της υπέρτασης βάσει κριτηρίων ΑΠ ιατρείου και 24ωρης περιπατητικής καταγραφής σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Τα επίπεδα ΑΠ ιατρείου δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Συνολικά, τα επίπεδα ΑΠ 24ωρου ήταν

αριθμητικά υψηλότερα στους άνδρες από τις γυναίκες. Αυτό σχετίζονταν με σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες, σε συνδυασμό με παρόμοια επίπεδα ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ο επιπολασμός της υπέρτασης δεν διέφερε μεταξύ των δύο φύλων με κριτήρια ΑΠ ιατρού, αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερος στους άνδρες από τις γυναίκες με κριτήρια περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ. Παρά το γεγονός ότι η χρήση των συνιστώμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων (ACEIs/ARBs και CCBs) ήταν πιο συχνή στους άνδρες και ο έλεγχος της ΑΠ με βάση τις μετρήσεις ιατρού δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, ο έλεγχος της υπέρτασης με βάση την περιπατητική καταγραφή ήταν γενικά χαμηλός και σημαντικά χαμηλότερος στους άνδρες από τις γυναίκες. Αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται με το εύρημα ότι η συγκεκαλυμμένη υπέρταση ήταν πιο συχνή στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά τους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας τόσο της 24ωρης ΣΑΠ όσο και της 24ωρης ΔΑΠ μεταξύ των δύο φύλων.

Στη σύγχρονη ιατρική, οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό την επιδημιολογία, τα αίτια και τις θεραπευτικές επιλογές για μια πληθώρα νοσολογικών οντοτήτων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων και της ΧΝΝ (380,381). Σε ό,τι αφορά τη ΧΝΝ, παρατηρείται το παράδοξο φαινόμενο ο επιπολασμός της ΧΝΝ να είναι υψηλότερος στις γυναίκες ενώ η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας να είναι συχνότερη στους άνδρες (2,380,382). Αρκετές πρόσφατες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνδρες με ΧΝΝ εμφανίζουν ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και υψηλότερο κίνδυνο για ΧΝΝΤΣ σε σύγκριση με τις γυναίκες (382–384), γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τα παραπάνω φαινόμενα. Σε ό,τι αφορά τη μεταμόσχευση νεφρού, είναι επίσης αναμενόμενα τα ευρήματα που καταδεικνύουν ότι ο απόλυτος αριθμός των γυναικών

που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη είναι μικρότερος από τους άνδρες, δεδομένου ότι υπάρχουν λιγότερες γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες που εντάσσονται σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης (380,385). Σε ό,τι αφορά τη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος, πρόσφατες αναλύσεις έδειξαν ότι ο κίνδυνος απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος είναι γενικά υψηλότερος στις γυναίκες από τους άνδρες όταν λαμβάνουν μόσχευμα από άνδρα δότη. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στη αθροιστική επίδραση πολλών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, καθορισμένων από το φύλο ελάσσονων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και της επίδρασης των ορμονών του φύλου στην ανοσολογική διέγερση (68).

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί για τις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ ανδρών και γυναικών με ΧΝΝ που δεν χρήζει υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας εξακολουθούν να παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Σε αυτό το πλαίσιο, προηγούμενες μελέτες διερεύνησαν εάν πιθανές διαφορές στην ΑΠ θα μπορούσαν να εμπλέκονται στις επιπτώσεις του φύλου στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Το γενικό συμπέρασμα ήταν ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση με τα επίπεδα ΑΠ ιατρείου, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις άνδρες και γυναίκες είχαν παρόμοιο έλεγχο ΑΠ ιατρείου (382–384). Ωστόσο, μετά από σειρές ενδείξεων που υποστηρίζουν ότι η ΑΠ ιατρείου δεν αντιπροσωπεύει το πραγματικό «φορτίο» της υπέρτασης στη ΧΝΝ (146,147,157), οι πρόσφατες συστάσεις των ACC/AHA και KDIGO υποστήριξαν την ευρύτερη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ στη ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος (84,86) λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων του όσον αφορά την αποκάλυψη φαινοτύπων ης υπέρτασης και τη διαστρωμάτωση κινδύνου. Υπό το πρίσμα των παραπάνω, σε μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης που περιελάμβανε 906 ασθενείς με ΧΝΝ προτελικού σταδίου, οι Minutolo και συνεργάτες έδειξαν ότι οι άνδρες παρουσιάζουν παρόμοιο έλεγχο της υπέρτασης με μετρήσεις

ιατρείου, αλλά ανεπαρκέστερο έλεγχο με κριτήρια περιπατητικής καταγραφής ΑΠ σε σύγκριση με τις γυναίκες (24ωρη ΑΠ άνδρες: 25,1% έναντι γυναικών: 39,1%· $p<0,001$, ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας άνδρες: 46,3% έναντι γυναικών: 57,5 %· $p<0,05$, ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας άνδρες: 29,1% έναντι γυναικών: 43,3%· $p<0,05$) (386). Επιπλέον, η κατανομή του προφίλ της ΑΠ ήταν επίσης αρκετά διαφορετική μεταξύ των δύο φύλων ($p<0,001$), με τους άνδρες να έχουν χαμηλότερο επιπολασμό ελέγχου της υπέρτασης (10,9% έναντι 17,6%) καθώς και υπέρταση λευκής μπλούζας (14,3% έναντι 21,5%), αλλά υψηλότερο επιπολασμό συγκεκαλυμμένης υπέρτασης (19,5% έναντι 15,3%) και αληθούς υπέρτασης (55,3% έναντι 45,6%) σε σύγκριση με τις γυναίκες. Σε περαιτέρω αναλύσεις, αυτή η διαφορά στον έλεγχο της περιπατητικής ΑΠ φάνηκε να είναι ο βασικός παράγοντας που συμβάλλει στον υψηλότερο κίνδυνο των ανδρών για ΧΝΝΤΣ και θνησιμότητα (386). Τα ευρήματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με τα παραπάνω αποτελέσματα των Minutolo και συνεργατών στη ΧΝΝ στα προτελικά στάδια και υποδηλώνουν ότι ο ανεπαρκέστερος έλεγχος της περιπατητικής ΑΠ στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες παραμένει και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

Οι λόγοι για αυτές τις παρατηρούμενες διαφορές στον έλεγχο της περιπατητικής ΑΠ μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν είναι σαφείς. Στη βιβλιογραφία έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις για διαφορές μεταξύ των δύο φύλων σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της υπέρτασης στην ιδιοπαθή υπέρταση. Παλαιότερα ευρήματα υποδηλώνουν ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς της υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ενδοθηλίνης, των ορμονών του φύλου και του ανοσοποιητικού συστήματος (387,388). Επιπλέον, οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική των κύριων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να

ευθύνονται για τη διαφορετική απάντηση στην αντιϋπερτασική θεραπεία (389,390). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης και των κοινών ARBs είναι υψηλότερη στις γυναίκες (391,392), ενώ οι διαφορές στη φαρμακοδυναμική έχουν ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες μειώσεις της ΑΠ και υψηλότερο ποσοστό γυναικών που επιτυγχάνουν τον στόχο της ΑΠ (393). Από την άλλη πλευρά, θέματα που σχετίζονται όχι με το βιολογικό φύλο, αλλά με την προσέγγιση των ασθενών και των ιατρών στη θεραπεία (δηλαδή διαφορές κοινωνικού φύλου) μπορεί επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο (390). Για παράδειγμα, τα διουρητικά συνταγογραφούνται συχνότερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες, πιθανώς επειδή οι θεράποντες ιατροί λαμβάνουν υπόψη άλλα θέματα υγείας (δηλαδή την νατριοευαισθησία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ή τις επιδράσεις των θειαζιδών στην επαναρρόφιση του ασβεστίου και την οστική πυκνότητα). Με αυτόν τον τρόπο οι ισχυρές μειώσεις της ΑΠ επιτυγχάνονται με τις θειαζίδες μπορεί να είναι πιο εμφανείς στις γυναίκες (389). Μια άλλη σημαντική πτυχή είναι ο βαθμός συμμόρφωσης στη φαρμακευτική θεραπεία, ο οποίος μπορεί να διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων. Η πτωχή συμμόρφωση είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ και έχει συσχετιστεί με πτωχό έλεγχο της ΑΠ (394). Το άρρεν φύλο φαίνεται να σχετίζεται με πτωχή συμμόρφωση στη ΧΝΝΤΣ (394), ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα μέχρι στιγμής σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Η λανθασμένη ταξινόμηση των ασθενών με βάση τα επίπεδα της ΑΠ ιατρού είναι ένα συχνό φαινόμενο, τόσο στον γενικό πληθυσμό (160), όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ (151,156). Ως εκ τούτου, ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ είναι η δυνατότητα αποκάλυψης ασθενών με υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκεκαλυμμένη υπέρταση (160). Αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκεκαλυμμένη υπέρταση σχετίζεται με υψηλότερο

κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου, θανάτου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (395). Τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η συγκεκαλυμμένη υπέρταση είναι ιδιαίτερα συχνή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (με επιπολασμό που ανέρχεται έως και 40%) (361). Στην παρούσα μελέτη, η συγκεκαλυμμένη υπέρταση ήταν επίσης συχνή, ωστόσο συχνότερη στους άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Περισσότερες μελέτες σε αυτή την κατεύθυνση καλούνται να απαντήσουν εάν αυτή η διαφορά μεταξύ των ανδρών και γυναικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σχετίζεται με τη νεφρική επιβίωση, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα.

6. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της μελέτης

Η ισχύς της παρούσας μελέτης περιλαμβάνει την πλήρη αξιολόγηση της ΑΠ των συμμετεχόντων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, δηλαδή τόσο της 24ωρης βραχιόνιας όσο και της 24ωρης αορτικής ΑΠ, καθώς και την ΑΠ ιατρείου (βραχιόνιας και αορτικής), αλλά και τη συστηματική υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση του IMT των καρωτίδων και της παρουσίας αθηρωματικών πλακών. Επιπλέον, στη μελέτη συμμετείχε ένας συγκριτικά υψηλός αριθμός ασθενών, λαμβάνοντας υπόψιν τις έως τώρα μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που αφορούν λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Πρόκειται επίσης για τη μεγαλύτερη μελέτη στο ερευνητικό πεδίο της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, στην οποία γίνεται συγκριτική αξιολόγηση του πλήρους προφίλ της ΑΠ με προσεκτικά αντιστοιχισμένους ασθενείς-μάρτυρες με ΧΝΝ σταδίου 1-4 καθώς και ασθενείς υπό ΑΚ, ενώ παράλληλα γίνεται για πρώτη φορά συγκριτική αξιολόγηση των παραμέτρων της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ, χρησιμοποιώντας σύγχρονους και έγκυρους δείκτες, όπως περιγράφηκε παραπάνω.

Ο βασικός περιορισμός της παρούσας διατριβής έγκειται στη φύση του σχεδιασμού της, καθώς ως μελέτη παρατήρησης δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών

συμπερασμάτων περί ύπαρξης σχέσης τύπου αιτίου-αποτελέσματος. Επιπλέον, στην ανάλυση των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, το δείγμα των ασθενών είναι σχετικά μικρό με αποτέλεσμα οι ενδιάμεσοι φαινότυποι να περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών. Ως εκ τούτου, η οποία μη συσχέτιση των βλαβών σε όργανα στόχους με τους φαινότυπους της περιπατητικής ΣΑΠ θα μπορούσε να αποδοθεί σε αυτό τον παράγοντα. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, δεν κατέστη δυνατή περαιτέρω ανάλυση μεταξύ ασθενών υπό ή άνευ θεραπείας με αντιυπερτασικά φάρμακα. Τέλος, πρόκειται για μελέτη ενός κέντρου που περιέλαβε ασθενείς που ανήκουν στην καυκάσια φυλή, οπότε τα συμπεράσματά μας δεν μπορούν να γενικευθούν σε ασθενείς που ανήκουν σε άλλη φυλή.

7. Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην οποία εκτιμήθηκαν παράλληλα ο επιπολασμός, ο έλεγχος και οι φαινότυποι της ΑΥ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με βάση τα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου όπως αυτά ορίζονται από τους ESH/ESC και ACC/AHA αντίστοιχα, ενώ επιπλέον αξιολογήθηκε και η προγνωστική αξία της ΑΠ ιατρείου για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σύμφωνα με τους διαφορετικούς ορισμούς. Ο επιπολασμός της υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου ήταν υψηλός και με τους δύο ορισμούς, καταγράφοντας υψηλότερα ποσοστά όταν εκτιμήθηκε με βάση την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ. Λανθασμένη ταξινόμηση των ασθενών με βάση τις μετρήσεις ιατρείου εμφανίστηκε σε σημαντικό ποσοστό του υπό μελέτη πληθυσμού, κυρίως λόγω του ιδιαίτερα υψηλού επιπολασμού της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης. Ως εκ τούτου, τα ποσοστά ελέγχου της υπέρτασης διέφεραν σημαντικά μεταξύ των μεθόδων μέτρησης (μετρήσεις ιατρείου ή περιπατητική καταγραφή) και στα δύο

αντίστοιχα όρια που εξετάστηκαν. Τέλος τα υψηλά επίπεδα ΑΠ ιατρείου ήταν ιδιαίτερα πτωχής προγνωστικής αξίας για τη διάγνωση της υπέρτασης όπως αυτή ορίζεται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ.

Επιπρόσθετα, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στην οποία λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ταξινομούνται με βάση τον φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ, σύμφωνα με τις τιμές της 24ωρης περιπατητικής βραχιόνιας και αορτικής ΣΑΠ. Η πλειοψηφία των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατατάσσονταν στον φαινότυπο I (φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ) ενώ ακολουθούσε ο φαινότυπος IV (παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ). Επιπλέον, στο 7,6% του υπό μελέτη πληθυσμού σύμφωνα με τη βαθμονόμηση C1 και στο 13,2 % σύμφωνα με τη βαθμονόμηση C2, υπήρξε ασυμφωνία ως προς την κατάταξη σύμφωνα με την περιπατητική βραχιόνια και αορτική ΣΑΠ (φαινότυποι II και III). Σε ό,τι αφορά την περιφερική και κεντρική ΑΠ ιατρείου και την περιπατητική περιφερική και κεντρική ΑΠ, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των φαινοτύπων. Η παρουσία αθηρωματικών πλακών δεν φάνηκε να σχετίζεται με τους διαφορετικούς φαινότυπους, ενώ οι ασθενείς που παρουσίαζαν τους φαινότυπους II και III εμφάνιζαν ενδιάμεσο κίνδυνο (μεταξύ του φαινότυπου I και του φαινότυπου IV) για παρουσία καρωτιδικής υπερτροφίας και πρωτεϊνουρίας. Τέλος, τόσο η στατική όσο και η περιπατητική PWV δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την παρουσία αθηρωματικών πλακών, ωστόσο διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της περιπατητικής PWV με το IMT, ακόμη και έπειτα από στάθμιση για την c-f PWV.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή έγινε για πρώτη φορά σύγκριση του προφίλ της περιπατητικής περιφερικής ΑΠ και των βραχυπρόθεσμων δεικτών μεταβλητότητας ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με το προφίλ ασθενών-μαρτύρων με ΧΝΝ σταδίου 1-4. Συνοψίζοντας τα ευρήματά μας, τα επίπεδα της περιπατητικής

περιφερικής ΑΠ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, με εξαίρεση τη ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας η οποία ήταν υψηλότερη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σε ό,τι αφορά τους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας και το προφίλ εμβύθισης, επίσης δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που συγκρίνει το προφίλ της 24ωρης περιπατητικής ΑΠ και τους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ. Σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ΣΑΠ και ΠΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό ΑΚ, σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν. Οι δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΣΑΠ και της ΔΑΠ ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν, ωστόσο το προφίλ εμβύθισης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών υπό ΑΚ.

Τέλος, στα πλαίσια της παρούσας διατριβής έγινε για πρώτη φορά αξιολόγηση της παρουσίας διαφορών μεταξύ των δύο φύλων στα επίπεδα ΑΠ, καθώς και τον επιπολασμό, τον έλεγχο και τους φαινοτύπους της υπέρτασης βάσει κριτηρίων ΑΠ ιατρείου και 24ωρης περιπατητικής καταγραφής σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Τα επίπεδα ΑΠ, ο επιπολασμός και ο έλεγχος της υπέρτασης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων σύμφωνα με τις μετρήσεις ιατρείου, ωστόσο ήταν παρουσιάζαν σημαντικές διαφορές με κριτήρια περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ. Συνολικά, τα επίπεδα ΑΠ 24ωρου ήταν αριθμητικά υψηλότερα στους άνδρες από τις γυναίκες, ο επιπολασμός της υπέρτασης ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερος στους άνδρες από τις γυναίκες με κριτήρια περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ και ο έλεγχος της υπέρτασης

με βάση την περιπατητική καταγραφή ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους άνδρες από τις γυναίκες. Αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται με το εύρημα ότι η συγκεκαλυμμένη υπέρταση ήταν πιο συχνή στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά τους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας τόσο της 24ωρης ΣΑΠ όσο και της 24ωρης ΔΑΠ μεταξύ των δύο φύλων.

Συμπερασματικά, οι μετρήσεις ΑΠ ιατρείου παρουσιάζουν μειωμένη αξιοπιστία σε ό,τι αφορά τη διάγνωση, τον έλεγχο και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Επιπρόσθετα, η κατάταξη των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος ανά φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ, όπως καθορίζεται από την περιπατητική βραχιόνιο και περιπατητική αορτική ΣΑΠ, θα μπορούσε να ανιχνεύσει ομάδες ασθενών με μεγαλύτερο ή μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση αγγειακών βλαβών. Τέλος, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς παρουσιάζουν παρόμοιο προφίλ περιπατητικής ΑΠ με τους ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς ανάγκη ΑΚς και ευνοϊκότερο προφίλ συγκριτικά με ασθενείς υπό ΑΚ. Προοπτικές μελέτες με στόχο την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της περιπατητικής κεντρικής και περιφερικής ΑΠ και μεταβλητότητας, των περιπατητικών παραμέτρων της αρτηριακής δυσκαμψίας με τις βλάβες σε όργανα-στόχους, μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα και νεφρικές εκβάσεις σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι απαραίτητες προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς αυτούς και να αυξηθεί το προσδόκιμο επιβίωσής τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ελληνική περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση (ΑΚ), σε μεγάλο βαθμό λόγω της επιβράδυνσης της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου μέσω της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας. Παρ' όλα αυτά οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνεχίζουν να έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, κατά κύριο λόγο εξαιτίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η υπέρταση αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η διάγνωση και θεραπεία της παραδοσιακά βασίζονταν σε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, ωστόσο αυτή παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς συγκριτικά με την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, η οποία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τις μετρήσεις της ΑΠ και στη μεταμόσχευση νεφρού. Επιπλέον, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι μέρος του υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών αυτών αποδίδεται σε μη αναστρέψιμες βλάβες στο αγγειακό δέντρο, οι οποίες δημιουργούνται κατά την περίοδο πριν τη νεφρική μεταμόσχευση και οι οποίες δεν υποστρέφουν πλήρως μετά από αυτήν. Πράγματι, σε σημαντικό αριθμό μελετών έχει παρατηρηθεί ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα και συνολική θνητότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν: α) η μελέτη της 24ωρης περιπατητικής αορτικής πίεσης και της 24ωρης αρτηριακής σκληρίας, η ανίχνευση παραγόντων με τους οποίους αυτές συσχετίζονται και η πιθανή συσχέτιση με βλάβες σε όργανα-στόχους σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, β) η μελέτη του επιπολασμού, της θεραπείας, του ελέγχου και των φαινότυπων της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, γ) η συγκριτική μελέτη της περιπατητικής περιφερικής ΑΠ και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1 – 4 και ασθενείς υπό ΑΚ.

Μέθοδοι: Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί μελέτη παρατήρησης εγκάρσιας τομής, στην οποία έλαβαν μέρος 205 διαδοχικοί λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού. Όλοι οι

συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ, καθώς και των λοιπών 24ωρων αιμοδυναμικών παραμέτρων της αορτής με τη συσκευή Mobil-O-Graph. Η βραχιόνιος και αορτική ΑΠ ιατρείου αξιολογήθηκαν με πιστοποιημένη ταλαντωσιμετρική συσκευή και εφαρμογή ανάλυσης σφυγμικού κύματος αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς εξετάζονταν με υπερηχογράφημα καρωτίδων B-mode υψηλής ευκρίνειας για τον υπολογισμό του IMT και την ανίχνευση αθηρωματικών πλακών. Για τον ορισμό της υπέρτασης χρησιμοποιήθηκαν τα όρια της ΑΠ ιατρείου και περιπατητικής ΑΠ, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ESH/ESC και ACC/AHA, καθώς και βάσει των οδηγιών KDIGO 2021 για την υπέρταση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Στις αναλύσεις των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, ο υπό μελέτη πληθυσμός χωρίστηκε στις εξής τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με το φαινότυπο της περιπατητικής ΣΑΠ: (1) φαινότυπος I: φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ <130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1) < 120 mmHg ή αορτική ΣΑΠ ΜΑΠ/ΔΑΠ (C2) <135 mmHg, (2) φαινότυπος II: φυσιολογική περιπατητική βραχιόνιος και παθολογική περιπατητική αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ <130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1) ≥ 120 mmHg ή αορτική ΣΑΠ ΜΑΠ/ΔΑΠ (C2) ≥135 mmHg, (3) φαινότυπος III: παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και φυσιολογική περιπατητική αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ ≥130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1) < 120 mmHg ή αορτική ΣΑΠ ΜΑΠ/ΔΑΠ (C2) <135 mmHg, (4) φαινότυπος IV: παθολογική περιπατητική βραχιόνιος και αορτική ΣΑΠ: 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ ≥130 mmHg και 24ωρη αορτική ΣΑΠ ΣΑΠ/ΔΑΠ(C1) ≥ 120 mmHg ή αορτική ΣΑΠ ΜΑΠ/ΔΑΠ (C2) ≥135 mmHg. Για τη συγκριτική αξιολόγηση των τιμών της 24ωρης περιφερικής ΑΠ και των δεικτών βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ (Standard Deviation, weighted Standard Deviation και Average Real Variability) μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με ΧΝΝ, έγινε σχεδιασμός μελέτης ασθενών- μαρτύρων. Έτσι, προστέθηκε ομάδα ελέγχου που αποτέλεσαν 93 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 αντιστοιχισμένοι με αναλογία 1:1 ως προς το φύλο, την ηλικία και τον e GFR με 93 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αντίστοιχα, για τη συγκριτική μελέτη των τιμών της περιπατητικής καταγραφής και της μεταβλητότητας της περιφερικής ΑΠ μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών υπό ΑΚ έγινε σχεδιασμός μελέτης ασθενών-μαρτύρων, η οποία περιελάμβανε 204 μεταμοσχευμένοι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής που αντιστοιχίστηκαν με 102 ασθενείς υπό ΑΚ (με αναλογία 2:1) ως προς

την ηλικία και το φύλο, με βάση τις αρχές του flexible matching. Για την αξιολόγηση της επίδρασης της μεθόδου και του χρόνου στο προφίλ της περιπατητικής ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τους ασθενείς με ΧΝΝ και τους ασθενείς υπό ΑΚ εφαρμόστηκε το μοντέλο ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός της υπέρτασης σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/ESH ήταν 88,3%, ενώ βάσει των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών των ACC/AHA ήταν 92,7%. Ο επιπολασμός της υπέρτασης με βάση την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ ήταν ακόμη υψηλότερος, με ποσοστά 94,1% και 98,5% για τα αντίστοιχα όρια. Τα ποσοστά ελέγχου μεταξύ των υπερτασικών ασθενών ήταν 69,6% και 43,7% σύμφωνα με τις μετρήσεις ιατρού (ESC/ESH έναντι ACC/AHA αντίστοιχα) και 38,3% και 21,3% αντίστοιχα με βάση την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ. Σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό (κ -statistics=0.52, $p<0.001$ και 0.32, $p<0.001$) και τα ποσοστά ελέγχου της υπέρτασης (κ -statistics=0.21, $p<0.001$ και 0.22, $p<0.001$, αντίστοιχα) διαπιστώθηκε μέτρια ή αποδεκτή συμφωνία μεταξύ των δύο μεθόδων. Υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκεκαλυμμένη υπέρταση παρατηρήθηκε σε 6.7% και 39.5% των ασθενών αντίστοιχα (ESC/ESH) και σε 5.9% και 31.7% των ασθενών αντίστοιχα (ACC/AHA). Η ΑΠ ιατρού $\geq 140/90$ mmHg παρουσίαζε 35.3% ευαισθησία και 84.9% ειδικότητα για τη διάγνωση 24ωρης ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg. Η ΑΠ ιατρού $\geq 130/80$ mmHg παρουσίαζε 59.7% ευαισθησία και 73.9% ειδικότητα για τη διάγνωση 24ωρης ΑΠ $\geq 125/75$ mmHg. Η ανάλυση ROC επιβεβαίωσε αυτή την πτωχή διαγνωστική ικανότητα.

Στην ανάλυση των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, η πλειοψηφία των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος κατατάσσονταν στον φαινότυπο I και με τις δύο βαθμονομήσεις (65,5% με τη βαθμονόμηση C1 και 59,4% με τη βαθμονόμηση C2), ενώ ακολουθούσε ο φαινότυπος IV με ποσοστά 26,9% και 27,4% αντίστοιχα. Επιπλέον, στο 7,6% του υπό μελέτη πληθυσμού σύμφωνα με τη βαθμονόμηση C1 και στο 13,2 % σύμφωνα με τη βαθμονόμηση C2, υπήρξε ασυμφωνία ως προς την κατάταξη σύμφωνα με την περιπατητική βραχιόνια και αορτική ΣΑΠ (φαινότυποι II και III). Σε ό,τι αφορά την περιφερική και κεντρική ΑΠ ιατρού και την περιπατητική περιφερική και κεντρική ΑΠ, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην περιφερική και κεντρική ΣΑΠ ιατρού μεταξύ των φαινοτύπων και με τις δύο βαθμονομήσεις όπως αναμένονταν. Ενδιαφέρον εύρημα αποτελούσε η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των φαινοτύπων ως προς την ΔΑΠ ιατρού και

περιπατητική ΔΑΠ και με τις δύο βαθμονομήσεις, ακόμα και έπειτα από στάθμιση ως προς την ηλικία και το φύλο. Η παρουσία αθηρωματικών πλακών δεν φάνηκε να σχετίζεται με τους διαφορετικούς φαινότυπους ($p=0,584$ και $p=0,800$ για τις βαθμονομήσεις C1 και C2 αντίστοιχα), ενώ οι ασθενείς που παρουσίαζαν τους φαινότυπους II και III εμφάνιζαν ενδιάμεσο κίνδυνο (μεταξύ του φαινότυπου I και του φαινότυπου IV) για παρουσία καρωτιδικής υπερτροφίας ($p=0,011$ και $p=0,011$ σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης για τις βαθμονομήσεις C1 και C2 αντίστοιχα) και πρωτεϊνουρίας ($p=0,019$ για τη βαθμονόμηση C2). Επιπλέον, διαπιστώθηκε οριακά μη σημαντική συσχέτιση των φαινοτύπων με την c-f PWV με τη βαθμονόμηση C2, σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης ($p=0,064$). Τέλος, τόσο η στατική όσο και η περιπατητική PWV δεν παρουσίαζαν συσχέτιση με την παρουσία αθηρωματικών πλακών ($p=0,624$ και $p=0,229$ αντίστοιχα), ωστόσο διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της περιπατητικής PWV με το IMT ($\beta=0,077$, 95% CI: 0,026 έως 0,128, $p=0,003$), ακόμη και έπειτα από στάθμιση για την c-f PWV.

Μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με XNN δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην 24ωρη-ΣΑΠ/ΔΑΠ (μεταμόσχευση: $126.9 \pm 13.1/79.1 \pm 7.9$ έναντι XNN: $128.1 \pm 11.2/77.9 \pm 8.1$ mmHg, $p=0.522/0.293$), καθώς και στη ΣΑΠ/ΔΑΠ την ημέρα και ΣΑΠ τη νύχτα. Η ΔΑΠ κατά τη νύχτα ήταν υψηλότερη στους μεταμοσχευμένους (μεταμόσχευση: 76.5 ± 8.8 έναντι XNN: 73.8 ± 8.8 mmHg, $p=0.040$). Σε ό,τι αφορά την περιπατητική ΣΑΠ/ΔΑΠ, η ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων-ANOVA ανέδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση του χρόνου (ΣΑΠ: $F=[19,3002]=11.735$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.069$) αλλά όχι του status (μεταμόσχευση έναντι XNN) (ΣΑΠ: $F=[1,158]=0.668$, $p=0.415$, partial $\eta^2=0.004$). Οι δείκτες μεταβλητότητας της περιπατητικής ΣΑΠ/ΔΑΠ δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ μεταμοσχευμένων και ασθενών με XNN, με εξαίρεση την SD της 24ωρης-ΔΑΠ, η οποία ήταν ηπίως υψηλότερη στους τελευταίους (μεταμόσχευση: 10.2 ± 2.2 έναντι XNN: 10.9 ± 2.6 mmHg, $p=0.041$). Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ εμβύθισης της ΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων.

Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ΣΑΠ και ΠΠ συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ (24ωρη ΣΑΠ: μεταμόσχευση: 126.5 ± 12.1 mmHg; ΑΚ: 1^ο 24ωρο: 132 ± 18.1 mmHg, $p=0.006$; 2^ο-24ωρο: 134.3 ± 17.7 mmHg, $p<0.001$); δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη

ΔΑΠ, με εξαίρεση την περίοδο της νύχτας του 2^{ου}-24ωρου. Η ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων-ANOVA για την περιπατητική ΣΑΠ ανέδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μεθόδου και του χρόνου σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν; η μεγαλύτερη διαφορά παρατηρήθηκε στο τέλος του 2^{ου}-24ωρου (-13.9mmHg, 95%CI[-21.5,-6.2],p<0.001). Οι δείκτες μεταβλητότητας της περιπατητικής ΣΑΠ και ΔΑΠ ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στους μεταμοσχευμένους συγκριτικά με τους αιμοκαθαιρόμενους σε όλες τις υπό μελέτη περιόδους(24ωρηΣΑΠ-ARV:μεταμόσχευση: 9.6±2.3mmHg;AK:1^ο24ωρο:10.3±3.0mmHg,p=0.032;2^ο24ωρο: 11.5±3.0mmHg,p<0.001). Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ εμβύθισης της ΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων.

Στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τα επίπεδα της ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου ήταν υψηλότερα στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά(130.3±16.3/77.3±9.4 έναντι 126.4±17.8/74.9±11.5mmHg;p=0.118/0.104), ενώ η ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά την ημέρα ήταν σημαντικά υψηλότερες στους άνδρες(128.5±12.1/83.0±8.2 έναντι 124.6±11.9/80.3±9.3mmHg;p=0.032/p=0.044). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα ΑΠ κατά τη νύχτα. Ο επιπολασμός της υπέρτασης ήταν όμοιος με κριτήρια ΑΠ ιατρείου(93.4% έναντι 91.3%;p=0.589), ενώ ήταν υψηλότερος στους άνδρες με βάση την περιπατητική ΑΠ(100% έναντι 95.7%;p=0.014). Η ΑΠ ιατρείου δεν παρουσίαζε διαφορές(43.3% έναντι 44.4%,p=0.882), ενώ ο έλεγχος με βάση την 24ωρη καταγραφή ΑΠ ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους άνδρες(16.9% έναντι 30.3%;p=0.029). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον επιπολασμό της υπέρτασης λευκής μπλούζας (5.1% έναντι 7.6%;p=0.493), ενώ η συγκεκριμένη υπέρταση ήταν συχνότερη στους άνδρες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά(35.3% έναντι 24.2%;p=0.113). Σε ό,τι αφορά την τιμή της ΣΑΠ-SD του 24ώρου διαπιστώθηκαν μη σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων (άνδρες: 13,2 ± 3,4 mmHg, γυναίκες:13,8 ± 4 mmHg, p=0,368). Ομοίως, σε ό,τι αφορά τις τιμές ΣΑΠ-wSD και της ΣΑΠ-ARV, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων (ΣΑΠ-wSD: άνδρες: 12,3 ± 3,2 mmHg, γυναίκες: 12,9 ± 3,6 mmHg, p=0,287, ΣΑΠ-ARV: άνδρες 9,4 ± 2,2 mmHg, γυναίκες: 9,9 ± 2,5 mmHg, p=0,212). Σε ό,τι αφορά την τιμή της ΔΑΠ-SD του 24ώρου διαπιστώθηκαν μη σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων (άνδρες: 10,5 ± 2,3 mmHg, γυναίκες: 10,2 ± 2,2 mmHg, p=0,382). Ομοίως, σε ό,τι αφορά τις τιμές ΔΑΠ-wSD και της ΔΑΠ-ARV, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές

διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων (ΔΑΠ-wSD: άνδρες: $9,8 \pm 2,2$ mmHg, γυναίκες: $9,6 \pm 2,1$ mmHg, $p=0,652$, ΔΑΠ-ARV: άνδρες $7,6 \pm 1,7$ mmHg, γυναίκες: $7,7 \pm 1,7$ mmHg, $p=0,661$).

Συμπεράσματα: Η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ αποκαλύπτει ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό και πτωχό έλεγχο της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συχνά ταξινομούνται λανθασμένα ως προς τον έλεγχο της ΑΠ με βάση τις μετρήσεις ιατρού, κυρίως λόγω του υψηλού επιπολασμού συγκεκριμένης υπέρτασης. Η διαγνωστική ικανότητα της ΑΠ ιατρού να προβλέπει υψηλά επίπεδα περιπατητική ΑΠ είναι ιδιαίτερος πτωχή. Τα ευρήματα αυτά προτείνουν ευρύτερη χρήση της ABPM στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Η κατάταξη των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος ανά φαινότυπο περιπατητικής ΣΑΠ με βάση τα πρόσφατα προτεινόμενα όρια για την 24ωρη περιπατητική αορτική ΣΑΠ, αποκαλύπτει επίσης ενδιάμεσους φαινότυπους σε ό,τι αφορά την αγγειακή βλάβη, όπως αυτή προσδιορίστηκε από το IMT, την παρουσία πρωτεϊνουρίας και την c-f PWV, ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με την παρουσία αθηρωματικών πλακών. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη φάνηκε για πρώτη φορά ότι η 24ωρη αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με το IMT και μάλιστα η συσχέτιση αυτή είναι ανεξάρτητη από την στατική αρτηριακή σκληρία. Τα ευρήματα αυτά προτείνουν ότι η εκτίμηση τόσο της περιπατητικής βραχιόνιας όσο και της αορτικής ΣΑΠ, καθώς και η περιπατητική PWV, θα μπορούσαν να επαναπροσδιορίσουν τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Τα επίπεδα της 24ωρης ΑΠ, οι τάσεις της περιπατητικής ΑΠ και οι δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ, δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και ασθενών με ΧΝΝ, ευρήματα που υποδηλώνουν ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν παρόμοιο προφίλ περιπατητικής ΑΠ με τους ασθενείς με ΧΝΝ.

Τα επίπεδα της ΣΑΠ και της ΠΠ, καθώς και οι δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ, ήταν σημαντικά χαμηλότερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ σε όλες τις περιόδους που μελετήθηκαν. Επιπλέον, η μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει τα επίπεδα της περιπατητικής ΣΑΠ. Τα ευρήματα αυτά, σε αντίθεση με προηγούμενες παρατηρήσεις, υποδηλώνουν

πιο ευνοϊκό προφίλ περιπατητικής ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συγκριτικά με τους ασθενείς υπό ΑΚ.

Τέλος, τα επίπεδα της ΑΠ, ο επιπολασμός και ο έλεγχος της υπέρτασης δεν παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων με κριτήρια ΑΠ ιατρείου, ενώ διαφέρουν σημαντικά με κριτήρια περιπατητικής καταγραφής ΑΠ. Επιπλέον, οι δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων. Ο ανεπαρκέστερος έλεγχος της ΑΠ στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες πιθανά σχετίζεται με την καρδιαγγειακή και νεφρική έκβαση.

Αγγλική περίληψη (Abstract)

Background: Kidney transplantation is considered the treatment of choice for patients with end stage kidney disease. Successful kidney transplantation is associated with improved survival and quality of life compared to dialysis, mainly attributed to restoration of renal function that halts the progression of cardiovascular disease. However, the risk of cardiovascular death in transplanted patients remains significantly higher than that in general population. Hypertension is the most prominent risk factor for cardiovascular disease also in KTRs. The diagnosis and management of hypertension in KTRs was traditionally based on blood pressure (BP) measurements in the office setting. However, office BP has several limitations in diagnosing hypertension compared to the golden standard of BP measurement, 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Moreover, it has been suggested that part of the high cardiovascular risk of these patients is attributed to irreversible lesions in the vascular tree, which are created during the period prior to renal transplantation and which do not fully regenerate after it. Indeed, in several studies, arterial stiffness is strongly associated with cardiovascular events and mortality in KTRs. The aim of this study was: a) study of ambulatory 24-hr aortic BP and 24-hr PWV in KTRs, and their possible associations with target organ damage, b) study of the prevalence, control and phenotypes of BP according to office BP measurements and ABPM in KTRs, c) comparative evaluation of the full ambulatory BP profile and short-term BP variability in KTRs versus non-dialysis CKD patients and hemodialysis patients.

Methods: This is a cross-sectional study that included stable adult KTRs who fulfilled all inclusion and none of the exclusion criteria. All participants underwent 24-hr ambulatory brachial and aortic BP measurement, as well as 24-hr ambulatory measurement of central hemodynamic parameters with Mobil-O-Graph device. Moreover, patients underwent high resolution B-mode carotid ultrasound for assessment of carotid intima-media thickness and presence of atherosclerotic plaques. Hypertension was defined according to recent ESH/ESC and ACC/AHA guidelines, as well as according to KDIGO 2021 guidelines for hypertension management in KTRs. For the analysis of central hemodynamics, study population was divided into four subgroups on the basis of ambulatory SBP phenotype: (1) phenotype I: normal ambulatory brachial and aortic SBP: 24-hr bSBP < 130 mmHg and 24-hr aSBP_{SBP/DBP(C1)} < 120 mmHg or aSBP_{MAP/DBP (C2)} < 135 mmHg, (2) phenotype II: normal ambulatory brachial and abnormal ambulatory aortic SBP: 24-hr bSBP < 130 mmHg and 24-hr aSBP

SBP/DBP(C1) \geq 120 mmHg or aSBP_{MAP/DBP} (C2) \geq 135 mmHg, (3) phenotype III: abnormal ambulatory brachial and normal aortic SBP: 24-hr bSBP \geq 130 mmHg and 24-hr aSBP_{SBP/DBP}(C1) $<$ 120 mmHg or aSBP_{MAP/DBP} (C2) $<$ 135 mmHg, (4) phenotype IV: abnormal ambulatory brachial aortic SBP: 24-hr bSBP \geq 130 mmHg and 24-hr aSBP_{SBP/DBP}(C1) \geq 120 mmHg or aSBP_{MAP/DBP} (C2) \geq 135 mmHg. For comparative evaluation of KTRs vs. CKD patients without hemodialysis, 93 KTRs were matched with 93 CKD patients for age, sex and eGFR. All participants underwent 24-h ABPM; mean ambulatory BP levels, BP trajectories and BPV-indices [standard-deviation (SD), weighted-SD and average-real-variability] were compared between the two groups. Accordingly, for comparative evaluation of KTRs vs. HD patients, 204 KTRs were matched (2:1 ratio) with 102 HD patients for age and gender. BP levels, BP trajectories and BPV indices over a 24-hour ABPM in KTRs were compared against both the 1st and 2nd 24-hour period of a standard 48-hour ABPM in HD. To evaluate the effect of status or treatment modality and time on ambulatory BP levels, two-way ANOVA for repeated measurements was performed.

Results: Hypertension prevalence by office BP was 88.3% with ESC/ESH and 92.7% with ACC/AHA definitions compared to 94.1% and 98.5% at relevant ABPM thresholds. Control rates among hypertensive patients were 69.6% and 43.7% with office BP compared to 38.3% and 21.3% with ABPM, respectively. Both for prevalence (κ -statistics=0.52, $p < 0.001$ and 0.32, $p < 0.001$) and control rates (κ -statistics=0.21, $p < 0.001$ and 0.22, $p < 0.001$, respectively) there was moderate or fair agreement of the two techniques. White-coat and masked hypertension were diagnosed in 6.7% and 39.5% of patients at the 140/90 threshold and 5.9% and 31.7% of patients at the 130/80 threshold. Office BP \geq 140/90 mmHg had 35.3% sensitivity and 84.9% specificity for the diagnosis of 24-h BP \geq 130/80 mmHg. Office BP \geq 130/80 mmHg had 59.7% sensitivity and 73.9% specificity for the diagnosis of 24-h BP \geq 125/75 mmHg. ROC analyses confirmed this poor diagnostic performance.

Analysis of central hemodynamics revealed that, most KTRs were classified as having phenotype I with both calibration methods (65,5% with C1 calibration and 59,4% with C2 calibration), while phenotype IV accounted for 26,9% and 27,4% of the population respectively. Moreover, 7,6% and 13,2% of the patients according to C1 and C2 calibration respectively, had disagreement regarding their classification according to ambulatory brachial and aortic SBP (phenotypes II and III). There were significant differences between different phenotypes concerning brachial and aortic office BP and

ambulatory brachial and aortic BP. Presence of atherosclerotic plaques was not associated with different phenotypes ($p=0,584$ and $p=0,800$ for calibrations C1 and C2 respectively), while subgroups that carry phenotypes II and III had intermediate level (between types I and IV) of common carotid hypertrophy ($p=0,011$ and $p=0,011$ in multivariate linear regression analysis, for C1 and C2 calibrations respectively) and proteinuria ($p=0,019$ for calibration C2). Moreover, there was marginally non statistically significant association of phenotypes with c-f PWV (C2 calibration) ($p=0,064$). Finally, both office and ambulatory PWV were not associated with presence of atherosclerotic plaques ($p=0,624$ and $p=0,229$ respectively), whereas there was a significant association between ambulatory PWV with intima-media thickness ($\beta=0,077$, 95% CI: 0,026 έως 0,128, $p=0,003$), even after adjusting for c-f PWV.

There were no significant between-group differences in 24-hour SBP/DBP (KTRs: $126.9 \pm 13.1 / 79.1 \pm 7.9$ vs CKD: $128.1 \pm 11.2 / 77.9 \pm 8.1$ mmHg, $p=0.522/0.293$), daytime SBP/DBP and nighttime SBP; nighttime DBP was slightly higher in KTRs (KTRs: 76.5 ± 8.8 vs CKD: 73.8 ± 8.8 mmHg, $p=0.040$). For both ambulatory SBP/DBP, repeated-measurements-ANOVA showed a significant effect of time (SBP: $F=[19, 3002]=11.735$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.069$) but not of KTR/CKD status (SBP: $F=[1, 158]=0.668$, $p=0.415$, partial $\eta^2=0.004$). Ambulatory systolic/diastolic BPV indices were not different between KTRs and CKD patients, except for 24-hour DBP-SD that was slightly higher in the latter (KTRs: 10.2 ± 2.2 vs CKD: 10.9 ± 2.6 mmHg, $p=0.041$). No differences were noted in dipping pattern between the two groups.

KTRs had significantly lower SBP and pulse-pressure (PP) levels compared to HD during all periods studied (24-hour SBP: KTR: 126.5 ± 12.1 mmHg; HD 1st 24-hour: 132.0 ± 18.1 mmHg, $p=0.006$; 2nd 24-hour: 134.3 ± 17.7 mmHg, $p<0.001$); no significant differences were noted for DBP levels with the exception of 2nd nighttime. Repeated-measurements-ANOVA showed a significant effect of RRT modality and time on ambulatory-SBP-levels during all periods studied, and a significant interaction between-them; the greatest between-group difference was observed at the end of the 2nd 24-hour (-13.9 mmHg, 95% CI $[-21.5, -6.2]$, $p<0.001$). Ambulatory systolic and diastolic BPV indices were significantly lower in KTRs than in HD during all periods studied (24-hour SBP-ARV: KTRs: 9.6 ± 2.3 mmHg; HD 1st 24-hour: 10.3 ± 3.0 mmHg, $p=0.032$; 2nd 24-hour: 11.5 ± 3.0 mmHg, $p<0.001$). No differences were noted in dipping pattern between the two groups.

Regarding sex differences between KTRs, office SBP/DBP levels were insignificantly higher in men than women ($130.3\pm 16.3/77.3\pm 9.4$ vs $126.4\pm 17.8/74.9\pm 11.5$ mmHg; $p=0.118/0.104$), but daytime SBP/DBP was significantly higher in men ($128.5\pm 12.1/83.0\pm 8.2$ vs $124.6\pm 11.9/80.3\pm 9.3$ mmHg; $p=0.032/p=0.044$). No significant between-group differences were detected for nighttime BP. The prevalence of hypertension was similar by office-BP criteria (93.4% vs 91.3%; $p=0.589$), but higher in men than women with ABPM (100% vs. 95.7%; $p=0.014$). The use of ACEIs/ARBs and CCBs was more common in men. Office-BP control was similar (43.3% vs 44.4%, $p=0.882$), but 24-hr control was significantly lower in men than women (16.9% vs. 30.3%; $p=0.029$). White-coat hypertension was similar (5.1% vs 7.6%; $p=0.493$), while masked hypertension was insignificantly more prevalent in men than women (35.3% vs. 24.2%; $p=0.113$). During the 24-h period, systolic BPV indices did not differ between men and women (SBP-ARV: 9.4 ± 2.2 vs 9.9 ± 2.5 , $p=0.212$). No significant between-group differences in 24-h diastolic BPV indices were detected.

Conclusions: At both corresponding thresholds studied, ABPM revealed particularly high hypertension prevalence and poor BP control in KTRs. Misclassification of KTRs by office BP is substantial, due to particularly high rates of masked hypertension. The diagnostic accuracy of office BP for identifying elevated ambulatory BP is poor. These findings call for wider use of ABPM in KTRs.

Classification of KTRs according to phenotypes defined on the basis of both ambulatory brachial and aortic measurements might detect clinically relevant subgroups with intermediate level of arterial damage, as defined by carotid intima-media thickness, presence of proteinuria and c-f PWV, while there was no association with presence of atherosclerotic plaques. Moreover, 24-hr PWV is associated with carotid intima-media thickness, even after adjustment for c-f PWV. These findings suggest that ambulatory brachial and aortic SBP, as well as ambulatory PWV, could redefine risk stratification in KTRs.

Mean ambulatory BP levels, BP trajectories and short-term BPV indices are not significantly different between KTRs and CKD patients, suggesting that KTRs have a similar ambulatory BP-profile compared to non-dialysis CKD patients.

SBP and PP levels and trajectories, and BPV were significantly lower in KTRs compared to HD patients during all periods studied. These findings suggest a more favorable ambulatory BP profile in KTRs, in contrast to previous observations.

Finally, BP levels, hypertension prevalence and control are similar by office criteria but significantly different by ABPM criteria between male and female KTRs. Moreover, 24-h systolic and diastolic BPV parameters did not differ between male and female KTRs. Worse ambulatory BP control in male compared to female KTRs may interfere with renal and cardiovascular outcomes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):950–7.
2. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021 Apr;77(4 Suppl 1):A7–8.
3. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet.* 2000 Jul 8;356(9224):147–52.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–305.
5. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, Meyer zu Vilsendorf A, Richter N, Becker T, et al. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation.* 2006 Jun 27;81(12):1640–4.
6. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2004 Oct;4(10):1662–8.
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine.* 1999 Dec 2;341(23):1725–30.
8. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Aug;12(8):1672–9.
9. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int.* 2010 Dec;23(12):1191–204.
10. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, Collins AJ, Brown WW, Klag MJ, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2008;121(4):332–40.
11. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol.* 2018;48(6):472–81.
12. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases [Internet].* 2004 Jun 1 [cited 2021 Mar 14];43(6):1071–81. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(04\)00378-6/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(04)00378-6/abstract)
13. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2011 Jun;24(6):523–33.

14. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2725–31.
15. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19 Suppl 3:iii62-66.
16. Mallamaci F, Tripepi R, Leonardis D, Mafrica A, Versace MC, Provenzano F, et al. Nocturnal Hypertension and Altered Night-Day BP Profile and Atherosclerosis in Renal Transplant Patients. *Transplantation*. 2016 Oct;100(10):2211–8.
17. Firat A, Kaya B, Balal M, Paydas S, Akilli R. Relationship Between Peripheral-Central Blood Pressure and Cardiac-Renal Damage in Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant*. 2019 Jan;17(Suppl 1):188–94.
18. Ahmed J, Ozorio V, Farrant M, Van Der Merwe W. Ambulatory vs office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Jan;17(1):46–50.
19. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation*. 2009 Jun 27;87(12):1864–9.
20. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003 Nov 4;139(9):761–76.
21. Ibekwe R. Modifiable Risk factors of Hypertension and Socio-demographic Profile in Oghara, Delta State; Prevalence and Correlates. *Ann Med Health Sci Res*. 2015 Feb;5(1):71–7.
22. Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, Martín de Francisco AL, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, et al. Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 1:105–9.
23. Mallamaci F, Leonardis D, Tripepi R, Parlongo G, Catalano C, Tripepi G, et al. Sleep disordered breathing in renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2009 Jun;9(6):1373–81.
24. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, Fornadi K, Czira ME, Dunai A, et al. Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5(1):125–32.
25. Lafranca JA, IJermans JNM, Betjes MGH, Dor FJMF. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015 Dec 12;13:111.
26. Mourad G, Glyda M, Albano L, Viklický O, Merville P, Tydén G, et al. Incidence of Posttransplantation Diabetes Mellitus in De Novo Kidney

- Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression With 2 Different Corticosteroid Minimization Strategies: ADVANCE, A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2017 Aug;101(8):1924–34.
27. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jun;26(6):1248–60.
 28. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018 Oct;32(4):225–33.
 29. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, Panuccio V, Parlongo G, Caridi G, et al. Sleep-Disordered Breathing and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Renal Transplant Patients: Longitudinal Study. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jul 7;9(13):e016237.
 30. Workeneh B, Moore LW, Nolte Fong JV, Shypailo R, Gaber AO, Mitch WE. Successful Kidney Transplantation Is Associated With Weight Gain From Truncal Obesity and Insulin Resistance. *J Ren Nutr*. 2019 Nov;29(6):548–55.
 31. Hornum M, Lindahl JP, von Zur-Mühlen B, Jenssen T, Feldt-Rasmussen B. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation: a position statement from the Nordic Transplantation Societies. *Transpl Int*. 2013 Nov;26(11):1049–60.
 32. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Feb;29(2):232–9.
 33. Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008 Nov;17(6):635–41.
 34. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Oct;17(10):1713–24.
 35. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3815–23.
 36. Ketteler M, Rothe H, Krüger T, Biggar PH, Schlieper G. Mechanisms and treatment of extraosseous calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Jul 19;7(9):509–16.
 37. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010 Jul;24(3):105–20.

38. Yu H, Kim HS, Baek CH, Shin EH, Cho HJ, Han DJ, et al. Risk Factors for Hypertension After Living Donor Kidney Transplantation in Korea: A Multivariate Analysis. *Transplant Proc.* 2016 Feb;48(1):88–91.
39. Blanca L, Jiménez T, Cabello M, Sola E, Gutierrez C, Burgos D, et al. Cardiovascular risk in recipients with kidney transplants from expanded criteria donors. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2579–81.
40. Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2011 Dec;11(5):1025–30.
41. Hauser IA, Schaeffeler E, Gauer S, Scheuermann EH, Wegner B, Gossmann J, et al. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(5):1501–11.
42. Joy MS, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF, Nickeleit V. Cytochrome P450 3A5 expression in the kidneys of patients with calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Jul;22(7):1963–8.
43. Grisk O, Steinbach AC, Ciecholewski S, Schlüter T, Klötting I, Schmidt H, et al. Multidrug resistance-related protein 2 genotype of the donor affects kidney graft function. *Pharmacogenet Genomics.* 2009 Apr;19(4):276–88.
44. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis.* 1993 Dec;21(5 Suppl 2):66–72.
45. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):913–23.
46. Lakkis JJ, Weir MR. Treatment-resistant hypertension in the transplant recipient. *Semin Nephrol.* 2014;34(5):560–70.
47. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelhä M, Dechend R, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med.* 2005 Feb 10;352(6):558–69.
48. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L, Porayko M, Wiesner RH, et al. Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus (FK506) and cyclosporine. *Transplantation.* 1996 Dec 15;62(11):1588–92.
49. Curtis JJ, Galla JH, Kotchen TA, Lucas B, McRoberts JW, Luke RG. Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. *Clin Nephrol.* 1976 Mar;5(3):123–7.
50. McDonald FD, Horensten ML, Mayor GB, Turcotte JG, Selezinka W, Schork MA. Effect of alternate-day steroids on renal transplant function. A controlled study. *Nephron.* 1976;17(6):415–29.

51. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*. 2010 Jan 15;89(1):1–14.
52. Rouillet JB, Xue H, McCarron DA, Holcomb S, Bennett WM. Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat. *J Clin Invest*. 1994 Dec;93(5):2244–50.
53. Marumo T, Nakaki T, Hishikawa K, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Cyclosporin A inhibits nitric oxide synthase induction in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1995 Apr;25(4 Pt 2):764–8.
54. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med*. 2011 Oct 2;17(10):1304–9.
55. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Dec;20(5):968–73.
56. Morales JM, Domínguez-Gil B. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil combination on cardiovascular risk profile after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12 Suppl 3):S296-303.
57. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*. 2002 Oct;2(9):807–18.
58. Morales JM. Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. *Kidney Int Suppl*. 2002 Dec;(82):S81-87.
59. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 24;(11):CD010699.
60. Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, et al. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol*. 2002 Jun;57(6):409–13.
61. Halimi JM. Albuminuria, proteinuria, and graft survival in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2011 Dec;58(6):1037; author reply 1037-1038.
62. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Sep;5(9):2281–8.
63. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19 Suppl 3:iii47-51.

64. Ozkayar N, Altun B, Yildirim T, Yilmaz R, Dede F, Arik G, et al. Blood pressure measurements, blood pressure variability and endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(6):392–7.
65. du Cailar G, Oudot C, Fesler P, Mimran A, Bonnet B, Pernin V, et al. Left ventricular mass changes after renal transplantation: influence of dietary sodium and change in serum uric acid. *Transplantation*. 2014 Jul 27;98(2):202–7.
66. Rigatto C, Foley RN, Kent GM, Guttmann R, Parfrey PS. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation*. 2000 Aug 27;70(4):570–5.
67. Becker-Cohen R, Nir A, Ben-Shalom E, Rinat C, Feinstein S, Farber B, et al. Improved left ventricular mass index in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2008 Sep;23(9):1545–50.
68. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, Bolignano D, Wuerzner G, Ortiz A, et al. Blood pressure monitoring in kidney transplantation: a systematic review on hypertension and target organ damage. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Mar 25;gfab076.
69. Bachy C, Alexandre GP, van Ypersele de Strihou C. Hypertension after renal transplantation. *Br Med J*. 1976 Nov 27;2(6047):1287–9.
70. Zhang R, Leslie B, Boudreaux JP, Frey D, Reisin E. Hypertension after kidney transplantation: impact, pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci*. 2003 Apr;325(4):202–8.
71. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int*. 1998 Jan;53(1):217–22.
72. Cosio FG, Dillon JJ, Falkenhain ME, Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA, et al. Racial differences in renal allograft survival: the role of systemic hypertension. *Kidney Int*. 1995 Apr;47(4):1136–41.
73. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA*. 2000 Feb 2;283(5):633–8.
74. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A, Angelini C, Braga M, Tarantino A. Hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 1993 Dec;21(5 Suppl 2):73–8.
75. Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, Tan CC, Rodger RSC, Geddes CC, et al. Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin Transplant*. 2005 Apr;19(2):181–92.
76. Seeman T. Hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009 Dec;24(5):959–72.
77. Didier R, Yao H, Legendre M, Halimi JM, Rebibou JM, Herbert J, et al. Myocardial Infarction after Kidney Transplantation: A Risk and Specific Profile

Analysis from a Nationwide French Medical Information Database. *J Clin Med*. 2020 Oct 19;9(10):E3356.

78. Díaz JM, Gich I, Bonfill X, Solà R, Guirado L, Facundo C, et al. Prevalence evolution and impact of cardiovascular risk factors on allograft and renal transplant patient survival. *Transplant Proc*. 2009 Aug;41(6):2151–5.
79. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int*. 2002 Feb;61(2):621–9.
80. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jul;25(7):1554–62.
81. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int*. 2013 Mar;83(3):377–83.
82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
83. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 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*. 2014 Feb 5;311(5):507–20.
84. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Mar 22];71(6):e13–115. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
85. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041.
86. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3S):S1–87.

87. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med.* 1988 Aug;85(2):134–8.
88. Asai K, Kobayashi T, Miyata H, Tanaka Y, Okada Y, Sakai K, et al. The Short-Term Impact of Dietary Counseling on Sodium Intake and Blood Pressure in Renal Allograft Recipients. *Prog Transplant.* 2016 Dec;26(4):365–71.
89. de Vries LV, Dobrowolski LC, van den Bosch JJON, Riphagen IJ, Krediet CTP, Bemelman FJ, et al. Effects of Dietary Sodium Restriction in Kidney Transplant Recipients Treated With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade: A Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):936–44.
90. Yazbek DC, Carvalho AB, Barros CS, Medina Pestana JO, Rochitte CE, Dos Santos Filho RD, et al. Is there relationship between epicardial fat and cardiovascular parameters in incident kidney transplant patients? A post-hoc analysis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191009.
91. Chan G, Garneau P, Hajjar R. The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:26.
92. Grześk G, Wiciński M, Malinowski B, Grześk E, Manysiak S, Odrowąż-Sypniewska G, et al. Calcium blockers inhibit cyclosporine A-induced hyperreactivity of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep.* 2012 Jun;5(6):1469–74.
93. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002 Mar 23;359(9311):995–1003.
94. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003 Sep 6;362(9386):782–8.
95. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145–53.
96. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997 Jun 28;349(9069):1857–63.
97. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Jun 6;285(21):2719–28.

98. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):851–60.
99. Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, Matas A, Ney A, Najafian B, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):320–7.
100. Salzberg DJ, Karadsheh FF, Haririan A, Reddivari V, Weir MR. Specific management of anemia and hypertension in renal transplant recipients: influence of renin-angiotensin system blockade. *Am J Nephrol*. 2014;39(1):1–7.
101. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, Mourad G, Schmieder R, et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar;25(3):967–76.
102. Knoll GA, Fergusson D, Chassé M, Hebert P, Wells G, Tibbles LA, et al. Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Apr;4(4):318–26.
103. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007 Oct;7(10):2350–60.
104. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'connell PJ, Craig JC. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2009 Jul 15;88(1):7–18.
105. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation*. 2006 Mar 15;81(5):643–54.
106. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009 Mar;9(3):527–35.
107. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragán A, Lorenzo V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int*. 2000 Aug;58(2):889–97.
108. Klingbeil AU, Müller HJ, Delles C, Fleischmann E, Schmieder RE. Regression of left ventricular hypertrophy by AT1 receptor blockade in renal transplant recipients. *Am J Hypertens*. 2000 Dec;13(12):1295–300.
109. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jan;69(1):78–86.

110. Jiang YM, Song TR, Qiu Y, Liu JP, Wang XD, Huang ZL, et al. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on survival in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2018 Jan;34(1):1–13.
111. Kuypers DRJ, Neumayer HH, Fritsche L, Budde K, Rodicio JL, Vanrenterghem Y, et al. Calcium channel blockade and preservation of renal graft function in cyclosporine-treated recipients: a prospective randomized placebo-controlled 2-year study. *Transplantation.* 2004 Oct 27;78(8):1204–11.
112. Martínez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, Rejas J, Alsina J, Grinyó JM. Treatment of hypertension after renal transplantation: long-term efficacy of verapamil, enalapril, and doxazosin. *Kidney Int Suppl.* 1998 Dec;68:S130-134.
113. Morales JM, Rodriguez-Paternina E, Araque A, Andres A, Hernandez E, Ruilope LM, et al. Long-term protective effect of a calcium antagonist on renal function in hypertensive renal transplant patients on cyclosporine therapy: a 5-year prospective randomized study. *Transplant Proc.* 1994 Oct;26(5):2598–9.
114. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 May 1;35(5):878–87.
115. Guan D, Wang R, Lu J, Wang M, Xu C. Effects of nifedipine on blood cyclosporine levels in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 1996 Jun;28(3):1311–2.
116. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J.* 2003 Nov;146(5):848–53.
117. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 7;41(9):1438–44.
118. Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, Taylor AJ, Bakris GL. beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med.* 2004 Dec 13;164(22):2465–71.
119. Huysmans FT, van Heusden FH, Wetzels JF, Hoitsma AJ, Koene RA. Antihypertensive effect of beta blockade in renal transplant recipients with or without host kidneys. *Transplantation.* 1988 Aug;46(2):234–7.
120. Suwelack B, Kobelt V, Erfmann M, Hausberg M, Gerhardt U, Rahn KH, et al. Long-term follow-up of ACE-inhibitor versus beta-blocker treatment and their effects on blood pressure and kidney function in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2003 Dec;16(5):313–20.

121. Kuźmiuk-Glembin I, Adrych D, Tylicki L, Heleniak Z, Garnier H, Wiśniewski J, et al. Treatment of Hypertension in Renal Transplant Recipients in Four Independent Cross-Sectional Analyses. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(1):45–54.
122. Aftab W, Varadarajan P, Rasool S, Kore A, Pai RG. Beta and angiotensin blockades are associated with improved 10-year survival in renal transplant recipients. *J Am Heart Assoc.* 2013 Feb 19;2(1):e000091.
123. Taber DJ, Srinivas TM, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, McGillicuddy JW, et al. Are thiazide diuretics safe and effective antihypertensive therapy in kidney transplant recipients? *Am J Nephrol.* 2013;38(4):285–91.
124. Moes AD, Hesselink DA, van den Meiracker AH, Zietse R, Hoorn EJ. Chlorthalidone Versus Amlodipine for Hypertension in Kidney Transplant Recipients Treated With Tacrolimus: A Randomized Crossover Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jun;69(6):796–804.
125. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015 Nov 21;386(10008):2059–68.
126. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014;4:Cd007004.
127. Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in kidney transplantation: time to consider? *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Dec 1;33(12):2080–91.
128. Al Dhaybi O, Bakris GL. Non-steroidal mineralocorticoid antagonists: Prospects for renoprotection in diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr;22 Suppl 1:69–76.
129. de Sousa MV, Guida JP, do Valle CF, Camargo LF, Rivelli GG, Mazzali M. Spironolactone in Post-Transplant Proteinuria: A Safe Alternative Therapy. *Transplant Proc.* 2017 Dec;49(4):813–6.
130. Morales E, Millet VG, Rojas-Rivera J, Huerta A, Gutiérrez E, Gutiérrez-Solís E, et al. Renoprotective effects of mineralocorticoid receptor blockers in patients with proteinuric kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Feb;28(2):405–12.
131. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol.* 2019;50(5):345–56.

132. Gavras I, Manolis AJ, Gavras H. The alpha₂ -adrenergic receptors in hypertension and heart failure: experimental and clinical studies. *J Hypertens*. 2001 Dec;19(12):2115–24.
133. Goldberg M, Gehr M. Effects of alpha-2 agonists on renal function in hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7 Suppl 8:S34-37.
134. Green S, Zawada ET, Muakkassa W, Johnson M, Mackenzie T, McClanahan M, et al. Effect of clonidine therapy on renal hemodynamics in renal transplant hypertension. *Arch Intern Med*. 1984 Jun;144(6):1205–8.
135. Onesti G, Swartz C, Ramirez O, Brest AN. Bilateral nephrectomy for control of hypertension in uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1968;14:361–6.
136. Cohen SL. Hypertension in renal transplant recipients: role of bilateral nephrectomy. *Br Med J*. 1973 Jul 14;3(5871):78–81.
137. Lerman MJ, Hinton S, Aronoff R. Bilateral native nephrectomy for refractory hypertension in kidney transplant and kidney pancreas transplant patients. *Int J Surg Case Rep*. 2015;15:127–9.
138. Ott C, Schmid A, Ditting T, Sobotka PA, Veelken R, Uder M, et al. Renal denervation in a hypertensive patient with end-stage renal disease and small arteries: a direction for future research. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Nov;14(11):799–801.
139. Gajulapalli RD, Chahine J, Rader F, Aneja A. Procedures and devices to treat resistant hypertension in chronic kidney disease. *Cleve Clin J Med*. 2020 Jun 30;87(7):435–43.
140. Dobrowolski LC, Bemelman FJ, Ten Berge IJM, van den Born BJH, Reekers JA, Krediet CTP. Renal denervation of the native kidneys for drug-resistant hypertension after kidney transplantation. *Clin Kidney J*. 2015 Feb;8(1):79–81.
141. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*. 2009 Dec 15;87(9):1340–6.
142. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice: a review. *Am J Med*. 2015 Jan;128(1):14–20.
143. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2368–74.
144. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. 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 Aug;26(8):1505–26.
145. Lazaridis AA, Sarafidis PA, Ruilope LM. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis, Prognosis, and Management of Resistant

- Hypertension: Still a Matter of our Resistance? *Curr Hypertens Rep.* 2015 Oct;17(10):78.
146. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: Methods, Thresholds, and Patterns. *Hypertension.* 2016 Jun;67(6):1093–101.
 147. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. 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 Jun;67(6):1102–10.
 148. Sarafidis PA, Rumjon A, Macdougall IC. Ambulatory blood pressure monitoring: an invaluable tool comes of age for patients with chronic kidney disease? *Am J Nephrol.* 2012;35(3):238–41.
 149. Sarafidis PA, Georgianos PI, Karpetas A, Bikos A, Korelidou L, Tersi M, et al. Evaluation of a novel brachial cuff-based oscillometric method for estimating central systolic pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2014;40(3):242–50.
 150. Fernandez Fresnedo G, Franco Esteve A, Gómez Huertas E, Cabello Chaves V, Díz Gómez JM, Osorio Moratalla JM, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in kidney transplant patients: RETENAL study. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2601–2.
 151. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis.* 2013 Aug;62(2):285–94.
 152. 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 16 546 hypertensive patients. *J Hypertens.* 2018 May;36(5):1076–85.
 153. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, de la Sierra A, Sarafidis P, de la Cruz JJ, Gorostidi M, et al. Association Between High and Very High Albuminuria and Nighttime Blood Pressure: Influence of Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care.* 2016 Oct;39(10):1729–37.
 154. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 27;171(12):1090–8.
 155. Karpetas A, Loutradis C, Bikos A, Tzani G, Koutroumpas G, Lazaridis AA, et al. Blood pressure variability is increasing from the first to the second day of the interdialytic interval in hemodialysis patients. *J Hypertens.* 2017 Dec;35(12):2517–26.

156. Sarafidis PA, Mallamaci F, Loutradis C, Ekart R, Torino C, Karpetas A, et al. Prevalence and control of hypertension by 48-h ambulatory blood pressure monitoring in haemodialysis patients: a study by the European Cardiovascular and Renal Medicine (EURECA-m) working group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep 1;34(9):1542–8.
157. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Apr 1;32(4):620–40.
158. McManus RJ, Caulfield M, Williams B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012 Jan 13;344:e181.
159. Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FDR, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet*. 2011 Oct 1;378(9798):1219–30.
160. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–66.
161. 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 Feb 3;162(3):192–204.
162. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Mar 14];99(3):559–69. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)31269-2/abstract](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)31269-2/abstract)
163. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, Porto G, Versace MC, Marino C, et al. Long-term blood pressure monitoring by office and 24-h ambulatory blood pressure in renal transplant patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep 1;34(9):1558–64.
164. Hamdani G, Nehus EJ, Hanevold CD, Sebestyen Van Sickle J, Woroniecki R, Wenderfer SE, et al. Ambulatory Blood Pressure, Left Ventricular Hypertrophy, and Allograft Function in Children and Young Adults After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2017 Jan;101(1):150–6.
165. Kayrak M, Gul EE, Kaya C, Solak Y, Turkmen K, Yazici R, et al. Masked hypertension in renal transplant recipients. *Blood Press*. 2014 Feb;23(1):47–53.
166. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi R, Leonardis D, Porto G, Testa A, et al. Office, standardized and 24-h ambulatory blood pressure and renal function loss in renal transplant patients. *J Hypertens*. 2018 Jan;36(1):119–25.

167. Wadei HM, Amer H, Griffin MD, Taler SJ, Stegall MD, Textor SC. Abnormal circadian blood pressure pattern 1-year after kidney transplantation is associated with subsequent lower glomerular filtration rate in recipients without rejection. *J Am Soc Hypertens*. 2011 Feb;5(1):39–47.
168. Ibernón M, Moreso F, Sarrias X, Sarrias M, Grinyó JM, Fernández-Real JM, et al. Reverse dipper pattern of blood pressure at 3 months is associated with inflammation and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27(5):2089–95.
169. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4):229–31.
170. Wei W, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4):225–8.
171. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):825–32.
172. Jones CR, Taylor K, Chowienczyk P, Poston L, Shennan AH. A validation of the Mobil O Graph (version 12) ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit*. 2000 Aug;5(4):233–8.
173. Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Schmidt S, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Convenience of ambulatory blood pressure monitoring: comparison of different devices. *Blood Press Monit*. 2005 Oct;10(5):239–42.
174. Sarafidis PA, Lazaridis AA, Imprialos KP, Georgianos PI, Avranas KA, Protogerou AD, et al. A comparison study of brachial blood pressure recorded with Spacelabs 90217A and Mobil-O-Graph NG devices under static and ambulatory conditions. *J Hum Hypertens*. 2016 Dec;30(12):742–9.
175. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Mar;10(3):143–55.
176. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. 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 Jun;67(6):1102–10.
177. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010 Apr;55(4):1049–57.
178. Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens*. 2003 Dec;21(12):2251–7.

179. 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 Mar 13;375(9718):895–905.
180. Sobiczewski W, Wirtwein M. Do extreme dippers have a lower cardiovascular risk than dippers? *Hypertension*. 2012 Oct;60(4):e31-2.
181. 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 Jul;60(1):34–42.
182. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2016 Sep;34(9):1665–77.
183. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Oct;14(5):421–31.
184. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Apr;17(4):537.
185. Agarwal R. Volume-associated ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Hypertension*. 2009 Aug;54(2):241–7.
186. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001 Nov;19(11):1981–9.
187. Manios E, Stamateopoulos 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 Jun;29(6):1109–14.
188. 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 Aug;50(2):325–32.
189. Tatasciore A, Zimarino M, Tommasi R, Renda G, Schillaci G, Parati G, et al. Increased short-term blood pressure variability is associated with early left ventricular systolic dysfunction in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2013 Aug;31(8):1653–61.
190. 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 Feb;59(2):212–8.
191. 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 Feb;57(2):160–6.
192. 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 Sep;60(3):625–30.
193. Mezue K, Goyal A, Pressman GS, Horrow JC, Rangaswami J. Blood Pressure Variability Predicts Adverse Events and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Post-Hoc Analysis of the SPRINT Trial. *Am J Hypertens*. 2017 Dec 8;31(1):48–52.
194. Yano Y, Fujimoto S, Kramer H, Sato Y, Konta T, Iseki K, et al. Long-Term Blood Pressure Variability, New-Onset Diabetes Mellitus, and New-Onset Chronic Kidney Disease in the Japanese General Population. *Hypertension*. 2015 Jul;66(1):30–6.
195. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K. 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 Feb;36(2):151–7.
196. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Inada S, Mineoka Y, Nakanishi N, et al. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is correlated with diabetic nephropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):155–9.
197. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al. 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 Sep 17;128(12):1325–34.
198. 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 Nov;64(5):714–22.
199. Whittle J, Lynch AI, Tanner RM, Simpson LM, Davis BR, Rahman M, et al. Visit-to-Visit Variability of BP and CKD Outcomes: Results from the ALLHAT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar 7;11(3):471–80.
200. 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 Sep;64(3):487–93.
201. 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 Nov;12(11):2301–7.
202. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, Toto R, Miller E, Faulkner M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension*. 2009 Jan;53(1):20–7.
203. Mojon A, Ayala DE, Pineiro L, Otero A, Crespo JJ, Moya A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. 2013 Mar;30(1–2):145–58.
204. 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 16 546 hypertensive patients. *J Hypertens*. 2018 May;36(5):1076–85.
205. Mallamaci F, Minutolo R, Leonardis D, D'Arrigo G, Tripepi G, Rapisarda F, et al. Long-term visit-to-visit office blood pressure variability increases the risk of adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Aug;84(2):381–9.
206. Tanner RM, Shimbo D, Dreisbach AW, Carson AP, Fox ER, Muntner P. Association between 24-hour blood pressure variability and chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of African Americans participating in the Jackson heart study. *BMC nephrology*. 2015 Jun 18;16:84.
207. Mule G, Calcaterra I, Costanzo M, Geraci G, Guarino L, Foraci AC, et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Subclinical Renal Damage in Essential Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Jun;17(6):473–80.
208. Brunelli SM, Thadhani RI, Lynch KE, Ankers ED, Joffe MM, Boston R, et al. Association between long-term blood pressure variability and mortality among incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2008 Oct;52(4):716–26.
209. Shafi T, Sozio SM, Bandeen-Roche KJ, Ephraim PL, Luly JR, St Peter WL, et al. Predialysis systolic BP variability and outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):799–809.
210. Flythe JE, Kunaparaju S, Dinesh K, Cape K, Feldman HI, Brunelli SM. Factors associated with intradialytic systolic blood pressure variability. *Am J Kidney Dis*. 2012 Mar;59(3):409–18.
211. Flythe JE, Inrig JK, Shafi T, Chang TI, Cape K, Dinesh K, et al. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jun;61(6):966–74.
212. Karpetas A, Loutradis C, Bikos A, Tzanis G, Koutroumpas G, Lazaridis AA, et al. Blood pressure variability is increasing from the first to the second day of the

- interdialytic interval in hemodialysis patients. *J Hypertens*. 2017 Dec;35(12):2517–26.
213. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzani G, Bikos A, Raptis V, et al. The association of interdialytic blood pressure variability with cardiovascular events and all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 01;34(3):515–23.
 214. Huang JT, Cheng HM, Yu WC, Lin YP, Sung SH, Chen CH. Increased Nighttime Pulse Pressure Variability but Not Ambulatory Blood Pressure Levels Predicts 14-Year All-Cause Mortality in Patients on Hemodialysis. *Hypertension*. 2019;74(3):660–8.
 215. Pagonas N, Markakis K, Bauer F, Seibert FS, Seidel M, Zidek W, et al. The impact of blood pressure variability and pulse pressure on graft survival and mortality after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2019 Jan;33(1):e13448.
 216. Wadei HM, Amer H, Taler SJ, Cosio FG, Griffin MD, Grande JP, et al. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Dec;18(5):1607–15.
 217. Lee MH, Ko KM, Ahn SW, Bae MN, Choi BS, Park CW, et al. The impact of kidney transplantation on 24-hour ambulatory blood pressure in end-stage renal disease patients. *J Am Soc Hypertens*. 2015 Jun;9(6):427–34.
 218. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):388–400.
 219. Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008 Nov;17(6):635–41.
 220. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Oct;17(10):1713–24.
 221. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):1–13.
 222. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588–605.
 223. Lehmann ED. Terminology for the definition of arterial elastic properties. *Pathol Biol (Paris)*. 1999 Jun;47(6):656–64.
 224. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002 May;15(5):426–44.

225. Lehmann ED. Terminology for the definition of arterial elastic properties. *Pathol Biol (Paris)*. 1999 Jun;47(6):656–64.
226. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3815–23.
227. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*. 1980 Jul;62(1):105–16.
228. O'Rourke M. Arterial compliance and wave reflection. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1991 Sep;84 Spec No 3:45–8.
229. O'Rourke MF. Wave travel and reflection in the arterial system. *J Hypertens Suppl*. 1999 Dec;17(5):S45-7.
230. Izzo JL. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2004 Jul;19(4):341–52.
231. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens*. 2007 Feb;25(2):265–72.
232. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. 2001 Feb;54(2):139–45.
233. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May;25(5):932–43.
234. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol*. 2002 Sep;17(5):543–51.
235. Blacher J, Amah G, Girerd X, Kheder A, Ben MH, London GM, et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1997 Dec;10(12 Pt 1):1326–34.
236. Briet M, Schiffrin EL. Vascular actions of aldosterone. *J Vasc Res*. 2013;50(2):89–99.
237. Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation*. 2002 Nov 26;106(22):2848–53.
238. Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Nov 1;23(11):2021–6.

239. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*. 1998 Dec 1;98(22):2453–60.
240. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5):1118–22.
241. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van der Meer IM, Schalekamp MA, Asmar R, Hofman A, et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis*. 2004 Sep;176(1):111–6.
242. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis*. 2005 May;180(1):189–95.
243. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, Yasmin, Brown J, Jayne DR, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):581–8.
244. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):1185–92.
245. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):184–92.
246. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FA, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol*. 1990;16(2):121–8.
247. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Apr 1;23(4):554–66.
248. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens*. 2002 Aug;15(8):743–53.
249. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):485–90.
250. Milnor WR. *Hemodynamics*. Williams & Wilkins; 1982.
251. O'Rourke M. Arterial stiffening and vascular/ventricular interaction. *J Hum Hypertens*. 1994 Sep;8 Suppl 1:S9-15.
252. O'Rourke MF. Basic concepts for the understanding of large arteries in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7 Suppl 2:S14-21.

253. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med*. 2007 Nov;12(4):329–41.
254. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1456–62.
255. Lehmann ED, Watts GF, Gosling RG. Aortic distensibility and hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1171–2.
256. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med*. 1992 Mar;9(2):114–9.
257. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):10–5.
258. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, 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). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
259. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De BT, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445–8.
260. Haesler E, Lyon X, Pruvot E, Kappenberger L, Hayoz D. Confounding effects of heart rate on pulse wave velocity in paced patients with a low degree of atherosclerosis. *Journal of hypertension*. 2004 Jul;22(7):1317–22.
261. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*. 2002 Jun;39(6):1083–7.
262. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension*. 2005 Feb;45(2):222–6.
263. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. *Journal of hypertension*. 2003 Mar;21(3):487–90.
264. Zambanini A, Mc G TSA, Hughes AD, Parker KH. Central aortic pressure influences pulse wave velocity. *Hypertension*. 2002 Dec;40(6):e10-1; author reply e10-1.
265. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997 Apr 1;95(7):1827–36.

266. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension*. 1996 Feb;27(2):168–75.
267. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):932–7.
268. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1998 Dec;16(12 Pt 2):2079–84.
269. Georgianos PI, Sarafidis PA, Haidich AB, Karpetas A, Stamatiadis D, Nikolaidis P, et al. Diverse effects of interdialytic intervals on central wave augmentation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Aug;28(8):2160–9.
270. Sarafidis PA, Georgianos PI, Karpetas A, Bikos A, Korelidou L, Tersi M, et al. Evaluation of a novel brachial cuff-based oscillometric method for estimating central systolic pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2014;40(3):242–50.
271. Georgianos PI, Sarafidis PA, Malindretos P, Nikolaidis P, Lasaridis AN. Hemodialysis reduces augmentation index but not aortic or brachial pulse wave velocity in dialysis-requiring patients. *Am J Nephrol*. 2011;34(5):407–14.
272. Ghista DN, Jayaraman G, Sandler H. Analysis for the non-invasive determination of arterial properties and for the transcutaneous continuous monitoring of arterial blood pressure. *Med Biol Eng Comput*. 1978 Nov;16(6):715–26.
273. Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C, Tsioufis C, Tsiamis E, Toutouzas K, et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):1853–8.
274. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens*. 2000 Feb;13(2):165–71.
275. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness indices in healthy volunteers using non-invasive digital photoplethysmography. *Blood pressure*. 2008;17(2):116–23.
276. Jeong IC, Ko JI, Hwang SO, Yoon HR. A new method to estimate arterial blood pressure using photoplethysmographic signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:4667–70.
277. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, Vrachatis D, Papaioannou TG, Tzamouranis D, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens*. 2012 Aug;25(8):876–82.

278. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010 Aug;24(8):498–504.
279. Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(2):229–38.
280. Safar ME, Nilsson PM, Blacher J, Mimran A. Pulse pressure, arterial stiffness, and end-organ damage. *Curr Hypertens Rep*. 2012 Aug;14(4):339–44.
281. Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? *Am J Hypertens*. 2015 Aug;28(8):958–65.
282. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Sep;18(9):1731–40.
283. Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Oct;123(7):399–416.
284. Benetos A, Levy BI, Lacolley P, Taillard F, Duriez M, Safar ME. Role of angiotensin II and bradykinin on aortic collagen following converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):3196–201.
285. Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005 Mar;14(2):125–31.
286. Vavrinec P, van Dokkum RP, Goris M, Buikema H, Henning RH. Losartan protects mesenteric arteries from ROS-associated decrease in myogenic constriction following 5/6 nephrectomy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011 Sep;12(3):184–94.
287. Ivey ME, Osman N, Little PJ. Endothelin-1 signalling in vascular smooth muscle: pathways controlling cellular functions associated with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):237–47.
288. Bouallegue A, Daou GB, Srivastava AK. Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007 Jan;5(1):45–52.
289. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):194–9.
290. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2193–200.

291. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, Grunow V, Koidl S, Thurston G, et al. Angiotensin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med*. 2006 Feb;12(2):235–9.
292. Chang FC, Chiang WC, Tsai MH, Chou YH, Pan SY, Chang YT, et al. Angiotensin-2-induced arterial stiffness in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun;25(6):1198–209.
293. Taal MW. Arterial stiffness in chronic kidney disease: an update. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2014 Mar;23(2):169–73.
294. Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1451–7.
295. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998 Sep;32(3):570–4.
296. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434–9.
297. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2117–24.
298. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):938–42.
299. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3):434–8.
300. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Prisada O, Sascau R, Goldsmith DJ. Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients--only relevant in elderly, cardiovascularly compromised? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Oct;21(10):2859–66.
301. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzani G, Piperidou A, Koutroumpas G, et al. Ambulatory Pulse Wave Velocity Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Than Office and Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):148–57.
302. Bahous SA, Stephan A, Barakat W, Blacher J, Asmar R, Safar ME. Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1486–92.
303. Bahous Sola Aoun, Stephan Antoine, Blacher Jacques, Safar Michel E. Aortic Stiffness, Living Donors, and Renal Transplantation. *Hypertension*. 2006 Feb 1;47(2):216–21.

304. Kolonko A, Chudek J, Szotowska M, Kuczera P, Wiecek A. Cardiovascular Risk Factors and Markers of Atherosclerosis in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2016 Jun 1;48(5):1543–50.
305. Kolonko A, Bartmańska M, Słabiak-Błaż N, Kuczera P, Kujawa-Szewieczek A, Ficek R, et al. Arterial stiffness but not endothelial dysfunction is associated with multidrug antihypertensive therapy and nondipper blood pressure pattern in kidney transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e11870.
306. Ayub M, Ullah K, Masroor I, Butt G. Predictive factors for increased aortic pulse wave velocity in renal transplant recipients and its relation to graft outcome. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2015;26(6):1130.
307. Czyzewski L, Wyzgal J, Czyzewska E, Kurowski A, Sierdzinski J, Truszewski Z, et al. Assessment of Arterial Stiffness, Volume, and Nutritional Status in Stable Renal Transplant Recipients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Feb 12 [cited 2019 Feb 7];95(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753951/>
308. Azancot MA, Ramos N, Torres IB, García-Carro C, Romero K, Espinel E, et al. Inflammation and Atherosclerosis Are Associated With Hypertension in Kidney Transplant Recipients. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(12):963–9.
309. Stróżecki P, Serafin Z, Adamowicz A, Flisiński M, Włodarczyk Z, Manitius J. Coronary artery calcification and large artery stiffness in renal transplant recipients. *Advances in Medical Sciences*. 2015 Sep 1;60(2):240–5.
310. Pacek A, Czyżewski Ł, Saran M, Wyzgał J, Szarpak Ł. 24-hour Arterial Stiffness Monitoring in Kidney Transplant Recipients in the Early Postoperative Period. *Transplantation Proceedings*. 2018 Jul 1;50(6):1824–8.
311. Claes KJ, Heye S, Bammens B, Kuypers DR, Meijers B, Naesens M, et al. Aortic calcifications and arterial stiffness as predictors of cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Transplant International*. 26(10):973–81.
312. Kim HS, Seung J, Lee JH, Chung BH, Yang CW. Clinical Significance of Pre-Transplant Arterial Stiffness and the Impact of Kidney Transplantation on Arterial Stiffness. *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0139138.
313. Laucyte-Cibulskiene A, Boreikaite E, Aucina G, Gudynaite M, Rudminiene I, Anisko S, et al. Usefulness of pretransplant aortic arch calcification evaluation for kidney transplant outcome prediction in one year follow-up. *Renal Failure*. 2018 Oct 15;40(1):201–8.
314. Aoun Bahous S, Stephan A, Blacher J, Safar M. Cardiovascular and renal outcome in recipients of kidney grafts from living donors: role of aortic stiffness. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May 1;27(5):2095–100.

315. Dahle DO, Eide IA, Åsberg A, Leivestad T, Holdaas H, Jenssen TG, et al. Aortic Stiffness in a Mortality Risk Calculator for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2015 Aug 1;99(8):1730–7.
316. Cheddani L, Radulescu C, Chaignon M, Karras A, Neuzillet Y, Duong JP, et al. From arterial stiffness to kidney graft microvasculature: Mortality and graft survival within a cohort of 220 kidney transplant recipients. *PLOS ONE*. 2018;13(5):e0195928.
317. Keven K, Calayoglu R, Sengul S, Dincer I, Kutlay S, Erturk S, et al. Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clinical Transplantation*. 22(3):360–5.
318. Ignace S, Utescu MS, Serres SAD, Marquis K, Gaudreault-tremblay M michèle, Larivière R, et al. Age-related and blood pressure-independent reduction in aortic stiffness after kidney transplantation. *Journal of Hypertension*. 2011 Jan 1;29(1):130–6.
319. Hornum M, Clausen P, Idorn T, Hansen JM, Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B. Kidney transplantation improves arterial function measured by pulse wave analysis and endothelium-independent dilatation in uraemic patients despite deterioration of glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jul 1;26(7):2370–7.
320. Hotta K, Harada H, Sasaki H, Iwami D, Fukuzawa N, Morita K, et al. Successful Kidney Transplantation Ameliorates Arterial Stiffness in End-Stage Renal Disease Patients. *Transplantation Proceedings*. 2012 Apr 1;44(3):684–6.
321. Kovács D, Lócsey L, Szabó L, Fedor R, Laczik R, Asztalos L, et al. Noninvasive Perioperative Monitoring of Arterial Function in Patients With Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2013 Dec 1;45(10):3682–4.
322. Kaur M, Chandran D, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, et al. Renal transplantation normalizes baroreflex sensitivity through improvement in central arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Oct 1;28(10):2645–55.
323. Ro H, Kim AJ, Chang JH, Jung JY, Chung WK, Park YH, et al. Can Kidney Transplantation Improve Arterial Stiffness in End-Stage Renal Patients? *Transplantation Proceedings*. 2016 Apr 1;48(3):884–6.
324. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebreton T, et al. Aortic Stiffness of Kidney Transplant Recipients Correlates with Donor Age. *JASN*. 2008 Apr 1;19(4):798–805.
325. Birdwell KA, Jaffe G, Bian A, Wu P, Ikizler TA. Assessment of arterial stiffness using pulse wave velocity in tacrolimus users the first year post kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Nephrology*. 2015 Jul 2;16(1):93.
326. Karras A, Boutouyrie P, Briet M, Bozec E, Haymann JP, Legendre C, et al. Reversal of Arterial Stiffness and Maladaptive Arterial Remodeling After

- Kidney Transplantation. *Journal of the American Heart Association*. 2017 Sep 1;6(9):e006078.
327. Saran M, Czyżewski Ł, Wyzgał J, Pacek A, Szarpak Ł. Comparative Analysis of Arterial Stiffness and Body Composition in Early and Late Periods After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2018 Jul 1;50(6):1829–33.
 328. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res*. 1955 Nov;3(6):623–32.
 329. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation*. 1985 Dec;72(6):1257–69.
 330. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007 Jul;50(1):197–203.
 331. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002 Mar 1;39(3):735–8.
 332. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1387–93.
 333. Covic A, Goldsmith DJA, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int*. 2000 Jun 1;57(6):2634–43.
 334. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213–25.
 335. Papaioannou TG, Protogerou A, Stefanadis C. Comparison between Mobil-O-Graph and the SphygmoCor device for central systolic blood pressure estimation: consensus is required for “validation protocols.” *Blood Press Monit*. 2012 Dec;17(6):259–60.
 336. Negishi K, Yang H, Wang Y, Nolan MT, Negishi T, Pathan F, et al. Importance of Calibration Method in Central Blood Pressure for Cardiac Structural Abnormalities. *Am J Hypertens*. 2016 Sep;29(9):1070–6.
 337. Wassertheurer S, Hametner B, Sharman J, Weber T. Systolic blood pressure amplification and waveform calibration. *Hypertens Res*. 2017 May;40(5):518.
 338. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit*. 2013 Jun;18(3):173–6.

339. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Holzinger A, Eber B, et al. Wave reflection quantification based on pressure waveforms alone--methods, comparison, and clinical covariates. *Comput Methods Programs Biomed.* 2013 Mar;109(3):250–9.
340. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit.* 2012 Jun;17(3):128–31.
341. Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, da Rosa A, Thijs L, Noboa O, et al. 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertens Res.* 2012 Oct;35(10):980–7.
342. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, Kollias GE, Konstantonis GD, Nasothimiou E, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens.* 2014 Sep;32(9):1805–14.
343. Weber T, Wassertheurer S, Schmidt-Trucksäss A, Rodilla E, Ablasser C, Jankowski P, et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Central Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass: A Prospective Multicenter Study. *Hypertension.* 2017 Dec;70(6):1157–64.
344. Weber T, Protogerou AD, Agharazii M, Argyris A, Aoun Bahous S, Banegas JR, et al. Twenty-Four-Hour Central (Aortic) Systolic Blood Pressure: Reference Values and Dipping Patterns in Untreated Individuals. *Hypertension.* 2022 Jan;79(1):251–60.
345. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
346. Stürmer T, Brenner H. Degree of matching and gain in power and efficiency in case-control studies. *Epidemiology.* 2001;12(1):101–8.
347. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588–605.
348. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;3(1):184–92.
349. Hoffman JI, Buckberg GD. The myocardial supply:demand ratio--a critical review. *Am J Cardiol.* 1978 Feb;41(2):327–32.
350. Brett SE, Guilcher A, Clapp B, Chowienczyk P. Estimating central systolic blood pressure during oscillometric determination of blood pressure: proof of concept and validation by comparison with intra-aortic pressure recording and arterial tonometry. *Blood Press Monit.* 2012 Jun;17(3):132–6.

351. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz 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 Oct;25(10):2058–66.
352. Karpetas A, Loutradis C, Bikos A, Tzani G, Koutroumpas G, Lazaridis AA, et al. Blood pressure variability is increasing from the first to the second day of the interdialytic interval in hemodialysis patients. *J Hypertens*. 2017 Dec;35(12):2517–26.
353. Karpetas A, Sarafidis PA, Georgianos PI, Protogerou A, Vakianis P, Koutroumpas G, et al. Ambulatory recording of wave reflections and arterial stiffness during intra- and interdialytic periods in patients treated with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):630–8.
354. Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Fernandez B, Alegre-Bellassai R, Kanbay M, Ortiz A. The chaos of hypertension guidelines for chronic kidney disease patients. *Clin Kidney J*. 2019 Dec;12(6):771–7.
355. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney international*. 2014 Mar;85(3):536–46.
356. Sarafidis PA, Lazaridis AA, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Blood pressure reduction in diabetes: lessons from ACCORD, SPRINT and EMPA-REG OUTCOME. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):365–74.
357. Sarafidis P, Loutradis C, Ortiz A, Ruilope LM. Blood pressure targets in patients with chronic kidney disease: MDRD and AASK now confirming SPRINT. *Clin Kidney J*. 2020 Jun;13(3):287–90.
358. Halimi JM, Ortiz A, Sarafidis PA, Mallamaci F, Wuerzner G, Pisano A, et al. Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the “hypertension and the kidney” working group of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2021 Aug 1;39(8):1513–21.
359. Czyżewski Ł, Wyzgał J, Kołek A. Evaluation of selected risk factors of cardiovascular diseases among patients after kidney transplantation, with particular focus on the role of 24-hour automatic blood pressure measurement in the diagnosis of hypertension: an introductory report. *Ann Transplant*. 2014 Apr 28;19:188–98.
360. Tiryaki O, Usalan C, Kul S, Tarakcioglu M, Sucu M, Yildiz F, et al. Urinary angiotensinogen level is increased in renal transplant recipients with masked hypertension and is correlated with left ventricular mass index and albuminuria in these patients. *Clin Transplant*. 2018 Sep;32(9):e13375.
361. Azancot MA, Ramos N, Moreso FJ, Ibernón M, Espinel E, Torres IB, et al. Hypertension in chronic kidney disease: the influence of renal transplantation. *Transplantation*. 2014 Sep 15;98(5):537–42.

362. Halimi JM, Persu A, Sarafidis PA, Burnier M, Abramowicz D, Sautenet B, et al. Optimizing hypertension management in renal transplantation: a call to action. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Dec 1;32(12):1959–62.
363. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011 Jun 24;342:d3621.
364. Agarwal R, Metiku T, Tegegne GG, Light RP, Bunaye Z, Bekele DM, et al. Diagnosing hypertension by intradialytic blood pressure recordings. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1364–72.
365. Protogerou AD, Aissopou EK, Argyris A, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Karamanou M, et al. Phenotypes of office systolic blood pressure according to both brachial and aortic measurements: frequencies and associations with carotid hypertrophy in 1861 adults. *J Hypertens*. 2016 Jul;34(7):1325–30.
366. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, Huang QF, Wei FF, Yu YL, et al. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension*. 2022 May;79(5):1101–11.
367. Czyzewski L, Sanko-Resmer J, Wyzgal J, Kurowski A. Comparative analysis of hypertension and its causes among renal replacement therapy patients. *Ann Transplant*. 2014 Nov 3;19:556–68.
368. Goldsmith DJ, Covic AC, Venning MC, Ackrill P. Ambulatory blood pressure monitoring in renal dialysis and transplant patients. *Am J Kidney Dis*. 1997 Apr;29(4):593–600.
369. Korogiannou M, Sarafidis P, Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Pella E, Xagas E, et al. Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against haemodialysis patients. *Clinical Kidney Journal* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Apr 29];15(5):951–60. Available from: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab275>
370. Cheddani L, Haymann JP, Liabeuf S, Tabibzadeh N, Boffa JJ, Letavernier E, et al. Less arterial stiffness in kidney transplant recipients than chronic kidney disease patients matched for renal function. *Clin Kidney J*. 2021 Apr;14(4):1244–54.
371. Sarafidis P, Burnier M. Sex differences in the progression of kidney injury and risk of death in CKD patients: is different ambulatory blood pressure control the underlying cause? *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Apr 12;36:gfab115.
372. Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell’Oro R, Mancia G, Grassi G. Autonomic Cardiovascular Alterations in Chronic Kidney Disease: Effects of Dialysis, Kidney Transplantation, and Renal Denervation. *Curr Hypertens Rep*. 2021 Feb 13;23(2):10.

373. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010 Apr 15;89(7):851–7.
374. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2017;35(4):657–76.
375. Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Xagas E, Boletis IN, et al. Diagnostic Performance of Office versus Ambulatory Blood Pressure in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol*. 2021;52(7):548–58.
376. Alexandrou ME, Loutradis C, Schoina M, Tzanis G, Dimitriadis C, Sachpekidis V, et al. Ambulatory blood pressure profile and blood pressure variability in peritoneal dialysis compared with hemodialysis and chronic kidney disease patients. *Hypertens Res*. 2020 Sep;43(9):903–13.
377. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz 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 Oct;25(10):2058–66.
378. Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, Di Mascio R, Ballone E, Lapenna D, et al. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2009 Aug;22(8):842–7.
379. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Mardare N, Buhaescu I, Goldsmith DJA. Dynamics of the circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation*. 2005 Nov 15;80(9):1168–73.
380. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Mar;14(3):151–64.
381. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SAE. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):211–8.
382. Minutolo R, Gabbai FB, Chiodini P, Provenzano M, Borrelli S, Garofalo C, et al. Sex Differences in the Progression of CKD Among Older Patients: Pooled Analysis of 4 Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jan;75(1):30–8.
383. Ricardo AC, Yang W, Sha D, Appel LJ, Chen J, Krousel-Wood M, et al. Sex-Related Disparities in CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan;30(1):137–46.
384. Chesnaye NC, Dekker FW, Evans M, Caskey FJ, Torino C, Postorino M, et al. Renal function decline in older men and women with advanced chronic kidney

- disease-results from the EQUAL study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1656–63.
385. Lepeytre F, Dahhou M, Zhang X, Boucquemont J, Sapir-Pichhadze R, Cardinal H, et al. Association of Sex with Risk of Kidney Graft Failure Differs by Age. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct;28(10):3014–23.
386. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, Garofalo C, Borrelli S, Chiodini P, et al. Sex difference in ambulatory blood pressure control associates with risk of ESKD and death in CKD patients receiving stable nephrology care. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 2;gfab017.
387. Ramirez LA, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Where We Have Been and Where We Are Going. *Am J Hypertens*. 2018 Nov 13;31(12):1247–54.
388. Song JJ, Ma Z, Wang J, Chen LX, Zhong JC. Gender Differences in Hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020 Feb;13(1):47–54.
389. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender Differences in Cardiovascular Pharmacotherapy-the Example of Hypertension: A Mini Review. *Front Pharmacol*. 2020;11:564.
390. Mauvais-Jarvis F, Berthold HK, Campesi I, Carrero JJ, Dakal S, Franconi F, et al. Sex-and gender-based pharmacological response to drugs. *Pharmacological reviews* [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Apr 30];73(2):730–62. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/sex-and-gender-based-pharmacological-response-to-drugssupssup>
391. Abad-Santos F, Novalbos J, Gálvez-Múgica MA, Gallego-Sandín S, Almeida S, Vallée F, et al. Assessment of sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in a bioequivalence study. *Pharmacol Res*. 2005 May;51(5):445–52.
392. Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, Talegón M, Prieto-Pérez R, Wojnicz A, et al. Evaluation of the relationship between sex, polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers. *Drug Metab Dispos*. 2013 Jan;41(1):224–9.
393. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol*. 1996 Apr 1;77(9):713–22.
394. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jan;30(1):39–44.
395. 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 Nov;64(5):744–52.

