

Normotansif Kişilerde Sirkadyen Kan Basıncı Değişikliklerinin eGFR ile İlişkisi

Relation Between Circadian Blood Pressure Variation and Estimated GFR in Normotensives

ÖZ

AMAÇ: Normotansif ve serum kreatinin düzeyleri normal olan kişilerde dipper ve nondipper kan basıncı değişiminin tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: 102 normotansif kişinin ayakta kan basıncı izlemi (AKBİ) ve serum kreatinin değerleri retrospektif olarak değerlendirildi. Gece sistolik kan basıncı (SKB) azalma oranları hesaplandı. MDRD eşitliği kullanılarak eGFR düzeyleri hesaplandı.

BULGULAR: Olgular dipper (51 kişi, kadın/erkek:25/26) ve nondipper (51 kişi, kadın/erkek:25/26) gruplarına ayrıldı. Nondipper grubun eGFR düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu ($76,1 \pm 15,5$ vs $88,6 \pm 24,3$, $p=0,003$). Parsiyel korelasyon analizinde, gece kan basıncı azalma oranı ile eGFR ($r=0,319$, $p=0,002$) ve kreatinin ($r=-0,312$, $p=0,002$) arasında anlamlı korelasyon saptandı. Gece SKB azalma oranı ile eGFR arasında bağımsız ilişki olduğu görüldü ($\beta:0,096$ $p:0,002$).

SONUÇ: Normotansif kişilerde bozulmuş sirkadyen kan basıncı değişikliği, subklinik böbrek hasarı ile birliktelik gösterebilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Normotansif, eGFR, Sirkadyen kan basıncı

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the effects of circadian blood pressure variation on estimated GFR in normotensive patients who have normal serum creatinine levels.

MATERIAL and METHODS: In this retrospective study, ambulatory blood pressure monitoring of 102 patients was performed with the Suntech AccuWin ProV3.

RESULTS: 50 (49%) out of 102 patients were female and 52 (51%) were male with a mean age of $49,8 \pm 15,6$ years. When patients were divided into dipper and nondipper groups according to night systolic blood pressure (SBP) reduction, Egr levels were significantly different between the groups. When the partial correlation test was performed, the night SBP reduction rate was associated with serum creatinine ($r=-0,312$, $p=0,002$) and eGFR ($r=0,319$, $p=0,002$).

CONCLUSION: In normotensive nondipper individuals with normal serum creatinine levels, the circadian blood pressure can affect the level of eGFR

KEY WORDS: Normotensives, eGFR, Circadian blood pressure

Müjgan TEK ÖZTÜRK¹

Fatma AYERDEN EBİNÇ²

Aysun AKBAL KUTLUGÜN²

Fatma KAPLAN EFE³

1 Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

2 Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye

3 Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Dahiliye Bölümü, Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 08.01.2016

Kabul Tarihi : 12.03.2016

GİRİŞ

Kan basıncı gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir. Sağlıklı kişilerde en yüksek değerine sabah ulaşırken, gün içinde yavaş bir azalış gösterir ve gece en düşük değerlerdedir. Gece ölçülen kan basıncı değe-

rinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper, %10 dan az düşme olması nondipper olarak tanımlanmıştır (1). Hipertansif hastalarda nondipper patern sıklığı % 30-50 arasındadır. Yaş, yüksek kan basıncı, diyabet ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile bu oran artmaktadır (2, 3).

Yazışma Adresi:

Müjgan TEK ÖZTÜRK

Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara Türkiye

Tel : +90 312 356 90 00

E-posta : drmujiangantek@hotmail.com

Nondipper paternin hipertansif hastalarda hedef organ hasarı ile ilişkisi bilinmektedir (4, 5). Benzer şekilde normotansif kişilerde de nondipper patern ile hedef organ hasarı arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (6, 7). Hipertansif hastalarda subklinik böbrek hasarını değerlendirmede mikroalbuminüri ve eGFR (MDRD eşitliği kullanılarak) ölçümünün tanısal değeri vardır (8). Normotansif bireylerdeki sirkadyen kan basıncı değişkenliğinin böbrek hasarı üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda genellikle idrar albümin ölçümü kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı, kreatinin düzeyi normal olan normotansif kişilerde sirkadyen kan basıncı değişkenliği ile eGFR değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesinde Haziran 2014 ile haziran 2015 tarihleri arasında hipertansiyon şüphesiyle 24 saat kan basıncı monitörizasyonu yapılan erişkin (>18yaş) hastaların kayıtları retrospektive olarak incelendi. 24 saat KB ortalaması sistolik<125 mmHg ve diyastolik <80 mmHg olan hastalar normotansif kabul edildi (9). Normotansif bireylerin kayıtlarında serum kreatinin düzeyleri, yaş, cinsiyet, ek hastalık öyküsü (hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, renal hastalık), ilaç kullanımı değerlendirildi. eGFR değerleri MDRD ($\text{ml/dk/1.73} = 186 \times \text{SerumKreat}^{-1.154} \times \text{Yaş}^{-0.203} \times \text{Cinsiyet} \times \text{İrk}$) formülü kullanılarak hesaplandı (10). Çalışmaya eGFR değeri 60 ml/dk üzerinde, ek hastalık ve ilaç kullanımı olmayan 102 normotansif birey alındı. Bireyler ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre dipper ve non-dipper olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmanın etik kurul onamı Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı.

Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü hastanın kol çapına uygun manşon kullanılarak 24 saat boyunca Suntech AccuWin ProV3 (Suntech medical, Inc.Morrisville, NC, USA) cihazı

ile yapıldı. Kan basıncı değerleri gündüz (07:00-22:00) her 30 dakikada bir, gece (22:00-07:00) her 60 dakikada bir ölçüldü (11). Gece sistolik kan basıncı ortalaması, gündüz sistolik KB ortalamasından % 10 veya daha düşük olanlar dipper, %10'dan az düşük olanlar ise non-dipper olarak değerlendirildi. Gece sistolik kan basıncı azalma oranı, gündüz ve gece SKB'larından cihaz tarafından kendiliğinden hesaplandı.

İstatiksel Değerlendirme

İstatiksel işlemler için SPSS 15 programı (SPSS INC, Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma veya yüzde olarak verildi. Gruplar arasında değişkenlerin sürekli ve kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında sırasıyla student t- ve ki-kare testi kullanıldı. Sürekli veriler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Gece SKB azalma oranını etkileyen parametrelerin değerlendirilmesinde çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Dipper (51 kişi, 25 kadın/26 erkek) ve nondipper (51 kişi, 25 kadın/26 erkek) grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. Ancak non-dipper grubunun yaş ortalaması dipper grubuna göre anlamlı yüksekti (53,3±14,7 vs. 46,5±15,8, p=0,026). Grupların eGFR ortalamaları karşılaştırıldığında non-dipper grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu (76,1±15,5 vs 88,6±24,3, p=0,003) (Şekil 1). Grupların karşılaştırılması Tablo I'de gösterilmiştir.

Gece SKB azalma oranı ile çalışmadaki diğer parametreler arasında parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Gruplar arasındaki yaş farkını ortadan kaldırmak için parsiyel korelasyon analizinde yaşa göre düzeltme yapıldı. Gece sistolik kan basıncı azalma oranı ile kreatinin ($r = -0,312$ p=0,002) arasında anlamlı negatif

Tablo 1: Çalışma grubunun temel özellikleri ve Dipper-nondipper gruplarının karşılaştırılması.

	Tüm grup (n:102)	Dipper (n:51)	Non-dipper (n:51)	p
Yaş (yıl)	49,8±15,6	46,5±15,8	53,3±14,7	0,026
Kadın/erkek (n)	50/52	25/26	25/26	-
24 s SKB (mmHg)	119,1±11,0	120,7±10,1	117,5±12,0	0,153
24 s DKB (mmHg)	70,2±9,5	72,2±9,2	68,3±9,5	0,039
Gündüz SKB (mmHg)	122,3±12,0	125,7±7,0	119±12,4	0,004
Gündüz DKB (mmHg)	72,5±10,0	75,7±9,8	69,3±9,6	0,001
Gece SKB (mmHg)	111,6±11,6	109±10,0	114±12,0	0,023
Gece DKB (mmHg)	65,1±10,0	64,1±9,5	66±10,5	0,322
Gece SKB azalma oranı (%)	8,5±6,6	13,27±3,8	3,8±5,37	0,074
Serum kreatinin (mg/dl)	0,91±0,17	0,88±0,18	0,94±0,17	0,068
eGFR (ml/dk/1,73)	82,4±21,0	88,6±24,3	76,1±15,5	0,003

SKB: Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **eGFR:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Tablo II: Gece sistolik kan basıncı azalma oranının (%) ilişkili olduğu parametreler*.

Parametreler	r değeri	p değeri
kreatinin	-0,312	0,002
eGFR	0,319	0,002
24s SKB (mmHg)	0,101	0,332
24s DKB (mmHg)	0,171	0,099
Gündüz SKB (mmHg)	0,274	0,007
Gündüz DKB (mmHg)	0,303	0,003
Gece SKB (mmHg)	-0,401	<0,001
Gece DKB (mmHg)	-0,203	0,050

*Parsiyel korelasyon analizi ile değerlendirildi.

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı.

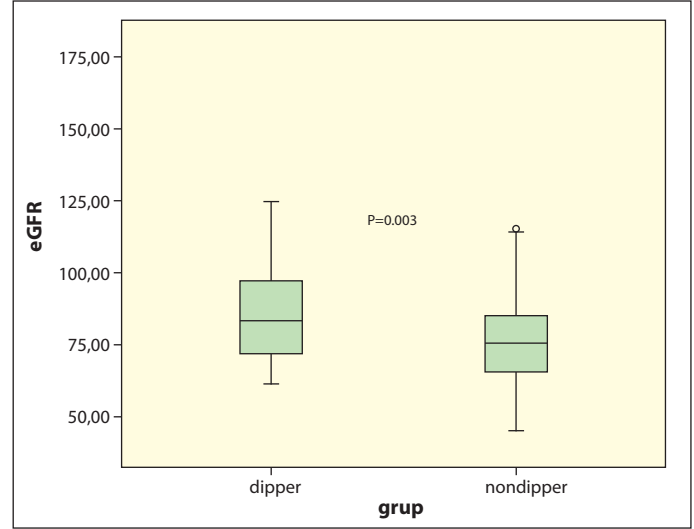
korelasyon; Gece sistolik kan basıncı azalma oranı ile eGFR ($r=0,319$ $p=0,002$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo II). Çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında gece SKB azalma oranı ile eGFR arasında bağımsız ilişki olduğu görülmüştür ($\beta:0,096$ $p:0,002$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, normotansif bireylerde görülen sirkadyen kan basıncı anormalliklerinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi değerlendirildi. Nondipper sirkadyen ritmi olanlarda eGFR'nin daha düşük olduğu görüldü.

Hipertansif hastalarda nondipping paternin kronik kalp hastalığı, renal hasar ve serebrovasküler olayları içeren hedef organ tutulumları ile ilişkisi kuvvetlidir (12). Ayrıca nondipping paternin artmış mortalite ilişkisi bilinmektedir (13). Diürenal kan basıncı değişikliği ile böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, nondipping paternin kronik böbrek hastalığında renal fonksiyonlarda ilerleyici bozulmayı ve proteinüriyi artırdığı gösterilmiştir (14-16). Ayrıca nondipping paternin, hipertansif hastalarda başlangıç böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak böbrek hasarında rolü olabileceği öne sürülmüştür (14).

Ancak normotansif kişilerde diürenal kan basıncı değişikliği ile hedef organ hasarı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar az sayıda ve sonuçlar çelişkilidir (12). Hoshida ve ark. normotansif nondipper kişilerde sol ventrikül kitle indeksinde artış olduğunu ancak renal hasarı belirlemek için kullandıkları idrar albümin düzeyinde anlamlı artışın olmadığını göstermişlerdir (17). Normotansif hastalarda kan basıncı değişikliği ile idrar albümin atılımı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise nondipper olgularda idrar albümin atılımının daha yüksek olduğu ve bunun sublinik böbrek hasarını gösterebileceği öne sürülmüştür (18).



Şekil 1: Dipper ve Nondipper Gruplarının eGFR düzeylerinin karşılaştırılması.

Çalışmamızda normotansif bireylerin böbrek fonksiyonları eGFR ile değerlendirilmiş olup nondipper olanlarda eGFR'nin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yaş, eGFR hesaplanmasında önemli bir bileşendir. Bu çalışmada da nondipper olguların yaş ortalaması daha yüksektir. Ancak yapılan istatistiksel analizlerde nondipping paternin yaştan bağımsız olarak eGFR üzerine olumsuz etkisi bulunmuştur. Nondipping patern ve böbrek hasarı birlikteliğinin mekanizması net olmamakla birlikte, sempatik sinir sistemi aktivitesinin artışı her iki durumun gelişiminden sorumlu olabilir (19,20). Artmış renal sempatik sinir sistemi aktivitesi böbrek sodyum atılımını ve kan akımını azaltır, oluşan renal vazokonstriksiyon GFR de azalma ile birlikte albuminüriye sebep olabilir (21, 22).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bu çalışma kesitsel bir çalışma olduğu için böbrek fonksiyonları ile nondipping patern arasında neden sonuç ilişkisini değerlendirmek mümkün değildir. Olgular retrospektif olarak incelendiği için günlük albümin atımları ilgili veri bulunmamaktadır. eGFR tek bir serum kreatinin ölçümü üzerinden hesaplandı. Kreatinin seviyelerindeki küçük dalgalanmalar bile özellikle MDRD eşitliği kullanılarak hesaplanan GFR düzeylerinde önemli değişikliklere sebep olabileceğinden normal aralıkta GFR hesaplamada sınırlı doğruluğu vardır (23). Diürenal patern tek ambulator kan basıncı ölçümü ile değerlendirildi.

Sonuç olarak; diürenal kan basıncı değişikliği hipertansif hastalarda olduğu kadar normotansif bireylerde de önemlidir. Sirkadyen kan basıncı bozulmuş normotansif bireylerde renal fonksiyonların takibi daha yakın yapılabilir. Bu bireylerde böbrek fonksiyon bozukluğu ile nondipping patern birlikteliği sık olabilir.

KAYNAKLAR

1. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;33:29-35
2. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397
3. Covic A, Goldsmith DJ: Ambulatory blood pressure measurement in the renal patient. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:369-376
4. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga A, Kimura S, Ozawa T: Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-878
5. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Gatteschi G, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G: Ambulatory blood pressure. An independent predictor prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801
6. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C: Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variation in essential hypertension. *J Hypertens* 1992; 10:683-692
7. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y: Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-2189
8. Kobalava ZhD, Villeval'de SV, Efremovtseva MA: Independent diagnostic value of microalbuminuria and calculated glomerular filtration rate in patients with arterial hypertension for detection of subclinical renal involvement. *Kardiologiya* 2010;50:12-17
9. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536
10. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-147
11. Asmar R, Gosse P, Queré S, Achouba A: Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine. *Blood Press Monit* 2011;16:80-86
12. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ: Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006;166:846-852
13. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M: Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring. Unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007;49:1235-1241
14. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;347:797-805
15. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E: 'Non-dipper' hypertensive patients and progressive renal insufficiency: A 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995;43:382-387
16. Agarwal R, Andersen MJ: Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2005;46:514-520
17. Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, Ojima T, Shimada K: Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003;16:434-438
18. Soylu A, Yazıcı M, Düzenli MA, Tokaç M, Özdemir K, Gök H: Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. *Circ J* 2009;73:899-904
19. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL: Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23:989-993
20. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T, Matsuura H, Chayama K, Kambe M: Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001;88:181-186
21. DiBona GF, Kopp UC: Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75-197
22. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, Leschinger MI, Ritz E: Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathoplegic agent: Novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:602-605
23. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG: Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: Accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929-937