

## Μελέτη του κirkάδιου ρυθμού αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2\*

**Β. Νικολαΐδου<sup>1</sup>**  
**Ε. Γκαλιαγκούση<sup>1</sup>**  
**Ε. Γαβριηλάκη<sup>1</sup>**  
**Π. Ανυφαντή<sup>1</sup>**  
**Α. Τριανταφύλλου<sup>1</sup>**  
**Ι. Ζωγράφου<sup>2</sup>**  
**Χ. Σαμπάνης<sup>2</sup>**  
**Σ. Δούμα<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Γ΄ Παθολογική Κλινική  
ΓΝ Παπαγεωργίου,  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup>Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική  
Κλινική, ΓΝ Ιπποκράτειο,  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλονίκης

### Περίληψη

**Σκοπός.** Η φυσιολογική νυχτερινή πτώση πίεσης (dipping) είναι διαταραγμένη στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Ωστόσο οι γνώσεις μας είναι περιορισμένες όσον αφορά τα αρχικά στάδια της νόσου. Στόχος είναι η μελέτη του κirkάδιου ρυθμού αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με πολύ πρόσφατη διάγνωση ΣΔ2 και η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με χαρακτηριστικά της νόσου και δείκτες καρδιακής λειτουργίας.

**Μέθοδοι:** Ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ2 (<6μήνες) και εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας, φύλου, συστολικής πίεσης ιατρείου, συστολικής πίεσης ημέρας συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης, εκτίμηση αιμοδυναμικών παραμέτρων με τη χρήση της ρεοκαρδιογραφίας, εργαστηριακό έλεγχο και υπολογισμό του δεκαετούς αθηροσκληρωτικού καρδιαγγειακού κινδύνου (ASCVD risk score).

**Αποτελέσματα:** Μελετήθηκαν 160 άτομα, 80 διαβητικοί και 80 μάρτυρες. Το dipping ήταν χαμηλότερο στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $7 \pm 8,6\%$  έναντι  $12,1 \pm 7,6\%$ ,  $p < 0,001$ ). Στο σύνολο του δείγματος το dipping εμφάνιζε αρνητική συσχέτιση με: ηλικία ( $p = 0,010$ ), ASCVD risk ( $p = 0,014$ ), HbA1c ( $p = 0,013$ ) και θετική με: HDL χοληστερόλη ( $p = 0,014$ ) και δείκτη ταχύτητας (VI) ( $p = 0,023$ ). Μετά από διόρθωση για άλλες μεταβλητές, η HbA1c (adjusted OR: 1,68,  $p = 0,03$ ), ο GFR (adjusted OR: 0,975,  $p = 0,02$ ) και η επηρεασμένη καρδιακή συσταλτικότητα (VI) (adjusted OR: 0,949,  $p = 0,004$ ), συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το non dipping φαινόμενο. Επιπλέον, η νυχτερινή αρτηριακή πίεση (νΣΑΠ) συσχετίστηκε θετικά με: ASCVD risk ( $p = 0,003$ ), BMI ( $p = 0,020$ ), HbA1c ( $p = 0,005$ ), γλυκόζη νηστείας ( $p = 0,036$ ), GFR ( $p = 0,043$ ) και αρνητικά με τον VI ( $p = 0,004$ ). Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη νΣΑΠ έδειξε ότι η συσχέτιση με τη HbA1c ( $\beta = 0,225$ ,  $p = 0,023$ ), τον GFR ( $\beta = 0,222$ ,  $p = 0,05$ ) και τον VI ( $\beta = -0,317$ ,  $p = 0,006$ ) παρέμεινε στατιστικά σημαντική.

**Συμπεράσματα:** Η διαταραχή του φυσιολογικού κirkάδιου ρυθμού αρτηριακής πίεσης είναι παρούσα σε πρώιμο στάδιο ΣΔ2 και εμφανίζει συσχέτιση με τη HbA1c ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες. Η διαπίστωση ότι το non dipping φαινόμενο καθώς και η υψηλή νΣΑΠ συσχετίζονται με τον VI αντιπροσωπεύει πιθανώς έναν επιπρόσθετο μηχανισμό ερμηνείας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

\* Η εργασία βραβεύτηκε στο 33ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της ΕΛ.Ε.Μ.Ε.Δ., 13-17/11/2019 Θεσσαλονίκη.

## Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) χαρακτηρίζεται από σοβαρές επιπλοκές και υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Περίπου οι μισοί έως τα 2/3 των διαβητικών ασθενών εμφανίζουν υπέρταση η οποία αποτελεί επιπρόσθετο επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών<sup>1,2</sup>. Αυτό δεν εκπλήσσει καθώς τα δύο νοσήματα μοιράζονται κάποια παρόμοια παθοφυσιολογικά μονοπάτια<sup>3</sup>. Επιπρόσθετα, οι διαβητικοί αναπτύσσουν συχνότερα ορθοστατική υπόταση σε σύγκριση με άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου<sup>4</sup> όπως επίσης και διαταραχές του φυσιολογικού κικκάδιου ρυθμού αρτηριακής πίεσης.

Η φυσιολογική πτώση πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου αναφέρεται ως “dipping” και οφείλεται στη μείωση του τόνου του συμπαθητικού και στην παράλληλη αύξηση της δράσης του πνευμονογαστρικού<sup>5</sup>. Διάφοροι παράγοντες όπως η νυκτουρία, η αύξηση της ηλικίας, η παχυσαρκία, η υπέρταση, το άγχος, η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, δευτεροπαθής υπέρταση (υπνική άπνοια, διαταραχές ενδοκρινών αδένων, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια), σακχαρώδης διαβήτης οδηγούν στο φαινόμενο non dipping<sup>6</sup>. Η διαταραχή αυτή είναι κοινή στον ΣΔ2 περίπου στο 30% με 54.2%<sup>7-9</sup> και συσχετίζεται με το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τη δυσλειτουργία του ενδοθελίου<sup>10</sup>. Το φαινόμενο non dipping στο ΣΔ2 συσχετίζεται με σιωπηρά και μη καρδιαγγειακά επεισόδια<sup>11</sup>, νεφρική βλάβη<sup>12</sup>, δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς, ενώ η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σύγκριση με αυτή της ημέρας συσχετίζεται με αγγειακά συμβάματα και μικροαγγειακές επιπλοκές<sup>5,13,14</sup>. Επιπλέον η αύξηση της συστολικής πίεσης νύχτας per se έχει φανεί ότι αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών επεισοδίων στους διαβητικούς<sup>15</sup>. Παραμένει ασαφές εάν τελικά το φαινόμενο non dipping είναι η αιτία ή η συνέπεια της βλάβης οργάνων-στόχων<sup>16</sup>.

Όσο πιο λίγα είναι γνωστά σχετικά με το φαινόμενο non dipping στα αρχικά στάδια του ΣΔ2. Στόχος είναι η μελέτη του κικκάδιου ρυθμού αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με πολύ πρόσφατη διάγνωση ΣΔ2 με διάρκεια νόσου μικρότερη από

6 μήνες που δεν λαμβάνουν καμία αντιδιαβητική αγωγή ή λαμβάνουν μόνο μετφορμίνη και η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων με χαρακτηριστικά της νόσου και δείκτες καρδιακής λειτουργίας.

## Μέθοδοι

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔ2 ηλικίας 18-75 ετών και υγιείς εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας, φύλου, συστολικής πίεσης ιατρείου, συστολικής πίεσης ημέρας. Απαραίτητες προϋποθέσεις συμμετοχής στη μελέτη ήταν η πολύ πρόσφατη διάγνωση της νόσου (<6 μήνες) και η μη λήψη αντιδιαβητικής αγωγής με μόνη εξαίρεση τη μετφορμίνη. Η διάγνωση του ΣΔ2 βασίστηκε σε 2 παθολογικές τιμές γλυκόζης σε 2 διαφορετικές ημέρες (γλυκόζη νηστείας  $\geq 126$  mg/dl και/ή γλυκόζη >200 mg/dl δύο ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής με 75 gr άνυδρης γλυκόζης)<sup>17,18</sup>. Κριτήριο εισόδου για τους ασθενείς με ΣΔ2 ήταν η φυσιολογική γλυκόζη νηστείας ή μη παθολογική δοκιμασία ανοχής έως και έναν χρόνο πριν την επίσημη διάγνωση της νόσου. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, φλεγμονώδη νοσήματα οξεία ή χρόνια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [glomerular filtration rate (GFR)  $\leq 45$  ml/min/m<sup>2</sup>], υπνική άπνοια, κακοήθεια, εγκυμοσύνη, λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών σκευασμάτων. Όλες οι μετρήσεις διενεργήθηκαν το πρωί μεταξύ 9-11 π.μ. μετά από νηστεία 10 ωρών. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιστημονική και Ηθική Επιτροπή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Η αρτηριακή πίεση ιατρείου εκτιμήθηκε σε καθιστή θέση με τη χρήση έγκυρης συσκευής μέτρησης αρτηριακής πίεσης (Microlife Exact BP, Microlife AG, Widnau, Switzerland) σύμφωνα με τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες<sup>19</sup>.

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε αιματολογικές εξετάσεις (γλυκόζη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, εκτίμηση νεφρικής λειτουργίας και λιπιδαιμικού προφίλ). Επιπλέον υπολογίστηκε ο δεκαετής κίνδυνος αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD risk score)<sup>20</sup>.

## 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης

Η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης διενεργήθηκε με την τοποθέτηση χόλτερ πίεσης (Spacelabs 90207) και τη χρήση περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους. Η συσκευή ήταν προγραμματισμένη να καταγράφει την αρτηριακή πίεση κάθε 20 λεπτά την ημέρα (από 6:00 έως 22:00) και κάθε 30 λεπτά τη νύχτα (από 22:00 έως 06:00). Η ώρα ύπνου επαναπροσδιορίστηκε σύμφωνα με τη δήλωση του συμμετέχοντος την ημέρα αφαίρεσης της συσκευής. Το ποσοστό dipping υπολογίστηκε με βάση τον τύπο:  $\text{Συστολική πίεση ημέρας} - \text{συστολική πίεση νύχτας} / \text{συστολική πίεση ημέρας} \times 100\%$ . Ανάλογα με το ποσοστό dipping τα άτομα χαρακτηρίζονται ως: *dippers*  $\geq 10\%$  πτώση της πίεσης, *non dippers*  $< 10\%$ , *extreme dippers*  $> 20\%$ , *reverse dippers*: αύξηση της πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας<sup>21</sup>.

## Θωρακική ρεογραφία

Για την αιμοδυναμική εκτίμηση του κυκλοφορικού συστήματος χρησιμοποιήθηκε η θωρακική ρεογραφία<sup>22</sup>. Η μέθοδος είναι αναίμακτη και βασίζεται στη μέτρηση της ηλεκτρικής αντίστασης (impedance: Z) του θώρακα στο εναλλασσόμενο ρεύμα, το οποίο παροχετεύεται μέσω εξωτερικών ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στον θώρακα. Η μέτρηση της βασικής αντίστασης, που ανιχνεύεται από αντίστοιχα εξωτερικά ηλεκτροδία, αντιπροσωπεύει την αντίσταση του υγρού στοιχείου, που αποτελείται κατά βάση από το κυκλοφορούν αίμα στην αορτή και τα μεγάλα αγγεία. Με τη βοήθεια της ταυτόχρονης καταγραφής ηλεκτροκαρδιογραφήματος λαμβάνεται το ρεογράφημα, το οποίο αντιπροσωπεύει την καταγραφή της μεταβαλλόμενης αντίστασης (DZ) σε μορφή ακέραιης καμπύλης, που λαμβάνεται από την πρώτη παράγωγο της βασικής αντίστασης (DZ/Dt). Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε το ρεοκαρδιογραφικό σύστημα "Cardioscreen 1000" (Medis, Germany), με τον εξεταζόμενο σε ύπτια θέση και έχοντας προηγηθεί κατάκλιση για τουλάχιστον 10 λεπτά. Στην παρούσα μελέτη έγινε καταγραφή της καρδιακής παροχής (cardiac output, CO) και των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (systemic vascular resistance, SVR), οι οποίες προσαρμόστηκαν για την επιφάνεια σώματος του κάθε ασθενούς, ώστε να ληφθεί ο καρδιακός δεί-

κτης (cardiac index, CI) και ο δείκτης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR index, SVRI). Επίσης, αξιολογήθηκε ο δείκτης ταχύτητας (velocity index, VI), ο οποίος αποτελεί δείκτη συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας.

## Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν με ποσοστά για τις ποιοτικές μεταβλητές ενώ για τις συνεχείς ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean  $\pm$  standard deviation, M  $\pm$  SD) ή με τη διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IR – interquartile range) ανάλογα με την κανονικότητα. Οι διαφορές μεταξύ μέσων όρων υπολογίστηκαν με το t test ή τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney, η σύγκριση μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών διενεργήθηκε με τη δοκιμασία Pearson chi square. Η συσχέτιση μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών εκτιμήθηκε με τον συντελεστή κατά Pearson και τον συντελεστή Spearman σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε όπου κρίθηκε απαραίτητο. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p \leq 0,05$  θεωρήθηκε σημαντικό σε συνδυασμό με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals, 95% CI).

## Αποτελέσματα

Συνολικά μελετήθηκαν 160 άτομα, 80 νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με ΣΔ2 και 80 εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας, φύλου, συστολικής πίεσης ημέρας, συστολικής πίεσης ιατρείου. Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔ2 (58%) είχε διαγνωσθεί λιγότερο από 1 μήνα νωρίτερα, ενώ οι υπόλοιποι (42%) είχαν διαγνωσθεί πριν 1 μήνα. Από τους ασθενείς το 59% δεν ελάμβανε καμία αντιδιαβητική αγωγή ενώ οι υπόλοιποι (41%) ελάμβαναν μόνο μετφορμίνη για 4 εβδομάδες. Κανείς από τους συμμετέχοντες δεν ελάμβανε διουρητικό πριν την κατάκλιση. Όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 1, ασθενείς με ΣΔ2 είχαν επηρεασμένο μεταβολικό προφίλ, μεγαλύτερο κίνδυνο αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και υψηλότερο καρδιακό δείκτη, ενώ παρουσίαζαν σημαντι-

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Μεταβλητή	Διαβητικοί (n = 80)	Μη διαβητικοί (n = 80)	p
Ηλικία (έτη)	57 (14)	55 (12)	0,187
Άνδρες (%)	45 (56)	43 (54)	0,751
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	30,8 (5,77)	27,55 (4,51)	<0,001
Αρτηριακή υπέρταση (%)	50 (62)	46 (57)	0,519
Δυσλιπιδαιμία (%)	38 (49%)	20 (25%)	0,002
ΣΑΠ <sub>ιατρείου</sub> (mmHg)	134 (19)	132 (17,41)	0,165
ΔΑΠ <sub>ιατρείου</sub> (mmHg)	83 (15)	84 (14)	0,834
ΣΑΠ <sub>ημέρας</sub> ABPM* (mmHg)	129,34±15,45	127,24±13,02	0,359
ΔΑΠ <sub>ημέρας</sub> ABPM* (mmHg)	79,22±11,28	82,06±9,77	0,100
ΣΑΠ <sub>νύχτας</sub> ABPM* (mmHg)	118,67±20,9	112,17±15,07	0,028
ΔΑΠ <sub>νύχτας</sub> ABPM* (mmHg)	71 (15)	69,65 (15)	0,309
ΣΑΠ <sub>24ώρου</sub> ABPM* (mmHg)	126,97±14,85	122,73±13,09	0,062
ΔΑΠ <sub>24ώρου</sub> ABPM* (mmHg)	77,61±11,28	78,08±10,05	0,806
dipping	7± 8,6	12,1±7,6	<0,001
<b>Dipping status</b>			
Dippers	24 (30)	45 (56)	0,001
Extreme dippers	3 (4)	7 (9)	
Non dippers	43 (54)	26 (32)	
Reverse dippers	11 (13)	2 (3)	
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	132,41±44,32	90,41±11,48	<0,001
HbA1c (%)	7,43±1,94	5,51±0,39	<0,001
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	105 (47)	105,92 (33)	0,941
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	195,03±40,94	200,81±35,47	0,349
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	151,18±69	110,28±64,69	<0,001
HDL-C (mg/dl)	41,91±11,31	48,6±10,84	<0,001
LDL-C (mg/dl)	118±50	130±33	0,091
Μετρομίνη (%)	41 (51)	0	<0,001
Κάπνισμα (%)	34 (43)	23 (30)	0,077
ASCVD risk score	22,59±14,49	8,08±7,08	<0,001
CI	3,51±0,76	3,23±0,61	0,029
SVRI	2084,87±558,02	2150,24±531,27	0,172
VI	46,39±16,45	49,57±15,22	0,255

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), HbA1c: Glycated Heamoglobin (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη), HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη), LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη), ASCVD risk score: Ten year Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score (δεκαετής αθηροσκληρωτικός καρδιαγγειακός κίνδυνος), CI: Cardiac Index (καρδιακός δείκτης), SVRI: Systemic Vascular Resistance Index (δείκτης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων), VI: Velocity Index (δείκτης ταχύτητας)

\*ABPM: Ambulatory Blood Pressure Monitoring (περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης)

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως: Mean ± SD/ Median (IR/ interquartile range).

κά χαμηλότερο βαθμό dipping σε σχέση με τους μάρτυρες (7±8,6% έναντι 12,1±7,6 %, p<0,001).

Η ανάλυση μεταξύ dippers και non dippers ανέδειξε τους δεύτερους με υψηλότερο ASCVD κίνδυνο [7,86(14) έναντι 14,05(20), p=0,015] και υψηλότερη HbA1c [6,26%±1,18 έναντι 6,91%±1,82, p=0,033]. Με εξαίρεση τη νυχτερινή αρτη-

ριακή πίεση, οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν διαφορές ως προς μια σειρά άλλων βασικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής πίεσης ιατρείου και ημέρας.

Στο σύνολο του δείγματος βρέθηκε ότι το ποσοστό dipping ήταν χαμηλότερο όσο αυξανόταν η ηλικία (r=-0,211, p=0,010), ο ASCVD Risk score



( $r=-0,205$ ,  $p=0,014$ ) και η τιμή της HbA1c ( $r=-0,241$ ,  $p=0,013$ ). Θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε με την HDL χοληστερόλη ( $r=0,205$ ,  $p=0,014$ ) και τον δείκτη ταχύτητας ( $r=0,207$ ,  $p=0,023$ ).

Μετά από διόρθωση για άλλες μεταβλητές, υψηλότερα επίπεδα HbA1c, eGFR και επηρεασμένη καρδιακή συσταλτικότητα, όπως αντανakλάται από χαμηλότερες τιμές του δείκτη ταχύτητας, αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του διαταραγμένου κικαδίου ρυθμού (non dipping), όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 2.

Επιπλέον, η νυχτερινή αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε θετικά με τον ASCVD risk ( $r=0,240$ ,  $p=0,003$ ), το BMI ( $r=0,191$ ,  $p=0,020$ ), την HbA1c ( $r=0,270$ ,  $p=0,005$ ), τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ( $r=-0,170$ ,  $p=0,036$ ) και τον GFR ( $r=0,175$ ,  $p=0,043$ ). Αντίστροφη συσχέτιση βρέθηκε με τον δείκτη ταχύτητας ( $r=-0,247$ ,  $p=0,004$ ).

Τέλος, η πολυπαραγοντική ανάλυση για τη νυχτερινή συστολική αρτηριακή πίεση έδειξε ότι η συσχέτιση με την HbA1c, τον GFR και τον δείκτη ταχύτητας παρέμεινε στατιστικά σημαντική (Πίνακας 3).

**Πίνακας 2.** Μοντέλο πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης non dipping

Μεταβλητή	Adjusted OR	p	Confidence Intervals
Ηλικία	0,983	0,570	0,927-1,043
HbA1c	1,680	0,030	1,053-2,682
VI	0,949	0,004	0,916-0,983
eGFR	0,975	0,020	0,955-0,996
HDL-C	0,961	0,069	0,921-1,003

1=dippers, 2=non dippers

HbA1c: Glycated Hemoglobin (γλυκοζυλωμένη αιμοσφαιρίνη), VI: Velocity Index (δείκτης ταχύτητας), eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη)

**Πίνακας 3.** Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης στο σύνολο του δείγματος για τη συστολική αρτηριακή πίεση νύχτας

Μεταβλητή	beta	p value	Confidence Intervals
ΔΜΣ	-0,198	0,113	(-1,844) -0,197
HbA1c	0,225	0,023	0,381 - 5,007
eGFR	0,222	0,05	0,0 - 0,284
VI	-0,317	0,006	(-0,627) - (-0,109)

Εξαρτημένη μεταβλητή: Συστολική αρτηριακή πίεση νύχτας  
 ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, HbA1c: Glycated Hemoglobin (γλυκοζυλωμένη αιμοσφαιρίνη), eGFR: Glomerular Filtration Rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), VI: Velocity Index (δείκτης ταχύτητας)

## Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη για πρώτη φορά μελετήθηκε η νυχτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με πολύ πρώιμα στάδια ΣΔ2, ιδιαίτερα μάλιστα σε συνάρτηση με δείκτες καρδιακής λειτουργίας όπως αυτοί εκτιμήθηκαν μη επεμβατικά με τη μέθοδο της θωρακικής ρεογραφίας. Τα ευρήματα της μελέτης υποστηρίζουν ότι ήδη κατά τη στιγμή της διάγνωσης, ο φυσιολογικός κικαδίου ρυθμός της αρτηριακής πίεσης είναι διαταραγμένος και μάλιστα συσχετίζεται ανεξάρτητα με την HbA1c. Πιθανώς ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος θα ομαλοποιούσε τα επίπεδα της νυχτερινής συστολικής πίεσης, ωστόσο απαιτείται προοπτική παρακολούθηση για να απαντηθεί αυτό το ερώτημα. Πόσο νωρίς εμφανίζεται αυτή η διαταραχή παραμένει υπό διερεύνηση και θα πρέπει να μελετηθεί και σε άτομα με προδιαβήτη. Έχει φανεί ότι παχύσαρκοι με προδιαβήτη είναι συχνότερα non dippers σε σύγκριση με παχύσαρκους χωρίς ΣΔ2<sup>23</sup>. Ο ίδιος ο ΣΔ2 αποτελεί προγνωστικό παράγοντα non dipping<sup>6</sup> και αντίστροφα, άτομα που χαρακτηρίζονται ως non dippers έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ2 σε βάθος χρόνου<sup>24</sup>. Παραμένει αδιευκρίνιστο ποια από τις δύο καταστάσεις (non dipping ή ΣΔ2) επισυμβαίνει πρώτη ή εάν υπεισέρχεται στην εμφάνισή τους ένας κοινός παρονομαστής (επηρεασμένο μεταβολικό προφίλ).

Σε κάθε περίπτωση, οι επαγγελματίες υγείας που αντιμετωπίζουν ασθενείς με ΣΔ2 θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την πιθανότητα αυξημένης νυχτερινής αρτηριακής πίεσης και την απώλεια του φυσιολογικού φαινομένου dipping, ακόμα και σε άτομα χωρίς συνυπάρχουσες καρδιαγγειακές ή άλλες σοβαρές παθήσεις όπως ο πληθυσμός της μελέτης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η αρτηριακή πίεση νύχτας ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ΣΔ2, παρ' όλο που τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης ιατρείου και ημέρας ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (Πίνακας 1) και επομένως η διαταραχή της φυσιολογικής νυχθημερινής διακύμανσης μπορεί να διαλάβει την προσοχή. Δεδομένης της μεγάλης προγνωστικής αξίας που έχει το φαινόμενο non dipping ως προς τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα και τις μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές, θα πρέπει να το αναζητούν ταυτόχρονα με τη διάγνωση του ΣΔ2<sup>25</sup>, ώστε

να αναγνωρίζουν εγκαίρως αυτούς τους ασθενείς που χρήζουν στενότερης παρακολούθησης και πιο επιθετικής αντιμετώπισης των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Άλλωστε και στη μελέτη μας ο ελαττωμένος βαθμός dipping παρουσίασε συσχέτιση με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως υπολογίστηκε από το ASCVD risk score.

Ένα ακόμη πρωτότυπο εύρημα της μελέτης αφορά τη συσχέτιση του βαθμού dipping αλλά και της νυχτερινής συστολικής αρτηριακής πίεσης με την καρδιακή συσταλτικότητα (Πίνακες 2 και 3), όπως αξιολογήθηκε με τη μέθοδο της θωρακικής ρεογραφίας (δείκτης ταχύτητας). Παρότι η θωρακική ρεογραφία αποτελεί μία αναίμακτη, ανώδυνη και αξιόπιστη μέθοδο για την αξιολόγηση αιμοδυναμικών παραμέτρων με ιδιαίτερη εφαρμογή στο πεδίο της αρτηριακής υπέρτασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, οι μελέτες που κάνουν χρήση αυτής σε ασθενείς με ΣΔ2 παραμένουν πολύ περιορισμένες. Καθώς αποκλείστηκαν από τη μελέτη άτομα με εγκατεστημένη καρδιακή νόσο, το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι ακόμα και στα πολύ πρώιμα στάδια ΣΔ2 η διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού αρτηριακής πίεσης αποτελεί ένδειξη επηρεασμένης καρδιακής λειτουργίας<sup>22</sup>. Επιπλέον, θα μπορούσε να διαμεσολαβεί τη σχέση του non dipping με τον κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΔ2.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης συμπεριλαμβάνεται η πολύ προσεκτική επιλογή των ασθενών ώστε να διασφαλιστεί η πρόσφατη έναρξη ΣΔ2 και ο ικανός αριθμός του δείγματος δεδομένων των αυστηρών κριτηρίων ένταξης. Ωστόσο, ο σχεδιασμός της μελέτης (χρονικής στιγμής) δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για αιτιολογικές συσχετίσεις.

## Abstract

**Nikolaidou B, Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Anyfanti P, Triantafyllou A, Zografou I, Sampanis Ch, Douma S. Circadian blood pressure rhythm study in patients with recent onset diabetes mellitus type 2. Hellenic Diabetol Chron 2019; 4: 216-222.**

**Aim:** Nocturnal blood pressure drop (dipping) is impaired in diabetes mellitus. However, little is known regarding early stages of the disease. We aimed to estimate dipping in newly diagnosed Diabetes Mellitus

type 2 (NDM2) and investigate associations with diabetes-related factors and markers of myocardial dysfunction.

**Methods:** Consecutive patients with NDM2 (duration < 6 months) and controls matched by age, sex, office systolic blood pressure (ofSBP) and daytime systolic blood pressure (daySBP) were recruited in the study. All participants underwent office and 24-hour ambulatory BP measurements, estimation of haemodynamic parameters using impedance cardiography and blood tests. ASCVD risk score was also calculated.

**Results:** A total of 160 individuals were studied, 80 NDM2 and 80 controls. Dipping was significantly lower in NDM2 patients compared to controls ( $7 \pm 8.6$  έναντι  $12.1 \pm 7.6$  %,  $p < 0.001$ ). In the total population dipping was correlated negatively with age ( $p = 0.010$ ), HbA1c ( $p = 0.013$ ), ASCVD risk score ( $p = 0.014$ ) and positively with HDL-C ( $p = 0.014$ ) and Velocity Index/VI ( $p = 0.023$ ). Non-dipping phenomenon was independently correlated with HbA1c (adjusted OR: 1.68,  $p = 0.03$ ), eGFR (adjusted OR: 0.975,  $p = 0.02$ ) and VI (adjusted OR: 0.949,  $p = 0.004$ ). Furthermore, systolic blood pressure night (SBPnight) was correlated positively with ASCVD risk ( $p = 0.003$ ), BMI ( $p = 0.020$ ), HbA1c ( $p = 0.005$ ), fasting glucose ( $p = 0.036$ ), eGFR ( $p = 0.043$ ) and negatively with VI ( $p = 0.004$ ). Multivariate analysis model proved that SBPnight associated independently with HbA1c (beta = 0.225,  $p = 0.023$ ), eGFR (beta = 0.222,  $p = 0.05$ ) and VI (beta = -0.317,  $p = 0.006$ ).

**Conclusions:** Our study shows impaired circadian rhythm at the very early stage of DM2 and correlates it with HbA1c. The observed association between dipping/ SBPnight and VI might represent an additional mechanism explaining cardiovascular events in these patients.

## Βιβλιογραφία

1. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet* 2012; 380: 601-10.
2. Nilsson PM, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011; 20: 348-54.
3. Sowers JR, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6: 260S-270S.
4. Wu JS, et al. Postural hypotension and postural dizziness in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Arch*

- Intern Med 1999; 159: 1350-6.
5. *Cuspidi C., et al.* Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017; 19: 713-21.
  6. *Kario K.* Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension* 2018; 71: 997-1009.
  7. *Fogari R., et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1993; 6: 1-7.
  8. *Dost A., et al.* Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 720-5.
  9. *Najafi M.T., et al.* Ambulatory blood pressure monitoring and diabetes complications: Targeting morning blood pressure surge and nocturnal dipping. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e12185.
  10. *Kim Y.S., et al.* Impaired nocturnal blood pressure dipping in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res* 2019; 42: 59-66.
  11. *Alejandro de la Sierra, A., et al.* Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 53: 466-72.
  12. *Felicio, J.S., et al.* Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 36.
  13. *Nakano S., et al.* Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47: 1501-6.
  14. *Nakano S., et al.* Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. *Diabetes Care* 1991; 14: 707-11.
  15. *Bouhanick B., et al.* Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. *Diabetes Metab* 2008; 34: 560-7.
  16. *Kario K.* Nondipping in nocturnal blood pressure in diabetes: an indicator of autonomic nervous dysfunction? *Am J Hypertens* 2007; 20: 546-7.
  17. *World Health Organization.* Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation. 2011.
  18. *World Health Organization.* Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.
  19. *Mancia G., et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
  20. *American Diabetes Association.* 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S103-S123.
  21. *Mancia G., et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
  22. *Medina-Lezama J., et al.* Hemodynamic Patterns Identified by Impedance Cardiography Predict Mortality in the General Population: The PREVENCIÓN Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009259.
  23. *Lane-Cordova A.D., et al.* Hemoglobin A1c and C-reactive protein are independently associated with blunted nocturnal blood pressure dipping in obesity-related prediabetes. *Hypertens Res* 2018; 41: 33-8.
  24. *Lempainen P.A., et al.* Non-dipping blood pressure pattern and new-onset diabetes in a 21-year follow-up. *Blood Press* 2019; 1-9.
  25. *Eguchi K., et al.* Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008; 21: 443-50.

**Λέξεις-κλειδιά:**

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2  
Dipping  
Συστολική πίεση νύχτας  
Θωρακική ρεοκαρδιογραφία

**Key words:**

Type 2 diabetes mellitus  
Dipping  
Systolic blood pressure night  
Impedance cardiography