



*Νυχτερινή υπέρταση στη μεταμόσχευση νεφρού: Επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, προγνωστική αξία και θεραπευτική αντιμετώπιση

Α. Γεωργίου¹

Μ. Θεοδωρακοπούλου¹

Φ. Ιατρίδη¹

Α. Θεοδοσιάδη¹

Π. Σαραφίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ωστόσο, τα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένουν η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η αρτηριακή υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση είναι εξαιρετικά συχνή και σχετίζεται τόσο με δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα όσο και με μειωμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η υπέρταση στον πληθυσμό αυτό χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, κυρίως λόγω αυξημένης νυχτερινής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και διαταραγμένων προτύπων νυχτερινής εμβύθισης, ευρήματα που έχουν περιγραφεί σε πολύ υψηλό ποσοστό ληπτών νεφρικού μοσχεύματος. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ και τα παθολογικά πρότυπα εμβύθισης συσχετίζονται με ταχύτερη έκπτωση της λειτουργίας του μοσχεύματος, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και βλάβες οργάνων-στόχων σχετιζόμενες με την υπέρταση, συχνά με ισχυρότερη προγνωστική αξία από την ημερήσια ΑΠ ή τις μετρήσεις ιατρείου. Στην παρούσα ανασκόπηση συνοψίζονται τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τους κινδύνους φαινοτύπου της ΑΠ και τη νυχτερινή υπέρταση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, με έμφαση στην επιδημιολογία, στους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, στην προγνωστική αξία για καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις, καθώς και στις σύγχρονες στρατηγικές διάγνωσης και αντιμετώπισης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** μεταμόσχευση νεφρού, υπέρταση, νυχτερινή υπέρταση, νυχτερινή εμβύθιση ΑΠ, 24ωρη καταγραφή ΑΠ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, καθώς σχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση, καλύτερη ποιότητα ζωής και χαμηλότερο κόστος σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση^{1,2}. Παρά τα οφέλη αυτά, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

εξακολουθούν να εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ τα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένουν η κύρια αιτία μακροχρόνιας νοσηρότητας και θνητότητας στον πληθυσμό αυτό^{3,4}. Η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει αρκετούς καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζονται με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Α. Σαραφίδης, MD, MSc, PhD • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 546 42, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2313312930
• E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

και το ουραιμικό περιβάλλον, ωστόσο συνοδεύεται και από νέους μηχανισμούς καρδιαγγειακής βλάβης (π.χ. παράγοντες σχετιζόμενους με τις ανεπιθύμητες δράσεις της ανοσοκαταστολής ή με μεταβολικές διαταραχές). Οι μηχανισμοί αυτοί, σε συνδυασμό με προϋπάρχοντες κλασικούς και μη κλασικούς παράγοντες κινδύνου, συμβάλλουν στον αυξημένο υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος^{5, 6}.

Η αρτηριακή υπέρταση συγκαταλέγεται στους κυριότερους τροποποιησιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρότι τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) συχνά βελτιώνονται άμεσα μετά τη μεταμόσχευση⁷⁻⁹ και είναι σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με αντίστοιχους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση¹⁰, η υπέρταση στη χρόνια φάση αφορά περίπου το 70-95% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος^{11, 12} και σχετίζεται με δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα και ανεπιθύμητες εκβάσεις του μοσχεύματος¹³. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπέρταση στον πληθυσμό αυτό εμφανίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, όπως υψηλά ποσοστά συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, κυρίως λόγω συνυπάρχουσας νυχτερινής υπέρτασης και κατεσταλμένης ή απύουσας νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ¹⁴.

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην παθοφυσιολογία, τη σωστή διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νυχτερινής ΑΠ, λόγω των ισχυρών δεδομένων που συνδέουν τη νυχτερινή υπέρταση με βλάβες σε όργανα-στόχους, καρδιαγγειακά συμβάματα καθώς και την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, συχνά σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι η ημερήσια ή η ΑΠ ιατρείου¹⁵. Κατά συνέπεια, η σημασία της αξιολόγησης της νυχτερινής ΑΠ έχει τονιστεί στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση^{16, 17} καθώς και σε πρόσφατα κείμενα συμφωνίας ειδικών που υπογραμμίζουν την ανάγκη για μεγαλύτερη κλινική προσοχή στο συγκεκριμένο πεδίο¹⁵.

Στην παρούσα ανασκόπηση, συνοψίζονται τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με τους κιρκάδιους φαινότυπους της ΑΠ και τη νυχτερινή υπέρταση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Συγκεκριμένα, εξετάζονται η επιδημιολογία, οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, η προγνωστική αξία της νυχτερινής υπέρτασης για μελλοντικές καρδιαγγειακές εκβάσεις και εκβάσεις σχετιζόμενες με το νεφρικό μόσχευμα, καθώς και οι σύγχρονες στρατηγικές διάγνωσης και αντιμετώπισης του φαινομένου σε αυτό τον πληθυσμό.

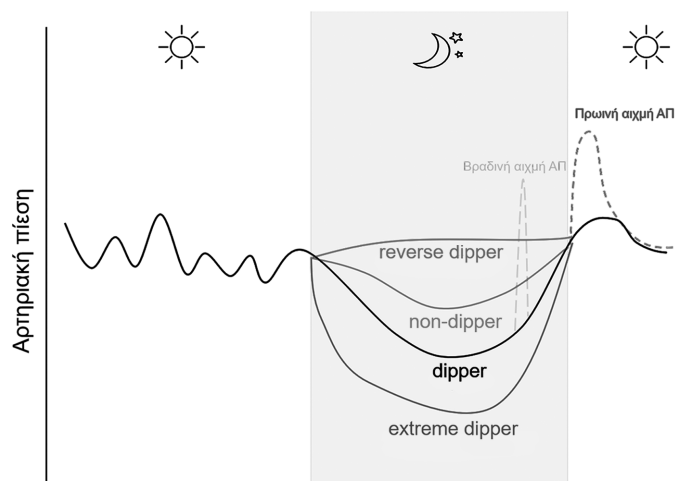
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων MEDLINE/PubMed για τον εντοπισμό άρθρων στην αγγλική γλώσσα που δημοσιεύθηκαν από την έναρξη της βάσης έως τον Ιανουάριο του 2026 και παρείχαν δεδομένα σχετικά με τη νυχτερινή υπέρταση ή τους φαινοτύπους νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι όροι αναζήτησης περιελάμβαναν τους εξής συνδυασμούς λέξεων-κλειδίων: “nocturnal”, “nighttime”, “blood pressure”, “hypertension”, “dipping”, “dipper”, “circadian”, “diurnal” και “kidney/renal transplant”*. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητος έλεγχος των βιβλιογραφικών αναφορών των επιλεγμένων άρθρων με σκοπό τον εντοπισμό πρόσθετων σχετικών δημοσιεύσεων. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν πρωτότυπες μελέτες που αξιολογούσαν είτε τον επιπολασμό της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών προτύπων νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ είτε τη συσχέτισή τους με καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΕΜΒΥΘΙΣΗΣ

Σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της ΑΠ ακολουθούν συγκεκριμένη κιρκάδια διακύμανση, καθώς ελαττώνονται κατά 10-20% κατά τη διάρκεια του ύπνου (φυσιολογική πτώση ή dipping) και εμφανίζουν ήπια έως σημαντική αύξηση κατά την αφύπνιση (πρωινή αιχμή της ΑΠ) (Εικόνα 1)¹⁸. Αυτός ο κιρκάδιος ρυθμός ρύθμισης της ΑΠ καθορίζεται τόσο από ενδογενείς παράγοντες (π.χ. κεντρικά και περιφερικά clock genes τα οποία ρυθμίζουν τα νευρο-ορμονικά και καρδιαγγειακά μονοπάτια) όσο και από εξωγενείς παράγοντες που συσχετίζονται με το συμπεριφορικό πρότυπο ύπνου-εγρήγορσης.

Με βάση το μέγεθος και την κατεύθυνση της μεταβολής της νυχτερινής ΑΠ σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ, αναγνωρίζονται τέσσερα πρότυπα νυχτερινής εμβύθισης: (i) *dippers* (νυχτερινή πτώση της ΑΠ >10% και ≤20% της μέσης ημερήσιας ΑΠ), (ii) *non-dippers* (νυχτερινή πτώση της ΑΠ ≥0% και ≤10% της μέσης ημερήσιας ΑΠ), (iii) *reverse dippers* ή *risers* (νυχτερινή αύξηση της συστολικής ΑΠ [ΣΑΠ] και (iv) *extreme dippers* (νυχτερινή μείωση της ΣΑΠ >20%)¹⁹. Αρκετά άλλα φυσιολογικά και παθολογικά φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένων των νυχτερινών αιχμών της ΑΠ που πυροδοτούνται από τον ύπνο REM (Rapid-Eye-Movement sleep), των νυχτερινών αφυπνίσεων, των επεισοδίων νυχτουρίας και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (Ob-



Εικόνα 1. Κιρκάδια πρότυπα αρτηριακής πίεσης και φαινότυποι νυχτερινής εμβύθισης. Σχηματική απεικόνιση τυπικών προφίλ αρτηριακής πίεσης από 24ωρη περιπατητική καταγραφή σε διαφορετικές κατηγορίες νυχτερινής εμβύθισης.

structive Sleep Apnea, OSA), καθώς και της πρωινής αιχμής της ΑΠ¹⁸, τροποποιούν περαιτέρω αυτόν τον κιρκάδιο ρυθμό, οδηγώντας σε εξατομικευμένα κιρκάδια πρότυπα διακύμανσης της 24ωρης περιπατητικής ΑΠ (Εικόνα 1).

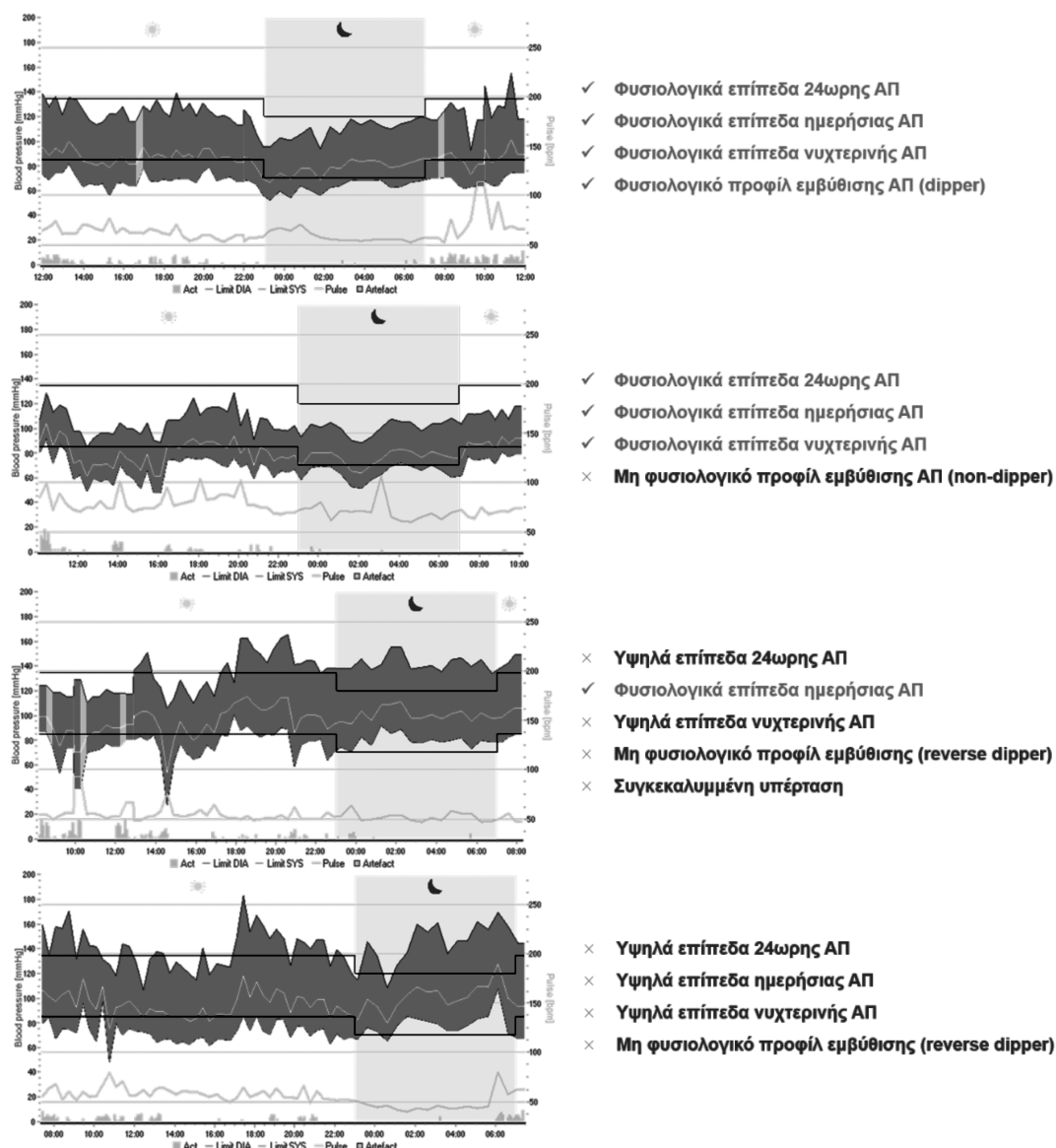
ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Έχουν προταθεί διαφορετικές προσεγγίσεις για την περιγραφή της νυχτερινής ΑΠ. Η συνηθέστερη είναι η αξιολόγησή της ως συνεχούς μεταβλητής, αλλά και η κατηγορική ταξινόμησή της σε φυσιολογική ή αυξημένη ΑΠ/υπέρταση. Προς αυτή την κατεύθυνση, οι κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) του 2023 και των Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας / Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας (AHA/ACC) του 2025 ορίζουν ως νυχτερινή υπέρταση τη μέση τιμή νυχτερινής ΣΑΠ ≥ 120 mmHg (≥ 110 mmHg σύμφωνα με τις AHA/ACC) ή/και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) ≥ 70 mmHg (≥ 65 mmHg σύμφωνα με τις AHA/ACC) στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ¹⁶. Η νυχτερινή υπέρταση μπορεί να συνυπάρχει με ημερήσια υπέρταση ή να εμφανίζεται ως μεμονωμένο φαινόμενο (μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση), το οποίο σήμερα αναγνωρίζεται ως διακριτή μορφή συγκαλυμμένης υπέρτασης¹⁹ (Εικόνα 2). Ένας άλλος τρόπος ορισμού της νυχτερινής υπέρτασης είναι η περιγραφή της σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ, μέσω ποσοτικοποίησης της νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ (dipping) και της ταξινόμησης των ατόμων στις τέσσερις προαναφερθείσες κατηγορίες (dippers, non-dippers, extreme dippers και risers) (Εικόνες 1 και 2).

Επιπλέον, η πραγματική «νυχτερινή» περίοδος ή «περίοδος ύπνου» ορίζεται στη σύγχρονη βιβλιογραφία με διάφορες προσεγγίσεις και διαφορετικό βαθμό ακρίβειας. Ο ορισμός μπορεί να βασίζεται σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα του 24ώρου, σε ημερολόγια ασθενών, στην ακτινογραφία ή στην πολυπνομογραφία. Παρότι οι διαφορετικές αυτές προσεγγίσεις ενδέχεται να επηρεάζουν την ταξινόμηση του ατόμου ως προς τον φαινότυπο νυχτερινής εμβύθισης, η διαφορική προγνωστική τους σημασία δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως¹⁹.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Τόσο σε παιδιατρικούς²⁰ όσο και σε ενήλικες ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ο επιπολασμός της νυχτερινής υπέρτασης είναι ιδιαίτερα υψηλός, φθάνοντας έως και το 95% σε ορισμένες κοόρτες (Πίνακας 1). Αξιοσημείωτο είναι ότι η νυχτερινή υπέρταση εμφανίζεται σταθερά συχνότερα από την ημερήσια υπέρταση. Σε ιταλική μελέτη σε 260 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος²¹, ο επιπολασμός της νυχτερινής υπέρτασης ήταν υπερδιπλάσιος εκείνου της ημερήσιας υπέρτασης (74% έναντι 30%). Σε επόμενη ανάλυση της ίδιας ομάδας, που περιελάμβανε 170 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, μόνο το 26% πληρούσε τα κριτήρια υπέρτασης βάσει των ημερήσιων ορίων ΑΠ ($> 135/85$ mmHg), ενώ το 69% ταξινομήθηκε ως υπερτασικό με βάση τα νυχτερινά όρια ΑΠ ($> 120/70$ mmHg)²². Η επικράτηση της αυξημένης νυχτερινής ΑΠ παρέχει μία βασική εξήγηση για τα πολύ υψηλά ποσοστά συγκαλυμμένης υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τα



Εικόνα 2. Παραδείγματα φαινοτύπων αρτηριακής πίεσης από 24ωρη περιπατητική καταγραφή, σχετιζόμενων με τη νυχτερινή υπέρταση και τους φαινοτύπους νυχτερινής εμβύθισης (δεδομένα μεμονωμένων ασθενών από το Μητρώο Περιπατητικής Καταγραφής Αρτηριακής Πίεσης της Α' Νεφρολογικής Κλινικής ΑΠΘ).

οποία κυμαίνονται από 40% έως 60%²³⁻²⁶. Αξίζει να αναφερθεί ότι, σε μία από αυτές τις μελέτες²⁴, η μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση αντιπροσώπευε περισσότερο από το ήμισυ των περιπτώσεων συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, αναδεικνύοντας τις διαταραχές της νυχτερινής ΑΠ ως κεντρικού παράγοντα αυτού του φαινοτύπου.

Όσον αφορά τους φαινότυπους νυχτερινής εμβύθισης ΑΠ, η πλειονότητα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος παρουσιάζει κατεσταλμένη νυχτερινή πτώση της ΑΠ. Σε προηγούμενη εργασία από την ερευνητική μας ομάδα σε 204 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, παρατηρήθηκε απουσία φυσιολογικού

νυχτερινού dipping στο 85% των ασθενών, με το 55% να ταξινομείται ως non-dippers και το 30% ως reverse dippers¹⁰. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η οποία ανέφερε συνολικό επιπολασμό του φαινοτύπου non-dipping ίσο με 54% (95% CI 45-63%)²⁷. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών, με τις εκτιμήσεις να κυμαίνονται από μόλις 8,1% σε μη διαβητικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος χωρίς υπερτροφία αριστερής κοιλίας έως και 85% σε υπερτασικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που λάμβαναν tacrolimus.

Πίνακας 1. Μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν τον επιπολασμό της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών προτύπων εμβύθισης σε άηπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Ορισμοί νυχτερινής υπέρτασης και φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης	Επιπολασμός
Van den Dorpel και συν. ⁷²	1996	18 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: Νυχτερινή μείωση μέσης ΑΠ <10 mmHg	Με CsA: 77,8% Με AZA: 50%
Marx και συν. ⁷³	1996	10 ενήλικες μεταμοσχευμένοι νεφρού-παγκρέατος	Non-dipping: <10% μείωση νυχτερινής ΑΠ	Νυχτερινή αύξηση ΑΠ 80% 100% non-dippers
Kooman και συν. ⁷⁴	2001	36 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, πρώιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδος	Νυχτερινή υπέρταση: $\geq 125/75$ mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: Νυχτερινή μείωση μέσης ΑΠ <10%	Νυχτερινή υπέρταση: 88,9% Non-dippers: 94,5% Reverse dippers: 41,6%
Covic και συν. ⁷⁵	2003	68 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Dipping: i. μείωση 10 mmHg της ημερήσιας ΣΑΠ, ii. 10% μείωση της ημερήσιας ΣΑΠ, iii. λόγος ΑΠ νύχτας/ημέρας <0,90 για ΣΑΠ και <0,92 για ΔΑΠ	i. 82,4% ii. 89,7% iii. 73,5%
Toprak και συν. ⁵⁰	2003	35 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: διαφορά νυχτερινής μέσης ΑΠ >10 mmHg από την ημερήσια μέση ΑΠ	60%
Oliveras και συν. ⁷⁶	2004	23 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: $\leq 10\%$ μείωση της μέσης ΑΠ κατά τον ύπνο	Εβδομάδα 0 (χωρίς αντι-υπερτασική θεραπεία): 100% non-dippers Εβδομάδα 4 (μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας): 82,6% non-dippers
Stenehjem και συν. ⁷⁷	2006	49 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: $\geq 120/70$ mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: μείωση νυχτερινής ΣΑΠ $\leq 10\%$ Reverse dipping: νυχτερινή αύξηση ΣΑΠ	Νυχτερινή υπέρταση: 64% Reverse dippers: 39% (ΣΑΠ) και 28% (ΔΑΠ)
Wadei και συν. ⁴⁰	2007	119 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: ΔΣΑΠ >0% και <9% Reverse dipping: νυχτερινή αύξηση ΣΑΠ	Non-dippers: 42% Reverse dippers: 34%
Sethna και συν. ⁷⁸	2009	33 παιδιά λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: νυχτερινή ΑΠ >1% και μέσο νυχτερινό φορτίο ΑΠ >25% προς την ημερήσια ΑΠ Non-dipping: <10% πτώση ΑΠ	Νυχτερινή υπέρταση (ΣΑΠ) >1: 13 (39%) Νυχτερινή υπέρταση (ΔΑΠ) >1: 12 (36%) Non-dipping: ΣΑΠ 58%, ΔΑΠ 42%
Steigerwalt και συν. ⁷⁹	2009	38 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση· SRL: 18, CNI: 20	Non-dipping: νυχτερινή μείωση μέσης ΑΠ <10%	Ομάδα SRL: 55,6% non-dippers Ομάδα CNI: 87,5% non-dippers
Beltrán και συν. ⁸⁰	2010	53 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος <10 έτη μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: Νυχτερινή ΑΠ <10% από τη συνολική ημερήσια ΑΠ ή non-dipper στην 24ωρη καταγραφή Reverse dipping: συνολική μέση νυχτερινή ΑΠ υψηλότερη από τη συνολική μέση ημερήσια ΑΠ	Non-dippers ή risers: 45,3% των ανεπαρκώς ελεγχόμενων υπερτασικών (n = 4/28)

Πίνακας 1. συνέχεια

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Ορισμοί νυχτερινής υπέρτασης και φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης	Επιπολασμός
Basiratnia και συν. ⁴⁸	2011	66 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, 7-25 ετών, >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: Νυχτερινή ΑΠ ≥ 95 η εκατοστιαία θέση Non-dipping: <10% μείωση της νυχτερινής ΑΠ	Μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση: 25% Non-dipping: 73%
Sezer και συν. ⁴⁵	2011	82 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: <10% νυχτερινή πτώση ΑΠ	65%
Ibernon και συν. ⁴²	2012	126 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: >120/75 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: 0% < ΔΣΑΠ <10% Reverse dipping: νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ	Non-dippers: 51,5% Reverse dippers: 31,1%
Azancot και συν. ²⁶	2014	92 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	Νυχτερινή υπέρταση: $\geq 120/70$ mmHg στην 24ωρη καταγραφή Dipping (ΔΣΑΠ $\geq 10\%$), non-dipping (0% < ΔΣΑΠ <10%)	Non-dippers: 79% Νυχτερινή υπέρταση: 79%
Kayrak και συν. ²³	2014	113 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: μείωση ημερήσιας ΣΑΠ <10%	78%
Ahmed και συν. ²⁴	2015	98 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: >120/70 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: <10% πτώση της ΑΠ	Απομονωμένη νυχτερινή υπέρταση: 33% (από συγκαλυμμένη υπέρταση) Νυχτερινή υπέρταση: 71%
Lee και συν. ⁸¹	2015	48 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (1 έτος πριν και μετά τη μεταμόσχευση)	Νυχτερινή υπέρταση: >120/75 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Dipping (ΔΣΑΠ $\geq 10\%$), non-dipping (ΔΣΑΠ μεταξύ 0% και 9%), ή reverse dipping (νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ)	Non-dippers: 58% Reverse dippers: 31%
Mallamaci και συν. ²²	2016	172 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: νυχτερινή ΑΠ $\geq 120/70$ mmHg Non-dipping: λόγος νυχτερινής/ημερήσιας ΣΑΠ ≥ 1	Νυχτερινή υπέρταση: 69% Λόγος ≥ 1 : 36%
Achim και συν. ⁸²	2016	30 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	Non-dipping: νυχτερινή πτώση ΑΠ <10%	87,5%
Kolonko και συν. ⁵²	2018	145 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Dipping (ΔΣΑΠ $\geq 10\%$), non-dipping (ΔΣΑΠ $\geq 0\%$ και <10%), reverse dipping (νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ)	Reverse dippers: 12,5% (χωρίς θεραπεία) 18,8% (1 αντιυπερτασικό φάρμακο) 16,2% (2 αντιυπερτασικά φάρμακα) 27,3% (3 αντιυπερτασικά φάρμακα) 38,5% (4 αντιυπερτασικά φάρμακα)
Mallamaci και συν. ²¹	2019	260 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: $\geq 120/70$ mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: λόγος νυχτερινής/ημερήσιας ΣΑΠ ≥ 1	Νυχτερινή υπέρταση: 74% Non-dippers: 33,1%

συνεχίζεται

Πίνακας 1. συνέχεια

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Ορισμοί νυχτερινής υπέρτασης και φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης	Επιπολασμός
Mallamaci και συν. ⁸³	2020	221 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥4 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: $\geq 120/70$ mmHg στην 2ωρη καταγραφή	75,1%
Jaques και συν. ⁴³	2021	123 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 1 έτος και 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: νυχτερινή πτώση ΑΠ <10%	65,8%
Korogiannou και συν. ¹⁰	2022	204 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Extreme dipping (νυχτερινή πτώση ΑΠ >20%), dipping (πτώση >10% και $\leq 20\%$), non-dipping (πτώση $\geq 0\%$ και $\leq 10\%$) και reverse dipping (νυχτερινή αύξηση ΣΑΠ)	Non-dippers: 55,9% Reverse dippers: 29,4%
Eleftheriadis και συν. ⁵⁵	2024	80 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: $\geq 120/70$ mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: ΔΣΑΠ 0-9%, reverse dipping: νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ	Μη ελεγχόμενη νυχτερινή υπέρταση: 93% Non-dippers: 49% Reverse dippers: 40%

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΣΑΠ: Διαφορά Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, CNI: αναστολέας καλσινευρίνης (calcineurin inhibitor), SRL: sirolimus

Συγκρίσεις με ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού και τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση

Τόσο παλαιότερες²⁶ όσο και πιο πρόσφατες²⁸ συγκριτικές μελέτες με ασθενείς με ΧΝΝ [προτελικού σταδίου αναδεικνύουν σταθερά τα αυξημένα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ ως χαρακτηριστικό γνώρισμα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, ακόμη και όταν το συνολικό 24ωρο φορτίο αρτηριακής πίεσης είναι παρόμοιο με εκείνο ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Σε πρόσφατη μελέτη της ομάδας μας, η οποία περιέλαβε 93 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και 93 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 αντιστοιχισμένους ως προς την ηλικία, το φύλο και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), η νυχτερινή διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ενώ τα επίπεδα της ημερήσιας και της 24ωρης αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων²⁸. Αξίζει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο πρότυπο νυχτερινής ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνοδεύεται από υψηλότερο επιπολασμό παθολογικών προτύπων εμβύθισης. Σε μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 788 ασθενείς, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης φαινοτύπου non-dipping σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΧΝΝ (OR 1,79, 95% CI 1,01-3,20)²⁹.

Όσον αφορά τις συγκρίσεις με πληθυσμούς ασθενών υπό αιμοκάθαρση, τα διαθέσιμα δεδομένα

παραμένουν λιγότερο ομοιογενή, εντούτοις υπογραμμίζουν επίσης την παρουσία αυξημένων επιπέδων νυχτερινής ΑΠ μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Σε μελέτη του 2014, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ τόσο στους 3 όσο και στους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, σε σύγκριση με ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είτε περιτοναϊκή κάθαρση²⁶. Αντίθετα, σε πιο πρόσφατη μελέτη καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, συγκριτικά τόσο με το πρώτο όσο και με το δεύτερο 24ωρο του μεσοδιαλυτικού διαστήματος σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, παρά την παραμονή των παθολογικών προτύπων νυχτερινής εμβύθισης¹⁰. Ωστόσο, και στις δύο ομάδες, τα μέσα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ ήταν συνολικά υψηλά, γεγονός που αναδεικνύει το επίμονο αυξημένο φορτίο νυχτερινής υπέρτασης τόσο στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση όσο και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συσχετίζονται με την ανάπτυξη νυχτερινής υπέρτασης και παθολογικών φαινοτύπων εμβύθισης της ΑΠ μετά τη μεταμόσχευση νεφρού δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν

συνδυαστική δράση εμμενόντων παθοφυσιολογικών παραγόντων που συσχετίζονται με τη ΧΝΝ, καθώς και παραγόντων σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένων της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και της προοδευτικής δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗ ΧΝΝ

Ομοιόσταση νατρίου και ύδατος

Η κιρκάδια διακύμανση της ΑΠ ρυθμίζεται από τη συνολική νεφρική λειτουργία και τη νεφρική διαχείριση του νατρίου. Η μειωμένη απέκκριση νατρίου, σε συνδυασμό με την αυξημένη πρόσληψη νατρίου, θεωρείται ότι αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη νυχτερινής υπέρτασης και φαινοτύπου του non-dipping, ενώ, αντιστρόφως, ο περιορισμός του νατρίου, η χορήγηση διουρητικών και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ και ενδεχομένως να αποκαταστήσουν τη φυσιολογική νυχτερινή πτώση της ΑΠ¹⁵.

Παθοφυσιολογικά, τα φαινόμενα αυτά μπορούν να εξηγηθούν από την κιρκάδια μεταβολή της νεφρικής απέκκρισης νατρίου, η οποία ρυθμίζεται μέσω του μηχανισμού «πίεσης-νατριούρησης»³⁰. Σε καταστάσεις μειωμένου eGFR και/ή αυξημένης σοληναριακής επαναρρόφησης νατρίου (π.χ. σε ασθενείς με φαινότυπο νατριοευσαιθησίας), μπορεί να εμφανιστεί κατακράτηση νατρίου κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ως αντιρροπιστική απάντηση, η ΑΠ αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας προκειμένου να αποβληθεί το πλεονάζον νάτριο μέσω του μηχανισμού πίεσης-νατριούρησης και να διατηρηθεί έτσι η ισορροπία³⁰.

Αυτή η μετατόπιση της νεφρικής απέκκρισης του νατρίου κατά την περίοδο της νύχτας συχνά αυξάνει τα επεισόδια νυκτουρίας, ένα συχνό κλινικό χαρακτηριστικό στη ΧΝΝ, επιδεινώνοντας περαιτέρω την ποιότητα του ύπνου και ενισχύοντας τη συμπαθητική ενεργοποίηση, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου που συμβάλλει στην αύξηση της νυχτερινής ΑΠ³¹. Στο πλαίσιο της συνολικά αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αυξημένης κατανάλωσης νατρίου κατά τις βραδινές και νυχτερινές ώρες (πολύ βραδινά γεύματα, αλμυρά σνακ κ.λπ.), τα φαινόμενα αυτά επιτείνονται περαιτέρω.

Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Καθώς ο GFR μειώνεται, παρατηρείται συχνά δυσανάλογη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-

αγγειοτενσίνης (RAS), η οποία μπορεί να αμβλύνει τη φυσιολογική νυχτερινή πτώση της ΑΠ μέσω κατακράτησης νατρίου και αγγειοσυσπάσης, καθώς και μέσω αλληλεπιδράσεων με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ)¹⁴. Επιπλέον, η χρόνια αύξηση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II έχει συσχετισθεί με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη αγγειακή σκληρία, καταστάσεις που είναι επίσης γνωστό ότι συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας στη ΧΝΝ^{14,32}. Παρότι το συστηματικό RAS δεν παρουσιάζει υπερδραστηριότητα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, αυτό ενδέχεται να μην αντανάκλα τη δραστηριότητα του ενδονεφρικού RAS³³, δημιουργώντας έναν παθοφυσιολογικό σύνδεσμο μεταξύ της δυσλειτουργίας του RAS και της διαταραχής του κιρκάδιου ρυθμού της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, που συμφωνεί με αντίστοιχες παρατηρήσεις στη ΧΝΝ.

Αυτόνομο νευρικό σύστημα και άλλοι παράγοντες

Οι μεταβολές της ΑΠ που συσχετίζονται με τον ύπνο συνδέονται στενά με την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ αποτελεί καλά τεκμηριωμένο παράγοντα που συμβάλλει στη νυχτερινή υπέρταση, ιδιαίτερα στη ΧΝΝ, όπου η συμπαθητική διέγερση είναι χρονίως αυξημένη³⁴. Στη μεταμόσχευση νεφρού, η συμπαθητική υπερδραστηριότητα μπορεί να παραμένει κατά τα πρώιμα μετεγχειρητικά στάδια λόγω συνεχιζόμενης σηματοδότησης από τους ιθαγενείς νεφρούς, ενώ το μόσχευμα είναι αρχικά απονευρωμένο και υφίσταται μόνο σταδιακή, μερική επανανεύρωση με την πάροδο του χρόνου³⁵. Επιπρόσθετα, η διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού, ο οποίος ελέγχεται από τον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αυξημένη έκφραση της αγγειοτενσίνης-I και το ουραιμικό περιβάλλον, καθώς και οι διαταραχές του μοτίβου ύπνου (συμπεριλαμβανομένων της καθυστερημένης έναρξης, της μικρότερης διάρκειας και του εντονότερου κατακερματισμού του κύκλου του ύπνου) θεωρούνται ότι διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο^{14, 29, 36, 37}.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ιδίως τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης, εν-

δέχεται επίσης να συμβάλλουν στην ανάπτυξη νυχτερινής υπέρτασης. Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν τον εξωκυττάριο όγκο μέσω κατακράτησης νατρίου, αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία, καταστάσεις που επιδεινώνουν περαιτέρω τη διαταραχή της φυσιολογικής νατριούρησης³⁸ και ενισχύουν την ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες. Αντίστοιχα, οι αναστολείς καλσινευρίνης προκαλούν αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου, μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου και ενισχύουν την επαναρρόφιση νατρίου και ύδατος στο άπω σωληνάριο, επάγοντας την αύξηση της νατριοευαισθησίας³⁶. Σε προηγούμενη κλινική μελέτη³⁹, η θεραπεία με κυκλοσπορίνη συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ και μεγαλύτερη διαταραχή του προτύπου νυχτερινής εμβύθισης, συγκριτικά με την αζαθιοπρίνη. Η ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση, μέσω των προαναφερθέντων αλλά και άλλων μηχανισμών, προάγει περαιτέρω την αύξηση της νυχτερινής ΑΠ και την εμφάνιση παθολογικών προτύπων νυχτερινής εμβύθισης³⁹.

Χαρακτηριστικά λήπτη και δότη

Διάφορα χαρακτηριστικά που συσχετίζονται με τον λήπτη έχουν συσχετισθεί με παθολογικά πρότυπα νυχτερινής ΑΠ. Οι φαινότυποι του non-dipping και reverse dipping απαντούν συχνότερα σε λήπτες μεγαλύτερης ηλικίας⁴⁰, σε άνδρες⁴¹, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη^{23, 42} και σε άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος⁴². Ενδέχεται επίσης να συμβάλλουν παράγοντες που συσχετίζονται με τον δότη, καθώς έχει αναφερθεί ότι οι λήπτες μοσχευμάτων από αποβιώσαντες δότες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΣΑΠ σε σύγκριση με τους λήπτες μοσχευμάτων από ζώντες δότες²³, γεγονός που πιθανώς αντανακλά διαφορές στη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ή/και στη βασική λειτουργία του μοσχεύματος.

Δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος

Η δυσλειτουργία του μοσχεύματος φαίνεται επίσης να συσχετίζεται στενά με υψηλότερη επίπτωση νυχτερινής υπέρτασης και παθολογικών προτύπων εμβύθισης μετά τη μεταμόσχευση, κατά τρόπο ανάλογο με τη σχέση μεταξύ μειωμένου GFR και νυχτερινής υπέρτασης που παρατηρείται σε μη μεταμοσχευμένους πληθυσμούς¹⁵. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, που συμπεριέλαβε δεδομένα από επτά μελέτες παρατήρησης (n = 788), οι φαινότυποι του non-

dipping και reverse dipping ήταν συχνότεροι σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με διαταραγμένη λειτουργία του μοσχεύματος, όπως τεκμηριώθηκε από τις σημαντικά υψηλότερες τιμές του eGFR στους dippers σε σύγκριση με τους non-dippers και reverse dippers²⁹. Η ομάδα των reverse dippers εμφάνισε τη χειρότερη νεφρική λειτουργία, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη διαβαθμισμένης σχέσης μεταξύ του φαινοτύπου εμβύθισης και της λειτουργίας του μοσχεύματος. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ dippers και non-dippers όσον αφορά τον κίνδυνο επεισοδίων οξείας απόρριψης, τον νεφρικό δείκτη αντίστασης (renal resistive index, RRI), το λιπιδαιμικό προφίλ και την 24ωρη λευκωματουρία. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι τα παθολογικά πρότυπα νυχτερινής ΑΠ συσχετίζονται στενότερα με χρόνιες αιμοδυναμικές μεταβολές και μακροχρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος, παρά με οξεία συμβάματα ή μεταβολικές διαταραχές.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Μέχρι σήμερα, αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση της αυξημένης νυχτερινής ΑΠ και των παθολογικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης με δυσμενείς εκβάσεις του μοσχεύματος (Πίνακας 2), καθώς και με καρδιαγγειακά συμβάματα (Πίνακας 3).

Πρώιμα δεδομένα που ανέδειξαν την προγνωστική αξία της διαταραχής του κιρκάδιου ρυθμού της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος προέρχονται από τη μελέτη των Ibernon και συν. σε 126 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η παρουσία παθολογικού φαινοτύπου εμβύθισης αποτέλεσε τη μοναδική παράμετρο της ΑΠ που συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το σύνθετο καταληκτικό σημείο της απώλειας του μοσχεύματος ή της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τη μέση διάρκεια παρακολούθησης των 45 μηνών (Εικόνα 3)⁴². Ανάλυση σε 36 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η οποία βασίστηκε σε δεδομένα 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ΑΠ κατά την πρώτη ετήσια επίσκεψη μετά τη μεταμόσχευση, έδειξε ότι οι reverse dippers και non-dippers παρουσίαζαν πιο προχωρημένες αγγειακές αλλοιώσεις στη βιοψία πρωτοκόλλου (υψηλότερα Banff cv scores), χαμηλότερο eGFR και πτωχότερη νεφρική επιβίωση κατά το διάστημα

Πίνακας 2. Μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν τις συσχετίσεις της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών προτύπων εμφύσησης με δυσμενείς εκβάσεις για το μόσχευμα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Σχεδιασμός μελέτης	Μεταβλητή πρόβλεψης	Καταληκτικά σημεία	Αποτελέσματα
Wadei και συν. ⁴⁰	2011	36 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος χωρίς ιστορικό απόρριψης >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Φαινότυποι non-dipping	eGFR, ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία νεφρικού μοσχεύματος	Συγκριτικά με τους dippers, οι reverse και non-dippers είχαν: - υψηλότερο Banff cv score στο 1 έτος ($p = 0,03$) - χαμηλότερο eGFR στην τελευταία παρακολούθηση ($73,7 \pm 18,1$, $55,7 \pm 16,3$ και $56,6 \pm 21$ mL/min/1,73 m ² για dippers, non- και reverse dippers αντίστοιχα, $p = 0,05$) - μεγαλύτερη απώλεια νεφρικής λειτουργίας ($8,0 \pm 20$, -9 ± 17 και 1 ± 14 mL/min/1,73 m ² για dippers, non- και reverse dippers αντίστοιχα, $p = 0,02$) - eGFR στα 4 έτη και στην τελευταία παρακολούθηση συσχετίστηκε ανεξάρτητα με ΔΣΑΠ στο 1 έτος ($r = 0,46/p = 0,011$, $r = 0,34/p = 0,03$)
Sezer και συν. ⁴⁵	2011	82 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Φαινότυποι non-dipping	RRI $\geq 0,7$	Η επίπτωση αυξημένου RRI ήταν υψηλότερη στους non-dippers έναντι των dippers (52% έναντι 24%, $p = 0,01$) Προγνωστικός παράγοντας που συσχετίστηκε με φαινότυπο non-dipper: RR 2,2, 95% CI (1,16, 4,42) Ανεξάρτητος παράγοντας που συσχετίστηκε με φαινότυπο dipping vs non-dipping ($R^2 = 0,053$, $p = 0,05$)
Ibernon και συν. ⁴²	2012	126 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Φαινότυπος reverse dipper στους 3 μήνες	Καρδιαγγειακά συμβάματα (OEM, στηθάγχη, ισχαιμικό ΑΕΕ, παροδικό ΑΕΕ, συμφορητική ΚΑ, ρήξη ανευρύσματος αορτής) Σύνθετο καταληκτικό σημείο: καρδιαγγειακά συμβάματα ή απώλεια μοσχεύματος για οποιονδήποτε λόγο	Για καρδιαγγειακά συμβάματα: RR 3,65, 95% CI (1,15, 11,5), $p = 0,03$ Για το σύνθετο σημείο: - Μονοπαράγοντική ανάλυση: RR 3,38, 95% CI (1,45, 7,87), $p = 0,004$ - Πολυπαράγοντική ανάλυση: RR 3,50, 95% CI (1,36, 8,93), $p = 0,009$
Mallamaci και συν. ⁴⁴	2018	260 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Νυχτερινή ΣΑΠ	Σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο: απώλεια eGFR >30%, νεφρική νόσος τελικού σταδίου ή θάνατος	Σύνθετο καταληκτικό σημείο: Νυχτερινή ΣΑΠ (για αύξηση 5 mmHg): προσαρμοσμένο HR 1,10, 95% CI (1,03, 1,17) Πορείες eGFR: Νυχτερινή ΣΑΠ (για αύξηση 5 mmHg): προσαρμοσμένη μεταβολή $-1,07$ mL/min/1,73 m ² ($-1,23$, $-0,90$)
Jaques και συν. ⁴³	2021	123 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 1 και 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Εμφύσηση ΣΑΠ	eGFR	Στην πολυπαράγοντική ανάλυση το συστηματικό dipping συσχετίστηκε θετικά με eGFR ($p = 0,009$). Οι dippers είχαν κατά $10,4$ mL/min/1,73 m ² υψηλότερο eGFR σε σύγκριση με τους non-dippers.

συνεχίζεται

Πίνακας 2. συνέχεια

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Σχεδιασμός μελέτης	Μεταβλητή πρόβλεψης	Καταληκτικά σημεία	Αποτελέσματα
Gurlek και συν. ⁴⁰	2026	74 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με μέσο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση 34,9 ± 1,7 μήνες	Συγχρονική	Νυχτερινή ΔΑΠ	RRI (ομάδα 1 RRI <0,67, n = 29 και ομάδα 2 RRI ≥0,67; n = 45); LVMI	Η νυχτερινή ΔΑΠ συσχετίστηκε θετικά με RRI (p = 0,01) και LVMI (p = 0,033). Η ομάδα 1 είχε χαμηλότερη νυχτερινή ΔΑΠ (p = 0,01). Σε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, οι RRI (p = 0,012) και LVMI (p = 0,02) ήταν προγνωστικοί παράγοντες της νυχτερινής ΔΑΠ.

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval), eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate), HR: λόγος κινδύνου (Hazard Ratio), LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Mass Index), RR: σχετικός κίνδυνος (Relative Risk), RRI: δείκτης νεφρικής αντίστασης (Renal Resistive Index)

Πίνακας 3. Μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν τη συσχέτιση της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών προτύπων εμφύσησης με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

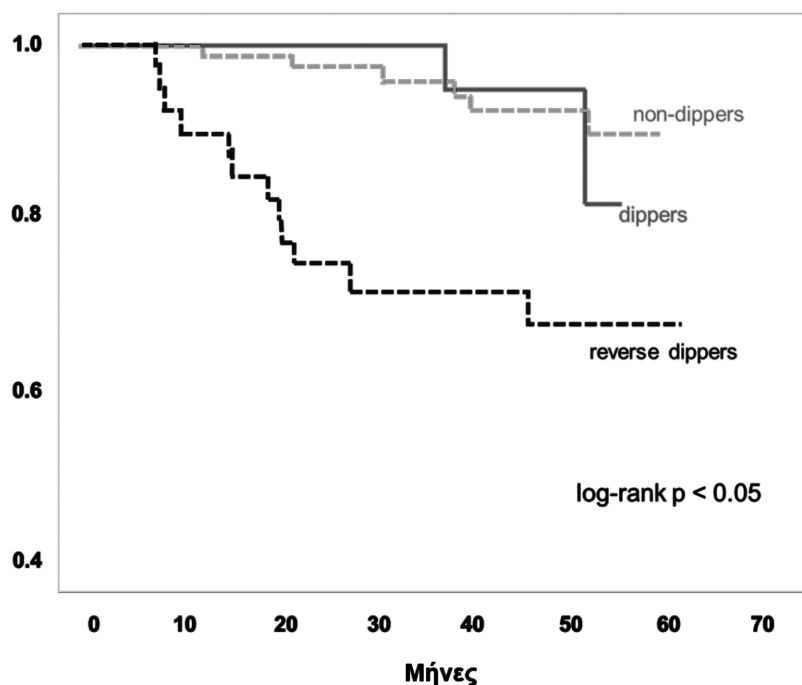
Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Σχεδιασμός μελέτης	Μεταβλητή πρόβλεψης	Καταληκτικά σημεία	Αποτελέσματα
Lipkin και συν. ⁴⁹	1993	28 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΣΑΠ, non-dipping	LVMI	Σημαντικά υψηλότερος LVMI στους non-dippers έναντι των dippers (124 ± 15 έναντι 89 ± 7 g/m ² , p < 0,05) Η νυχτερινή ΣΑΠ συσχετίστηκε θετικά με τον LVMI (r = 0,68, p < 0,001).
Toprak και συν. ⁵⁰	2003	35 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΑΠ, non-dipping	LVMI	Σημαντικά υψηλότερος LVMI στην ομάδα non-dipping (133 ± 35 έναντι 109 ± 26 g/m ² , p = 0,04). Στην πολλαπλή παλινδρόμηση, το νυχτερινό φορτίο ΣΑΠ και η αιμοσφαιρίνη ήταν ανεξάρητοι προγνωστικοί παράγοντες του LVMI (r ² = 0,53).
Basiratnia και συν. ⁴⁸	2011	66 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ηλικίας 7-25 ετών > 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΑΠ, non-dipping	LVMI	Σημαντική συσχέτιση μεταξύ όλων των παραμέτρων στην 24ωρη καταγραφή και LVMI (r = 0,28-0,38, p = 0,025-0,007).
Ibernon και συν. ⁴²	2012	126 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Reverse dipping στους 3 μήνες	Καρδιαγγειακά συμβάματα (ΟΕΜ, στηθάγχη, ισχαιμικό ΑΕΕ, παροδικό ΑΕΕ, συμφορητική ΚΑ, ρήξη ανευρύσματος αορτής). Σύνθετο καταληκτικό σημείο: καρδιαγγειακά συμβάματα ή απώλεια μοσχεύματος για οποιονδήποτε λόγο	Για τα καρδιαγγειακά συμβάματα: RR 3,65, 95% CI (1,15,11,5), p = 0,03 Για το σύνθετο καταληκτικό σημείο: Μονοπαράγοντική ανάλυση RR 3,38 και πολυπαράγοντική RR 3,50
Sezer και συν. ⁴⁶	2013	98 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΣΑΠ	LVMI	Ο LVMI συσχετίστηκε θετικά με τη νυχτερινή ΣΑΠ/ΔΑΠ. Η μέση και μέγιστη τιμή νυχτερινής ΣΑΠ και ο RRI ήταν ανεξάρητοι παράγοντες κινδύνου για LVMI.

συνεχίζεται

Πίνακας 3. συνέχεια

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Σχεδιασμός μελέτης	Μεταβλητή πρόβλεψης	Καταληκτικά σημεία	Αποτελέσματα
Ozkayar και συν. ⁵¹	2014	73 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥ 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΣΑΠ	FMD $\leq 10\%$	Σε λήπτες με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η νυχτερινή ΣΑΠ ήταν υψηλότερη (126 ± 16 vs 117 ± 12 mmHg, $p = 0,029$).
Mallamaci και συν. ²²	2016	172 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος > 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΣΑΠ και λόγος νυχτερινής/ημερήσιας ΣΑΠ	cIMT	Η νυχτερινή ΣΑΠ, ο λόγος νυχτερινής/ημερήσιας ΣΑΠ και η 24ωρη ΣΑΠ συσχετίστηκαν θετικά με το cIMT.
Kolonko και συν. ⁵²	2018	145 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος > 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Dipping ΣΑΠ	PWV	Ο φαινότυπος του dipping της ΣΑΠ συσχετίστηκε θετικά με το PWV ($r = 0,15$, $p = 0,06$).

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval), cIMT: πάχος έσω-μέσον χιτώνα καρωτίδας (carotid Intima Media Thickness), FMD: Flow Mediated Dilatation, LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Mass Index), PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity), RR: σχετικός κίνδυνος (Relevant Risk), RRI: δείκτης νεφρικής αντίστασης (Renal Resistive Index)



Εικόνα 3. Αθροιστική επιβίωση ως προς το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού συμβάματος ή απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος, ανάλογα με τον φαινότυπο νυχτερινής εμβύθισης. Ανασχεδιασμένο και προσαρμοσμένο από τα αποτελέσματα των Ibertson και συν.⁴²

παρακολούθησης έως και 4 ετών, συγκριτικά με τους dippers⁴⁰. Παρομοίως, οι Jaques και συν. ανέφεραν ότι η πτώση της ΣΑΠ συσχετιζόταν θετικά

με eGFR σε προοπτικά μοντέλα παλινδρόμησης έως και δύο έτη μετά την αξιολόγηση με 24ωρη περιπατητική καταγραφή⁴³.

Πέραν των κατηγορικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης, τα ίδια τα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες δυσμενών εκβάσεων για το μόσχευμα. Στη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη κοόρτης (260 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος)⁴⁴, οι Mallamaci και συν. έδειξαν ότι υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΣΑΠ συσχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου, το οποίο περιελάμβανε μείωση του eGFR >30%, εξέλιξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ ή θάνατο, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των 3,7 ετών (HR 1,10, 95% CI 1,03-1,17 ανά αύξηση 5 mmHg). Επιπρόσθετες μελέτες έχουν συνδέσει τη νυχτερινή υπέρταση με ενδιάμεσους δείκτες βλάβης του μοσχεύματος. Οι Sezer και συν. παρατήρησαν ότι οι λήπτες με τον φαινότυπο του non-dipping εμφάνιζαν συχνότερα αυξημένες τιμές RRI (RRI $\geq 0,7$)⁴⁵, εύρημα ενδεικτικό διαταραγμένης ενδονεφρικής αιμοδυναμικής κατάστασης. Επιπλέον, μεταγενέστερες αναλύσεις ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων νυχτερινής ΑΠ και του RRI^{46, 47}.

Παράλληλα, ποικίλες μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ των διαταραχών της νυχτερινής ΑΠ και της καρδιαγγειακής βλάβης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Στην προαναφερθείσα προοπτική μελέτη των Ibernou και συν., το reverse dipping συσχετίστηκε με 3,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ρήξη ανευρύσματος αορτής) (Εικόνα 3)⁴². Πέρα από τα «σκληρά» κλινικά καταληκτικά σημεία, τόσο πρώιμες όσο και πιο σύγχρονες μελέτες σε παιδιατρικούς⁴⁸ και ενήλικες^{46, 48-50} λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν συσχετίσει σταθερά τα υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΣΑΠ με παθολογική καρδιακή αναδιαμόρφωση. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ της νυχτερινής ΣΑΠ και του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI), ενώ οι φαινότυποι του non-dipping ή reverse dipping συσχετίζονταν συχνά με την παρουσία υπερχωφίας της αριστερής κοιλίας^{46, 48-50}. Επιπρόσθετα, ολοένα αυξανόμενα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η νυχτερινή υπέρταση μπορεί να συμβάλλει στην υποκλινική αγγειακή βλάβη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σε μελέτη σε 172 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος η νυχτερινή ΣΑΠ και ο λόγος νυχτερινής/ημερήσιας ΑΠ (night-to-day BP ratio), αλλά

όχι η ημερήσια ή η ΑΠ ιατρείου, ήταν οι μοναδικές παράμετροι που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT)²². Αντίστοιχα, έχει αναφερθεί ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΣΑΠ παρουσιάζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως εκτιμάται με τη μέθοδο flow-mediated dilatation (FMD)⁵¹, καθώς και αυξημένη αρτηριακή σκληρία⁵².

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης, καθώς επιτρέπει την ολοκληρωμένη εκτίμηση του νυχτερινού φορτίου της ΑΠ, τον προσδιορισμό του φαινοτύπου της νυχτερινής εμβύθισης, καθώς και την αξιολόγηση της πρωινής αιχμής και της βραχυχρόνιας μεταβλητότητας της ΑΠ¹⁹. Πέρα από τον καθοριστικό της ρόλο στην εκτίμηση των κινδύνων διακυμάνσεων της ΑΠ, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή παρέχει αντικειμενική εκτίμηση του 24ωρου προφίλ της ΑΠ υπό πραγματικές συνθήκες, επιτρέποντας την αξιολόγηση της συμπεριφοράς της ΑΠ κατά τη διάρκεια των συνήθων καθημερινών δραστηριοτήτων και έχει υψηλότερη προγνωστική αξία για βλάβη σε όργανα-στόχους και σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με την ΑΠ ιατρείου^{19, 53}. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η 24ωρη περιπατητική καταγραφή αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αναγνώριση της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης και της υπέρτασης λευκής μπλούζας, φαινότυποι που επίσης συσχετίζονται με δυσμενείς εκβάσεις^{19, 53}. Τα πλεονεκτήματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, δεδομένης της υψηλής συχνότητας συγκεκαλυμμένης υπέρτασης σε αυτόν τον πληθυσμό³⁶. Αξιοσημείωτο είναι ότι η συμφωνία μεταξύ της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης ημερήσιας και νυχτερινής περιπατητικής ΑΠ είναι φτωχή, με την ασθενέστερη συσχέτιση να παρατηρείται μεταξύ της ΑΠ ιατρείου και της νυχτερινής ΑΠ^{21, 24}.

Τα τελευταία χρόνια, οι νυχτερινές μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι έχουν διερευνηθεί ως επιπρόσθετη προσέγγιση για την αξιολόγηση του φορτίου της νυχτερινής ΑΠ στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό¹⁵. Προκαταρκτικά δεδομένα εισηγούνται ικανοποιητικό βαθμό συμφωνίας με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ τόσο ως προς τις απόλυτες τιμές ΑΠ όσο και ως προς την ανίχνευση παθολογικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης⁵⁴. Ωστόσο, στους

λήπτες νεφρικού μοσχεύματος απουσιάζουν δεδομένα που να επικυρώνουν τη χρήση των νυχτερινών μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι. Έμμεσα δεδομένα από πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε συμβατικές μετρήσεις στο σπίτι, ΑΠ ιατρείου και 24ωρη περιπατητική καταγραφή έδειξαν ότι σχεδόν οι μισοί (46%) λήπτες με νυχτερινή υπέρταση βάσει 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως νορμοτασικοί με βάση αποκλειστικά τις μετρήσεις στο σπίτι⁵⁵. Ως εκ τούτου, μέχρι σήμερα, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή παραμένει απαραίτητη και η μόνη καθιερωμένη μέθοδος για την ακριβή διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και τον αξιόπιστο χαρακτηρισμό των φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα που να καθοδηγούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι περισσότερες προσεγγίσεις προέρχονται από εξαγωγή συμπερασμάτων από τον γενικό υπερτασικό πληθυσμό και τους ασθενείς με ΧΝΝ. Όπως και σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου, ο πρωταρχικός στόχος είναι ο σταθερός έλεγχος της ΑΠ όλο το 24ωρο, με ιδιαίτερη έμφαση στη μείωση του νυχτερινού φορτίου της ΑΠ¹⁵, μέσω στρατηγικών όπως αυτές που συνοψίζονται στον Πίνακα 4 και στον αλγόριθμο της Εικόνας 4. Δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι η υπόταση πριν από τη μεταμόσχευση έχει επίσης συσχετισθεί με καθυστερημένη λειτουργία και μειωμένη επιβίωση του μοσχεύματος⁵⁶, γεγονός που υπογραμμίζει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΑΠ και εκβάσεων για το μόσχευμα. Παρότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της υπότασης κατά τη μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση με τις κλινικές εκβάσεις, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποφεύγεται η υπερβολικά επιθετική ρύθμιση της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν τυχαioποιημένες μελέτες που να εξετάζουν τα βέλτιστα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου, στο σπίτι ή στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος· συνεπώς, οι κλινικοί ιατροί οφείλουν να ακολουθούν τις συστάσεις για τον συγκεκριμένο πληθυσμό βάσει των δεδομένων που εξάγονται από

μελέτες στη ΧΝΝ, οι οποίες προτείνουν στόχο ΑΠ ιατρείου <130/80 mmHg^{16, 57}.

Ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, σε συνδυασμό με τη βελτιστοποίηση του ενδοαγγειακού όγκου, θα πρέπει να αποτελεί κεντρική θεραπευτική στρατηγική, καθώς οι παρεμβάσεις αυτές μπορεί να συμβάλλουν στην αποκατάσταση του φυσιολογικού προτύπου νυχτερινής εμβύθισης μέσω της πρόληψης της κατακράτησης νατρίου και της πλεονάζουσας νυχτερινής νατριούρησης⁵⁸. Πιλοτικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη σχέση μεταξύ της 24ωρης απέκκρισης νατρίου στα ούρα και των επιπέδων ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁵⁹⁻⁶¹, ενώ σε μελέτη με 38 υπερτασικούς ασθενείς, ο βραχυπρόθεσμος περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου (<80 mmol/ημέρα) για περίοδο 14 ημερών οδήγησε σε σημαντική μείωση τόσο της 24ωρης όσο και της νυχτερινής ΑΠ⁶².

Όσον αφορά στην αντιυπερτασική αγωγή, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνουν συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων για τη διαχείριση της νυχτερινής υπέρτασης, ούτε γενικά στη ΧΝΝ ούτε στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, λόγω περιορισμένων δεδομένων σχετικά με μακροχρόνιες εκβάσεις¹⁶. Εντούτοις, οι μακράς δράσης διυδροπυριδινικοί αναστολείς των διαύλων ασβεστίου συνιστώνται ιδιαίτερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, βάσει των ευνοϊκών επιδράσεών τους στη νεφρική λειτουργία και στις μακροχρόνιες εκβάσεις στη λειτουργία του μοσχεύματος^{16, 36-37, 63-64}. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης συνιστώνται σε ασθενείς με λευκωματουρία^{16, 36-37, 63-64} και ενδέχεται να είναι χρήσιμοι στη διαχείριση της νυχτερινής υπέρτασης λόγω των ευνοϊκών τους επιδράσεων στην αγγειακή λειτουργία και στη συμπαθητική δραστηριότητα. Τα θειαζιδικά/θειαζιδικού τύπου διουρητικά ενδέχεται να προσφέρουν επιπρόσθετο όφελος, συμπεριλαμβανομένης της αντιμετώπισης της κατακράτησης νατρίου που προκαλείται από την κυκλοσπορίνη⁶⁵, ενώ η χορήγηση β-/α-αποκλειστών μπορεί να εξεταστεί σε περιπτώσεις συμπαθητικής υπερδραστηριότητας²⁹.

Στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό, η χρονοθεραπεία παραμένει αμφιλεγόμενο ζήτημα. Μεταanalύσεις υποδεικνύουν πιθανές μειώσεις στα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ με τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής κατά την ώρα του ύπνου⁶⁶, ωστόσο εξακολουθούν να υπάρχουν μεθοδολογικές επιφυλάξεις. Μεγάλες μελέτες σε συνθήκες καθημε-

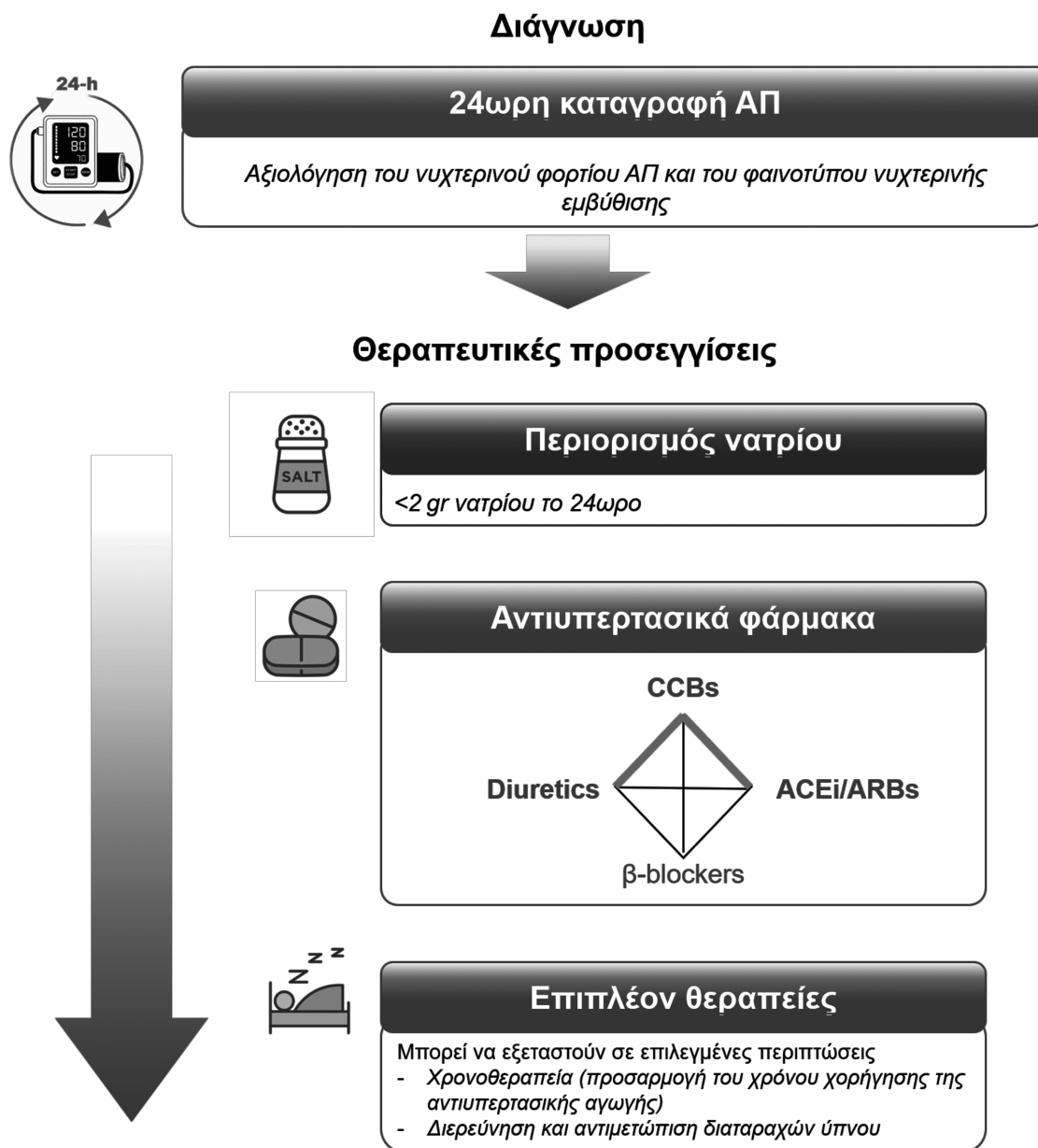
Πίνακας 4. Προτεινόμενες στρατηγικές για τη θεραπεία της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Παρέμβαση	Μηχανισμός παρέμβασης	Τεκμηρίωση
Περιορισμός νατρίου και επαρκής έλεγχος όγκου	Πρόληψη της κατακράτησης νατρίου και της αυξημένης νυχτερινής νατριούρησης	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από RCTs. Έμμεση ένδειξη η συσχέτιση της 24ωρης απέκκρισης νατρίου με την ΑΠ ⁵⁹⁻⁵¹ . Ο βραχυχρόνιος διατητικός περιορισμός νατρίου (<80 mmol/ημέρα) μειώνει την 24ωρη και τη νυχτερινή ΑΠ ⁶² .
Αντιυπερτασική αγωγή		Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να στοχεύουν ειδικά τη νυχτερινή υπέρταση και δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις. Η αντιμετώπιση θα πρέπει να επικεντρώνεται στην επίτευξη σταθερού 24ωρου ελέγχου της ΑΠ, με επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.
CCBs	Οι διυδροπυριδινικοί CCBs επιπλέον εξουδετερώνουν τις προσπειραματικές αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις των CNIs	Φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπέρταση. Οι μακράς δράσης διυδροπυριδινικοί CCBs συσχετίζονται με ευνοϊκές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία και στη μακροπρόθεσμη έκβαση του μοσχεύματος ^{36,37,64,65,84} .
Διουρητικά	Μείωση της κατακράτησης νατρίου και της υπερφόρτωσης όγκου. Τα θειαζιδικού τύπου διουρητικά επιπλέον εξουδετερώνουν την κατακράτηση νατρίου προκαλούμενη από τους CNIs.	Φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπέρταση. Έμμεσα παθοφυσιολογικά δεδομένα από ασθενείς με XNN: η προχωρημένη XNN συχνά σχετίζεται με φαινοτύπους non-dipping και reverse dipping και τα διουρητικά ή ο περιορισμός άλατος μπορεί να αποκαταστήσουν το φυσιολογικό πρότυπο του dipping ^{14,58,65} .
ACEIs/ARBs	Αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης με επιπρόσθετες επιδράσεις στην αγγειακή λειτουργία και τη συμπαθητική δραστηριότητα	Φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπέρταση, με ευνοϊκή επίδραση στη μείωση της λευκωματουρίας. Κατά προτίμηση να ξεκινούν μετά την επίτευξη σταθερής λειτουργίας του μοσχεύματος ^{36,37,64,65,84} .
β-αναστολείς	Στόχευση της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος	Συμπληρωματική θεραπεία. Μπορεί να εξεταστεί σε παρουσία συμπαθητικής υπερδραστηριότητας ²⁹ .
Χρονοθεραπεία	Βραδινή ή προ του ύπνου χορήγηση αντιυπερτασικών με στόχο τη νυχτερινή ΑΠ και σταθερό 24ωρο έλεγχο	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από RCTs. Έμμεσα στοιχεία: η βραδινή χορήγηση μειώνει τη νυχτερινή ΑΠ ⁶⁶ , αλλά χωρίς καρδιαγγειακό όφελος ^{67,68} . Μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε XNN έδειξε ότι η βραδινή χορήγηση μείωσε τη νυχτερινή ΑΠ και αποκατέστησε τον φυσιολογικό κιρκάδιο ρυθμό στο 87,5% των ασθενών ⁶⁹ .
Ανίχνευση και αποκατάσταση διαταραχών ύπνου	Η αποκατάσταση των διαταραχών ύπνου (κυρίως της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας) μειώνει τη διαλείπουσα υποξία και την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από RCTs. Έμμεσες ενδείξεις από τον γενικό πληθυσμό: η αντιμετώπιση της OSA (απόλεια βάρους, CPAP κ.λπ.) επιτυγχάνει μέτριες αλλά κλινικά σημαντικές μειώσεις της ΑΠ, περισσότερο εμφανείς στη νυχτερινή ΑΠ ⁷¹ .

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, XNN: Χρόνια Νεφρική Νόσος, ACEIs/ARBs: αναστολείς μετατροπικού ενζύμου αγγειοτενσίνης/αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin II Receptor Blockers), CCB: αναστολέας διαύλων ασβεστίου (Calcium Channel Blocker), CNI: αναστολέας καλσινευρίνης (Calcineurin Inhibitor), CPAP: συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (Continuous Positive Airway Pressure)

ρινής κλινικής πράξης δεν έχουν αναδείξει καρδιαγγειακό όφελος από τη βραδινή έναντι της πρωινής χορήγησης των αντιυπερτασικών φαρμάκων^{67,68}. Κατά συνέπεια, οι τρέχουσες συστάσεις δίνουν προτεραιότητα στη χρήση μακράς δράσης φαρμάκων που εξασφαλίζουν σταθερό 24ωρο έλεγχο της ΑΠ¹⁵⁻¹⁷. Δεν υπάρχουν άμεσα δεδομένα σχετικά με τη χρονοθεραπεία στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

και μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με XNN που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Προηγούμενη μελέτη σε 32 non-dippers ασθενείς με XNN έδειξε ότι η μεταβολή ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου από πρωινή σε βραδινή χορήγηση μείωσε τα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ και αποκατέστησε το φυσιολογικό πρότυπο νυχτερινής εμβύθισης (87,5% dippers μετά την παρέμβαση)⁶⁹.



Εικόνα 4. Αλγόριθμος διάγνωσης και αντιμετώπισης της νυκτερινής υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Ως εκ τούτου, εξατομικευμένες στρατηγικές βραδινής χορήγησης μπορούν να εξετάζονται σε επιλεγμένους ασθενείς με επιβεβαιωμένη μεμονωμένη νυκτερινή υπέρταση, έως ότου καταστούν διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα.

Τέλος, οι διαταραχές ύπνου, και ιδιαίτερα η αποφρακτική υπνική άπνοια (obstructive sleep apnea, OSA), είναι συχνές στη ΧΝΝ και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και συσχετίζονται στενά με τη νυκτερινή υπέρταση και τους φαινοτύπους του non-dipping^{15, 70}. Η αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει μεί-

ωση σωματικού βάρους, εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (με μάσκα CPAP) και συσκευές προώθησης της κάτω γνάθου. Μετα-αναλύσεις υποδηλώνουν ότι οι παρεμβάσεις αυτές επιτυγχάνουν μέτριες αλλά κλινικά σημαντικές μειώσεις της ΑΠ, οι οποίες συχνά είναι πιο έντονες για τη νυκτερινή παρά για την ΑΠ ιατρείου. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την ανάγκη περαιτέρω συστηματικής διερεύνησης των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με νυκτερινή υπέρταση⁷¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η νυχτερινή υπέρταση και τα παθολογικά πρότυπα νυχτερινής εμβύθισης είναι ιδιαίτερα συχνά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και αποτελούν έναν κυρίαρχο αλλά υποδιαγνωσμένο φαινότυπο της υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση. Οι διαταραχές αυτές προκύπτουν από την αλληλεπίδραση εμμενόντων μηχανισμών που συσχετίζονται με τη ΧΝΝ (διαταραχές στη διαχείριση νατρίου-ύδατος, νευροορμονική ενεργοποίηση και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος) και παραγόντων σχετικών με τη μεταμόσχευση (ανοσοκατασταλτική αγωγή και προοδευτική δυσλειτουργία του μοσχεύματος). Πληθώρα δεδομένων συνδέει την αυξημένη νυχτερινή ΑΠ και τους φαινοτύπους του non-dipping με δυσμενείς εκβάσεις του μοσχεύματος και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η συσχέτιση αυτή φαίνεται ισχυρότερη σε σύγκριση με εκείνη της ημερήσιας ΑΠ.

Με βάση τα παραπάνω, απαιτείται μια σημαντική στροφή στη διαχείριση της ΑΠ μετά τη μεταμόσχευση. Η αποκλειστικά βασισμένη στις μετρήσεις ΑΠ ιατρική προσέγγιση είναι ανεπαρκής και θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στην ευρύτερη εφαρμογή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής, ώστε να ανιχνεύονται οι φαινότυποι συγκαλυμμένης και μεμονωμένης νυχτερινής υπέρτασης και να καθοδηγούνται εξατομικευμένες πρακτικές αντιμετώπισης (Εικόνα 4). Η νυχτερινή ΑΠ θα πρέπει να αναγνωρίζεται ολόένα και περισσότερο ως ένας κλινικά σημαντικός και δυνητικά τροποποιήσιμος θεραπευτικός στόχος στη μεταμόσχευση. Οι προτεραιότητες της μελλοντικής έρευνας θα πρέπει να περιλαμβάνουν ειδικά σχεδιασμένες μελέτες με αντικείμενο τη μεταμόσχευση, με στόχο την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας και των μηχανισμών της διαταραχής του κινεμάτιου ρυθμού της ΑΠ, την αξιολόγηση της επίδρασης διαφορετικών σχημάτων ανοσοκαταστολής στη νυχτερινή ΑΠ (συμπεριλαμβανομένων πιθανών επιδράσεων σχημάτων που δεν περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών ή αναστολέων της καλσινευρίνης) και τον καθορισμό των βέλτιστων θεραπευτικών προσεγγίσεων για ασθενείς με μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση. Τελικά, απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες για να καθοριστεί εάν οι παρεμβάσεις που στοχεύουν ειδικά στη νυχτερινή υπέρταση οδηγούν σε βελτίωση της νυχτερινής ΑΠ, αποκατάσταση των φυσιολογικών προτύπων νυχτερινής εμβύθισης και καλύτερες καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις στους

λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Μέχρι να καταστούν διαθέσιμα τέτοια δεδομένα, η χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ και των κινεμάτιων φαινοτύπων της ΑΠ στην τακτική παρακολούθηση αποτελεί μια εφαρμόσιμη προσέγγιση για την αντιμετώπιση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου και τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

SUMMARY

A. Georgiou, M. Theodorakopoulou, F. Iatridi, A. Theodosiadi, P. Sarafidis

Nocturnal hypertension in kidney transplantation: Epidemiology, pathophysiology, prognostic implications, and therapeutic management

Arterial Hypertension 2026; 35: 117-137.

Kidney transplantation substantially improves survival and quality of life in patients with kidney failure; nevertheless, cardiovascular disease remains the predominant cause of morbidity and mortality among kidney transplant recipients (KTRs). Post-transplant hypertension is highly prevalent and is closely associated with adverse cardiovascular and graft outcomes. A distinctive feature of hypertension in KTRs is the high burden of masked hypertension, largely attributable to elevated nighttime BP and disrupted nocturnal dipping, reported in up to 95% of KTRs. Observational studies showed that increased nocturnal BP and abnormal dipping phenotypes are associated with faster graft function decline, higher risk for cardiovascular events, and hypertension-mediated target-organ damage, often exhibiting greater prognostic value than daytime BP or office BP measurements. This review summarizes the available evidence on the epidemiology, pathophysiology, prognostic relevance, and current diagnostic and therapeutic approaches to circadian BP phenotypes and nocturnal hypertension in KTRs.

Key-words: kidney transplantation, hypertension, nocturnal hypertension, BP dipping, ABPM

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney International* 1996 Jun; 50(1): 235-42. doi: 10.1038/ki.1996.307
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* 1999 Dec 2; 341(23): 1725-30. doi: 10.1056/NEJM199912023412303
3. 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. doi: 10.1093/ndt/12.8.1672 PubMed PMID: 9269647.
4. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol* 2020 Dec; 31(12): 2887-99. doi: 10.1681/ASN.2020050566 PubMed PMID: 32908001; PubMed Central PMCID: PMC7790214.
5. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019 May 1; 34(5): 760-73. doi: 10.1093/ndt/gfz053
6. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk: Cardiovascular risk in renal transplantation. *Transplant International* 2010 Dec; 23(12): 1191-204. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01159.x
7. Buus NH, Carlsen RK, Hughes AD, Skov K. Influence of Renal Transplantation and Living Kidney Donation on Large Artery Stiffness and Peripheral Vascular Resistance. *Am J Hypertens* 2020 Mar 13; 33(3): 234-42. doi: 10.1093/ajh/hpz175 PubMed PMID: 31678997; PubMed Central PMCID: PMC7069343.
8. Hamdani G, Nehus EJ, Hanevold CD, et al. Ambulatory Blood Pressure Control in Children and Young Adults After Kidney Transplantation. *Am J Hypertens* 2017 Oct 1; 30(10): 1039-46. doi: 10.1093/ajh/hpx092 PubMed PMID: 28575139; PubMed Central PMCID: PMC5861529.
9. Xagas E, Sarafidis PA, Theodorakopoulou MP, et al. A parallel evaluation of short- and mid-term changes of ambulatory blood pressure in kidney transplant recipients and kidney donors. *Clin Kidney J* 2022 Nov; 15(11): 2097-106. doi: 10.1093/ckj/sfac162 PubMed PMID: 36825030; PubMed Central PMCID: PMC9942443.
10. 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. *Clin Kidney J* 2022 May; 15(5): 951-60. doi: 10.1093/ckj/sfab275 PubMed PMID: 35498894; PubMed Central PMCID: PMC9050563.
11. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004 Jun; 43(6): 1071-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.013 PubMed PMID: 15168388.
12. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2011 Jun; 24(6): 523-33. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01242.x PubMed PMID: 21382101.
13. 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. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x PubMed PMID: 16212633.
14. Mallamaci F, Torino C, Tripepi G. Hypertension burden in CKD: is nocturnal hypertension the primary culprit? *Clin Kidney J* 2025 Sep; 18(9): sfaf229. doi: 10.1093/ckj/sfaf229 PubMed PMID: 40927380; PubMed Central PMCID: PMC12415516.
15. Parati G, Pengo MF, Avolio A, et al. Nocturnal blood pressure: pathophysiology, measurement and clinical implications. Position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2025 Aug 1; 43(8): 1296-318. doi: 10.1097/HJH.0000000000004053 PubMed PMID: 40509714; PubMed Central PMCID: PMC12237141.
16. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023 Dec 1; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480 PubMed PMID: 37345492.
17. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2024 Oct 7; 45(38): 3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
18. Kario K. Nocturnal Hypertension. *Hypertension* 2018 Jun; 71(6): 997-1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971
19. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, 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. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06896.
20. Seeman T, Pfaff M, Sethna CB. Isolated nocturnal hypertension in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2022 Mar; 26(2): e14192. doi: 10.1111/petr.14192 PubMed PMID: 34845793.
21. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, 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. doi: 10.1093/ndt/gfy355 PubMed PMID: 30476170.
22. Mallamaci F, Tripepi R, Leonardis D, et al. Nocturnal Hypertension and Altered Night-Day BP Profile and Atherosclerosis in Renal Transplant Patients. *Transplantation* 2016 Oct; 100(10): 2211-8. doi: 10.1097/TP.0000000000001023 PubMed PMID: 26683511.
23. Kayrak M, Gul EE, Kaya C, et al. Masked hypertension in renal transplant recipients. *Blood Press* 2014 Feb; 23(1): 47-53. doi: 10.3109/08037051.2013.796688 PubMed PMID: 23721572.
24. 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. doi: 10.1111/jch.12448 PubMed PMID: 25440573; PubMed Central PMCID: PMC8031553.
25. 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): 548-58. doi: 10.1159/000517358 PubMed PMID: 34311458.

26. Azancot MA, Ramos N, Moreso FJ, et al. Hypertension in chronic kidney disease: the influence of renal transplantation. *Transplantation* 2014 Sep 15; 98(5): 537-42. doi: 10.1097/TP.000000000000103 PubMed PMID: 24770618.
27. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Assessment of hypertension in kidney transplantation by ambulatory blood pressure monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* 2022 Jan; 15(1): 31-42. doi: 10.1093/ckj/sfab135 PubMed PMID: 35035934; PubMed Central PMCID: PMC8757429.
28. Korogiannou M, Theodorakopoulou M, 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* 2022 Jul; 41(4): 482-91. doi: 10.23876/j.krcp.21.250 PubMed PMID: 35791745; PubMed Central PMCID: PMC9346398.
29. Kanbay M, Costache AD, Brinza C, et al. Clinical Impact of Blood Pressure Variability in Kidney Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel)* 2025 Aug 11; 15(8): 1271. doi: 10.3390/life15081271 PubMed PMID: 40868919; PubMed Central PMCID: PMC12387528.
30. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol* 2007 Sep; 27(5): 565-71. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.007 PubMed PMID: 17868794.
31. Song J, Ke B, Fang X. Association of nocturia of self-report with estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study from the NHANES 2005-2018. *Sci Rep* 2023 Aug 25; 13(1): 13924. doi: 10.1038/s41598-023-39448-0 PubMed PMID: 37626084; PubMed Central PMCID: PMC10457317.
32. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 31(6): 541-50. doi: 10.1159/000313363 PubMed PMID: 20484892; PubMed Central PMCID: PMC3202956.
33. Issa N, Ortiz F, Reule SA, et al. The renin-aldosterone axis in kidney transplant recipients and its association with allograft function and structure. *Kidney Int* 2014 Feb; 85(2): 404-15. doi: 10.1038/ki.2013.278 PubMed PMID: 23965522; PubMed Central PMCID: PMC3946607.
34. Faitatzidou D, Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Xanthopoulos A, Triposkiadis F, Sarafidis PA. Autonomic Nervous System Dysfunction in Peritoneal Dialysis Patients: An Underrecognized Cardiovascular Risk Factor? *Am J Nephrol* 2024; 55(1): 37-55. doi: 10.1159/000534318 PubMed PMID: 37788657.
35. Gazdar AF, Dammin GJ. Neural degeneration and regeneration in human renal transplants. *N Engl J Med* 1970 Jul 30; 283(5): 222-4. doi: 10.1056/NEJM197007302830502 PubMed PMID: 4912789.
36. Alexandrou ME, Ferro CJ, Boletis I, Papagianni A, Sarafidis P. Hypertension in kidney transplant recipients. *World J Transplant* 2022 Aug 18; 12(8): 211-22. doi: 10.5500/wjt.v12.i8.211 PubMed PMID: 36159073; PubMed Central PMCID: PMC9453294.
37. Halimi JM, Ortiz A, Sarafidis PA, 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. doi: 10.1097/HJH.0000000000002879 PubMed PMID: 34054055.
38. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007; 27(1): 44-54. doi: 10.1159/000098955 PubMed PMID: 17245074.
39. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, de la Sierra A, 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. doi: 10.2337/dc16-0748 PubMed PMID: 27515965.
40. Wadei HM, Amer H, Taler SJ, et al. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol* 2007 May; 18(5): 1607-15. doi: 10.1681/ASN.2006111289 PubMed PMID: 17409307.
41. Pais P, Dello Strologo L, Iyengar A, Velusamy V, Greenbaum LA. Nocturnal hypertension and left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients in South India. *Pediatr Transplant* 2020 Jun; 24(4): e13710. doi: 10.1111/petr.13710 PubMed PMID: 32320120.
42. Ibernón M, Moreso F, Sarrias X, et al. Reverse dipper pattern of blood pressure at 3 months is associated with inflammation and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012 May; 27(5): 2089-95. doi: 10.1093/ndt/gfr587 PubMed PMID: 22015441.
43. Jaques DA, Saudan P, Martinez C, et al. Relationship between renal function and blood pressure dipping status in renal transplant recipients: a longitudinal study. *BMC Nephrol* 2021 Sep 30; 22(1): 325. doi: 10.1186/s12882-021-02523-7 PubMed PMID: 34592938; PubMed Central PMCID: PMC8485467.
44. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi R, 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. doi: 10.1097/HJH.0000000000001530 PubMed PMID: 28858982.
45. Sezer S, Karakan S, Çolak T, Haberal M. Nocturnal nondipping hypertension is related to dyslipidemia and increased renal resistivity index in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2011 Mar; 43(2): 530-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.013 PubMed PMID: 21440752.
46. Sezer S, Uyar ME, Colak T, et al. Left ventricular mass index and its relationship to ambulatory blood pressure and renal resistivity index in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2013 Dec; 45(4): 1575-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.01.105 PubMed PMID: 23726623.
47. Gurlek Demirci B, Karakan MS. Isolated nocturnal hypertension: A prognostic marker of cardiovascular outcomes in renal transplant recipients with masked hypertension. *Clin Nephrol* 2026 Feb; 105(2): 103-8. doi: 10.5414/CN111654 PubMed PMID: 41190395.

48. Basiratnia M, Esteghamati M, Ajami GH, et al. Blood pressure profile in renal transplant recipients and its relation to diastolic function: tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr Nephrol* 2011 Mar; 26(3): 449-57. doi: 10.1007/s00467-010-1724-6 PubMed PMID: 21203779.
49. Lipkin GW, Tucker B, Giles M, Raine AE. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin- and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 1993 Apr; 11(4): 439-42. doi: 10.1097/00004872-199304000-00015 PubMed PMID: 8390512.
50. Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener IC, Oktay A, Akoglu E. Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *J Hum Hypertens* 2003 Apr; 17(4): 239-44. doi: 10.1038/sj.jhh.1001536 PubMed PMID: 12692568.
51. Ozkayar N, Altun B, Yildirim T, et al. Blood pressure measurements, blood pressure variability and endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(6): 392-7. doi: 10.3109/10641963.2013.827706 PubMed PMID: 24047335.
52. Kolonko A, Bartmańska M, Ślubiak-Błaż N, 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. doi: 10.1097/MD.00000000000011870 PubMed PMID: 30200072; PubMed Central PMCID: PMC6133533.
53. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021 Jul 1; 39(7): 1293-302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843 PubMed PMID: 33710173.
54. Lindroos AS, Johansson JK, Puukka PJ, et al. The association between home vs. ambulatory night-time blood pressure and end-organ damage in the general population. *J Hypertens* 2016 Sep; 34(9): 1730-7. doi: 10.1097/HJH.0000000000000995 PubMed PMID: 27348519.
55. Eleftheriadis G, Naik MG, Osmanodja B, et al. Office or home versus 24-h blood pressure measurement in stable kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2024 Oct 30; 39(11): 1890-9. doi: 10.1093/ndt/gfae076 PubMed PMID: 38549427.
56. Dolla C, Mella A, Vigilante G, et al. Recipient pre-existing chronic hypotension is associated with delayed graft function and inferior graft survival in kidney transplantation from elderly donors. *PLoS One* 2021; 16(4): e0249552. doi: 10.1371/journal.pone.0249552 PubMed PMID: 33819285; PubMed Central PMCID: PMC8021200.
57. 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. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003 PubMed PMID: 33637192.
58. Fukuda M, Kimura G. Salt sensitivity and nondippers in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2012 Oct; 14(5): 382-7. doi: 10.1007/s11906-012-0286-3 PubMed PMID: 22898905.
59. Saint-Remy A, Somja M, Gellner K, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski JM. Urinary and dietary sodium and potassium associated with blood pressure control in treated hypertensive kidney transplant recipients: an observational study. *BMC Nephrol* 2012 Sep 26; 13: 121. doi: 10.1186/1471-2369-13-121 PubMed PMID: 23013269; PubMed Central PMCID: PMC3506486.
61. van den Berg E, Geleijnse JM, Brink EJ, van Baak MA, Homan van der Heide JJ, Gans ROB, et al. Sodium intake and blood pressure in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Aug; 27(8): 3352-9. doi: 10.1093/ndt/gfs069 PubMed PMID: 22499024.
61. Rodrigo E, Monfá E, Albines Z, et al. Sodium Excretion Pattern at 1 Year After Kidney Transplantation and High Blood Pressure. *Ann Transplant* 2015 Sep 24; 20: 569-75. doi: 10.12659/AOT.893862 PubMed PMID: 26400681.
62. Soypacaci Z, Sengul S, Yıldız EA, et al. Effect of daily sodium intake on post-transplant hypertension in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2013 Apr; 45(3): 940-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.050 PubMed PMID: 23622593.
63. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Blood pressure monitoring in kidney transplantation: a systematic review on hypertension and target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Mar 25; gfab076. doi: 10.1093/ndt/gfab076 PubMed PMID: 33764450.
64. Loutradis C, Sarafidis P, Marinaki S, et al. Role of hypertension in kidney transplant recipients. *J Hum Hypertens* 2021 Nov; 35(11): 958-69. doi: 10.1038/s41371-021-00540-5 PubMed PMID: 33947943.
65. Theodorakopoulou M, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B, Kanbay M, Minutolo R, Sarafidis PA. Guidelines for the management of hypertension in CKD patients: where do we stand in 2024? *Clin Kidney J* 2024 Dec; 17(Suppl 2): 36-50. doi: 10.1093/ckj/sfae278 PubMed PMID: 39583143; PubMed Central PMCID: PMC11581767.
66. Maqsood MH, Messerli FH, Skolnick AH, Newman JD, Berger JS, Bangalore S. Timing of Antihypertensive Drug Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension* 2023 Jul; 80(7): 1544-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20862 PubMed PMID: 37212152.
67. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022 Oct 22; 400(10361): 1417-25. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X PubMed PMID: 36240838; PubMed Central PMCID: PMC9631239.
68. Garrison SR, Youngson E, Perry DA, et al. Bedtime versus morning use of antihypertensives in frail continuing care residents (BedMed-Frail): protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point pragmatic trial. *BMJ Open* 2023 Aug 1; 13(8): e074777. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074777 PubMed PMID: 37527898; PubMed Central PMCID: PMC10394547.
69. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal

- blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007 Dec; 50(6): 908-17. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.07.020 PubMed PMID: 18037091.
70. Vendeville N, Mucsi I, Molnar MZ. Sleep-Related Disorders in Patients with CKD and Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2025 Oct 1; 20(10): 1446-60. doi: 10.2215/CJN.0000000728 PubMed PMID: 40202805; PubMed Central PMCID: PMC12537295.
 71. Pengo MF, Schwarz EI, Barbé F, et al. Effect of CPAP therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a worldwide individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J* 2025 Jan; 65(1): 2400837. doi: 10.1183/13993003.00837-2024 PubMed PMID: 39401854.
 72. van den Dorpel MA, van den Meiracker AH, Lameris TW, et al. Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant recipients. *Hypertension* 1996 Aug; 28(2): 304-7. doi: 10.1161/01.hyp.28.2.304 PubMed PMID: 8707398.
 73. Marx MA, Gardner SF, Ketel BL. Diurnal blood pressure variation in kidney-pancreas transplant recipients. *Am J Hypertens* 1996 Aug; 9(8): 823-7. doi: 10.1016/0895-7061(96)00054-4 PubMed PMID: 8862230.
 74. Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM, van Der Sande FM, Leunissen KM, van Hooff JP. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 Jun; 37(6): 1170-6. doi: 10.1053/ajkd.2001.24518 PubMed PMID: 11382685.
 75. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, et al. What added value does ambulatory blood pressure monitoring brings to the management of post renal transplantation hypertension? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003; 107(1): 89-97. PubMed PMID: 14755976.
 76. Oliveras A, Vázquez S, Hurtado S, Vila J, Puig JM, Lloveras J. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplant patients: modifiable parameters after active antihypertensive treatment. *Transplant Proc* 2004 Jun; 36(5): 1352-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.04.085 PubMed PMID: 15251330.
 77. Stenehjem AE, Gudmundsdottir H, Os I. Office blood pressure measurements overestimate blood pressure control in renal transplant patients. *Blood Press Monit* 2006 Jun; 11(3): 125-33. doi: 10.1097/01.mbp.0000209080.24870.2d PubMed PMID: 16702821.
 78. Sethna CB, Leonard MB, Gallagher PR, Meyers KEC. Serum adiponectin levels and ambulatory blood pressure monitoring in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2009 Oct 27; 88(8): 1030-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b9e1ec PubMed PMID: 19855250.
 79. Steigerwalt SP, Brar N, Dhungel A, et al. Improved 24-hour blood pressure control with sirolimus versus calcineurin inhibitor based immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009 Dec; 41(10): 4184-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.07.109 PubMed PMID: 20005365.
 80. Beltrán S, Crespo J, Kanter J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplant patients: should it be routinely performed? *Transplant Proc* 2010 Oct; 42(8): 2868-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.064 PubMed PMID: 20970554.
 81. Lee HJ, Kim W, Kim WS, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cell Levels Predict Cardiovascular Events in End-Stage Renal Disease Patients on Maintenance Hemodialysis. *Nephron* 2015; 130(3): 151-8. doi: 10.1159/000430471 PubMed PMID: 26089157.
 82. Achim C, Zgura A, Voiculescu M. Predictive Factors of Abnormal Circadian Blood Pressure Profile in Recipients of Kidney Transplantation. *Maedica (Bucur)* 2016 Jun; 11(2): 167-73. PubMed PMID: 28461839; PubMed Central PMCID: PMC5394569.
 83. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo 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. doi: 10.1161/JAHA.120.016237 PubMed PMID: 32578469; PubMed Central PMCID: PMC7670525.
 84. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, 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. doi: 10.1093/ndt/gfz092 PubMed PMID: 31143926.