

* Νυχτερινή αρτηριακή πίεση και ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων σε παιδιά και νέους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1

Α.Γ. Θεοδοσιάδη¹
Ι. Μπουντζώνα¹
Κ. Κυριακούλης¹
Γ.Σ. Στεργίου¹

Α. Κόλλιας¹
Έ. Βακάλη²
Α. Βαζαίου³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατέχει κεντρικό ρόλο στην αξιόπιστη διάγνωση της υπέρτασης. Στους ενήλικες η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ έχει δυσμενή καρδιαγγειακή προγνωστική αξία, ενώ σε νεότερες ηλικίες, ιδίως στα παιδιά με συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, σχετίζεται με την εμφάνιση και την εξέλιξη ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) τα περισσότερα δημοσιευμένα δεδομένα αφορούν στη συσχέτιση της νυχτερινής ΑΠ με τη μικρολευκωματινουρία, ενώ οι αναφορές για άλλους δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων είναι περιορισμένες. Παρά τον κεντρικό ρόλο της 24ωρης καταγραφής στην αξιολόγηση της ΑΠ, θέματα σχετικά με τη διαθεσιμότητά της, το κόστος της και την αποδοχή της από τους ασθενείς αποτελούν εμπόδια για την ευρεία εφαρμογή της. Πρόσφατες μελέτες σε ενήλικες αλλά και σε γενικό παιδιατρικό πληθυσμό έδειξαν ότι οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι με καινοτόμα πιεσόμετρα που επιτρέπουν αυτόματες μετρήσεις κατά τον ύπνο συγκριτικά με κλασική 24ωρη καταγραφή παρέχουν καλή συμφωνία στη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και παρόμοια συσχέτιση με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα κυριότερα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα σε παιδιά και νέους ενήλικες με ΣΔ1 σχετικά με τον ρόλο της νυχτερινής ΑΠ και τη σχέση της με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων αλλά και την προοπτική εκτίμησής της με καινοτόμες τεχνολογίες.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, νυχτερινή αρτηριακή πίεση, 24ωρη καταγραφή, μικροαλβουμινουρία, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, αθηρωμάτωση καρωτίδων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) είναι μια από τις πιο συχνές χρόνιες παθήσεις στα παιδιά και τους εφήβους και σχετίζεται με σημαντική αύξηση της θνητότητας, ως αποτέλεσμα των μακρο-

χρόνιων επιπλοκών του¹. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την πρόοδο των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών των ασθενών με ΣΔ1^{2,3}. Ο έλεγχος της ΑΠ μειώνει τη θνητότητα όχι μόνο στον γενικό πληθυσμό αλλά και σε ασθενείς με ΣΔ1^{4,5}.

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα. ²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα. ³Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Καθηγητής Παθολογίας-Υπέρτασης • Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7 • Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία» • Μεσογείων 152, Αθήνα 11527 • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: gstergi@med.uoa.gr

Στα παιδιά η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ θεωρείται απαραίτητη για την ακριβή διάγνωση της υπέρτασης^{6,7}. Τα στοιχεία σχετικά με την κλινική εφαρμογή των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένα. Αυτό σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η μέθοδος των μετρήσεων στο σπίτι δεν επέτρεπε την αξιολόγηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου, έκαναν τη χρησιμότητά της να παραμένει αμφιλεγόμενη^{8,9,10}. Το τελευταίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς η ΑΠ κατά τον νυχτερινό ύπνο φαίνεται να φέρει ιδιαίτερη προγνωστική αξία και θεωρείται μοναδικό πλεονέκτημα της 24ωρης καταγραφής επί του παρόντος^{11,12}.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα κυριότερα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την

1. Αξία της 24ωρης καταγραφής ΑΠ στην αξιόπιστη διάγνωση της υπέρτασης και την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ σε ΣΔ1
2. Καρδιαγγειακή και νεφρική κλινική και προγνωστική αξία της νυχτερινής ΑΠ
3. Προοπτική εκτίμησης νυχτερινής ΑΠ με συσκευές νέας τεχνολογίας για το σπίτι που πραγματοποιούν αυτόματες μετρήσεις ΑΠ κατά τον ύπνο

Ρόλος της 24ωρης καταγραφής στην αξιολόγηση της υπέρτασης και της ημερήσιας διακύμανσης της ΑΠ

Εκτιμάται ότι περίπου 2%-3,5% των παιδιών και εφήβων παγκοσμίως έχουν αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) ή υψηλή-φυσιολογική ΑΠ^{13,14}. Η συχνότητα των φαινομένων της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης στα παιδιά και τους εφήβους στη βιβλιογραφία ποικίλλει από 1%-44%¹³⁻¹⁶ και 6%-10%, αντίστοιχα, κατόπιν αξιολόγησης με 24ωρη καταγραφή ΑΠ^{13,14,17,18}. Επιπλέον, παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο, παχυσαρκία και άλλης αιτιολογίας δευτεροπαθή υπέρταση παρουσιάζουν σε αυξημένη συχνότητα συγκαλυμμένη υπέρταση και κατά συνέπεια βλάβες σε όργανα-στόχους¹⁹. Στα νεαρά άτομα με ΣΔ1 ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης κυμαίνεται από 4%-30%^{14,20}.

Φυσιολογικά, η ΑΠ παρουσιάζει κιρκάδιο ρυθμό και κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου παρατηρείται μία πτώση της τάξεως του 10%-20%²¹. Ο επιστημονικός όρος “dipper”, χαρακτηρίζει το άτομο που παρουσιάζει ικανοποιητική πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου (πτώση >10% σε σχέση με τη μέση τιμή ΑΠ ημέρας), ενώ ο “non-dip-

per” χαρακτηρίζει το άτομο που δεν παρουσιάζει ικανοποιητική πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου (πτώση <10% σε σχέση με τη μέση τιμή ΑΠ ημέρας)²². Στον παιδιατρικό πληθυσμό με ιδιοπαθή υπέρταση φαίνεται ότι το φαινόμενο του “non-dipping” είναι συχνό καθώς παρουσιάζεται σε ποσοστό περίπου 50%²³. Έχει βρεθεί επιπλέον ότι το ποσοστό του φαινομένου του “non-dipping” μεταξύ των παιδιών με ΣΔ1 φτάνει το 49%².

Οι παράγοντες που εμπλέκονται στον επηρεασμένο κιρκάδιο ρυθμό της ΑΠ σε άτομα με ΣΔ1 δεν είναι πλήρως γνωστοί και η παθογένεση του φαινομένου μπορεί να είναι πολυπαραγοντική. Πιθανώς κάποιου είδους αυτόνομη νευροπάθεια να σχετίζεται με μειωμένη νυχτερινή πτώση της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας²⁴.

Στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιάτρων, η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ στα παιδιά κατέχει κεντρικό ρόλο στη διάγνωση της ΑΥ, καθώς συγκριτικά με τις μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο έχει καλύτερη επαληψιμότητα, συσχετίζεται καλύτερα με βλάβες οργάνων-στόχων και προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη μελλοντική ΑΠ του εξεταζόμενου¹³. Παράλληλα, επιτρέπει την αναγνώριση των φαινοτύπων υπέρτασης λευκής μπλούζας και συγκαλυμμένης υπέρτασης ενώ παρέχει πληροφορίες για τη συμπεριφορά της ΑΠ στη διάρκεια της ημερήσιας φυσικής δραστηριότητας καθώς και στον ύπνο¹³. Συνεπώς η χρήση αυτής της μεθόδου καθίσταται ολοένα και πιο επιβεβλημένη στην αξιολόγηση της ΑΠ στα παιδιά.

Πολλές μελέτες με αντικείμενο τη νυχτερινή ΑΠ αναδεικνύουν τη στενή συσχέτισή της τόσο με βλάβες σε όργανα στόχους όσο και τα καρδιαγγειακά συμβάματα^{11,25,26}, με αποτέλεσμα να έχει αναδειχθεί σε σημαντική προγνωστική παράμετρο καρδιαγγειακού κινδύνου στους ενήλικες¹².

Η σημασία της αξιολόγησης της νυχτερινής ΑΠ έχει φανεί και στα παιδιά, ιδίως σε αυτά με συννοσηρότητες όπως ο ΣΔ1, η νεφρική νόσος και η αποφρακτική υπνική άπνοια, με την 24ωρη καταγραφή ΑΠ να αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγησή της^{7,13,14}.

Νυχτερινή ΑΠ και βλάβη οργάνων-στόχων σε άτομα με ΣΔ1

1. Νεφροί

Στον ΣΔ1, η μικροαλβουμινουρία θεωρείται πρόωμη εκδήλωση νεφροπάθειας και δείκτης αυξημένου

καρδιαγγειακού κινδύνου^{28,29}. Ως αλβουμινουρία, ορίζεται η αποβολή αλβουμίνης στα ούρα σε ποσότητα μεγαλύτερη από 30 mg/24ωρο ή >20 mg/min στο 24ωρο ή σε χρονομετροημένη συλλογή ή ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης >30 mg/g. Αν δεν ληφθούν τα κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα, περίπου το 80% των ατόμων με ΣΔ1 με παρατεταμένη μικροαλβουμινουρία θα αναπτύξει τελικά πρωτεϊνουρία (αποβολή αλβουμίνης στα ούρα σε ποσότητα μεγαλύτερη από 300 mg/24ωρο)²⁷⁻²⁹. Η υπέρταση είναι ίσως ο ισχυρότερος τροποποιησιμος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας και σχετίζεται στενά με αυτήν ίσως ακόμα και περισσότερο από ότι ο βαθμός γλυκαιμικής ρύθμισης²⁷⁻²⁹.

Οι Lurbe και συν. διεξήγαγαν την πρώτη προοπτική μελέτη σε παιδιά και νέους ενήλικες με ΣΔ1, η οποία ανέδειξε την προγνωστική αξία της νυκτερινής συστολικής ΑΠ στην εμφάνιση και εξέλιξη της μικροαλβουμινουρίας³⁰. Μια ακόμη προοπτική μελέτη, σε 509 εφήβους και νέους ενήλικες με ΣΔ1 ανέδειξε τη συσχέτιση ανάμεσα στη νυκτερινή υπέρταση και το φαινόμενο του “non-dipping” με αυξημένη νεφρική απέκκριση αλβουμίνης (AER)³¹.

Δύο συγχρονικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 έδειξαν ότι η νυκτερινή υπέρταση σχετίζεται με την ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας^{32,33}, ενώ μία πολυκεντρική συγχρονική μελέτη σε περίπου 2.000 διαβητικά παιδιά από τους Dost και συν. ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο φαινόμενο του “non-dipping” και την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας³⁴.

Μία πρόσφατη προοπτική μελέτη από τους Lovshin και συν. με 98 εφήβους με ΣΔ1 σημείωσε την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ αύξησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR), στο πλαίσιο υπερδιήθησης, και της ύπαρξης του φαινομένου του “non-dipping”³⁵.

Τέλος, μία 10ετής προοπτική μελέτη 40 εφήβων και νέων ενήλικων με ΣΔ1 και φυσιολογική απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα συσχέτισε το φαινόμενο του “non-dipping” με εκτεταμένες μορφολογικές αλλοιώσεις στον νεφρό (παχύτερη βασική μεμβράνη και αύξηση μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας ανά σπείραμα) και με μακροχρόνια αύξηση του eGFR³⁶.

II. Καρδιά

Η καρδιά αποτελεί βασικό όργανο-στόχο της ΑΥ τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά¹³. Η προσβολή της καρδιάς αντικατοπτρίζεται κατά κύριο λόγο στην υπερχωρία της αριστερής κοιλίας μέσω αύξησης του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI), η οποία συνδέεται ισχυρά με αυξημένο καρ-

διαγγειακό κίνδυνο^{37,38}. Η επίπτωση της υπερχωρίας στα παιδιά με διαγνωσμένη ΑΥ, στη διεθνή βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 12%-64%³⁹.

Σε μία μετα-ανάλυση από τους Kollias και συν. φάνηκε ότι στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό η νυκτερινή ΑΠ συσχετίζεται στενά με αύξηση του δείκτη LVMI⁴⁰.

Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας έχουν συσχετιστεί με αυξημένο δείκτη LVMI⁴¹. Μία συγχρονική μελέτη από τους Karavanaki και συν. σε 48 νορμοτασικούς και νορμοαλβουμινουρικούς έφηβους με ΣΔ1 σημείωσε τη συσχέτιση ανάμεσα στο φαινόμενο του “non-dipping” και τον αυξημένο δείκτη LVMI⁴². Επιπλέον, το φαινόμενο του “non-dipping” σχετίστηκε και με πρόωμη έκπτωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας⁴².

III. Αθηρωμάτωση καρωτίδων

Οι πρώιμες αθηρωματικές αλλαγές σε ενδοθηλιακό επίπεδο ξεκινούν από την παιδική ηλικία και εξελίσσονται γρηγορότερα παρουσία παραγόντων κινδύνου, με τις επιπλοκές τους να εμφανίζονται συνήθως στην ενήλικη ζωή⁴³. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση είναι η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία⁴⁴. Το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT) αντιπροσωπεύει έναν υπερηχογραφικό δείκτη αγγειακής βλάβης και προβλέπει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στον ενήλικο πληθυσμό⁴⁵. Ωστόσο, στα παιδιά και στους εφήβους αυτός ο δείκτης είναι λιγότερο μελετημένος και η χρήση του στην κλινική πράξη καθίσταται προβληματική⁴⁶.

Τα τελευταία χρόνια η μέτρηση του δείκτη IMT στα παιδιά και τους εφήβους έχει αποκτήσει ερευνητικό και κλινικό ενδιαφέρον, καθώς υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι πρώιμες βλάβες των αγγείων υπάρχουν ήδη σε παιδιά και εφήβους με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση και η χρόνια νεφρική νόσος⁴⁶⁻⁴⁸. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 εμφανίζουν 2 έως 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικών βλαβών σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό⁴⁹.

Τρεις συγχρονικές μελέτες έδειξαν ότι ο δείκτης IMT στα παιδιά με αυξημένη ΑΠ ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με τα νορμοτασικά παιδιά ίδιας ηλικίας^{45,47,50}, ενώ μία συγχρονική μελέτη από τους Urbina και συν. έδειξε ότι ο δείκτης IMT είναι αυξημένος σε παιδιά με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁵¹.

Μια συγχρονική μελέτη από τους Lee και συν. έδειξε ότι η νυχτερινή υπέρταση σχετίζεται με αυξημένες τιμές του δείκτη IMT σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1⁵² ενώ μία μελέτη ασθενών μαρτύρων από τους Atabek και συν. σε πληθυσμό 159 παιδιών και νέων ενηλίκων με ΣΔ1, έδειξε ότι η νυχτερινή υπέρταση και το φαινόμενο του “non-dipping” σχετίζονται με αυξημένες τιμές του δείκτη IMT σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1⁴³.

IV. Αρτηριακή σκληρία

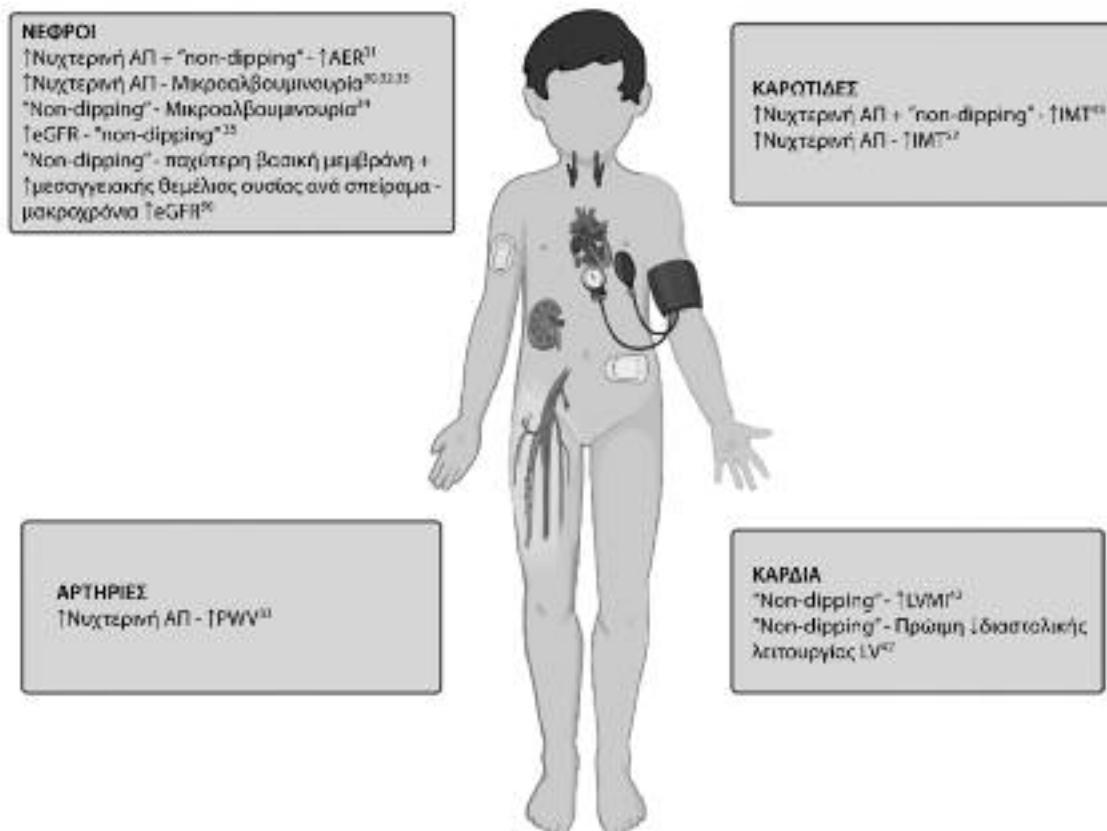
Η σκλήρυνση των μεγάλων αρτηριών, που σχετίζεται τόσο με την ηλικία, όσο και με την αυξημένη ΑΠ, οδηγεί με την πάροδο της ηλικίας σε αυξημένη πίεση σφυγμού και κατά συνέπεια σε αυξημένη ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος⁵³. Η πιο ευρέως διαδεδομένη μέθοδος για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας θεωρείται η μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) και συγκεκριμένα η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης

σφυγμικού κύματος⁵⁴.

Ο δείκτης PWV στα παιδιά παρουσιάζει μία αύξηση προοιούσης της ηλικίας, η οποία ξεκινάει ήδη από την ηλικία των 6 ετών⁵⁵. Μελέτες καταδεικνύουν ότι οι λειτουργικές μεταβολές στα μεγάλα αγγεία είναι πρόωμο εύρημα στην παιδική ηλικία και κυρίως σε παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και χρόνια νεφρική νόσο^{56,57}.

Όσον αφορά στη σχέση του δείκτη PWV με την ΑΠ στην παιδική ηλικία, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Στις προοπτικές μελέτες Bogalusa Heart Study και Cardiovascular Risk in Young Finns Study φάνηκε ότι η ΑΠ στην παιδική ηλικία συσχετίζεται με τον δείκτη PWV στην ενήλικη ζωή, εν αντιθέσει με τα ευρήματα της μελέτης κοόρτης Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)⁵⁸⁻⁶⁰.

Η συγχρονική μελέτη από τους Lurbe και συν. ανέδειξε την προοδευτική αύξηση του δείκτη PWV από τα νορμοτασικά παιδιά και εφήβους, στα παιδιά με υψηλή-φυσιολογική ΑΠ και τελικά σε εκείνα με αρτηριακή υπέρταση⁶¹.



Σχήμα 1. ΑΠ = αρτηριακή πίεση, AER = ρυθμός νεφρικής απέκκρισης αλβουμίνης, GFR = ρυθμός σπειραματικής διήθησης, IMT = πάχος έσω-μέσου χιτώνα, PWV = ταχύτητα σφυγμικού κύματος, LVMI = δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, LV = αριστερή κοιλία (Biorender.com)

Δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων από τις Ηνωμένες Πολιτείες σε εφήβους και νέους ενήλικες με ΣΔ1, σημείωσαν ότι τα άτομα με ΣΔ1 είχαν υψηλότερες τιμές του δείκτη PWV από ό,τι τα υγιή^{62,63}.

Τέλος, το 2020 η συγχρονική μελέτη από τους Gourgari και συν. σε παιδιά ηλικίας 12-21 ετών με ΣΔ1, ανέδειξε τη συσχέτιση ανάμεσα στη νυχτερινή ΑΠ με την καρωτιδο-μυριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος³³.

Νέες προοπτικές στην αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ

Η 24ωρη καταγραφή ΑΠ αποτελεί μέχρι τώρα τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ¹⁵. Παρ' όλο που οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι αποτελούν αξιόπιστη εναλλακτική για τη διάγνωση των φαινομένων της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης, η νυχτερινή καταγραφή της ΑΠ αποτελεί μοναδικό πλεονέκτημα της 24ωρης καταγραφής¹².

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί καινούριας τεχνολογίας ηλεκτρονικά αυτόματα πιεσόμετρα σπιτιού, τα οποία παρέχουν τη δυνατότητα για αυτόματη καταγραφή της ΑΠ κατά τον νυχτερινό ύπνο^{25,64,65}. Πρόσφατες μελέτες στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό έδειξαν ότι οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι εφικτές και παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα με την 24ωρη καταγραφή όσον αφορά στη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης, την αναγνώριση των “non-dippers” και τη συσχέτιση με ασυμπτωματική βλάβη σε όργανα-στόχους^{10,66-68}.

Στα παιδιά και στους εφήβους με ΣΔ1 ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ με συσκευές μέτρησης ΑΠ στο σπίτι. Όλα τα διαθέσιμα στοιχεία για τη νυχτερινή ΑΠ στα παιδιά προέρχονται από μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 24ωρης καταγραφής.

Η χρησιμότητα των νυχτερινών μετρήσεων στο σπίτι έγκειται στο ότι αποτελεί μία μέθοδο απλή, εύκολη στη χρήση από τους ασθενείς, χαμηλού κόστους, πιο ευρείας διαθεσιμότητας και καλύτερα ανεκτή σε σχέση με την 24ωρη καταγραφή. Τα χαρακτηριστικά αυτά σε συνδυασμό με δεδομένα που θα επιβεβαιώσουν την κλινική της χρησιμότητα θα μπορούσαν να καταστήσουν τη μέθοδο αυτή ως μια εξίσου αξιόπιστη εναλλακτική της 24ωρης καταγραφής για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ τόσο στον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό όσο και σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως τα άτομα με ΣΔ1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 η συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης σχετίζεται με σημαντική αύξηση των επιπλοκών. Η νυχτερινή ΑΠ αξιολογούμενη με 24ωρη καταγραφή είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων σε ενήλικες με υπέρταση και σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες με ΣΔ1.

Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη χρήση της 24ωρης καταγραφής σε παιδιά και νέους ενήλικες με ΣΔ1, τεκμηριώνουν τη συσχέτιση της νυχτερινής ΑΠ και του φαινομένου “non-dipping” με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχων, κυρίως τη λευκοματουρία (Σχήμα 1). Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων και διερεύνηση δεικτών βλάβης άλλων οργάνων-στόχων. Επιπλέον, είναι χρήσιμο να διερευνηθεί η κλινική αξία και χρησιμότητα της αξιολόγησης της νυχτερινής ΑΠ σε παιδιά με ΣΔ1 με συσκευές μικρού κόστους για το σπίτι, τόσο στη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης όσο και στη συσχέτισή της με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων.

SUMMARY

A.G. Theodosiadi, A. Kollias, I. Bountzona, E. Vakali, K. Kyriakoulis, A. Vazaiou, G.S. Stergiou

Nocturnal blood pressure and asymptomatic target organ damage in children and young adults with type 1 diabetes

Arterial Hypertension 2022; 31: 97-104.

Ambulatory blood pressure monitoring is indispensable for the accurate diagnosis of hypertension in young individuals. Increased nocturnal blood pressure (BP) carries an adverse cardiovascular prognostic value in adults, while at younger ages, especially in children with comorbidities such as diabetes mellitus, is associated with the asymptomatic target organ damage. In patients with type 1 diabetes (T1D) the main literature data refer to the association between nocturnal BP and microalbuminuria. However, there is limited evidence on the association of nocturnal BP with other indices of asymptomatic target organ damage. Despite the important role of ambulatory BP monitoring, issues related to its availability, cost, and acceptance by patients –especially for repeated assessments– are obstacles to its wide application. Recent studies in both adults and general pediatric population have shown that home BP monitoring with innovative devices that allow automated measurements during sleep provides similar results to classic 24-hour ambulatory BP monitoring in terms of diagnosis of nocturnal hypertension

and similar correlation with preclinical target organ damage. This review aims to summarize the main available literature data in children and young adults with T1D regarding the role of nocturnal BP and its relationship with asymptomatic target organ damage and provide future perspectives with innovative technologies.

Key-words: arterial hypertension, diabetes mellitus type 1, nocturnal hypertension, 24 ambulatory blood pressure, microalbuminuria, left ventricular mass index, carotid intima-media thickness

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Saygili S, Canpolat N, Cakir A, et al. Factors influencing blood pressure and microalbuminuria in children with type 1 diabetes mellitus: salt or sugar? *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1267-1276. doi: 10.1007/s00467-020-04526-2. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32211992.
- Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, et al. Prevalence of target Organ damage in treated hypertensive patients: different impact of clinic and ambulatory blood pressure control. *J Hypertension* 2000; 18(6): 803-9.
- Vazeou A, Stergiou GS. Methods for Measuring Blood Pressure and Applications to Diabetes. *Biomarkers in Diabetes Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*, 2022, p. 1-21. Springer International Publishing https://doi.org/10.1007/978-3-030-81303-1_37-1
- Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-47.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1719-42.
- Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: Recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 52: 433-51.
- Stergiou GS, Karpettas N, Kapoyiannis A, Stefanidis CJ, Vazeou A. Home blood pressure monitoring in children and adolescents: a systematic review. *J Hypertens* 2009; 27: 1941-7.
- Stergiou G, Vazeou A, Stefanidis C. American Heart Association's statement that 'In children ambulatory blood pressure is superior to home' not proven. *Hypertension* 2008; 52: e145.
- Stergiou G, Stambolliu E, Bountzona I, et al. Home blood pressure monitoring in children and adolescents: systematic review of evidence on clinical utility. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21: 64 doi: 10.1007/s11906-019-0967-2.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55-61.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31:1731-68.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140: 20171904.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34: 1887-920.
- Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr* 2007; 150: 491-7.
- Lurbe E, Torro MI, Alvarez J. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: coming of age? *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 143-9.
- Stergiou G, Nasothimiou E, Giovas P, Kapoyiannis A, Vazeou A. Diagnosis of hypertension in children and adolescents based on home versus ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2008; 26: 1556-62.
- Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45: 493-8.
- Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, et al. CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:137-44.
- Vazeou A, Tittel SR, Birkebaek NH, et al. The Importance of Office Blood Pressure Measurement Frequency and Methodology in Evaluating the Prevalence of Hypertension in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: The SWEET International Database. *Diabetes Care* 2022; 45: 1462-1471.
- Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; i: 795-97.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; ii: 397.
- Valent-Moric B, Zigman T, Zaja-Franulovic O, Malenica M, Cuk M. The importance of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 59-64.
- Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 578-84.
- Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of nighttime home blood pressure with night-time ambulatory

- blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35: 442-52.
26. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-29.
 27. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Carmori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
 28. Stone ML, Craig ME, Chan AK, Lee JW, Verge CF, Donaghy KM. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2072-7.
 29. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 1995; 311: 973-7.
 30. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347: 797-805.
 31. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP et al. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1173-81.
 32. Stergiou GS, Alamara C, Drakatos A, Stefanidis CJ, Vazeou A. Prediction of albuminuria by different blood pressure measurement methods in type 1 diabetes: a pilot study. *Hypertens Res* 2009; 32: 680-4.
 33. Gourgari E, Mete M, Dimatulas M, Cogen F, Brady T. Blood pressure during sleep is associated with arterial stiffness and urine microalbumin to creatinine ratio in youth with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020 34: 107678. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107678. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32718559; PMCID: PMC8893963.
 34. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, et al. DPV Science Initiative. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 720-5.
 35. Lovshin JA, Škrtić M, Bjornstad P, et al. Hyperfiltration, urinary albumin excretion, and ambulatory blood pressure in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 314: F667-F674. doi: 10.1152/ajprenal.00400.2017. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29357443; PMCID: PMC5966760.
 36. Torbjörnsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB. Nondipping and its relation to glomerulopathy and hyperfiltration in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 510-6. doi: 10.2337/diacare.27.2.510. PMID: 14747237.
 37. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269-324.
 38. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953-2041.
 39. Sethna CB, Leisman DE. Left Ventricular Hypertrophy in Children with Hypertension: in Search of a Definition. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 65.
 40. Kollias A, Dafni M, Poulidakis E, Ntineri A, Stergiou GS. Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014; 32: 2315-31.
 41. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002, 105: 1387-93.
 42. Karavanaki K, Kazianis G, Konstantopoulos I, Tsouvalas E, Karayianni C. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: the importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 289-96. doi: 10.1007/BF03346360. PMID: 18475045.
 43. Atabek ME, Akyürek N, Eklioglu BS, Alp H. Impaired systolic blood dipping and nocturnal hypertension: an independent predictor of carotid intima-media thickness in type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 51-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.007. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24157221.
 44. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment. *Circulation* 2004; 109: III15-9.
 45. Lande Marc B, Carson Nancy L, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness. *Hypertension* 2006; 48: 40-4.
 46. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents recommendations for standard assessment for clinical research a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 919-50.
 47. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013; 62: 550-6.
 48. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, et al. Carotid Intima-Media Thickness in Children with CKD: Results from the CKiD Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1930-7.
 49. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
 50. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003; 111: 61-6.

51. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* 2009; 119: 2913-9.
52. Lee SH, Kim JH, Kang MJ, Lee YA, Won Yang S, Shin CH. Implications of nocturnal hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2180-5.
53. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-9.
54. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert Consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
55. Thurn D, Doyon A, Sozeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, et al. 4C Study Consortium. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the Vicorder device and modifying factors. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1480-8.
56. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 250-7.
57. Sinha MD, Keehn L, Milne L, Sofocleous P, Chowienczyk PJ. Decreased arterial elasticity in children with non-dialysis chronic kidney disease is related to blood pressure and not to glomerular filtration rate. *Hypertension* 2015; 66: 809-15.
58. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 541-6.
59. Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JSA, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005; 112: 1486-93.
60. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure does not predict aortic stiffness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *J Hypertens* 2003; 21: 321-6.
61. Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, Alvarez J, Fernandez-Fornoso JA, Redon J. Blood Pressure and Obesity Exert Independent Influences on Pulse Wave Velocity in Youth. *Hypertension* 2012; 60: 550-5.
62. Lieberman R, Wadwa RP, Nguyen N, et al. The association between vitamin D and vascular stiffness in adolescents with and without type 1 diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e77272. doi: 10.1371/journal.pone.0077272. PMID: 24204786; PMCID: PMC3812200.
63. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010; 156: 731-7.
64. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Destounis A, Poulidakis E, Evagelou I, Tzamouranis D. Assessment of the diurnal blood pressure profile and detection of non-dippers based on home or ambulatory monitoring. *Am J Hypertens* 2012; 25: 974-8.
65. Asayama K, Fujiwara T, Hoshida S, et al. International Expert Group of Nocturnal Home Blood Pressure. Nocturnal blood pressure measured by home devices: evidence and perspective for clinical application. *J Hypertens* 2019; 37: 905-16.
66. Stergiou GS, Bountzona I, Alamara C, Vazeou A, Kollias A, Ntineri A. Reproducibility of office and out-of-office blood pressure measurements in children: implications for clinical practice and research. *Hypertension* 2021; 77: 993-1000. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16531.
67. Stergiou GS, Giovas PP, Kollias A, Rarra VC, Papagiannis J, Georgakopoulos D, et al. Relationship of home blood pressure with target-organ damage in children and adolescents. *Hypertens Res* 2011; 34: 640-4. doi: 10.1038/hr.2011.10.
68. Zeniodi ME, Ntineri A, Kollias A, et al. Home and ambulatory blood pressure monitoring in children, adolescents and young adults: comparison, diagnostic agreement and association with preclinical organ damage. *J Hypertens* 2020; 38: 1047-55. doi: 10.1097/HJH.0000000000002396.