

***UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA” BUCUREȘTI***

TEZĂ DE DOCTORAT

Doctorand: Suzana-Maria Guberna

Coordonator științific: Prof. Dr. Crina Julieta Sinescu



2020

***UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA” BUCUREȘTI
INSTITUȚIE ORGANIZATOARE DE STUDII DOCTORALE
ȘCOALA DOCTORALĂ***

**VARIABILITATEA TENSIUNII ARTERIALE ȘI LEZIUNEA
SUBCLINICĂ DE ORGANE ȚINTĂ**

Doctorand: Suzana-Maria Guberna

Coordonator științific: Prof. Dr. Crina Julieta Sinescu

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”
IOSUD, BUCUREȘTI 2020**

TEZĂ DE DOCTORAT

***VARIABILITATEA TENSIUNII
ARTERIALE ȘI LEZIUNEA
SUBCLINICĂ DE ORGANE ȚINTĂ***

Doctorand: Suzana-Maria Guberna

Coordonator științific: Prof. Dr. Crina Julieta Sinescu

2020

Motto:

Rather than representing a “background noise” or a phenomenon occurring at random, these variations are known to be the result of complex interactions between extrinsic environmental and behavioral factors and intrinsic cardiovascular regulatory mechanisms (neural central, neural reflex, and humoral influences) that are not yet completely understood”. (Parati G. et al, Nat. Rev. Cardiol. 2013; 10:143)

REZUMAT

Hipertensiunea arterială (HTA) este o afecțiune prezentă la cca 1 miliard de oameni din întreaga lume și astfel ea rămâne cel mai frecvent, ușor de identificat și reversibil factor de risc pentru infarctul miocardic (IM), accidentul vascular cerebral (AVC), insuficiență cardiacă (IC), fibrilație atrială (FIA), disecție de aortă și boală arterială periferică (BAP). Din cauza creșterii numărului de persoane cu obezitate și datorită îmbătrânirii populației, povara globală a HTA este în continuă creștere și se estimează că va afecta de la 1,5 miliarde de persoane până la o treime din populația lumii, până în anul 2025. În prezent, HTA cauzează aproximativ 54% din AVC-uri și 47% dintre cazurile de boală cardiacă ischemică (BCI), în toată lumea.

HTA este recunoscută ca un factor de risc major, tradițional pentru afecțiunile cardiovasculare (CV) și mortalitate și are o contribuție majoră la povara bolii la nivel mondial. Aceasta determină un risc crescut de evenimente cardio-vasculare. Prima etapă în afectarea CV este apariția așa numitor leziuni subclinice de organ: disfuncție renală subclinică (microalbuminurie), hipertrofie ventriculară stângă (HVS), creșterea grosimii intimă-medie (IMT), rigiditate arterială măsurată prin viteza unde de puls (PWV).

Relația dintre tensiunea arterială (TA), afectarea organelor țintă (OGT) și efectele protectoare ale scăderii TA prin medicație sunt cert dovedite.

Dovezile din studii observaționale au indicat că riscul de morbiditate și mortalitate CV are o relație puternică și continuă cu nivelurile TA medii (m) și că scăderea nivelurilor TA conferă protecție CV semnificativă, indiferent de clasa de medicament utilizată. Nivelurile TA măsurate prin monitorizarea ambulatorie a TA (MATA) sau prin autodeterminare la domiciliu s-au dovedit a fi chiar mai buni predictorii pentru prognostic, comparativ cu TA măsurată la cabinet, și pot permite, de asemenea, identificarea HTA mascate și a HTA de halat alb.

TA nu este un parametru constant, ea prezintă variații spontane pe termen scurt (minute-zile) și/sau pe termen lung (luni). Ideea că gradul HTA este predictor de leziune de OGT și are valoare prognostică este larg răspândită și bine dovedită, dar ipoteza că variabilitatea TA are aceeași relevanță este de dată recentă.

Datele rezultate din analiza retrospectivă a studiilor clinice indică faptul că diminuarea variabilității TA ar ajuta la scăderea ratei evenimentelor CV majore la pacienții hipertensivi.

S-a sugerat că pentru a atinge cel mai înalt grad de protecție CV la pacienții hipertensivi tratamentul ar trebui să vizeze scăderea variabilității TA/24 de ore în plus față de reducerea nivelurilor absolute ale TA/24 de ore.

Variabilitatea TA este rezultatul unor interacțiuni complexe, incomplet înțelese, între factori extrinseci (de mediu, de comportament) și mecanisme intrinseci de reglare CV.

Mecanismele care generează variabilitatea TA nu sunt complet elucidate, însă datele adunate în ultima perioadă arată că numeroși factori sunt implicați (factori comportamentali, neuronali, reflecși, umorali).

Variabilitatea TA este un fenomen complex și include variații atât pe termen scurt (în interval de secunde, minute sau ore) cât și pe termen lung (zile, luni sau ani).

Clasic, variabilitatea TA este dihotomizată în variabilitatea TA pe termen scurt și variabilitatea TA pe termen lung. De asemenea, variabilitatea TA pe termen scurt cuprinde două subcategorii - variabilitatea TA pe termen ultra scurt (de la bătaie la bătaie) și variabilitatea TA pe termen scurt (pe 24h). Variabilitatea TA pe termen lung cuprinde variabilitatea TA în zile consecutive, variabilitatea TA de la vizită la vizită și variabilitatea TA sezonieră.

Variabilitatea TA pe termen ultra scurt se datorează interacțiunii diferitelor sisteme de control CV (reflexul baroreceptor, sistemul renină-angiotensină, eliberarea de oxid nitric de la nivel endotelial). Variabilitatea TA bătaie cu bătaie a fost folosită pentru studiul mecanismului de acțiune al medicamentelor antihipertensive. Măsurarea variabilității TA bătaie cu bătaie (variabilitatea TA pe termen ultra scurt) poate fi făcută atât prin monitorizare invazivă cât și prin folosirea unui dispozitiv portabil numit Portapres (versiunea portabilă a dispozitivului Finapres produs de Finapres Medical Systems, Arnheim, Olanda). Relevanța prognostică a variabilității TA pe termen ultra scurt a fost evaluată la 73 de pacienți hipertensivi prin măsurarea TA invaziv. După o perioadă de urmărire de 7 ani, variabilitatea TA astfel evaluată a fost corelată cu dezvoltarea complicațiilor CV și mai ales cu dezvoltarea HVS.

Variabilitatea TA pe termen scurt reprezintă modificările TA pe parcursul a 24 de ore. Fluctuațiile TA în intervale de timp de la minute la ore sunt generate în principal de modularea nervoasă (centrală și autonomă) și de proprietățile elastice ale arterelor. Reducerea capacității arterelor și a reflexelor cardiopulmonare de a diminua variațiile TA datorate factorilor extrinseci și scăderea complianței arteriale pot determina creșterea variabilității TA pe termen scurt.

Deși este demonstrat că valorile crescute ale TA sunt proporționale cu creșterea morbidității și mortalității CV, un număr de pacienți cu valori mari ale TA clinice nu vor avea evenimente CV fatale sau morbide. Această constatare poate fi explicată parțial prin faptul că măsurătorile TA efectuate în timpul consultului medical nu arată valorile TA din timpul activităților obișnuite. Acest inconvenient este depășit prin măsurarea TA în ambulator pe 24 de ore (MATA/24 h). Superioritatea MATA față de măsurarea convențională a TA în cabinet este documentată prin numeroase dovezi care arată că severitatea leziunii organelor țintă în HTA se asociază mai bine cu MATA/ 24 de ore decât cu valorile sfigmomanometrice obținute în timpul vizitei medicale.

S-a dovedit că variabilitatea TA pe de 24 ore contribuie la leziunea de organe țintă în HTA, independent de valorile absolute ale TA. Gradul de afectare se asociază cu numărul de creșteri ale TA pe timpul zilei.

MATA, față de simpla măsurare în timpul vizitei medicale, furnizează informații mult mai complexe despre TA, aceasta permițând determinarea variabilității TA, a cărei semnificație clinică în prezent nu este complet înțeleasă.

Variabilitatea TA pe termen lung cuprinde variabilitatea TA de la zi la zi, de la consult la consult sau sezonieră. Variabilitatea TA pe termen lung a fost, de asemenea, asociată cu un risc CV crescut.

Factorii care influențează gradul de control al TA, cum ar fi complianța la tratament, dozarea adecvată și titrarea tratamentului antihipertensiv sau erorile în măsurarea TA, pot influența variabilitatea TA de la zi la zi, dar mai ales variabilitatea TA de la vizită la vizită. Complianța redusă la tratamentul antihipertensiv, manifestată prin absența administrării medicamentelor sau administrarea acestora cu întârziere, contribuie la apariția variabilității TA pe termen lung.

Cuantificarea variabilității TA de la zi la zi poate fi realizată prin intermediul MATA efectuat în zile consecutive sau prin intermediul măsurătorilor TA la domiciliu efectuate de către pacienți în condiții standardizate. Măsurarea TA la domiciliu nu oferă date detaliate precum cele obținute prin MATA, dar este ușor de realizat, puțin costisitoare și poate da o măsură a eficienței tratamentului, fiind mai utilă în evaluarea variabilității TA pe termen lung decât măsurătorile izolate efectuate în timpul vizitei la medic.

Studiile făcute pe rolul prognostic al variabilității TA, identificată prin automăsurarea TA la domiciliu, au arătat că o creștere a variabilității TA de la zi la zi este asociată cu leziunea de organe țintă și cu o creștere a riscului de evenimente CV fatale și non-fatale.

Un număr mare de studii au arătat că variabilitatea TA pe termen lung contribuie la afectarea organelor țintă și la evenimente CV la pacienții cu HTA și/sau DZ. Studiile au arătat că variabilitatea TA crescută de la vizită la vizită se asociază cu o prevalență și o incidență mai mare a leziunilor cardiace (ex: disfuncția diastolică), cu afectare macrovasculară (creșterea indicelui intimă medie și rigiditate arterială), cu afectare microvasculară (dezvoltarea de micro- și macroalbuminurie și ateroscleroză vasculară renală) și cu afectare cerebrală (prezența infarctelor cerebrale) precum și cu disfuncție endotelială.

Variabilitatea TA pe termen lung se corelează cu mortalitatea și cu complicațiile microvasculare și macrovasculare la pacienții cu DZ de tip 2. Variabilitatea TA pe termen lung contribuie la deteriorarea organelor țintă și la creșterea ratei de evenimente CV la pacienții cu insuficiență renală cronică și la pacienții în program de hemodializă.

Dovezile din studii cu privire la variabilitatea TA pe termen lung subliniază faptul că este necesară scăderea acesteia prin dozarea și titrarea adecvată a tratamentului antihipertensiv și prin creșterea complianței pacienților la tratament. De menționat că variabilitatea TA de la vizită la vizită are rol prognostic la pacienții cu risc CV crescut (studiul INVEST). La pacienții cu HTA ușoară sau moderată în tratament, variabilitatea TA pe termen lung are o contribuție minimă sau absentă la predicția riscului CV dincolo nivelurile TA m.

În ceea ce privește variațiile circadiene ale tensiunii arteriale, MATA identifică fluctuațiile TA care apar între zi și noapte, care sunt influențate semnificativ atât de nivelul de activitate din timpul zilei, cât și de ciclul somn/veghe. Sunt descrise diferite modele de variație circadiană a TA în raport cu scăderea TA nocturne și cu vârful de creștere a TA de dimineață. În populația generală, TA scade în medie cu 10-20% în timpul somnului față de valorile din timpul zilei, fenomen denumit **dipping**. Persoanele care prezintă pe timp de noapte o scădere a TA > 20% sunt cunoscute ca **dipperii extremi**. Persoanele cu o scădere pe timp de noapte a TAs și TAd <10% din TA pe timpul zilei poartă numele de **non-dipperii**. Există și persoane la care TA nocturnă este crescută comparativ cu valorile din timpul zilei, acest fenomen purtând numele de **dipping inversat**. Această fluctuație circadiană se observă atât la subiecții normotensivi cât și la hipertensivii tratați sau netratați.

Asocierea dintre tipul profilului circadian al TA și prognosticului CV a fost abordată de numeroase studii. Riscul de evenimente CV este mai mare pentru pacienții la care TA pe timp de noapte crește, comparativ cu cei la care TA pe timp de noapte scade. Profilul nondipping este frecvent însoțit de creșterea valorilor TA nocturne.

Există, de asemenea, dovezi conform cărora un val de creștere a TA în cursul dimineții este asociat cu o incidență mai mare a evenimentelor CV și a mortalității.

La pacienții cu DZ, mai multe studii au indicat faptul că un profil nondipping și în special revers dippingul prezic riscului CV. În oricare tip de DZ, tip 1 sau tip 2, mai multe studii au indicat că valori crescute ale TA s în timpul nopții pot precede dezvoltarea leziunilor renale (evaluate prin microalbuminurie) și contribuie la progresia leziunilor renale atunci când nefropatia este deja prezentă. Patternul nondipping de TA este asociat cu o rată crescută a mortalității, indiferent de tipul de DZ.

Prezența concomitentă a insuficienței renale și a profilului nondipping s-a dovedit a fi asociată cu cea mai mare rată de mortalitate.

Potența variilor clase de medicamente antihipertensive în diminuarea variabilității TA pe termen scurt și pe termen lung a fost evaluată în multe studii preclinice și clinice. S-a demonstrat existența unor diferențe între eficiența diverselor medicamente de a controla acest fenomen.

Efectul tratamentului antihipertensiv pe variabilitatea TA a fost evaluat atât pe modele animale cât și în studii clinice.

Rezultatele studiilor pe animale au arătat următoarele:

- Blocantele canalelor de calciu (nifedipină, nitrendipină și amlodipină) și agenții simpaticolitici (atenolol, prazosin, clonidină) controlează eficient fluctuațiile excesive ale TA după denervarea sinoaortică.
- Blocanții sistemului renină-angiotensină-aldosteron (captopril, telmisartan) și diureticele (hidroclorotiazida) nu scad magnitudinea variabilității TA la șobolanii denervați sinoaortic.
- Blocarea cardioselectivă de adrenoceptori cu atenolol induce efecte minore asupra fluctuațiilor TA la șobolanul denervat sinoaortic, iar nebivololul atenuează semnificativ variabilitatea TA pe termen scurt la șobolanii hipertensivi și la animalele normotensive iar acest efect benefic este evident de la doze scăzute, doze care au efecte minime pe TA m.
- Administrarea pe perioadă lungă a candesartanului în doze mici (doze sub doza terapeutică antihipertensivă) scade inflamația la șobolanul denervat sinoaortic, inflamație care induce și remodelarea cardiacă, și are efect protector în apariția disfuncției sistolice la șobolanii hipertensivi.
- Tratamentul cronic cu candesartan inhibă afectarea organelor țintă indusă de denervarea sinoaortică, inclusiv HVS, fibroza miocardică, îngroșarea peretelui arteriolelor intramiocardice, îngroșarea aortei și distrugerea membranei vasculare.
- Tratamentul pe termen lung cu atenolol, nifedipină, irbesartan sau hidroclorotiazidă a redus semnificativ variabilitatea TA, a determinat creșterea sensibilității baroreflexe și a produs o protecție semnificativă de organe țintă la șobolanii hipertensivi.
- Tratamentul cronic cu nitrendipină previne deteriorarea organelor țintă la șobolani hipertensivi, efectul protector a fost determinat de scăderea variabilității TA s pe termen lung, independent de scăderea valorilor TA m.

Studiile clinice controlate au arătat că efectele terapiei antihipertensive de scădere a variabilității TA pe termen scurt și pe termen lung contribuie la prevenirea evenimentelor CV la pacienții hipertensivi:

- Variabilitatea TA a fost redusă semnificativ cu blocante ale canalelor de calciu, blocanții sistemului renină-angiotensină și cu diuretice tiazidice.
- Beta-blocantele sunt mai puțin eficiente decât calciu blocantele, având efecte similare cu placebo.
- Adăugarea de blocante ale canalelor de calciu la un alt medicament antihipertensiv reduce semnificativ variabilitatea TA pe termen lung; în schimb adăugarea altor agenți antihipertensivi la blocante ale canalelor de calciu nu a contribuit la atenuarea suplimentară a variabilității TA sistolice pe termen lung.
- Tratamentul cu doze mai mari de blocante ale canalelor de calciu permite o reducere mai mare a variabilității TA pe termen lung, în timp ce administrarea de doze mai mari de beta-blocante a crescut Variabilitatea TA s.

Dovezile din studii preclinice și clinice confirmă capacitatea terapiei antihipertensive de a reduce variabilitatea TA pe termen scurt și pe termen lung, în plus față de valorile TAM. Deși variabilitatea TA este direct legată de nivelul TA, reducerea variabilității TA indusă de medicamentele antihipertensive pare a fi parțial independentă de activitatea lor antihipertensivă și contribuie suplimentar la protecția cardiovasculară. Dovezile derivate din meta-analize și din analiza retrospectivă a studiilor clinice sugerează că blocantele canalelor de calciu prezintă o capacitate mai mare de a scădea variabilitatea TA în comparație cu alte clase de medicamente antihipertensive.

În ceea ce privește efectul tratamentului non-farmacologic asupra Variabilitatea TA, numeroase studii arată rolul esențial pe care îl joacă sistemul nervos autonom în Variabilitatea TA și în reducerea acesteia, astfel încât creșterea Variabilitatea TA poate fi parțial atribuită creșterii tonusului simpatic. Recent denervarea arterelor renale a devenit o opțiune de tratament pentru HTA rezistentă. Considerând impactul semnificativ pe care această procedură îl are pe tonusul simpatic, în teorie procedura ar avea efect și pe Variabilitatea TA.

În lumina cercetărilor efectuate până în prezent se acumulează date care asociază variabilitatea excesivă a TA pe termen scurt și pe termen lung cu leziunile de organe țintă și cu evenimentele CV la pacienții hipertensivi. De asemenea, variabilitatea TA pare să contribuie la dezvoltarea complicațiilor microvasculare în DZ de tip 1 și de tip 2.

Prin urmare, creșterea variabilității TA este considerată un nou factor de risc CV și o posibilă țintă nouă pentru terapia antihipertensivă.

Studiul de față își propune analiza relației dintre schimbările în valorile TA produse în cursul unei zile, determinate prin MATA, și afectarea organelor țintă în cazul unui grup de pacienți nou diagnosticați cu HTA pornind de la ipoteza corelării variabilității TA s și d cu afectarea de organe țintă. **Un obiectiv secundar al studiului** este determinarea parametrului statistic cel mai fidel pentru un anumit tip de afectare de organe țintă. Într-o etapă ulterioară, pacienții vor fi urmăriți pentru a determina magnitudinea progresiei leziunilor în funcție de variabilitatea TA.

Am ales să realizez acest studiu datorită mai multor aspecte:

- Există un număr mare de pacienți hipertensivi nou diagnosticați și astfel înrolarea în studiu nu a pus probleme deosebite.
- Explorările leziunilor de organe țintă și determinarea variabilității TA prin MATA implică dotare tehnică accesibilă.

Acest studiu a fost conceput pe baza înrolării a 60 de pacienți recent diagnosticați cu HTA și netratați până la efectuarea lui. Pacienții au fost îndrumați către clinica noastră de către medicul generalist, din cauza unui diagnostic recent de HTA, făcut pe baza măsurătorilor clinice ale TA conform criteriului standard (TA s > 140 mm Hg și/sau TA d > 90 mm Hg pentru definirea HTA). Pacienții nu aveau istoric de HTA înainte de consultul la medicul generalist, având anamnezic cel puțin o măsurătoare a TA înainte de celei incriminate, cu valoare normală în ultimele 12 luni. Am presupus că depistarea HTA în cazul grupului de studiu s-a făcut la începutul evoluției naturale a bolii.

Criterii de excludere au fost reprezentate de prezența DZ; disfuncția renală severă; hipertensiune secundară cunoscută sau suspectată; insuficiență cardiacă avansată; boală coronariană documentată sau angină pectorală; accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor în antecedente; boală arterială periferică; tratament medicamentos cu antihipertensive timp de peste 1 lună; tratamente cronice cu medicamente care determină creșteri ale TA; fibrilație atrială permanentă datorită artefactării măsurării TA cauzate de ritmul cardiac neregulat; pacienți cu cooperare limitată sau capacitate legală limitată; boli non-cardiovasculare grave, condiții care afectează speranța de viață; boala severă a valvelor cardiace.

Evaluarea inițială a inclus anamneza cu privire la istoricul medical și al HTA, datele demografice, factorii de risc și stilul de viață, antecedente heredocolaterale (AHC) de HTA, examinarea fizică, tratamentele cronice curente. Datele demografice ale pacienților și antecedentele medicale au fost înregistrate cu ajutorul unui chestionar standard.

După evaluarea inițială a HTA, toți subiecții au fost supuși MATA și li s-a recoltat un set de analize de sânge. Pentru recoltarea de sânge, pacienții au fost instruiți să aibă un interval de post de 12 ore peste noapte.

Indexul de masă corporală (IMC) a fost calculat prin formula greutate (kg)/înălțime (m)² (kg/m²).

Gradul de afectare a organelor țintă în cazul acestui studiu au fost evaluat prin viteza unde de puls, indicele intimă-medie carotidian, indicele de masă ventriculară stângă și indicele gleznă braț.

Toți subiecții au fost supuși la MATA noninvaziv cu durata de 24 de ore folosind un dispozitiv oscilometric validat (Meditech-Meditech Ltd, Budapesta, Ungaria). S-au folosit manșete de dimensiuni potrivite cu circumferința brațului. Manșeta a fost pusă pe brațul non-dominant la nivelul inimii. Monitorizarea TA a fost făcută în timp ce subiecții efectuau activități zilnice de rutină. Citirile TA au fost realizate la intervale de 15 minute în timpul zilei și la intervale de 30 de minute în timpul nopții.

Variabilitatea TA a fost calculată folosind deviația standard, coeficientul de variație, varianța, excursia și variabilitatea reală medie a TA sistolice și diastolice.

Dippingul nocturn a fost definit ca o scădere a TA s și d în timpul nopții cu > 10%, comparativ cu valorile medii din timpul zilei.

Examinarea ecocardiografică, pentru determinarea indicelui de masă ventriculară stângă, a fost efectuată cu un ecograf Aloka Prosound α 7 IPF -1701B echipat cu un transductor de 2.5 - 3.5 MHz cu subiecții în decubit parțial stâng. Înregistrările ecocardiografice mod M au fost obținute sub control bidimensional. Diametrul intern (ID) ventricular stang (LV) la sfârșitul diastolei (TD), grosimea septului interventricular la sfârșitul diastolei (SIVTD) și grosimea peretelui posterior la sfârșitul diastolei (PPTD) au fost evaluate. Masa ventriculară stângă (LVM) a fost calculată folosind formula

Devereux corectată, rezultatul fiind raportat la suprafața corporală, fiind deci exprimată ca indice de masă ventriculară stângă (LVMI).

Pentru evaluarea vitezei unde de puls s-a folosit dispozitivul numit Arteriograf (TensioMed, Budapesta, Ungaria). Viteza unde de puls a fost evaluată după 10 minute de repaus, în decubit dorsal, într-o cameră liniștită, cu o temperatură normală ($22 \pm 1^\circ \text{C}$). Pacienții au fost rugați să nu mănânce, să nu fumeze sau să bea băuturi care conțin cofeină sau alcool cu 4 ore înainte de investigație. Participanții nu au avut voie să vorbească sau să se miște în timpul măsurătorilor.

Ultrasonografia carotidiană a fost realizată cu un ecograf Aloka Prosound α 7 IPF -1701B echipat cu un transductor liniar de 10 MHz, cu subiecții clinostatism, cu gâtul în ușoară hiperextensie. Măsurătorile indicelui intimă medie la nivelul arterei carotide comune au fost efectuate în conformitate cu protocolul recomandat de Societatea Europeană de Cardiologie.

Pentru determinarea indicelui gleznă-braț în studiul de față s-a folosit un dispozitiv Doppler portabil (SonoTrax Shanghai International Holding Corp. GmbH, Edan Instruments, PR China), echipat cu o sondă de 4 MHz; și un tensiometru manual (Reister, Germany) omologat și verificat metrologic. Măsurătoarea s-a efectuat mediu liniștit și cald pentru a preveni vasconstricția arterelor ($21-23^\circ \text{C}$). După o perioadă de repaus de aproximativ 20 de minute, s-au măsurat presiunile la nivelul brațelor și la nivelul gleznelor. S-a utilizat cea mai mare dintre presiunile gleznei fiecărui picior pentru a calcula indicele gleznă-braț pentru fiecare membru inferior. S-a divizat cea mai mare dintre valorile obținute la artera pedioasă sau tibială posterioară pentru fiecare gleznă (dreapta și stânga) la valoarea TA sistolică cea mai mare obținută la brațe pentru a obține indicele gleznă-braț pentru fiecare picior. Pentru studiul de față s-a ales valoarea cea mai mică între cele 2 valori obținute la membrele inferioare.

Măsurătorile de laborator au fost efectuate folosind metodele standard. Au fost evaluate creatinina serică, colesterolul total, glicemia și acidul uric.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul Microsoft Excel. Variabilele continue au fost exprimate ca medie +/- deviație standard. Variabilele discrete au fost exprimate ca procente.

Subiecții au fost analizați în ceea ce privește datele demografice și biomorale. Valorile de la monitorizarea MATA au fost analizate și, pentru fiecare subiect, a fost înregistrată TAs medie/24 h, TAd medie/24, TAs diurnă medie, TAd diurnă medie, TAs nocturnă medie, TAd nocturnă medie. S-a calculat deviația standard, coeficientul de variație, variabilitatea reală medie și varianța pentru fiecare pacient pentru TAs, TAd, TAs diurnă, TAd diurnă, TAs nocturnă și TAd nocturnă. De asemenea, s-a înregistrat încărcătura sistolică și diastolică, sub formă de procente, conform criteriilor descrise mai sus și profilul zi-noapte sub formă de valori discrete.

Subiecții au fost divizați ulterior în quartile ale variabilității TA. Pentru a testa diferențele dintre quartile am folosit testul ANOVA pentru variabilele continue, iar pentru variabilele discrete am folosit testul chi pătrat.

Folosind corelația Pearson s-a analizat corelația dintre fiecare parametru demografic și derivat din MATA cu parametrii leziunilor de organe țintă.

De asemenea, fiecare parametru demografic, biomoral și derivat din MATA a fost testat prin regresie lineară în raport cu leziunile de organe țintă.

Parametrii pentru care am obținut semnificație statistică în regresia lineară au fost analizați mai departe model de regresie multivariată. De fiecare dată variabila dependentă a fost leziunea de organe țintă iar variabilele independente au fost parametrii derivați din MATA, datele biologice și demografice. Variabilele independente au fost testate pentru colinearitate. Variabilele pentru care nu am obținut colinearitate au fost testate mai departe model de regresie multivariată. Limita pentru a exclude ipoteza nulă a fost considerată $P < 0.05$.

Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 60.56 +/- 6.76 (min 50 ani, max 75 ani). 43.33% din pacienții din studiu au fost bărbați iar 66.66% din pacienți au avut storic familial de HT. Indicele mediu al masei corporale (BMI) a fost de 27.9 +/- 4.47 Kg/m² sc. Colesterolul mediu a fost 186.8 +/- 45.20 mg/dl (min 119mg/dl, max 312 mg/dl), creatinina medie a fost 1.08 +/- 0.21 mg/dl (min 0.7 mg/dl, max 1.5 mg/dl), valoarea medie a acidului uric a fost de 5.14 +/- 1.33 mg/dl (min 2mg/dl, max 8.3mg/dl) .

Media TA s a fost 145.09 +/- 8.80 mmHg, media TA d a fost 82.78 +/- 6.50 mmHg, media TA s D 150.18 +/- 8.53 mmHg, media TA d D 85.35 +/- 6.64 mmHg, media TA s N a fost 129.87 +/- 12.35 mmHg, media TA d N a fost 75.67 +/- 7.55 mmHg.

Variabilitatea TA a fost exprimată ca: Deviație standard, Coeficient de variație, Excursie tensională, varianță și variabilitate reală medie.

În ceea ce privește parametrii de variabilitate ai TA în lotul analizat au fost obținute următoarele valori:

Deviația standard (DS): DS a TA s a fost 16.33 +/- 3.22 mmHg; DS a TA d a fost 9.59 +/- 2.21 mmHg; DS a TA s D a fost 13.21 +/- 2.96 mmHg; DS a TA d D a fost 8.22 +/- 2.28 mmHg; DS a TA s N a fost 13.47 +/- 3.63 mmHg; DS a TA d N a fost 8.41 +/- 2.62 mmHg.

Excursia tensională (E): E TA s a fost 73.45 +/- 14.89 mmHg; E TA d a fost 43.59 +/- 9.45 mmHg; E TA s D a fost 58.61 +/- 13.99 mmHg; E TA d D a fost 36.25 +/- 9.93 mmHg; E TA s N a fost 48.45 +/- 13.00 mmHg; E TA d N a fost 30.68 +/- 8.98 mmHg.

Coeficienți de variație (CV): CV a TA s a fost 0.11 +/- 0.02; CV a TA d a fost 0.11 +/- 0.02; CV a TA s D a fost 0.08 +/- 0.01; CV a TA d D a fost 0.09 +/- 0.02; CV a TA s N a fost 0.10 +/- 0.03; CV a TA d N a fost 0.11 +/- 0.03.

Varianțe (V): V TA s în grupul de studiu a fost 277.02 +/- 109.19 mmHg²; V TA d a fost 96.95 +/- 47.35 mmHg²; V TA s D a fost 186.22 +/- 88.05 mmHg²; V TA d D a fost 72.73 +/- 45.18 mmHg²; V TA s N a fost 194.64 +/- 99.89 mmHg²; V TA d N a fost 77.61 +/- 47.51 mmHg².

Variabilitatea reală medie (ARV): ARV TA s a fost 10.06 +/- 4.68 mmHg; ARV TA d a fost 6.11 +/- 2.52 mmHg; ARV TA s D a fost 9.94 +/- 4.52 mmHg; ARV TA d D a fost 5.89 +/- 2.57 mmHg; ARV TA s N a fost 10.24 +/- 5.00 mmHg; ARV TA d N a fost 6.63 +/- 2.33 mmHg.

Încărcătura hipertensivă: Încărcătura hipertensivă sistolică în lotul studiat a fost 67.4 +/- 20.86 % iar încărcătura hipertensivă diastolică a fost 42.69 +/- 23.03 %.

Dippingul nocturn: 70% din pacienți au prezentat profil dipper pentru TA s, 11.66% au fost extrem dipper pentru TA s și 18.33% au fost non dipperi pentru TA s. Nu au fost cazuri în lotul analizat de reverse dipper. 55% au prezentat profil dipper pentru TA d, 8.33% au fost extrem dipper pentru TA d și 36.66% au fost non dipperi pentru TA d. Nu au fost cazuri în lotul analizat de reverse dipper pentru TA d.

Rezultatele obținute pentru leziunea de organe țintă în lotul analizat:

Indicele de masa al ventriculului stâng a fost de $98.52 \pm 4.87 \text{ g/m}^2$;

Velocitatea undei de puls a fost $89.48 \pm 4.66 \text{ cm/sec}$;

Indicele intimă medie carotidian a fost $0.88 \pm 0.07 \text{ mm}$;

Indicele gleznă braț a fost 1.21 ± 0.13 :

Pacienții au fost divizați în quartile ale variabilității tensiunii arteriale și în quartile ale TA medii, și folosind testul ANOVA și testul chi patrat am realizat comparația între quartile cu următoarele rezultate:

- **Parametrii demografici:**

Variabilitatea TA sistolice pe 24 h, exprimată prin deviația standard crește odată cu vârsta și cu indicele de masă corporală. De asemenea un indice de masă corporală crescut este asociat cu o variabilitate reala medie sistolică nocturnă crescută. În lotul studiat bărbații prezintă o variabilitate mai mare a TA nocturne. Fumatul generează variabilitate sistolică reala medie crescută pe 24 h. .

- **Parametrii biumorali:**

Creatinina și acidul uric nu sunt corelate cu variabilitate crescută a TA.

Colesterolul seric este diferit semnificativ statistic între quartilele de variabilitate ale TA sistolice pe 24 h exprimate prin coeficient de variație

- **Leziunile de organ țintă:**

Singura leziune de organ țintă care diferă între quartilele TA medii este IMT-ul indicele intimă medie carotidian.

Coeficientul de variație al TA sistolice/ 24 h se diferă semnificativ statistic între quartile pentru toate leziunile organelor țintă.

Leziunile de organe țintă sunt diferite mai ales când este analizată variabilitatea TA sistolice și când perioada analizată este 24 h.

Se observă că determinarea variabilității TA/24 h este superioară evaluărilor pe perioada diurnă sau nocturnă în prezicerea leziunilor de organe țintă determinate prin indicele de masă al ventriculului stâng, indicele intimă medie și indicele gleznă-braț.

Am studiat, cu ajutorul coeficientului Pearson, corelațiile între parametrii demografici, biumorali și derivați din MATA cu leziunea de organe țintă. De asemenea,

am studiat prin corelația Pearson relația dintre parametrii prin care am analizat variabilitatea TA, relația între leziunile de organe țintă și de asemenea relația dintre încărcătura hipertensivă și leziunea organelor țintă.

Între **parametrii variabilității TA și leziunea de organe țintă** cele mai bune corelații obținute sunt:

- Indice de masă VS- varianța a TAs/ 24, (CP 0.51, P<0.05)
- Indice intimă medie - deviația standard a TA s/24h, (CP 0.63, P<0.05)
- Indicele gleznă-braț - coeficient de variație a TA s/24h. (CP 0.62, P<0.05)
- Velocitatea undei de puls – coeficientul de variație a TA sistolice nocturne (CP 0.39, P<0.05)

Între parametrii variabilității TA exprimați prin metode clasice există corelații înalte.

Încărcătura hipertensivă nu se corelează semnificativ statistic cu leziunile subclinice de organe țintă studiate.

De asemenea am analizat folosind coeficientul pearson relația dintre leziunile de organe țintă. În lotul analizat leziunile nu sunt corelate semnificativ statistic, cele mai înalte corelație înregistrându-se între IGB și IMT, cu un CP de 0.46 (P<0.05) și IGB și LVMI, cu un CP de 0.37 (P<0.05).

Într-o etapă ulterioară, parametrii demografici, biomorali și ai variabilității TA derivați din MATA au fost comparați prin regresie lineară cu leziunea de organe țintă

Dintre parametrii biomorali și demografici există semnificație statistică între valoarea indicelui de masă VS și valoarea creatininei serice, valoarea indicelui intimă-medie și valoarea indexului de masă corporală, valoarea vitezei undei de puls și valoarea colesterolului seric. Indicele gleznă-braț nu se corelează semnificativ statistic cu nici unul din parametrii demografici sau biomorali.

În ceea ce privește parametrii variabilității TA derivați din MATA se observă că variabilitatea TA exprimată prin deviația standard, coeficientul de variație, varianța, excursia TA sistolice și diastolice este corelată semnificativ statistic cu indicele de masă VS, cu indicele intimă medie, cu indicele gleznă-braț dar nu viteza undei de puls.

Atunci când variabilitatea TA este măsurată prin variabilitatea reală medie pe 24h se obține semnificație statistică pentru indicele de masă VS, indicele intimă medie,

indicele gleznă-braț. Variabilitatea reală medie a TA sistolice nocturne este semnificativ statistic corelată cu PWV.

Datele cu semnificație statistică în regresia lineară au fost trecute model de regresie multiplă ca variabile independente. Variabilele dependente au fost reprezentate de leziunea de organe țintă. Analizând variabilele independente în analiza de regresie, se observă colinearitate importantă între acestea, astfel încât nu se poate realiza un model de regresie multiplă decât pentru PWV. ***Se observă că valoarea colesterolului seric și varianța TA s N sunt predictorii independenți pentru rigiditatea arterială.***

Am analizat folosind curbe ROC valoarea predictivă a parametrilor de leziune de organe țintă în ceea ce privește statusul dipper. Pacienții au fost dihotomizați în dipperi sistolici/non-dipperi sistolici și dipperi diastolici/ non-dipperi diastolici. Datele cu semnificație statistică obținute sunt:

Corelația indicelui intimă medie cu statusul dipper sistolic în grupul analizat arată o AUC de 0.76, $P = 0.00033317$.

Corelația valorii indicelui gleznă-braț cu statusul dipper sistolic în grupul analizat arată o AUC de 0.654, $P = 0.03$.

Corelația valorii indicelui gleznă braț cu statusul dipper diastolic în grupul analizat arată o AUC de 0.7, $P=0.003$.

În ceea ce privește corelarea statusului dipper cu leziunea de organe țintă, rezultatele mele sunt contradictorii cu literatura, fiind bine cunoscut faptul că dippingul este un fenomen protector. Însă dippingul reprezintă și expresia unei variabilități tensionale crescute, cu diferențe mai mari între zi și noapte. Rezultatele discordante le pun pe seama absenței de reproductibilitate a fenomenului de dipping, precum și că perioadele diurne și nocturne au fost alese arbitrar și nu în funcție de programul real somn veghe al participanților în studiu.

În concluzie: :

1. În studiul prezent variabilitatea TA/24 h, exprimată prin deviația standard crește odată cu vârsta, fapt documentat și de alte rapoarte.
2. Indicele de masă corporală crescut generează o variabilitate crescută a TAs/24h exprimata prin deviația standard, ceea ce sugerează ca pacienții obezi prezintă o variabilitate mai crescută a TA decât normoponderalii. De asemenea un indice de

- masă corporală crescut generează o variabilitate reală medie sistolică nocturnă crescută, sugerând implicarea sindromului de apnee de somn asociat frecvent cu obezitatea.
3. Variabilitatea reală medie a TA s este crescută la fumatori, fiind cunoscut că inhalarea de nicotină produce creșteri tranzitorii ale TA.
 4. Creatinina și acidul uric nu sunt corelate cu variabilitate crescută a TA.
 5. Colesterolul seric este predictor independent pentru rigiditatea arterială.
 6. Nu există corelație între leziunile de organ țintă evaluate în studiul prezent, ceea ce duce la necesitatea ca în practica clinică pacientul hipertensiv să fie evaluat complet pentru determinarea secundară hipertensiunii.
 7. La debutul hipertensiunii arteriale afectarea organelor țintă nu este corelată cu tensiunea medie obținută prin MATA. Acest fapt are ca implicație clinică faptul că valori scăzute ale TA nu semnifică absența leziunii subclinice de organ.
 8. Cele mai bune corelații între parametrii de variabilitate ai TA sunt: indicele de masă VS- varianța a TAs/ 24, indicele intimă medie - deviația standard a TA s/24h, (CP 0.63, P<0.05), indicele gleznă-braț - coeficient de variație a TA s/24h, Velocitatea undei de puls – coeficientul de variație a TA sistolice nocturne, Velocitatea undei de puls – coeficientul de variație a TA sistolice nocturne.
 9. Se observă că determinarea variabilității TA/24 h este superioară în prezicerea leziunilor de organe țintă, evaluarilor pe perioada diurnă sau nocturnă.
 10. Variabilitatea TA necesită evaluare prin metode statistice multiple pentru a prezice leziunea de organ țintă.
 11. Variabilitatea TA sistolice este mai mare decât variabilitatea TA diastolice.
 12. Între parametrii variabilității TA exprimați prin metode clasice există corelații înalte.
 13. Variabilitatea reală medie nu a fost superioară metodelor clasice de măsurare a variabilității TA în predicția leziunilor de organe țintă.

În ceea ce privește **impactul clinic al studiului** prezent:

1. Studiul sugerează că diminuarea variabilității TA (netezirea valorilor TA) în urma tratamentului antihipertensiv poate întârzia sau preveni apariția leziunilor subclinice de organ și în final reducerea complicațiilor generate de HTA.

2. Pacientul hipertensiv necesită evaluare pentru leziunea subclinică de organ încă de la debutul bolii.
3. Valori scăzute ale TA medii la debutul HTA, precum și o încărcătură hipertensivă scăzută nu semnifică absența leziunilor subclinice de organe.

Studiul prezent confirmă că hipertensivi cu aceeași valoare a TA m/24 h și o variabilitate TA mai mare au o deteriorare mai accentuată a organelor țintă decât pacienții cu o variabilitate TA mai mică.

Pe baza rezultatelor acestui studiu, putem concluziona că variabilitatea TA este o problemă importantă care trebuie studiată la pacienții hipertensivi și care ar putea contribui la patogeneza afectării organelor țintă, chiar și după un control al TA.

Evaluarea de variabilității TA pe 24 de ore nu este importantă numai ca un instrument de cercetare în investigarea fiziopatologiei HTA, dar poate fi, de asemenea, relevantă în evaluarea clinică a pacienților hipertensivi și în evaluarea efectelor tratamentului antihipertensiv.

Se remarcă o serie de limitări ale studiului prezent cum ar fi numărul relativ mic de pacienți; caracterul transversal al acestuia; măsurătorile relativ la distanță în timp date de MATA; rezultatele ce nu pot fi extrapolate la pacienții hipertensivi vechi și/sau tratați și nici la pacienții cu boală CV documentată. Măsurarea IGB și PWV au fost realizate manieră similară cu determinarea TA de cabinet – posibilă apariție a fenomenului de halat alb.

Noutatea acestui studiu, deși de mici dimensiuni, rezidă din faptul că s-au folosit majoritatea parametrilor statistici citați până în prezent în literatură, comparativ pentru măsurarea variabilității TA și s-au analizat leziunile subclinice de organe țintă în funcție de fiecare tip de determinare statistică.

Obiectivul comunității medicale trebuie să fie optimizarea evaluării personalizate a riscului CV și pentru a atenua pe deplin un astfel de risc, eforturile viitoare ar trebui să fie îndreptate către determinarea cărui tip de variabilitate a TA estimează riscul CV individual cel mai bine, de stabilire a valorilor normale și a gradului ridicat de risc și testarea ipotezei că atenuarea unei astfel de variabilități în mod specific prin terapie medicamentoasă reduce riscul CV dincolo de reducerea TA per se și integrarea unor astfel de date în practica clinică.

