

ARTICOLI ORIGINALI

Variabilità della pressione in pazienti 'long-survivors'



Biagio Raffaele Di Iorio¹, Lucia Di Micco¹, Antonella De Blasio¹, Roberto Rubino², Pasquale Guastaferro³

(1) UOC di Nefrologia, PO "A. Landolfi", Solofra (AV)

(2) UOC di Nefrologia, PO "O. Frangipane", Ariano Irpino (AV)

(3) UOC di Nefrologia, PO "A. San Guglielmo", Sant'Angelo dei Lombardi (AV)

Corrispondenza a: Dr. Biagio Di Iorio; UOC di Nefrologia, PO "A. Landolfi", via Melito, 83029 Solofra (AV);

Abstract

Nell'ultimo decennio ha ricevuto sempre maggiore attenzione la valutazione della variabilità della pressione arteriosa (BPV) riscontrata durante le varie misurazioni del follow up del paziente iperteso e con CKD o in emodialisi.

Scopo di questo lavoro è l'analisi della relazione tra BPV e mortalità e/o inizio della dialisi in Long Survivors soggetti con CKD.

Noi abbiamo condotto uno studio storico prospettico osservazionale multicentrico in 131 soggetti risultati ancora vivi al 31 dicembre 2010, epoca in cui è terminato un nostro precedente studio pubblicato su NDT.

I pazienti LS sono più giovani ($p<0.01$) e con BPV più bassa rispetto alla popolazione originaria. Inoltre presentavano una creatininemia significativamente più bassa ($p<0.019$), così come la fosforemia ($p<0.05$) e un'emoglobinemia più alta ($p<0.05$).

Durante un follow-up di 80.7 ± 13.4 mesi, 63 pazienti (48.1%) sono morti e 49 (37.4%) hanno iniziato la dialisi. In quest'ultimo gruppo di pazienti 28 sono deceduti dopo l'inizio della dialisi.

Le curve di Kaplan-Meier mostrano una significativa associazione tra BPV e rischio di morte cardiovascolare (HR: 1.061; 95% CI: 1.035–1.093; $P = 0.001$) e tra BPV e la morte renale (HR 1.049; 95% CI: 1.012–1.74; $P = 0.001$).

In conclusione, i dati presentati su una popolazione di soggetti Long Survivors confermano che BPV può essere utilizzata anche per la stratificazione del rischio di morte renale oltre che di mortalità cardiovascolare nei soggetti con CKD.

Parole chiave: ckd, long survivors, malattia renale cronica, variabilità della pressione arteriosa

Introduzione

La Malattia Renale Cronica (CKD) è caratterizzata da un'elevata incidenza, maggiore che nella popolazione generale, di eventi avversi cardiovascolari come l'ipertrofia ventricolare sinistra, le malattie coronariche, le aritmie e gli eventi cardiovascolari [1] (full text) [2]. Essi trovano un denominatore comune che è la presenza di ipertensione arteriosa come causa e/o espressione comune della malattia renale nei suoi vari stadi. Pertanto la terapia dell'ipertensione arteriosa è il primo controllo terapeutico effettuato per la cura della malattia renale e l'obiettivo principale in questi pazienti.

Nell'ultimo decennio ha ricevuto sempre maggiore attenzione la valutazione della variabilità della pressione arteriosa (BPV) riscontrata durante le varie misurazioni del follow up del paziente iperteso [3] [4] [5] (full text) [6] (full text) e con CKD o in emodialisi [7] (full text) [8] [9] (full text).

Anche il nostro gruppo si è interessato all'argomento e ha studiato retrospettivamente 374 soggetti con CKD stadio 3 e 4 dal primo gennaio 2006 al 31 dicembre 2010 per valutare la relazione tra BPV e mortalità e necessità di dialisi [10] (full text). Al 31 dicembre 2010 risultavano ancora vivi e non in dialisi 131 soggetti (che abbiamo definito Long Survivors -LS-).

Scopo di questo lavoro è l'analisi della relazione tra BPV e mortalità e/o inizio della dialisi in LS con CKD.

Materiali e metodi

Noi abbiamo condotto uno studio storico prospettico osservazionale multicentrico in 131 soggetti risultati ancora vivi al 31 dicembre 2010, epoca in cui è terminato un nostro precedente studio pubblicato su NDT [10] (full text). La definizione dei materiali e metodi ricalca quella dello studio madre [10] (full text), che può essere utilizzato per verificare i contenuti.

Analisi Statistica

Come descritto nello studio madre i dati sono espressi come media \pm DS, ed è stata effettuata la stessa analisi statistica già descritta [10] (full text). In particolare per identificare i fattori associati a BPV abbiamo stratificato la popolazione in quartili. I quartili di BPV erano comparati per analisi della varianza e χ^2 tests.

L'analisi della sopravvivenza e della morte renale per SBPV era effettuata mediante Kaplan-Meier. Abbiamo aggiustato per sesso ed età e con modelli consecutivi per diabete mellito, funzione renale, pressione arteriosa, emoglobina, fosforo, dieta ipoproteica.

La significatività statistica era $p < 0.05$.

Tabella 1. Demographic, clinical and laboratoristic baseline data

	All population at January 2006	Long survivors at January 2006	p
Number	374	131	
Males, %	62	59	
Diabetes, %	27	18	
Age, years	76 \pm 11	72 \pm 7	0.01
SBP, mm Hg	137 \pm 19	127 \pm 17	0.05
DBP, mm Hg	74 \pm 11	68 \pm 18	0.05
BPV, mm Hg	10.48 \pm 4.05	7.56 \pm 3.17	0.001
Creatinine, mg/dl	2.3 \pm 1.3	1.8 \pm 0.8	0.001
Na, mmol/L	141 \pm 4	141 \pm 4	NS
P, mg/dl	3.6 \pm 0.7	3.2 \pm 0.9	0.05
Albumin, g/dl	3.9 \pm 0.6	3.8 \pm 0.8	NS
Haemoglobin, g/dl	12.5 \pm 1.6	13.4 \pm 1.1	0.05

Risultati

Dopo 60 mesi di osservazione, già descritti in Ref.10, erano rimasti vivi e dialysis-free 131 soggetti che abbiamo definito LS con età media di 72 ± 7 anni di cui 59 % maschi e 18 % diabetici. La Tabella 1 mostra i dati demografici, clinici e di laboratorio baseline della popolazione totale studiata dal gennaio 2006 e della popolazione Long Survivors. I soggetti LS sono stati osservati per ulteriori 36 mesi. I pazienti LS sono più giovani ($p<0.01$) e con Pressione arteriosa più bassa rispetto alla popolazione originaria. Inoltre presentavano una creatininemia significativamente più bassa ($p<0.019$), così come la fosforemia ($p<0.05$) e un'emoglobinemica più alta ($p<0.05$).

La Tabella 2 mostra i dati di LS distinti per quartili di BPV. Nessuna differenza statistica era registrata per quanto riguarda la Pressione Arteriosa, la sodiemia, l'albuminemia e l'emoglobinemica, mentre il numero di farmaci antiipertensivi era significativamente più basso con l'aumentare dei quartili di BPV ($p<0.05$).

Durante un follow-up di 80.7 ± 13.4 mesi, 63 pazienti (48.1%) sono morti e 49 (37.4%) hanno iniziato la dialisi. In quest'ultimo gruppo di pazienti 28 sono deceduti dopo l'inizio della dialisi.

Le curve di Kaplan-Meier mostrano una significativa associazione tra BPV e rischio di morte (Figura 1), come già evidenziato anche nella popolazione globale del gennaio 2006 relativamente ai primi 60 mesi di osservazione [10] (full text). Ma a differenza di come risultava per l'inizio della dialisi [10] (full text), in questo secondo periodo di osservazione anche per i LS viene evidenziata una significativa associazione tra BPV e progressione di CKD (Figura 2).

Abbiamo testato il rischio di morte o di inizio della dialisi con differenti modelli Cox aggiustati per variabili demografiche, case-mix e di laboratorio. (Tabella 3). Nonostante gli aggiustamenti l'associazione tra BPV e mortalità era mantenuta (HR: 1.061; 95% CI: 1.035–1.093; $P = 0.001$) e compariva anche l'associazione tra BPV e inizio della dialisi (HR 1.049; 95% CI: 1.012–1.74; $P = 0.001$) (Tabella 3).

Discussione

La discussione del paper già citato [10] (full text) iniziava con le seguenti testuali parole:

“The major finding of the current study is the independent association of SBPV and the risk of death but not of CKD progression among CKD patients not receiving dialysis. Though limited by the small

Tabella 2. Demographic, clinical and laboratoristic baseline data in long survivors CKD patients according to quartiles of BPV

	1° quartile (< 6.55)	2° quartile (6.56-9.42)	3° quartile (9.43-12.49)	4° quartile (>12.49)	p
Number	55	34	25	17	
Age, years	70 ± 12	74 ± 10	74 ± 11	75 ± 10	0.01
SBP, mm Hg	133 ± 14	129 ± 18	130 ± 15	128 ± 20	NS
DBP, mm Hg	71 ± 7	69 ± 9	71 ± 10	73 ± 9	NS
Creatinine, mg/dl	1.6 ± 0.6	1.8 ± 0.7	2.0 ± 1.2	1.8 ± 0.5	0.05
Na, mmol/L	140 ± 6	140 ± 5	142 ± 4	141 ± 3	NS
P, mg/dl	3.2 ± 0.8	3.1 ± 1.2	3.3 ± 0.9	3.3 ± 0.7	NS
Albumin, g/dl	3.8 ± 0.7	3.9 ± 1.1	4.0 ± 0.5	4.1 ± 0.4	NS
Haemoglobin, g/dl	13.4 ± 1.0	13.3 ± 1.1	13.5 ± 1.3	13.4 ± 1.1	NS
numbers anti- hypertensive drugs	2.44 ± 1.0	2.5 ± 1.3	2.3 ± 1.5	1.5 ± 1.6	0.05

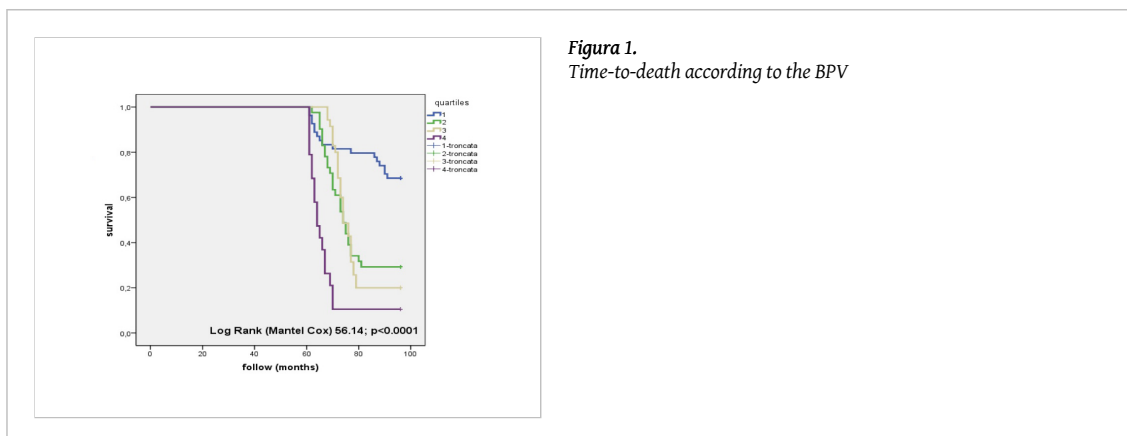


Figura 1.
Time-to-death according to the BPV

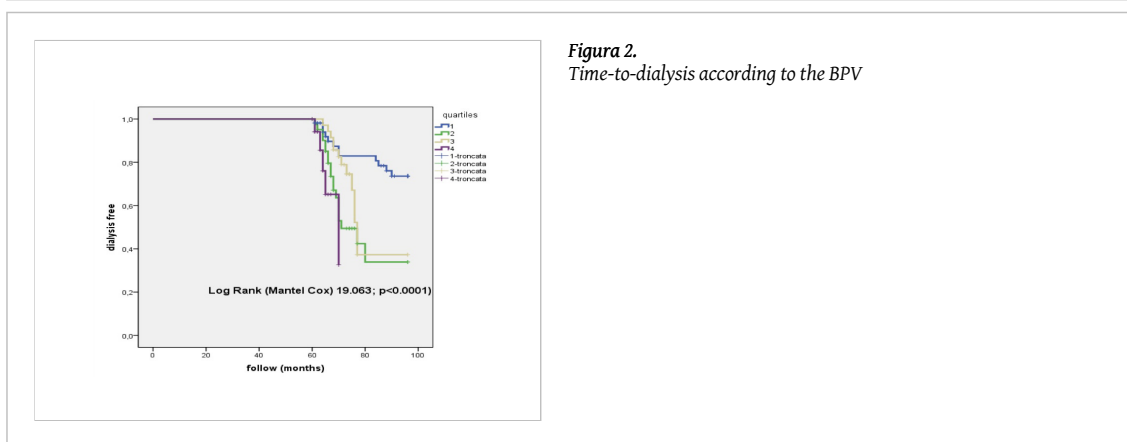


Figura 2.
Time-to-dialysis according to the BPV

Tabella 3. Association between BPV and the risk of all cause mortality, dialysis inception and mortality even after dialysis inception (carry-over effect) in Long Survivors CKD patients

Variable	HR	95% CI	p-value
Risk of all-cause mortality before dialysis entry			
Unadjusted	1.061	1.035-1.093	<0.001
Adjusted for age,sex	1.059	1.027-1.079	0.003
Adjusted for age +sex + SBP + DBP + Diabetes + GFR	1.052	1.018-1.081	0.002
Adjusted for age +sex + SBP + DBP + Diabetes + GFR + P + Hemoglobin + albumin + low protein intake	1.056	1.022-1.095	0.003
Risk of dialysis inception			
Unadjusted	1.049	1.012-1.074	<0.001
Adjusted for age,sex	1.042	1.008-1.108	0.05
Adjusted for age +sex + SBP + DBP + Diabetes + GFR	1.033	1.010-1.094	0.01
Adjusted for age +sex + SBP + DBP + Diabetes + GFR + P + Hemoglobin + albumin + low protein intake	1.050	1.009-1.099	0.01
Risk of death even after dialysis inception			
Unadjusted	1.064	1.031-1.097	<0.001
Adjusted for age,sex	1.051	1.021-1.080	0.001
Adjusted for age +sex + SBP + DBP + Diabetes + GFR	1.053	1.017-1.079	0.002
Adjusted for age +sex + SBP + DBP + Diabetes + GFR + P + Hemoglobin + albumin + low protein intake	1.049	1.019-1.095	0.002

sample size and by the lack of fatal events after dialysis initiation, these results suggest that the excessive risk of death associated with SBPV is not altered by dialysis initiation”.

I dati presentati, invece, mettono in evidenza che BPV, non solo conferma la sua correlazione con la mortalità, ma diventa un fattore di rischio importante anche per l'inizio della dialisi dopo un follow-up più lungo.

Pertanto questo studio permette di riconoscere nei pazienti che afferiscono agli ambulatori nefrologici una popolazione con ridotta incidenza di mortalità ed inizio dialisi: pazienti più giovani, con valori di pressione arteriosa più bassi, danno renale ridotto, livelli di fosforo più bassi e livelli di emoglobina più alti senza correzione farmacologica. Ma anche livelli di BPV significativamente più bassi.

Sicuramente sono necessari studi prospettici per analizzare i determinanti della relazione BPV e mortalità e morte renale, ma anche per ricercare come ridurre BPV nei soggetti CKD [11] (full text) [12] [13] (full text) [14].

In conclusione, i dati presentati su una popolazione di soggetti Long Survivors confermano che BPV può essere utilizzata per la stratificazione del rischio di mortalità cardiovascolare e di morte renali nei soggetti con CKD.

Bibliografia

[1] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. The New England journal of medicine 2004 Sep 23;351(13):1296-305 (full text)

[2] He J Modeling the dynamic association of BMI and mortality in the Framingham Heart Study. Annals of epidemiology 2011 Jul;21(7):517-25

[3] Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010 Mar 13;375(9718):895-905

[4] Schillaci G, Pucci G The importance of instability and visit-to-visit variability of blood pressure. Expert review of cardiovascular therapy 2010 Aug;8(8):1095-7

[5] Hansen TW, Thijs L, Li Y et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. Hypertension 2010 Apr;55(4):1049-57 (full text)

[6] Mancia G Short- and long-term blood pressure variability: present and future. Hypertension 2012 Aug;60(2):512-7 (full text)

[7] Rohrscheib MR, Myers OB, Servilla KS et al. Age-related blood pressure patterns and blood pressure variability among hemodialysis patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008 Sep;3(5):1407-14 (full text)

[8] Murashima M, Kumar D, Doyle AM et al. Comparison of intradialytic blood pressure variability between conventional thrice-weekly hemodialysis and short daily hemodialysis. Hemodialysis

international. International Symposium on Home Hemodialysis 2010 Jul;14(3):270-7

[9] Rossignol P, Cridlig J, Leheret P et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a strong predictor of cardiovascular events in hemodialysis: insights from FOSIDIAL. Hypertension 2012 Aug;60(2):339-46 (full text)

[10] Di Iorio B, Pota A, Sirico ML et al. Blood pressure variability and outcomes in chronic kidney disease. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012 Dec;27(12):4404-10 (full text)

[11] McMullan CJ, Bakris GL, Phillips RA et al. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013 May;8(5):731-8 (full text)

[12] Mallamaci F, Minutolo R, Leonardis D et al. Long-term visit-to-visit office blood pressure variability increases the risk of adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. Kidney international 2013 Aug;84(2):381-9

[13] Selvarajah V, Pasea L, Ojha S et al. Pre-dialysis systolic blood pressure-variability is independently associated with all-cause mortality in incident haemodialysis patients. PloS one 2014;9(1):e86514 (full text)

[14] Diaz KM, Tanner RM, Falzon L et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. Hypertension 2014 Nov;64(5):965-82