

Klinik Araştırma

Yeni Tanı Hipertansiyon Hastalarında Serum Albümin Seviyesi: Non-Dipper Paterni Öngördürür mü?

Uzm.Dr. Mustafa ÇETİN*, Uzm.Dr. Harun KUNDİ*, Uzm.Dr. Emrullah KIZILTUNÇ*, Uzm.Dr. İhsan ATEŞ**,
Dr. Zehra GÜVEN ÇETİN***

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı serum albümin seviyeleri ile dipper/non-dipper patern arasındaki ilişkiyi göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2015 ve Ağustos 2016 tarihleri arasında toplam 245 adet yeni hipertansiyon hastası çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara 24-saat ambulatuvar kan basıncı takibi yapılmıştır. Veri analizleri SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Hastalar dipper ve non-dipper kan basıncı paternine göre iki gruba ayrıldı. 91 hastada non-dipper, 154 hastada ise dipper patern izlendi. Çok değişkenli regresyon analizi serum albümin, C-reaktif protein ve diyastolik disfonksiyon ile non-dipper patern arasında anlamlı ilişkili olduğunu gösterdi. Son olarak, non-dipper paterni olan hastalarda serum albümin limitini tespit etmek için ROC eğri analizi kullanıldı. Non-dipper paterni tespit etmek için limit albümin seviyesi %83,7 duyarlılık ve %73,4 özgüllük ile 4,3 olarak tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma non-dipper patern ile serum albümin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Albümin, Enflamasyon, Non-dipper patern, Hipertansiyon

Serum Albumin Level in Newly Hypertension Patients: Can Predict Non-Dipper Patternity?

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the association between serum albumin levels in patients with a dipper versus a non-dipper pattern.

Material and Method: Totally, newly diagnosed 245 hypertension patients were enrolled in the study between December 2015 and August 2016. The 24-h ambulatory blood pressure monitoring was performed in all patients. SPSS 22.0 statistical package program (SPSS Inc. Chicago, IL) was used to perform all data analyses.

Results: The patients were divided into two groups according to the status of the dipper or non-dipper pattern. While 91 patients had a non-dipper pattern, 154 patients had the dipper pattern. Multivariate regression model analyses showed that albumin, C-reactive protein and diastolic dysfunction were significantly associated with the non-dipper pattern. Finally, ROC curve analysis was performed to detect the cut off value of serum albumin levels in patients with the non-dipper pattern. The cut-off value of serum albumin to predict non-dipper pattern was 4.3, with a sensitivity of 83.7% and a specificity of 73.4%.

Conclusion: This study showed that there was a relationship between serum albumin levels and the non-dipper pattern.

Keywords: Albumin, Inflammation, Non-dipper pattern, Hypertension

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. **Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, Ankara. ***Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara.

Yazışma Adresi: Mustafa Çetin, Gökso Mah. Kaşmir Göl Evleri Sitesi Aksu 4 Blok D:22 Eryaman, Ankara.

e-posta: mdmustafacetin@yahoo.com

Geliş Tarihi: 20.07.2017 Kabul Tarihi: 26.09.2017

Giriş

Albümin dolaşımında en çok bulunan ve birçok önemli fizyolojik fonksiyonu olan bir proteindir.¹ Vücuttaki enflamatuvar aktivitenin derecesi ile serum albümin seviyeleri ters orantılıdır.² Enflamasyon serum albümin sen-

tezini azaltır, katabolizmasını artırır.³ Bunlara ek olarak hipotalbüminemi kan viskozitesini artırıp, endotel disfonksiyonuna neden olabilir.⁴ Yapılan çalışmalar düşük albümin seviyelerinin artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁵⁻⁹

Genellikle kan basıncında sirkadiyen değişim olmaktadır. Uyku sırasında sistolik ve diyastolik kan basıncında gündüz saatleri ile karşılaştırıldığında %10'dan fazla düşüş olmasına (dipper) rağmen bazı hipertansif hastalarda bu sirkadiyen değişim izlenmez ve bu durum non-dipper patern olarak adlandırılır. Dipper hipertansiyon hastaları ile karşılaştırıldığında non-dipper hipertansif hastalar aterosklerotik olaylar açısından üç kat daha fazla riske sahiptirler.¹⁰ Klinik pratikte hipertansif hastalarda non-dipper paterni tespit etmek için çeşitli enflamatuvar belirteçler kullanılmıştır.¹¹⁻¹⁶

Bu çalışmada, hipertansif hastalarda serum albümin seviyeleri ve non-dipper patern arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bu konuda literatürdeki ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem

Aralık 2015 - Ağustos 2016 tarihleri arasında ilk kez tanı konan 245 hipertansiyon hastası çalışmaya alındı. Hematolojik hastalık, aktif enfeksiyöz ya da enflamatuvar hastalık, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar, ciddi karaciğer ve böbrek hastalıkları, kanser, kalp yetersizliği, geçirilmiş miyokard enfarktüsü veya inmesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalar oral antidiyabetik, antihipertansif, folik asit, vitamin B6 veya B12 dahil hiçbir tedavi almıyor idi.

Tüm hastalara Watch BP 03 (Microlife Watch BP AG, Switzerland) cihazı kullanılarak 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldı. Hastalar cihaz uygulamasından önce cihaz ile ilgili bilgilendirildi. Cihaz 07:00-23:00 saatleri arasında 15'er dakika; 23:00-07:00 saatleri arasında 20'şer dakika aralıklarla ölçüm yapacak şekilde programlandı. Uyku ve uyanıklık periyotları hastalardan alınan bilgiye göre düzenlendi. Gece kan basıncı düşüşü oranı (%) $100 \times [1 - (\text{Uyku sistolik kan basıncı} / \text{Uyanıklık sistolik kan basıncı})]$ formülü ile hesaplandı. 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu değerleri ile hipertansiyon tanısı konuldu.

24 saat ortalaması >130/80 mmHg
Gündüz ortalaması >135/85 mmHg
Gece ortalaması >120/75 mmHg, ise hipertansiyon olarak tanımlandı.

Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncında %10'dan daha fazla düşüş olan hastalar dipper patern; sistolik ve/veya diyastolik kan basıncında %10'dan daha az düşüş olan hastalar non-dipper patern olarak tanımlandı.¹⁷

Tüm hastalara deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından GE Vivid 7 (GE Healthcare, Milwaukee, USA) cihazı kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal 4 ve 2 boşluk görüntüleri ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları değerlendirildi. Mitral inflow akım hızları ve doku Doppler inceleme ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu değerlendirildi. Ekokardiyografik görüntü kalitesi yeterli olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalarda posterior duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çaplar ölçüldü. Devereux formülü kullanılarak tüm hastaların sol ventrikül kütlesi ve vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kütle indeksi hesaplandı.¹⁸

Hastaların poliklinik başvurusu sırasında periferik venöz kandan kan örnekleri çalışıldı. Kan örnekleri kalsiyum-EDTA tüplerine alındı. Hemogloblin, platelet, lökosit sayımları ve diğer kan parametreleri impedans (resistans) metodu kullanılarak optik lazer saçılımlı hematoloji analizörü Sysmex XE 2100 (Roche Diagnostic Corp. Indiana, USA) ile çalışıldı ve hemogloblin fotometrik olarak ölçüldü.

Biyokimyasal parametreler için kan örnekleri 8 saatlik açlık süresini takiben sabah saatlerinde alındı. Plazma ve serumu ayırmak için örnekler 4000 rpm hızında 10 dakika santrifüj edildi. Tüm parametreler serum örneklerinde çalışıldı. Kreatinin kalorimetrik metod ile Hitachi Modular P800 (Roche Diagnostics Corp. Indiana, USA) analizör ile çalışıldı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı Modification of Diet in Renal Disease formülü kullanılarak hesaplandı.¹⁹ Beckman Coulter CX9 (Becman Coulter Inc, California) kullanılarak serum albümin seviyeleri ölçüldü. Bizim çalışmamızda serum albümin referans aralığı 3,5-5,5 g/dL olarak alındı.

Çalışma protokolümüz hastanemizin yerel etik komitesi tarafından onaylandı ve çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Tüm data analizleri SPSS 22.0 istatistik paket programı (SPSS Inc. Chicago, IL) ile yapıldı. Dağılım paterni analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Ortalama, ortanca ve değişim aralığı \pm standart sapma sürekli veri olarak verildi. Çeşitli değişkenlerin non-dipper patern üzerine etkisi tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile hesaplandı. Lojistik regresyon analizinde düzeltilmiş p değeri <0,05 olan değerler potansiyel risk belirleyici olarak değerlendirildi ve sonra tam modele dahil edildi. Potansiyel risk belirleyiciler, çok değişkenli lo-

istik regresyon analizi ile indirgenmiş modelde olabirlik oran testi ile elimine edildi. Serum albümin ve C-reaktif protein arasındaki korelasyonu göstermek için Pearson's korelasyonu kullanıldı ve p değerinin <0,05 olması %95 güvenirlilik aralığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Non-dipper paterni tahmin etmek için optimal serum albümin seviyesini tespit etmek, sensitivite ve spesifitesini belirlemek için ROC (receiver operating characteristics) eğri analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma popülasyonu yeni tanı konmuş 245 adet hipertansiyon hastasından oluşmakta idi. 24 saat ambula-

tuvar kan basıncı ölçümünden sonra hastalar dipper ya da non-dipper durumuna göre iki gruba ayrıldı. 154 hastada dipper patern, 91 hastada non-dipper patern tespit edildi. Hastaların bazal karakteristik özellikleri, klinik, ekokardiyografik, biyokimyasal ve hematolojik bulguları tablo 1 ve 2'de listelenmiştir. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi beyaz küre, hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği, tahmini glomerüler filtrasyon hızı, albümin, C-reaktif protein, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ile non-dipper patern arasında anlamlı farklılık olduğunu gösterdi.

Bu sekiz değişken çok değişkenli regresyon modeli ile analiz edildiğinde albümin, C-reaktif protein ve di-

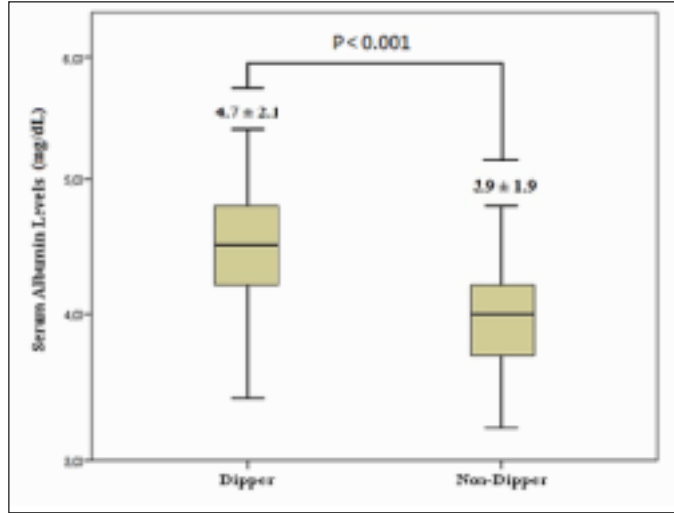
Tablo 1: Dipper ve non-dipper patern gruplarının temel karakteristik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Dipper Patern n = 154 (%62,9)	Non- Dipper Patern n = 91 (%37,1)	P Değeri
Yaş (yıl)	52 ± 11	53 ± 10	0,447
Erkek (n = %)	108 (70,1)	63 (69,2)	0,845
Vücut Kitle İndeks (kg/m ²)	29,12 ± 4,29	29,92 ± 5,12	0,331
Sigara (n = %)	82 (53,2)	52 (57,1)	0,541
Lökosit (103/μL)	7,09 ± 1,92	7,48 ± 2,27	0,045
Nötrofil (103/μL)	4,24 ± 1,48	4,49 ± 1,60	0,236
Lenfosit (103/μL)	2,29 ± 0,64	2,38 ± 7,01	0,092
Hemoglobin (g/dL)	14,05 ± 1,48	13,73 ± 1,79	0,087
Ortalama korpüsküler hacmi (fL)	86,79 ± 4,38	83,73 ± 7,36	0,029
Platelet (103/μL)	282,03 ± 68,37	278,56 ± 72,05	0,626
Ortalama platelet hacmi (fL)	11,06 ± 0,97	11,01 ± 0,99	0,767
Kırmızı hücre dağılım genişliği (%)	13,83 ± 1,30	14,21 ± 1,35	0,114
Açlık kan glukoz (mg/dL)	90,89 ± 6,62	88,19 ± 7,92	0,193
Serum kreatinin (mg/dL)	0,79 ± 0,14	0,81 ± 0,16	0,298
Glomerüler filtrasyon hızı (mL/min)	97,58 ± 11,55	93,02 ± 13,76	0,009
Sodyum (mEq/L)	141,06 ± 2,30	141,26 ± 2,38	0,519
Potasyum (mEq/L)	4,48 ± 0,38	4,58 ± 0,38	0,901
Magnezyum (mg/dL)	2,03 ± 0,16	2,01 ± 0,18	0,922
Albümin (mg/dL)	4,71 ± 2,10	3,93 ± 1,94	0,001
Ürik asit (mg/dL)	5,32 ± 1,24	5,24 ± 1,40	0,676
Alanin aminotransferaz (U/L)	21,34 ± 9,23	20,72 ± 7,95	0,240
Aspartat aminotransferaz (U/L)	19,75 ± 6,00	20,17 ± 6,24	0,573
Total kolesterol (mg/dL)	205,03 ± 40,66	206,97 ± 51,30	0,761
LDL kolesterol (mg/dL)	124,30 ± 35,11	122,72 ± 38,41	0,751
HDL kolesterol (mg/dL)	50,95 ± 13,61	49,89 ± 14,43	0,576
Trigliserid (mg/dL)	136 (98 -133)	139 (109 - 179)	0,245
C-reaktif protein (mg/L)	2,80 (1,52 - 4,60)	3,60 (2,01 - 6,19)	0,003

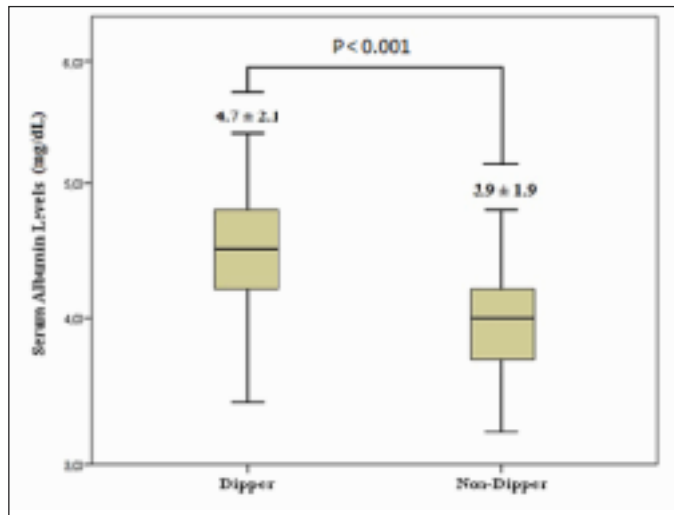
Tablo 2: Dipper ve non-dipper patern gruplarının ekokardiyografik ve ambulatuvar kan basıncı verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Dipper Patern n = 154 (%62,9)	Non-Dipper Patern n = 91 (%37,1)	P Değeri
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (%)	64,68 ± 2,64	64,51 ± 2,67	0,802
Diyastolik disfonksiyon (n = %)	29 (18,8)	25 (27,5)	0,020
E-dalga deselerasyon zamanı (ms)	213,87 ± 43,77	212,68 ± 40,48	0,732
İzovolemik relaksasyon zamanı (ms)	100,31 ± 35,61	97,78 ± 26,46	0,573
24-saat ortalama sistolik kan basıncı (mmHg)	123,23 ± 20,32	127,33 ± 23,17	0,607
24- saat ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg)	76,37 ± 10,14	79,06 ± 12,15	0,157
Sol ventrikül kitle indeks (g/m ²)	88,45 ± 20,31	87,58 ± 18,69	0,745

yastolik disfonksiyonun non-dipper patern ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 3). Non-dipper paterni olan hastalarda, dipper paterni olan hastalar ile karşılaştırıldığında serum albümin seviyesi anlamlı olarak daha düşük saptandı (Şekil 1). Ayrıca serum albümin seviyesi ve C-reaktif protein arasında negatif korelasyon tespit edildi (Şekil 2).

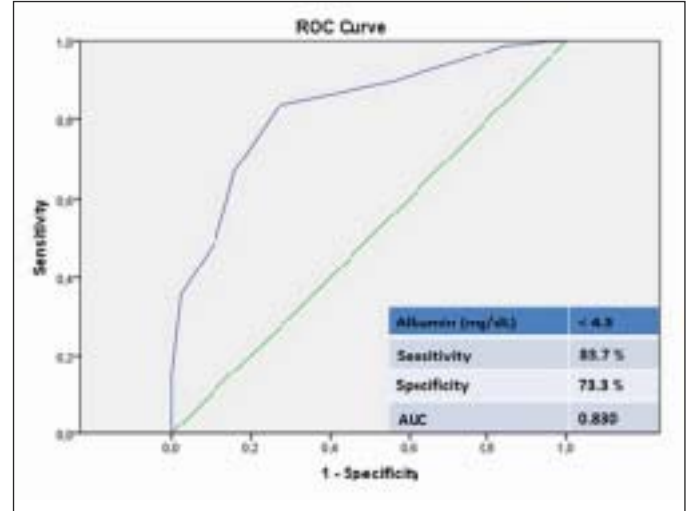


Şekil 1: Dipper ve Non-dipper patern gruplarının serum albümin düzeyleri



Şekil 2: Serum albümin düzeyi ve C-reaktif protein korelasyonu

Son olarak, non-dipper paterni tahmin etmede limit serum albümin seviyesini belirlemek için ROC eğri analizi yapılmıştır. Non-dipper paterni tahmin etmek için limit serum albümin seviyesi %83,7 sensitivite ve %73,4 spesifite ile 4,3 g/dL olarak tespit edildi (eğri altındaki alan=0,830, p<0,001) (Şekil 3).



Şekil 3: ROC eğri analizinde non-dipper paterni öngörmeye serum albümin düzeyi

Tartışma

Bu çalışma non-dipper paterni olan hipertansif hastalarda serum albümin seviyesinin dipper paterni olanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Düşük serum albümin seviyesinin gece sistolik ve diyastolik kan basıncında düşüş olmaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda serum albümin seviyesinin <4,3 g/dL olması %83,7 sensitivite ve %73,4 spesifite ile non-dipper paterni öngördürmekteydi.

24 saat ambulatuar kan basıncı monitörizasyonunun klinik kullanımı gece kan basıncı seviyeleri hakkında bilgi verir. Gece kan basıncında, gündüz ile karşılaştırıldığında %10'dan fazla düşüş olursa bu durum dipper patern; %10'dan daha az düşüş olursa non-dipper patern olarak adlandırılır.¹⁷ Non-dipper patern otonomik disfonksiyon, hiperkortizolizm, feokromasitoma gibi en-

Tablo 3: Çok değişkenli logistik regresyon analizinde non-dipper paternin bağımsız öngördürücüleri

Değişkenler	P değeri	Düzeltilmiş Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	
			Alt	Üst
Albümin	0,006	0,960	0,930	0,990
C-reaktif protein	0,016	1,005	1,002	1,009
Diyastolik disfonksiyon	0,045	1,008	1,001	1,015

dokrinolojik bozukluklar, uyku apnesi ve kronik böbrek hastalığı ile ilişkilidir.²⁰⁻²³ Non-dipper paternin hedef son organ hasarı ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁴ Daha önce yapılan bir çalışmada kan basıncı değişkenliğinin yüksek olmasının kardiyovasküler ve serebrovasküler advers etkileri olduğu gösterilmiştir.²⁵ Non-dipper paternin olumsuz etkisi endotel hasarı ve enflamasyon ile ilişkili olabilir. Endotel hasarı ve vasküler onarımda görev yapan endotel progenitor hücrelerin non-dipper paternde dipper patern ile karşılaştırıldığında azalmış olduğu tespit edilmiştir.²⁶ Daha önceki çalışmalarda birçok enflamatuvar belirtecin non-dipper patern ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹⁶

ST-elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında başvuru sırasındaki serum albümin seviyesindeki düşüklüğün uzun dönem mortalitenin ve ileri evre kalp yetmezliği gelişmesinin bağımsız, güçlü öngördürücüsü olduğu görülmüştür.⁷ Hartopo ve ark.'nın²⁷ yaptığı çalışmada, akut koroner sendrom hastalarında düşük albümin seviyelerinin hastane içi kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kurtul ve ark.⁸ STEMI hastalarında düşük başvuru albümin seviyesinin primer perkütan koroner girişimde no-reflow için bağımsız bir öngördürücü olduğunu tespit etmişlerdir.

Serum albümin seviyesi ve non-dipper hipertansif paterni ilişkilendiren mekanizma tam olarak gösterilememiştir. En olası mekanizma non-dipper paternde enflamatuvar aktivitenin artmış olabileceğidir. Serum albümin seviyesi enflamasyon sırasında azalan negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilmektedir. Enflamasyon sırasında albümin yapımı azalır, katabolizması ise artar.² Yakın zamanda Xu ve ark.'nın²⁸ araştırması huzur evinde yaşayan yaşlı erkek hastalarda üriner albümin atılımının sirkadiyen kan basıncı ritmi üzerinde olumsuz etkisi olduğunu ve non-dipper paterne progresyona sebep olduğunu göstermiştir.

Kaynaklar

1. Peters Jr T. Serum Albumin. *Proteins: Struct Funct Genet* 2012;1:133.
2. Don BR, Kaysen G. Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dialysis* 2004;17:432-7.
3. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events results from the Health ABC Study. *Circulation* 2003;108:2317-22.
4. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans HA. Hypoalbumi-

Bu bulgular ve non-dipper paternde enflamasyonun rolü doğrultusunda; düşük serum albümin seviyelerinin hipertansif hastalarda non-dipper patern ile ilişkili olabileceği hipotezini kurduk. Sonuçlarımız serum albümin <4,3 g/dL olmasının anlamlı ve bağımsız olarak non-dipper patern ile ilişkili olduğunu gösterdi. Ayrıca çalışmamızda serum albümin seviyesi ve C-reaktif protein arasında negatif korelasyon olduğu sonucuna vardık ki bu durum sistemik enflamasyonun rolünü desteklemektedir.

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur; ilk olarak çalışmamızda hipertansif hastalarda serum albümin seviyelerinin prognostik önemi değerlendirilemedi. İkinci olarak çalışmamız kesitsel bir çalışmadır; bunun yerine hastalar takip edilse ve serum albümin seviyeleri ve kardiyak advers olaylar arasındaki ilişki araştırılsa daha iyi olurdu. Üçüncü olarak kötü uyku kalitesi ve gündelik aktive gece kan basıncı düşüşü üzerinde etkili olabilir; hastalara bir kez 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümü yaptığımız için bu durum sonuçları etkilemiş olabilir. Bir diğer kısıtlılık ise hastaların uyku süresi ve kalitesi ile ilgili veri sahibi olmamamızdır ki bu faktörlerin non-dipper patern üzerinde anlamlı etkileri vardır. Son olarak hasta sayımızın nispeten az olması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır.

Sonuç

Bu çalışma hipertansif hastalarda serum albümin seviyesi ve non-dipper patern arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Düşük serum albümini non-dipper paterne sebep olan önemli bir faktördür. Serum albümin seviyesi düşük olan hastalarda yoğun antihipertansif tedavi göz önünde bulundurulmalıdır. Daha ileri geniş prospektif çalışmalar ile hipertansif hastalarda serum albümin seviyesi ve non-dipper patern arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir.

nemia causes high blood viscosity by increasing red cell lysophosphatidylcholine. *Kidney Int* 1997;52:761-70.

5. Phillips A, Shaper AG, Whincup P. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet* 1989;334:1434-6.
6. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, et al. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991;134:1266-77.

7. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, et al. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2013;24:88-94.
8. Kurtul A, Ocek AH, Murat SN, et al. Serum albumin levels on admission are associated with angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2015;66:278-85.
9. Azab B, Bibawy J, Harris K, et al. Value of albumin globulin ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST elevation myocardial infarction. *Angiology* 2013;64:137-45.
10. Seo H-S, Kang TS, Park S, et al. Non-dippers are associated with adverse cardiac remodeling and dysfunction. *Int J Cardiol* 2006;112:171-7.
11. Turak O, Özcan F, Tok D, et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2013;15:7-13.
12. Inanc T, Kaya MG, Yarlioglues M, et al. The mean platelet volume in patients with non-dipper hypertension compared to dippers and normotensives. *Blood Press* 2010;19:81-5.
13. Kaya MG, Yarlioglues M, Gunebakmaz O, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis* 2010;209:278-82.
14. Ermis N, Yagmur J, Acikgoz N, et al. Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and inflammatory activity in patients with non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012;34:311-5.
15. Özcan F, Turak O, Durak A, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press* 2013;22:80-5.
16. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014;36:217-21.
17. Pickering T. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. *Dippers and nondippers. Circulation* 1990;81:700-2.
18. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
20. Zacharieva S, Orbetzova M, Stoynev A, et al. Circadian blood pressure profile in patients with Cushing's syndrome before and after treatment. *J Endocrinol Invest* 2004;27:924-30.
21. Sasaki N, Ozono R, Yamauchi R, et al. Age-related differences in the mechanism of nondipping among patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens* 2012;34:270-7.
22. Liu M, Takahashi H, Morita Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:563-9.
23. Finsterer J, Stöllberger C. Heart Disease in Disorders of Muscle, Neuromuscular Transmission, and the Nerves. *Korean Circ J* 2016;46:2-117.
24. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. *J Hypertens* 2003;21:17-23.
25. Kang IS, Pyun WB, Shin JH, et al. Higher Blood Pressure Variability in White Coat Hypertension; from the Korean Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *Korean Circ J* 2016;46:3-365.
26. Kim S, Kim N-H, Kim YK, et al. The number of endothelial progenitor cells is decreased in patients with non-dipper hypertension. *Korean Circ J* 2012;42:329-34.
27. Hartopo AB, Gharini PPR, Setianto BY. Low serum albumin levels and in-hospital adverse outcomes in acute coronary syndrome. *Int Heart J* 2010;51:221-6.
28. Xu H, Huang X, Risérus U, et al. Albuminuria, renal dysfunction and circadian blood pressure rhythm in older men: a population-based longitudinal cohort study. *Clin Kidney J* 2015;8:560-6.