

**CORELAȚIA DINTRE PRESIUNEA PULSULUI (VALOAREA
MEDIE PE 24 ORE) ȘI BCR LA PACIENȚII HIPERTENSIVI*****Correlation between pulse pressure (mean value over 24 hours) and chronic kidney
disease in hypertensive patients***

Asist. Univ. Drd. Dr. Alexandru Mincă¹, Asist. Univ. Dr. Maria Daniela Tănăsescu^{1,2},
Asist. Univ. Dr. Andra Elena Balcangiu-Stroescu^{3,4}, Dr. Alexandru Diaconescu⁴, Dr. Delia Timofte⁴,
Dr. Ciprian Alexandru Boțocan⁵, Șef Lucr. Dr. Laura Răducu^{6,7}, Șef Lucr. Dr. Dorin Dragoș^{1,2},
Conf. Dr. Dorin Ionescu^{1,2}, Prof. Dr. Mircea Nicolae Penescu^{8,9}

¹Departamentul 1 Semiologie Medicală, Disciplina Medicină Internă 1 și Nefrologie,
Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Secția de Nefrologie, Spitalul Universitar de Urgență, București

³Disciplina de Fiziologie, Facultatea de Medicină Dentară,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

⁴Secția de Dializă, Spitalul Universitar de Urgență, București

⁵Secția Nefrologie, Spitalul Clinic de Urgență „Sfântul Andrei”, Constanța

⁶Secția de Chirurgie Plastică și Reparatrice, Spitalul Militar de Urgență „Prof. Dr. Agrippa Ionescu”,
București

⁷Departament II - Chirurgie Plastică și Reconstructivă, Facultatea de Medicină,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București;

⁸Secția Nefrologie 2, Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”, București

⁹Departament 3 - Nefrologie, Urologie, Imunologie și Imunologia transplantului, Dermatologie, Alergologie
Disciplina Medicină Internă și Nefrologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie
„Carol Davila”, București

REZUMAT

Obiectivul prezentului studiu este de a evalua prezența/absența corelației dintre presiunea pulsului (determinată prin MATA) și factorii de risc CV tradiționali și netradiționali: vârstă, sex, glicemie à jeun, proteinurie/microalbuminurie, acid uric, VSH, fibrinogen, colesterol (total, HDL – colesterol), trigliceridemie, Hb, la pacienții hipertensivi renali și non-renali.

Material și metodă. Datele au fost culese din fișele de observație ale 412 pacienți hipertensivi internați în perioada 2006-2012 pe Secția Nefrologie și Medicină internă 1 din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, fiind un studiu de tip retrospectiv. Aceste date constau în analize de sânge și de urină, pe de-o parte, și parametrii obținuți prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA), pe de altă parte. Pacienții au fost împărțiți în două loturi: hipertensivi cu și fără BCR.

Rezultate. În urma studiului s-a decelat o corelație pozitivă între prezența BCR și PP medie pe 24 ore, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0,01$): PP medie a fost în primul lot $63,04 \pm 15,53$ mmHg, față de $53,40 \pm 12,29$ mmHg în lotul pacienților fără BCR. Rezultatul se menține și la analiza multivariată.

Discuții. Limitele studiului nostru sunt următoarele: lotul relativ mic de subiecți pentru a emite concluzii valabile la nivel populațional, faptul că nu controlează variabilele multiple implicate în riscul cardiovascular și faptul că subiecții incluși în studiu nu sunt urmăriți pe o perioadă mai lungă de timp.

Concluzii. Pe baza rezultatelor obținute, se poate trage concluzia că prezența BCR determină creșterea riscului cardiovascular al pacienților. Acest lucru se datorează în parte faptului că la pacienții hipertensivi renali s-a observat o PP medie mai mare. Pentru o mai bună înțelegere a acestei relații sunt necesare studii ulterioare.

Cuvinte cheie: boală cronică de rinichi, hipertensiune, presiunea pulsului, monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale, risc cardiovascular

Autor de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Maria Daniela Tănăsescu, Secția de Nefrologie, Spitalul Universitar de Urgență București, Splaiul Independenței nr. 169,
Sector 6, București, România

E-mail: tanasescu2007@yahoo.com

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the presence / absence of the correlation between pulse pressure (PP, determined by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)) and traditional and non-traditional cardiovascular (CV) risk factors: age, sex, blood glucose, proteinuria / microalbuminuria, uric acid, ESR, fibrinogen, total cholesterol, HDL – cholesterol, triglyceridemia, Hb, in renal and non-renal hypertensive patients.

Material and method. The data were collected from the observation records of 412 hypertensive patients admitted during the period 2006-2012 to the Department of Nephrology and Internal Medicine 1 of the Bucharest Emergency University Hospital. It is a retrospective study. These data consist of blood and urine analysis, on the one hand, and parameters obtained by ABPM, on the other hand. The subjects were divided into two groups: hypertensive patients with and without CKD.

The results of the study showed a positive correlation between the presence of CKD and mean 24-hour PP with a statistical effect ($p < 0.01$): mean PP was in the first group 63.04 ± 15.53 mmHg versus $53.40 \pm 12, 29$ mmHg in the group of patients without CKD. The result is also maintained in multivariate analysis.

Discussions. Study limitations are the following: the relatively small group of subjects to issue valid population conclusions, we could not control the multiple variables involved in cardiovascular risk, and the fact that subjects included in the study are not followed for a longer period of time.

Conclusions. Based on the results obtained, it can be concluded that the presence of CKD determines the increase of the cardiovascular risk of the patients. This is due in part to the fact that we found higher mean PP in the group of hypertensive patients with CKD. For a better understanding of this relation further studies are required.

Keywords: chronic kidney disease, hypertension, pulse pressure, ambulatory blood pressure monitoring, cardiovascular risk

INTRODUCERE

Boala cronică de rinichi (BCR) este considerată a fi a noua cauză de deces în SUA (1). În majoritatea țărilor, populația afectată reprezintă aproximativ 10% din populația totală (între 7 și 20% în diferite țări europene (2) și 15% în SUA (3)). În România, se consideră că 6,74% din populație prezintă BCR (4). Majoritatea celor diagnosticați sunt cei cu BCR stadiul 5 (cei mai mulți cu BCR secundară hipertensiunii și diabetului zaharat (5)).

Atât hipertensiunea arterială (HTA), cât și scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sunt factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (CV). HTA este considerată cel mai important factor pentru progresia BCR (6). Pentru diagnosticul și monitorizarea hipertensiunii, atât măsurătorile din cabinetul medicului, cât și cele de la domiciliul pacientului pot fi folosite deopotrivă. Monitorizarea ambulatorie a presiunii arteriale (MATA) necesită folosirea unui aparat digital care a devenit deja un instrument important pentru evaluarea HTA începând cu anii '80. MATA este foarte utilă în cazul pacienților renali deoarece aceștia prezintă particularități, în special în ce privește profilul TA nocturne (7).

Aproape 80-85% dintre pacienții cu BCR std. 4-5 au HTA și procentul crește odată cu scăderea RFG, adică cu agravarea bolii (8,9). HTA este asociată cu BCR, fie că HTA a dus la apariția BCR, fie că este o consecință a prezenței BCR sau este prezența HTA este asociată cu BCR fără o relație de cauzalitate evidentă (10).

Presiunea pulsului

Presiunea pulsului (PP) semnifică diferența dintre tensiunea arterială sistolică (TAS) și cea diastoli-

că (TAD) și poate fi obținută fie prin evaluare simplă (la o singură măsurătoare a TA), fie prin evaluare ambulatorie folosind repetate măsurători, și atunci se folosește valoarea medie pe 24 ore (la fel ca valoarea medie a TAS, TAD și TAM). Acest parametru pare să aibă o valoare predictivă superioară TAS și TAD luate separat. Explicația poate fi aceea că PP crescută aduce cu sine un stres suplimentar la nivelul arterelor, ceea ce produce în timp uzura peretelui arterial și o probabilitate mai mare de apariție a rupturii componentelor elastice parietale, cu risc crescut de ateroscleroză și tromboză (11). De exemplu, în studiul Framingham s-a observat că o creștere de numai 10% a PP se asociază cu o creștere de 23% a riscului de a dezvolta boală coronariană (12). PP crește odată cu vârsta pentru că este un parametru care oglindește rigiditatea arterială. Asocierea PP cu boala coronariană este mai evidentă, de aceea, la pacienții peste 50 ani, fiind și mai evidentă la cei peste 60 ani (13). Interesant este faptul că această asociere evidentă cu evoluția negativă CV se aplică la cei peste 50 ani nu numai la hipertensivi, dar și la normotensivi (cu TAD scăzută) (14).

Mai mulți cercetători au studiat relația dintre BCR și PP și au observat că PP este un factor de risc independent pentru progresia BCR (15,16,17,18,19,20). Într-o analiză post-hoc a studiului RENAAL s-au studiat 1513 pacienți cu nefropatie diabetică și s-au observat că valorile TA au un rol important asupra progresiei nefropatiei diabetice (18). Concluzia studiului a fost că, la o creștere de numai 10% a TA, se observă o creștere cu 17% a riscului relativ de apariție a bolii cronice de rinichi în stadiu final. Într-un alt studiu, pe 329 pacienți cu BCR, s-a observat, după aproximativ 6

luni de urmărire, o creștere de 10% a riscului de declin al funcției renale la pacienții cu o creștere a PP de 10 mmHg; concluzia la finalul studiului a fost că PP este un factor de predicție mai bun decât TAD și chiar decât TAS la pacienții cu BCR (chiar la cei cu o afectare ușoară sau moderată a eRFG) (17). În studiul CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), efectuat pe o cohortă de 2.144 pacienți, Weir și colaboratorii săi au observat că PP, considerat un marker al rigidizării arterelor mari și un important factor de risc CV, este, de asemenea, asociat în mod independent și cu proteinuria (21,22). Această asociere oferă o explicație pentru faptul că microalbuminuria este factor de predicție pentru evenimente CV la pacienții fără diabet zaharat. De fapt, PP este nu numai un marker al aterosclerozei arteriale, dar asocierea sa cu proteinuria independent de prezența afectării arteriale sugerează faptul că PP determină în mod direct albuminuria (23).

MATERIAL ȘI METODĂ

Prezentul studiu este un studiu de tip retrospectiv randomizat și este parte a tezei de doctorat a autorului. Scopul acestui studiu este de a determina prezența/absența corelației dintre presiunea pulsului (determinată prin MATA) și factorii de risc CV tradiționali și netradiționali: vârstă, sex, glicemie à jeun, proteinurie/microalbuminurie, acid uric, VSH, fibrinogen, colesterol (total, HDL – colesterol), trigliceridemie, Hb, la pacienții hipertensivi renali și non-renali. Au fost culese datele obținute din analizele de sânge și de urină, pe de-o parte, și cele obținute prin MATA, pe de altă parte, efectuată la 412 pacienți hipertensivi internați în perioada 2006-2012 pe secția Nefrologie și Medicină internă 1 din cadrul SUUB.

Criteria de includere și excludere

În cadrul acestui studiu au fost incluși subiecți cu vârsta peste 18 ani și care au prezentat diagnosticul de HTA. Pacienții au fost împărțiți în funcție de prezența/absența disfuncției renale cronice.

Din cadrul acestui studiu au fost excluși pacienții cu BCR stadiul 5d, cei la care la care aparatul nu a reușit să efectueze cel puțin 5 determinări ale TA în 24 ore. De asemenea, din cadrul acestui studiu au fost excluși pacienții la care valorile TA nu au întrunit criteriile de diagnostic ale bolii hipertensive și cei care nu aveau determinări ale creatininei în cursul internării (în luna în care s-a montat aparatul de MATA – la pacienții staționari).

După culegerea analizelor s-a realizat o bază de date care a fost analizată statistic. Pentru analiza statistică s-a folosit programul R, versiunea 3.5.3 (2019-03-11) Copyright (C) 2019 The R Foundation for Statistical Computing, R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

S-au realizat analiza statistică de corelare a unor factori de risc CV (vârsta, sexul, Hb, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceridemie, diagnosticul de diabet zaharat, acid uric – un factor de risc CV mai recent studiat (25), glicemie à jeun, fibrinogen etc.) cu parametrii TA evaluată prin MATA. Ulterior, aceiași parametri ai TA au fost corelați pe rând cu prezența BCR, cu stadiul BCR, cu valoarea eGFR, în mod direct și după ajustarea în funcție de factorii de risc CV mai sus menționați (mai ales în ce privește factorii de risc la care s-a obținut sau se cunoaște din literatura de specialitate că prezintă asociere semnificativă cu parametrii obținuți prin MATA).

REZULTATE

În cadrul studiului, pacienții au fost împărțiți în două loturi în funcție de prezența / absența disfuncției renale: lotul A a inclus pacienți hipertensivi cu afectare renală, lotul B a inclus pacienți hipertensivi fără afectare renală.

Din tabelul 1 observăm că au existat diferențe semnificative statistic, pentru unele variabile urmărite în studiul nostru. Cele mai importante au fost cele legate de vârstă, distribuția pe sexe, prezența DZ și valoarea VSH. Acestea au fost luate în considerare pentru analiza eventualelor diferențe ale variabilelor dependente între cele 2 loturi; TGL și VLDDL nu au valori medii diferite semnificativ statistic între cele 2 loturi, în vreme ce, pentru restul variabilelor independente, diferențele, deși cu semnificație statistică, nu sunt cu semnificație clinică / biologică. În continuare, algoritmul de analiză este următorul: într-o primă etapă, se face o comparație a parametrilor CV urmăriți în studiu între cele 2 loturi, comparație făcută cu ajutorul unei regresii lineare simple cu variabila dependentă parametrul CV urmărit ca unică variabilă independentă lotul din care face parte pacientul (analiza univariată) și a unui model de regresie lineară multiplă cu variabila dependentă parametrul CV urmărit, variabilele independente fiind lotul de care aparține pacientul și: vârstă, sexul, prezența DZ, valoarea VSH (covariate care au fost cu importanță clinico-biologică și statistică la analiza anterioară). Modelele au fost comparate cu ajutorul parametrului R-square (R^2), parame-

TABELUL 1. Analiza descriptivă și inferențială a variabilelor demografice

| Variabila | Lotul A (N=152) | Lotul B (N=261) | Valoarea p | Semnificație statistică |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------|-------------------------|
| Vârsta – Medie ± DS | 64,73 ± 13,94 | 58,28 ± 15,31 | < 0.0001 | SS |
| Sex M - No (%) | 78 (51,32) | 89 (34,10) | 0.0006 | SS |
| F – No (%) | 74 (48,68) | 172 (65,90) | - | |
| DZ Da – No (%) | 52 (34,21) | 38 (14,56) | < 0.0001 | SS |
| Nu – No (%) | 100 (65,79) | 223 (85,44) | - | |
| VSH – Medie ± D.S | 34,33 ± 26,82 | 22,07 ± 15,79 | < 0,0001 | SS |
| Fibrinogen – Medie ± DS | 419,36 ± 118,78 | 390,92 ± 108,79 | 0,0285 | SS |
| TGL – Medie ± DS | 165,43 ± 196,73 | 153,28 ± 115,84 | 0,4634 | NS |
| Colesterol – Medie ± DS | 201,39 ± 54,85 | 217,11 ± 54,43 | 0,0079 | SS |
| LDL – Medie ± DS | 123,05 ± 46,43 | 138,46 ± 44,66 | 0,0080 | SS |
| VLDL – Medie ± DS | 32,20 ± 24,83 | 30,10 ± 22,35 | 0,4301 | NS |
| Acid uric – Medie ± DS | 6,81 ± 2,19 | 5,57 ± 1,88 | < 0,0001 | SS |

SS = semnificativ statistic, NS = nesemnificativ statistic, DZ = diabet zaharat

tru care cuantifică procentul de varianță a variabilei dependente explicată de model (de menționat că pentru modelul multivariat este vorba de parametrul R-square ajustat pentru multiple variabile independente, și, de asemenea, ambele modele au conținut și o constantă care este redată în analiză).

TABELUL 2. Presiunea pulsului, valoare medie (pe 24 ore)

| Presiunea pulsului Medie | Lot A | Lot B |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Medie ± DS | 63,04 ± 15,53 | 53,40 ± 12,29 |
| Mediana (IQR) | 60,87 (19,51) | 51,55 (15,41) |
| Min la Max (Range) | 29,85 la 108,41 (78,56) | 28,58 la 108,88 (80,30) |
| Skewness | 0,78 | 1,08 |

Histogramele comparative, împreună cu ploturile de densitate a probabilității, sunt prezentate în fig. 1.

Distribuția variabilei la lotul A a fost apropiată de distribuția normală, în vreme ce la lotul B distri-

buția a fost depărtată de normalitate, având un skewness pozitiv.

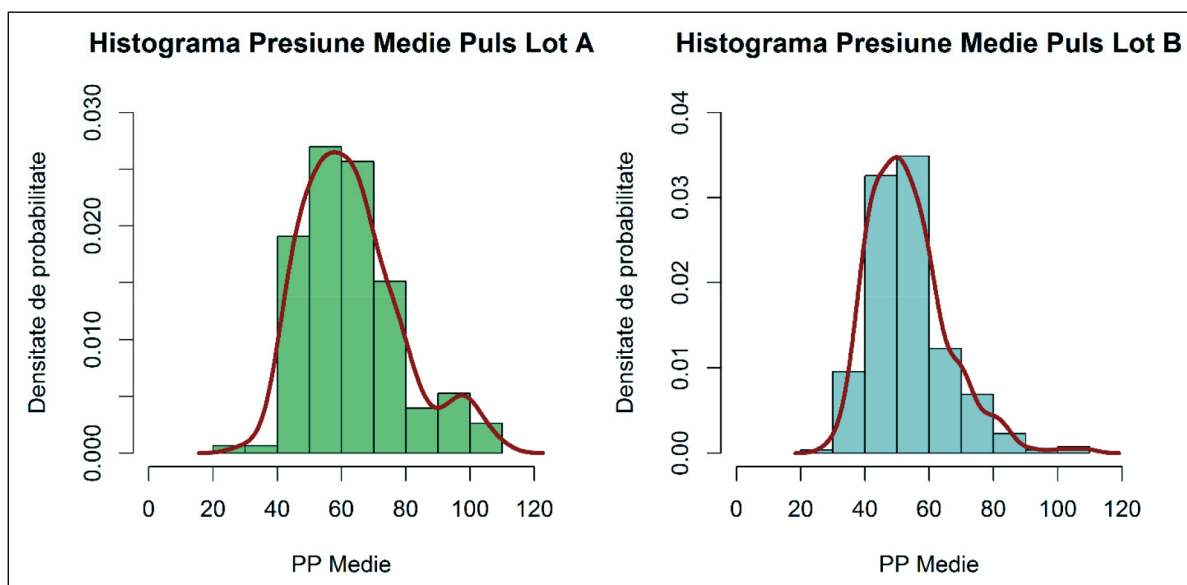
TABELUL 3. Regresia simplă

| Variabila | Coefficient | R ² | valoare p |
|-----------|-------------|----------------|-----------|
| Lot A | 9,64 | 0,10 | < 0,00001 |

S-a decelat o corelație pozitivă între prezența BCR și presiunea medie a pulsului, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0,01$), după cum se observă din fig. 2.

TABELUL 4. Analiza multivariată

| Variabila | Coefficient | R ² ajustat | valoare p |
|------------|-------------|------------------------|-----------|
| Lot A | 5,68 | 0,19 | 0,0002 |
| Vârsta | 0,25 | - | < 0,00001 |
| Sex M | -0,74 | - | 0,6001 |
| DZ prezent | 2,78 | - | 0,1066 |
| VSH | 0,06 | - | 0,0407 |

**FIGURA 1. Histogramele comparative**

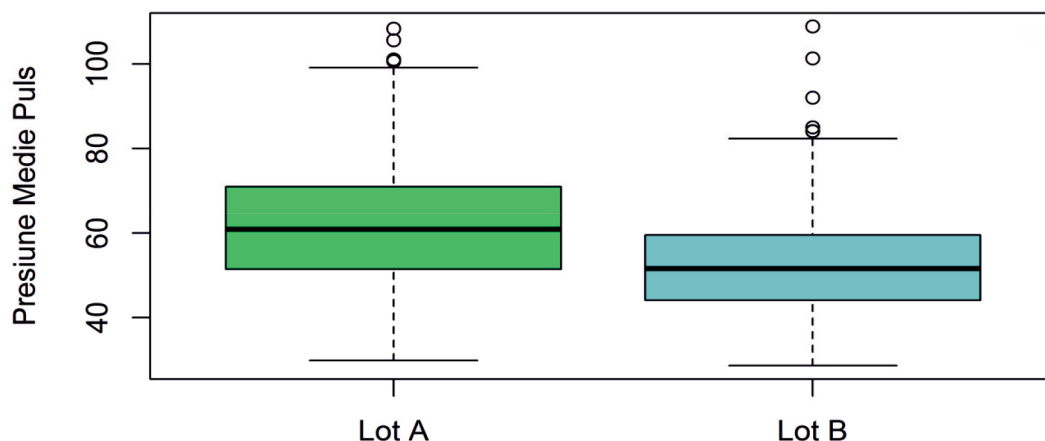


FIGURA 2. Comparație presiune medie puls

Corelația pozitivă decelată în cadrul analizei univariate între BCR și valoarea medie a presiunii pulsului este evidențiată și în cadrul analizei multivariate ($p < 0,01$). În plus, se decelează și 2 corelații pozitive între vârsta pacienților (de altfel, ne așteptam ca arterele să fie mai rigide odată cu înaintarea în vârstă) și valoarea VSH, pe de-o parte, și, pe de altă parte, valoarea presiunii medii a pulsului ($p < 0,01$, respectiv $p < 0,05$).

DISCUȚII

Limitele studiului nostru sunt următoarele: lotul relativ mic de subiecți (în contextul studierii unor asocieri care, de obicei, sunt studiate pe populații mai mari) pentru a emite concluzii valabile la nivel populațional, faptul că nu controlează variabilele multiple implicate în riscul cardiovascular și faptul că nu s-a putut urmări evoluția clinică a pacienților incluși în grupul țintă pe o perioadă mai lungă. Pentru a putea extrage concluzii valide din punct de vedere statistic este nevoie de studii care să includă mai mulți pacienți pe care să îi poată urmări din punct de vedere al evoluției clinice. Toți acești parametri ai MATA care s-au dovedit relativ utili în asocierea lor cu BCR și cu factorii de risc CV trebuie mai departe studiați pentru utilitatea lor practică, pentru că, așa cum am subliniat mai sus, reflectă mai mult sau mai puțin afectarea arterelor,

respectiv rigidizarea lor, proces esențial cu implicații majore în apariția evenimentelor CV.

CONCLUZII

Concluzia principală a studiului este că BCR se asociază cu mai mulți parametri ai TA (obținuți prin MATA). Studiul s-a concentrat în mod particular pe relația dintre PP și BCR, arătând că există o corelație între acest parametru (PP), considerat un instrument surrogat de cuantificare a rigidității arteriale, și prezența BCR. Noutatea studiului constă în faptul că acesta compară, alături de prezența și gravitatea BCR, asocierile slabe ale altor factori de risc CV cu PP, dovedind că BCR este factorul de risc CV cel mai puternic asociat cu HTA și, de aceea, împreună cu HTA, potențează efectul HTA asupra rigidizării vasculare. Se subliniază încă o dată importanța controlului HTA (prin tratament și dietă adecvată) (24) pentru încetinirea progresiei BCR. Controlul HTA duce în mod independent, dar și prin efectul pe care îl are asupra progresului BCR, la scăderea riscului CV. Pentru o mai bună înțelegere a acestei relații, este nevoie de studii ulterioare.

Mențiuni

Toți autorii au contribuție egală la prezenta lucrare și, de aceea, pot fi considerați ca autori principali.

BIBLIOGRAFIE

- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System website. <https://www.cdc.gov/kidneydisease/basics.html>, accesat pe 20 iunie 2019;
- Stel V, Awadhpersad R, Pippias M, Ferrer-Alamar M, Finne P, Fraser P, Heaf J, Hemmelder M, Martínez-Castelao A, de Meester J, Palsson P, Prischl F, Segelmark M, Traynor J, Santamaria R, Reisæter A, Massy Z, Jager K. *International comparison of trends in patients*

commencing renal replacement therapy by primary renal disease. Nephrology 2018, <https://doi.org/10.1111/nep.13531>.

- Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System website. <https://nccd.cdc.gov/CKD>. accesat pe 19 iunie 2019.
- Moja E, Popa SG, Moja M, Mitrea A, Penescu M, Tuță L, Serafinceanu C, Hâncu N, Gârneață L, Verzan C, Lichiardopol R, Zetu C,

- Căpușă C, Vlăduțiu D, Guja C, Catrinoiu D, Bala C, Roman G, Radulian G, Timar R, Mihai B. Prevalence of chronic kidney disease and its association with cardio-metabolic risk factors in the adult Romanian population: The PREDATORR study. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(11):1831–1838.
5. Balan D, Balcangiu-Stroescu AE, Tanasescu MD, Diaconescu A, Raducu L, Mihai A, Tanase M, Stanescu II, Ionescu D. Nutritional Intervention in Patients with Diabetic Renal Disease. A brief presentation. *Rev. Chim.* (Bucharest), 69 No.11, 2018.
 6. Mandita A, Timofte D, Balcangiu-Stroescu A, Balan D, Raducu L, Tanasescu MD, Diaconescu A, Dragos D, Cosconel I, Stoicescu S, Ionescu D. Treatment of High Blood Pressure in Patients with Chronic Renal Disease. *Rev. Chim.* (Bucharest), 70, No. 3, 2019.
 7. Mincă A, Comșa M, Manea MM, Tănăsescu MD, Dragoș D, Penescu MN, Ionescu D. The particularities of ABPM parameters in hypertensive patients with non-dialysis CKD. *Revista Medicală Română*, vol LXIV, nr. 4, 2017.
 8. Hanratty R, Chonchol M, Havranek EP et al. Relationship between blood pressure and incident chronic kidney disease in hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:2605–2611. (PubMed: 21921154).
 9. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, Chen SC, Qiu Y, Wang C, Li S, Vassalotti JA, Collins AJ. Kidney Early Evaluation Program Investigators - CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *SO Am J Kidney Dis*. 2008;51(4 Suppl 2):S13.
 10. US Renal Data System. National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD: 2010.
 11. Townsend RR, Bakris GL, Sullivan DJ, Forman JP. Increased pulse pressure. Uptodate. Literature review current through: May 2019. | This topic last updated: Feb 12, 2018, accesat in iunie 2019;
 12. Franklin SS, Khan SA, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100:354;
 13. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245.
 14. Thomas F, Blacher J, Benetos A et al. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European blood pressure classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J Hypertens* 2008; 26:1072.
 15. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, Bóveda J, Pérez de Lis J, Fernández JR, Hermida RC et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. 2013 Mar; 30(1-2): 145–158. Published online 2012 Oct 25. doi: 10.3109/07420528.2012.703083.
 16. Muntner P, Anderson A, Charleston J et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010, 55:441.
 17. Arulkumaran N, Diwakar R, Tahir Z et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23:189.
 18. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1555.
 19. Tanaka M, Babazono T, Takeda M, Iwamoto Y. Pulse pressure and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2006; 29:345.
 20. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P. Long-term decline in renal function is linked to initial pulse pressure in the essential hypertensive. *J Hypertens*. 2009; 27: 1303–1308.
 21. Weir MR, Townsend RR, Fink JC et al. Hemodynamic correlates of proteinuria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2403.
 22. Kim JK, Ju YS, Moon SJ et al. High pulse pressure and metabolic syndrome are associated with proteinuria in young adult women. *BMC Nephrol* 2013; 14:45.
 23. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Penno G, Bandinelli S, Bertini A, Di Bello V, Mariani M. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension*. 2000 Jan;35(1 Pt 1):48-54.
 24. Mancia et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2013, vol. 34, no. 28, pp. 2159–2219.
 25. Timofte D, Mandita A, Balcangiu-Stroescu AE, Balan D, Raducu L, Tanasescu MD, Diaconescu A, Dragos D, Coșconel CI, Stoicescu S, Ionescu D. Hyperuricemia and cardiovascular diseases. Clinical and paraclinical correlations. *Rev. Chim.* (Bucharest), 70, No.3, 2019.
 26. Balcangiu-Stroescu AE, Tanasescu MD, Diaconescu A, Raducu L, Balan D., Mihai A, Tanase M, Stanescu I, Ionescu D. Diabetic Nephropathy: A Concise Assessment of the Causes, Risk Factors and Implications in Diabetic Patients. *Rev. Chim.* (Bucharest), 69, No. 11, 2018, p. 3118.