

Hnizdyukh Roman, Shmanko Volodymyr. Specificity of blood pressure numbers in Holter monitoring depending on gene polymorphism among residents of Ternopil region afflicted with essential arterial hypertension. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(7):124-134. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.07.011>
<https://apcz.umk.pl/czasopisma/index.php/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.07.011>
<https://zenodo.org/record/5115546>

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. § 8. 2) and § 12. 1. 2) 22.02.2019.

© The Authors 2021:

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.07.2021. Revised: 15.07.2021. Accepted: 20.07.2021.

Specificity of blood pressure numbers in Holter monitoring depending on gene polymorphism among residents of Ternopil region afflicted with essential arterial hypertension

Roman Volodymyrovych Hnizdyukh, Volodymyr Vasylovych Shmanko

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University

46001, 1 Maidan Voli, Ternopil, Ukraine

Correspondent e-mail: hnizdyukh_rv@i.ua

Roman Volodymyrovych Hnizdyukh <https://orcid.org/0000-0003-2833-0661>

Volodymyr Vasylovych Shmanko <https://orcid.org/0000-0003-1128-200X>

Summary

The aim of this work is to determine specificities of blood pressure (BP) numbers during the day depending on polymorphism of the A1166C-gene of angiotensin II receptor type I and T786C-promoter of the endothelial NO-synthase gene among residents of Ternopil region afflicted with essential arterial hypertension.

We have examined 86 patients with arterial hypertension who were treated and examined in the therapeutic department of the Central District Hospital in Kozova, aged from 45 to 76 years. All patients were measured for body weight and height, office blood pressure; also they were checked by Holter monitoring and electrocardiography (ECG), as well as examined for polymorphism of endothelial NO synthase genes and angiotensin II type 1 receptor genes. Statistical processing of the obtained data was performed with the help of the analytics software package including Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Office Excel-2003.

The research revealed that patients with CC genotype A1166C-gene of angiotensin II receptor of the first type had a significantly higher level of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) – average numbers per 24 hours, day and night – compared to patients with genotype AA ($p < 0,05$). Hereby, no significant distinctions in blood pressure variability were found.

Patients with CC of the T786C promoter of the eNOs gene had higher SBP and DBP values at all times of the day compared to individuals with the TT genotype ($p < 0,05$). Increased levels of variability of DBP during the day, as well as SBP and DBP at night, were observed among patients with CC genotype, as compared with the control group ($p < 0,05$).

Among patients with C-allele of both studied genes, there's a high frequency of circadian rhythm disorders with predominance of the “non-dippers” pathological type.

Key words: arterial hypertension; gene polymorphism; Holter blood pressure monitoring.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕННОГО ПОЛІМОРФІЗМУ У МЕШКАНЦІВ ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ОБЛАСТІ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Роман Володимирович Гніздох, Володимир Васильович Шманько

**Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ
України**

Резюме

Метою нашої роботи було визначити характеристики артеріального тиску (АТ) упродовж доби залежно від поліморфізму А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу та Т786С-промотора гена ендотеліальної NO-синтази при есенціальній артеріальній гіпертензії у мешканців Тернопільської області.

Обстежено 86 пацієнтів, хворих на АГ, які знаходились на лікуванні та обстеженні у терапевтичному відділенні Козівської ЦРЛ, віком від 45 до 76 років. Усім хворим проводили вимірювання маси тіла та зросту, офісного АТ, добове моніторування АТ, електрокардіографію (ЕКГ), визначали поліморфізми генів ендотеліальної NO синтази та генів рецепторів ангіотензину II 1 типу. Статистична обробка отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel-2003.

Встановлено, що хворі з CC генотипом А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу мали достовірно вищий рівень середньодобового, середньоденного та середньонічного систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у порівнянні з хворими з генотипом AA ($p < 0,05$). Вірогідних відмінностей варіабельності АТ виявлено не було.

Пацієнти носії CC генотипу Т786С-промотора гена eNOs мали вищі показники САТ і ДАТ в усі проміжки доби у порівнянні з особами з генотипом TT ($p < 0,05$). Підвищений

рівень варіабельності ДАТ протягом доби, а також САТ і ДАТ вночі спостерігався у пацієнтів з генотипом СС у порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

Для пацієнтів носіїв С-алелю обох досліджуваних генів притаманна висока частота порушень циркадного ритму з домінуванням патологічного типу non-dippers.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генний поліморфізм, добове моніторування артеріального тиску

Актуальність. Серед усіх серцево-судинних захворювань артеріальна гіпертензія (АГ) має найбільше розповсюдження та є незалежним і найважливішим фактором ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, та обумовлює високу частоту інвалідизуючих ускладнень та смертності. Зокрема в Україні АГ посідає провідне місце серед серцево-судинних захворювань і складає 46,7% з числа осіб працездатного віку [1,2]. Відомо, що наявність АГ значно підвищує ризик виникнення таких патологій як серцева недостатність, інфаркт міокарда та інсульт [3,4,5].

Діагностика АГ при разовому вимірюванні артеріального тиску традиційним методом не може вважатися достовірною, оскільки одноразові вимірювання не відображають динаміки АТ, а тому значна частина пацієнтів може залишитися з невиявленою нічною АГ і, отже, високим ризиком серцево-судинних подій [6,7]. Відомо, що такі параметри, як середньодобовий систолічний АТ (САТ), нічний САТ та варіабельність АТ, отримані у результаті добового моніторування АТ (ДМАТ), більшою мірою асоційовані із серцево-судинними подіями та загальною смертністю, ніж рівень офісного АТ [8, 9,10,11].

У ряді досліджень було показано, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) є одним з основних механізмів регуляції АТ і відіграє важливу роль у формуванні структурно-функціональних змін міокарда [12-14]. Відомо, що виникнення і перебіг серцево-судинних захворювань значною мірою визначається генетичними факторами. Тому їх вивчення дозволить спрогнозувати на більш ранніх етапах розвиток ускладнень з боку органів-мішеней. Це є надзвичайно актуальним для виділення груп високого ризику і розробки найбільш ефективних способів їх профілактики і лікування АГ. Водночас слід зазначити, що у різних етнічних групах розбіжності у розділі генотипів можуть суттєво відрізнятись, тому асоціація тих або інших поліморфних маркерів із розвитком АГ не завжди збігається у різних популяціях, що робить дослідження для кожної етнічної групи та популяції значущим [12].

Мета. Визначити характеристики АТ упродовж доби залежно від поліморфізму А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу та Т786С-промотора гена ендотеліальної NO-синтази при есенціальній артеріальній гіпертензії у мешканців Тернопільської області.

Матеріали і методи. Нами було обстежено 86 пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію, які знаходились на лікуванні та обстеженні у терапевтичному відділенні Козівської ЦРЛ, віком від 45 до 76 років (47 (55%) жінок і 39 (45%) чоловіків). Середній вік становив $(61,35 \pm 13,3)$ років; 30 осіб без ознак артеріальної гіпертензії

склали групу контролю. Критерієм включення в дослідження було наявність артеріальної гіпертензії 1 – 3 ступеня. Діагноз АГ встановлювали відповідно з наказами МОЗ України № 54 і 436, Рекомендаціями Української асоціації кардіологів по профілактиці та лікуванню АГ та ISH, 2020 [20] на підставі анамнестичних даних, скарг, даних фізикального та клініко-інструментального обстеження.

У дослідження не включали пацієнтів з інфарктом міокарда та інсультом в анамнезі, вторинною артеріальною гіпертензією, вродженими або набутими вадами серця, порушеннями ритму та провідності, серцевою недостатністю III – IV функціонального класів за NYHA, хронічним обструктивним захворюванням легень, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, онкологічними та психічними захворюваннями.

Клініко-анамнестична характеристика хворих наведена у табл. 1

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих (n=86)

<i>Показник</i>	<i>Значення</i>
Середній вік, роки	61,35±13,3
Чоловіки, % (n)	45 (39)
Жінки, % (n)	55 (47)
Тривалість захворювання, років	12,6±1,8
ІМТ, кг/м ²	32,6±1,1
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²), % (n)	34,9 (30)
Куріння	31,4 (27)
Зловживання алкоголем	12,8 (11)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків вік < 55 років, для жінок < 65 років), % (n)	54,7 (47)
АГ 1 ступеня, % (n)	24,4 (21)
АГ 2 ступеня, % (n)	54,6 (47)
АГ 3 ступеня, % (n)	21 (18)

Усім хворим проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, офісного АТ, добове моніторування АТ, електрокардіографію (ЕКГ), визначали поліморфізми генів ендотеліальної NO синтази та генів рецепторів ангіотензину II 1 типу.

Антропометричні вимірювання проводили з використанням ростоміра та ваг. Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$.

Добове моніторування АТ проводили на портативному апараті SDM23 (Україна). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий (24-г), денний (д), нічний (н) САТ і ДАТ; варіабельність САТ (ВСАТ) і ДАТ (ВДАТ), що вираховувалася за допомогою офісного забезпечення приладу як стандартне відхилення від середнього значення; добовий індекс (ДІ) — ступінь нічного зниження АТ порівняно з денним, що відображався у відсотках. Залежно від ДІ пацієнти розподілялися на «dippers» (зниження нічного АТ порівняно з денним на 10-20 %), «non-dippers» (зниження нічного АТ порівняно з денним від 0 до 10 %), «over dippers» (значне зниження АТ

вночі >20%), «night peakers» (відсутність зниження АТ вночі). Моніторування відбувалося у режимі кожні 15 хв в денний час та кожні 30 хв у нічний (з 22:00 до 6:00 — кожні 30 хв).

Дослідження алельного поліморфізму А1166Сгена рецептора ангіотензину II першого типу проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів із використанням наборів реактивів SNP-ЕКСПРЕС (ТОВ НВФ «Літех», РФ). Перевірку розподілу частот поліморфних генів у популяції виконали відповідно до закону рівноваги Харді–Вайнберга.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Office Excel-2003, шляхом визначення середніх арифметичних величин (М) та стандартної похибки (m). Перевірку розподілу вибірок на нормальність здійснювали за критерієм Шапіро- Уїлко. Вірогідність змін у разі нормального розподілу у вибірках визначали за критерієм Стьюдента, в інших випадках застосовували критерій Уїлкоксона. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення.

При аналізі показників ДМАТ залежно від поліморфізму А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу виявлено, що у пацієнтів з АГ показники САТ і ДАТ в усі часові проміжки були достовірно вищими у порівнянні з групою контролю, при цьому хворі на АГ з генотипом СС мали достовірно вищий рівень середньодобового, середньоденного та середньонічного САТ та ДАТ у порівнянні з хворими з генотипом АА ($p < 0,05$).

Величина варіабельності САТ і ДАТ в усі періоди доби була вищою у носіїв С-алелю порівняно із пацієнтами з генотипом АА, проте достовірної різниці ними виявлено не було. (таблиця 2).

Таблиця 2. Показники добового моніторингу АТ залежно від поліморфізму А1166С-гена рецептора ангіотензину II першого типу у хворих на ЕАГ та здорових осіб.

Показники	Група контролю, n=30	АА, n=18	АС, n=38	СС, n=30
Середньодобові показники				
ССАТ ₂₄ , мм.рт.ст.	122,63±2,36	138±2,73*	148,5±2,66*	159±1,52*#
СДАТ ₂₄ , мм.рт.ст.	75,9±1,53	85±1,96*	89,75±1,69*	109,96±1,39*#
ВСАТ ₂₄ , мм.рт.ст.	14,7±2,9	16,7±2,6	17,6±3,5	19,3±4,7
ВДАТ ₂₄ , мм.рт.ст.	11,5±2,6	14,2±2,1	15,1±2,5	15,9±3,3
ДІ САТ ₂₄ ,%	15,0±3,4	11,3±5,4	7,7±6,2	5,9±3,8
ДІ ДАТ ₂₄ ,%	16,4±4,5	12,7±5,9	9,4±4,1	8,0±3,3
Середньоденні показники				
ССАТ _{день} , мм.рт.ст.	124,4±2,45	143,63±3,0*	150±2,58*	173,61±2,33*#
СДАТ _{день} , мм.рт.ст.	78,6±1,39	90,86±1,39*	95±4,04*	116,79±2,14*#
ВСАТ _{день} , мм.рт.ст.	15,4±2,2	17,3±4,6	18,5±3,3	19,8±2,9
ВДАТ _{день} , мм.рт.ст.	12,1±2,0	15,7±3,1	16,8±2,6	16,5±3,0
Середньонічні показники				
ССАТ _{ніч} , мм.рт.ст.	105,7±1,21	127,4±3,0*	138,45±2,7*	163,4±3,24*#
СДАТ _{ніч} , мм.рт.ст.	65,7±0,97	79,3±3,5*	86,1±1,69*	107,5±2,49*#
ВСАТ _{ніч} , мм.рт.ст.	12,5±3,1	15,1±4,2	16,9±2,7	18,9±2,2
ВДАТ _{ніч} , мм.рт.ст.	11,2±2,4	13,3±2,7	16,2±3,4	16,1±4,1

*p<0,05 – при порівнянні з групою контролю

p<0,05 – при порівнянні з групою гомозигот (АА)

За результатами оцінювання характеристик добового профілю АТ залежно від генотипів Т786С-промотора гена ендотеліальної NO-синтази нами з'ясовано, що середні показники САТ і ДАТ в усі часові проміжки були достовірно вищими у пацієнтів з АГ у порівнянні з групою контролю. Також варто зазначити, що показники САТ і ДАТ у осіб – носіїв СС генотипу були достовірно вищими у порівнянні з гомозиготами ТТ (p<0,05).

Щодо варіабельності АТ, то нами виявлено достовірно вищі значення ВДАТ₂₄, ВСАТ_{ніч} та ВДАТ_{ніч} у пацієнтів з генотипом СС у порівнянні з групою контролю (p<0,05), інші показники варіабельності були вищими у носіїв С-алелю, проте достовірної різниці не спостерігалось. (таблиця 3).

Таблиця 3. Показники добового моніторингування АТ залежно від поліморфізму T786C-промотора гена ендотеліальної NO-синтази у хворих на ЕАГ та здорових осіб.

Показники	Група контролю, n=30	ТТ, n=24	СТ, n=31	СС, n=31
Середньодобові показники				
ССАТ ₂₄ , мм.рт.ст.	122,63±2,36	141±1,9*	147,3±2,1*	162,5±1,9*#
СДАТ ₂₄ , мм.рт.ст.	75,9±1,53	90±1,72*	93,28±2,3*	107,25±2,8*#
ВСАТ ₂₄ , мм.рт.ст.	14,7±2,9	15,4±2,1	17,9±3,3	21,2±3,7
ВДАТ ₂₄ , мм.рт.ст.	11,5±2,6	14,9±2,5	16,1±2,5	18,7±2,4*
ДІ САТ ₂₄ ,%	15,0±3,4	10,5±4,9	6,1±4,2	4,7±3,2*
ДІ ДАТ ₂₄ ,%	16,4±4,5	11,4±5,2	8,7±3,8	6,9±3,0
Середньоденні показники				
ССАТ _{день} , мм.рт.ст.	124,4±2,45	147,5±2,7*	149,7±2,8*	178,3±3,5*#
СДАТ _{день} , мм.рт.ст.	78,6±1,39	95,9±1,8*	98±3,9*	119,9±2,5*#
ВСАТ _{день} , мм.рт.ст.	15,4±2,2	18,2±4,2	19,5±3,5	21,1±3,2
ВДАТ _{день} , мм.рт.ст.	12,1±2,0	16,6±2,9	17,5±2,8	17,1±3,3
Середньонічні показники				
ССАТ _{ніч} , мм.рт.ст.	105,7±1,21	132,6±3,1*	144,5±2,3*	169,8±2,9*#
СДАТ _{ніч} , мм.рт.ст.	65,7±0,97	81,7±3,2*	90,1±1,9*	101,2±2,7*#
ВСАТ _{ніч} , мм.рт.ст.	12,5±3,1	16,1±3,8	17,2±2,1	20,9±2,7*
ВДАТ _{ніч} , мм.рт.ст.	11,2±2,4	14,2±2,1	17,3±3,1	18,5±2,7*

*p<0,05 – при порівнянні з групою контролю

p<0,05 – при порівнянні з групою гомозигот (ТТ)

Як засвідчують більшість науковців, для прогнозу розвитку серйозних кардіоваскулярних ускладнень та фатальних подій, дослідження та зміни АТ в нічний час є більш важливими та інформативними, ніж АТ у денний час [16]. Dolan E., Stanton A., Thijs L. та ін. в рамках проведення Dublin Outcome Study виявили, що при підвищенні САТ в нічний час на 10 мм.рт.ст. ризик смертності збільшується на 21% [17].

При аналізі добового профілю АТ залежно від поліморфізму AGTR1 виявлено, що серед пацієнтів носіїв С-алелі (СС та АС генотип) кількість осіб з фізіологічним розподілом АТ (dipper) становила 17% та 24% відповідно, тоді як серед пацієнтів з АА генотипом їх кількість сягала 78%. Число хворих з недостатнім нічним зниженням АТ (non-dipper) у групі з СС генотипом становило 57%, АС – 47%, АА – 11%. Феномен nigh-reaker (нічне підвищення АТ) спостерігався у 23% хворих з генотипом СС, 18% пацієнтів з генотипом АС. Значне зниження АТ вночі (понад 20%) зафіксовано по 11%

пацієнтів з генотипом AA та AC, тоді як серед пацієнтів з генотипом CC їх було 3%. (рис.1)

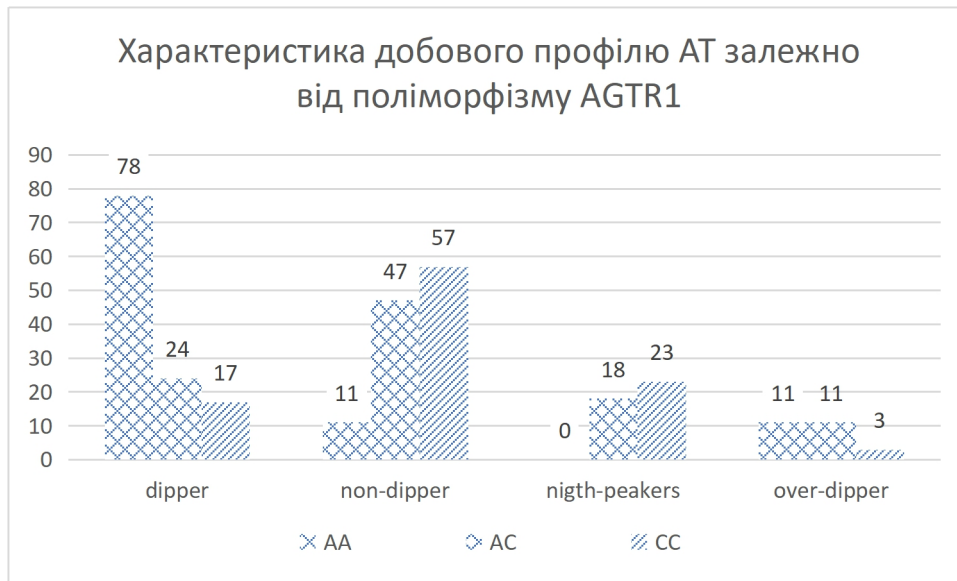


Рисунок 1.

Аналізуючи ДІ АТ у обстежуваних пацієнтів залежно від поліморфізму T-786C промотора гена eNOs, виявлено, що 74% пацієнтів з генотипом TT мали збережений фізіологічний ритм, у 13% випадків виявився феномен non-dipper, також для 13% хворих було характерно надмірне зниження АТ у нічний час. Осіб з нічною гіпертензією серед осіб носіїв TT генотипу виявлено не було. Водночас серед хворих з генотипом TC кількість хворих з недостатнім нічним зниженням АТ (non-dipper) була значно вищою і становила 35%, тоді як число осіб з фізіологічним циркадним ритмом (dipper) дорівнювало 26%, також 26% пацієнтів мали нічну гіпертензію і 13% характеризувались надмірним нічним зниженням АТ. Серед обстежених з генотипом CC була найбільша кількість осіб з неостатнім нічним зниженням АТ і становила 74%, тоді як фізіологічний добовий ритм був виявлений лише у 7%. Нічна гіпертензія була характерна для 19% хворих, а осіб з надмірним нічним зниженням АТ серед носіїв CC генотипу не було. (рис. 2)

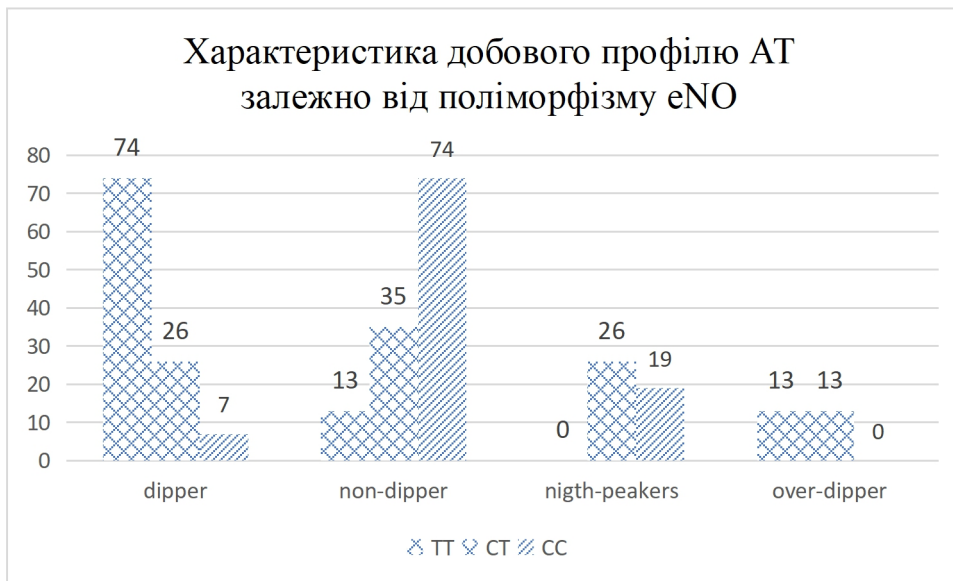


Рисунок 2.

Варто зазначити, що прогностично несприятливими вважаються такі типи добового профілю АТ як: non-dipper, night-peakers та over-dipper, оскільки недостатнє зниження нічного АТ асоціюється з більшою частотою серцево-судинних подій та розвитку ускладнень з боку органів-мішеней, а надмірне зниження АТ вночі є вагомим фактором ризику розвитку ішемічного інсульту або тромбоемболії легеневої артерії [18,19].

Висновки

1. Хворі з генотипом СС гена-А1166С рецептора ангіотензину II першого типу характеризуються вірогідно вищими показниками середньодобового, середньоденного та середньонічного систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) у порівнянні з генотипом АА.
2. Гомозиготи за С алелем Т786С- промотора гена ендотеліальної NO-синтази мають достовірно вищі показники середньодобового, середньоденного та середньонічного систолічного та діастолічного артеріального тиску у порівнянні з генотипом ТТ, та вірогідно більші значення варіабельності діастолічного артеріального тиску протягом доби, а також варіабельності як систолічного, так і діастолічного АТ у нічний час у порівнянні з групою контролю.
3. Для хворих носіїв С-алелю обох досліджуваних генів характерна наявність несприятливих добових ритмів АТ – non-dippers та night peakers із втратою фізіологічного двохфазного ритму - dippers.

References

1. Kovalenko VM, Dorogoj AP. Sercevo-sudynni xvoroby: medychnosocial`ne znachennya ta strategiya rozvy`tku kardiologiyi v Ukrayini. Ukrayins`ky`j kardiologichny`j zhurnal. 2016;3:5–14.

2. Dudny`k SV, Koshelya II. Tendenciya stanu zdorov'ya naselennya Ukrainy'. *Ukrayina Zdorov'ya nacyi*. 2016;(4):67-77.
3. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, et al. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clinical Cardiology*. 2020;43(2):99–107.
4. Anker D, Santos-Eggimann B, Santschi V, Del Giovane C, Wolfson C, Streit S, et al. Screening and treatment of hypertension in older adults: less is more? *Public Health Reviews*. 2018 Sep 3;39(1):6.1-16
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):56–528.
6. Dziak HV, Kolesnyk TV, Kryzhanovska IK, Sutochnuy ambulatorniy monytorinh arterialnoho davleniya u zhenshchyn s arterialnoi hypertenzyei v postmenopauzalnom peryode [Vrach. Delo]. 2001;1:29–33.
7. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis. *Circulation*. 2020 Nov 10;142(19):1810–1820.
8. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999 Aug 11;282(6):539-46. doi: 10.1001/jama.282.6.539. PMID: 10450715.
9. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008 Jan;51(1):55-61. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18039980.
10. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, Hansen TW, Asayama K, Ohkubo T, Jeppesen J, Dolan E, Stolarz-Skrzypek K, Malyutina S, Casiglia E, Lind L, Filipovský J, Maestre GE, Li Y, Wang JG, Imai Y, Kawecka-Jaszcz K, Sandoya E, Narkiewicz K, O'Brien E, Verhamme P, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019 Aug 6;322(5):409-420. doi: 10.1001/jama.2019.9811. PMID: 31386134; PMCID: PMC6822661.
11. Wen R, Chen X, Zhu Y, Ke J, Du Y, Wang C, et al. Ambulatory blood pressure is better associated with target organ damage than clinic blood pressure in patients with primary glomerular disease. *BMC Nephrology*. 2020 Dec 11;21(1):541.
12. Rani B, Kumar A, Bahl A, Sharma R, Prasad R, Khullar M. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Mol Cell Biochem*. 2017 Mar;427(1-2):1-11. doi: 10.1007/s11010-016-2891-y. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28120210.
13. Bahramali E, Firouzabadi N, Rajabi M, Manafi A, Zarghami M, Mousavi SM, Jamshidi J. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A case-control study. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(4):371-376. doi: 10.1080/10641963.2016.1267196. Epub 2017 May 17. PMID: 28513230.

14. Yang YL, Mo YP, He YS, Yang F, Xu Y, Li CC, Wang J, Reng HM, Long L. Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015 Dec;16(4):975-81. doi: 10.1177/1470320315598697. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26283679.
15. Staessen JA, Ginocchio G, Wang JG, Saavedra AP, Soubrier F, Vlietinck R, Fagard R. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes. *J Cardiovasc Risk.* 1997 Oct-Dec;4(5-6):401-22. PMID: 9865673.
16. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet.* 1990 Apr 7;335(8693):827-38. doi: 10.1016/0140-6736(90)90944-z. PMID: 1969567.
17. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005 Jul;46(1):156-61. doi: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a. Epub 2005 Jun 6. PMID: 15939805.
18. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension.* 2001 Oct;38(4):852-7. doi: 10.1161/hy1001.092640. PMID: 11641298.
19. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, de Swiet M, Mee F. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ.* 2000 Apr 22;320(7242):1128-34. doi: 10.1136/bmj.320.7242.1128. PMID: 10775227; PMCID: PMC1127256.
20. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6. PMID: 32370572.