

Nelly Sopanen

LL

Juha Varis

LKT, sisätautien erikoislääkäri

Ilkka Kantola

dosentti, sisätautien erikoislääkäri

Tyks Medisiininen toimialue

20520 Turku



Nelly Sopanen

Liian voimakas ja nopea verenpaineen nousu aamulla, poikkeava verenpaineen aamunkoittoilmiö, on sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Pienten ja suurten valtimoiden sairauksien on oletettu olevan voimistuneen aamunkoittoilmiön pääasiallinen syy. Sen on todettu olevan yhteydessä kohde-elinvaurioiden etenemiseen ja etenkin aamulla ilmaantuviin sydän- ja verisuonitapahtumiin. Se näyttäisi olevan huolimatta vuorokauden keskimääräisestä verenpaineesta riippumaton itsenäinen riskitekijä. Konsensusta sen määritelmästä ei ole olemassa ja tutkimuksissa on käytetty eri määritelmiä. Tavanomaisella verenpaineen yhdistelmähoitolla voidaan aamuista verenpaineen nousua estää. Joskus on hyötyä siitä, että osa verenpainelääkityksestä otetaan illalla.

Verenpaineen aamunkoittoilmiö sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijänä

AAMUNKOITTOILMIÖ

Aamulla esiintyvä verenpaineen nousu on normaali fysiologinen ilmiö. Sitä kutsutaan verenpaineen aamunkoittoilmiöksi. Liian voimakas ja nopea verenpaineen nousu aamulla, poikkeava verenpaineen aamunkoittoilmiö, on sydän- ja verisuonitautien riskitekijä (1). Englanninkielisessä kirjallisuudessa ilmiöstä käytetään termiä "morning surge", mikä saattaa suorassa suomennoksessa sekoittaa diabeteksen yhteydessä käytettyyn termiin. Patologiseen verenpaineen aamunkoittoilmiöön ei ole olemassa virallisia kriteereitä (1).

Verenpaineen aamunkoittoilmiö voidaan määritellä eri tavoin. On mahdollista laskea aamuverenpaineen ja yön alimman verenpaineen erotus, aamuverenpaineen ja juuri ennen heräämistä mitatun verenpaineen erotus tai heräämisen jälkeen pystyasennossa mitatun ja ennen heräämistä vaakatasossa mitatun verenpaineen erotus. Voidaan laskea myös aamun ja illan verenpaineiden erotus (1).

Aamunkoittoilmiön patofysiologia

Pienten ja suurten valtimoiden sairauksien on oletettu olevan voimistuneen aamunkoittoilmiön pääasiallinen syy. Toisaalta voimistunut aamunkoittoilmiö vahingoittaa pieniä ja suuria valtimoita (2,3).

Sympaattinen hermosto ja reniini-angiotensiini-järjestelmä aktivoituu aamuyöllä. Lisääntynyt, erityisesti alfaadrenerginen sympaattinen aktiviteetti (4), lisää verisuonivastusta pienissä resistanssivaltimoissa ja saattaa johtaa aamunkoittoilmiöön (1). Reniinin, angiotensiini II:n ja aldosteronin plasmapitoisuudet suurenevat ennen heräämistä ja myös heräämisen jälkeen (5).

Rizzoni työryhmineen (6) tutki pienten ihonalaisten valtimoiden näytepaloista valtimoiden muovautumista ja arvioi, että liiallinen verenpaineen nousu yöllä korreloi valtimon keskerroksen paksuutteen ja pienentyneeseen aukon halkaisijaan. Resistanssivaltimoiden supistuvuuden ja verisuonivastuksen yhteys ei ole suora-

viivainen (7). Verisuonivastus pienissä terveissä valtimoissa on yöaikaan (kun verisuonitonisuus on alentunut) pienempi kuin valtimoissa, joissa seinämän paksuuntumista ja jäykistymistä on tapahtunut (1).

Baroreseptorien herkkyys heikkenee, kun suurten valtimoiden jäykkyys lisääntyy. Baroreseptoreiden herkkyys on huonoimmillaan aamuyöllä, kun verenpaine alkaa nousta (8). Suurten valtimoiden tautia sairastavilla potilailla baroreseptorien vähentynyt herkkyys ei riitä estämään erityisesti aamullista liiallista verenpaineen nousua.

Aamunkoittoilmiön toistettavuus

Mikäli tutkittava pysyy vaakatasossa, verenpaine ja pulssi muuttuvat herätessä vain vähän (9). Aamunkoittoilmiön toistettavuudesta on tehty ainakin kolme tutkimusta. Isoloitua systolista hypertensiota potevilla iäkkäillä todettiin, että aamunkoittoilmiön toistettavuus sekä lyhyellä että pitkällä aikavälillä oli huono (10). Toisessa tutkimuksessa (11) verenpainetta mitattiin ambulatorisesti kahdessa kahden viikon jaksossa ja todettiin, että verenpaineen aamunkoittoilmiön toistettavuus riippui ilmiön määritelmästä (raja-arvoista). Aamunkoittoilmiön toistettavuus oli paras, kun määritelmä perustui verenpaineen unenaikaisen verenpaineen keskiarvon ja kaksi tuntia heräämisen jälkeen mitatun verenpaineen erotukseen. Eguchin ym. tutkimuksessa (12) toistettiin kahdesti neljä ambulatorista mittausta alkuvaiheessa ja uudelleen kahdesti verenpainelääkityksen aloituksen jälkeen ja todettiin, että aamunkoittoilmiön toistettavuus oli kohtalaista, kun verenpaineen aamunkoittoilmiön ajankohtana oli liikeaktiiviteettirekisteröinnin avulla määritetty heräämisen jälkeinen aika.

halutaan huomioida fyysisen aktiivisuuden vaikutus aamunkoit-

toilmiöön, voidaan aamullisen verenpaineennousun reaktiivisuutta käyttää uutena aamunkoittoilmiön määritelmänä. Kario ym. (13) käyttivät samanaikaisesti ambulatorista verenpainemittausta ja liikeaktiivisuuden rekisteröintiä ja laskivat näiden perusteella ns. ambulatorisen verenpaineen reaktiivisuusindeksin. He mittasivat fyysistä aktiivisuutta kuuden minuutin jaksoissa ja verenpaineen aina kuuden minuutin jälkeen. Tämän perusteella tutkimusryhmä laati reaktiivisuusindeksikäyrän, jossa esitettiin systolisen verenpaineen vaihtelut fyysisen aktiivisuuden funktiona. Jones ym. (14) esittivät tutkimuksessaan, että reaktiivisuusindeksi on aamuisin suurempi, eli fyysisen aktiivisuuden vaikutus verenpaineeseen on aamuisin suurempi kuin muuhun vuorokauden aikaan.

Kanedan (15) tutkimuksessa aamullisen verenpaineen nousun havaittiin olevan suoraan yhteydessä vasemman kammion hypertrofiaan. Kario (1) esittää, että samansuuruinen aamunkoittoilmiö on riskitekijänä erillinen sen mukaan, onko tutkittavan verenpaineen reaktiivisuus suuri vai pieni. Suuri reaktiivisuus liittyy potilaan on suurempaan sydän- ja verisuonitapahtumien riskiin. Potilailla, joilla reaktiivisuus on suurempi, verenpaine nousee pienestä fyysisestä aktiivisuudesta huolimatta. He saattavat kuulua joukkoon, joilla aamunkoittoilmiön toistettavuus on huonoa ja päivittäiset verenpaineenvaihtelut suuria riippuen fyysisestä aktiivisuudesta. Näillä potilailla saattaa olla suurin sydän- ja verisuonitapahtumien riski silloin, kun fyysinen aktiivisuus on ajoittain tavanomaista voimakkaampaa.

Aamunkoittoilmiö sydän- ja verisuonitautien riskitekijänä

Kardiovaskulaaritapahtumia esiintyy eniten aamulla heräämisen jälkeen.

Koska hemodynaamiset, hematologiset ja humoraaliset tekijät noudattavat vuorokausivaihtelua, niiden kaikkien vaikuttaessa samaan aikaan juuri heräämisen jälkeen voivat olosuhteet olla otolliset ateroskleroottisten plakkien repeämiseksi ja tromboosille näille alttiilla henkilöillä (1, 16, 17).

Patologisen aamunkoittoilmiön on osoitettu olevan yhteydessä hypertensiiviseen sydänlihassairauteen, koska se lisää sydämen jälkikuormitusta ja valtimojen jäykkyyttä aiheuttaen vasemman kammion hypertrofian etenemistä (1, 18, 19) ja myös diastolista vajaatoimintaa (19). Sen on osoitettu liittyvän vasemman kammion hypertrofiaan myös normotensioivilla tutkittavilla sekä verenpainepotilailla, joiden verenpainearvot ovat tavoitelukemissa (15, 20, 21).

Patologisen aamunkoittoilmiön on osoitettu aiheuttavan QTc-ajan pitene- mistä ja suurentunutta hajontaa (23). Pidentynyt QT-aika ja QT-ajan hajonta ovat merkkejä hypertensiivisestä sydänlihassairaudesta ja autonomisen hermoston toimintahäiriöstä, mikä myötävaikuttaa aamun liiallisen verenpaineen nousuun (1). Uen ym. (23) osoitti, että ST-välin lasku Holter-EKG:lla mitattuna oli yhteydessä korkeisiin verenpainenusuihin aamuyöllä.

Patologinen aamunkoittoilmiö ja aamuinen suurentunut verenpaineen vaihtelunopeus ovat yhteydessä kaulavaltimon ateroskleroosiin potilailla, joilla on hoitamaton verenpaine (21, 24, 25). Hypertensiopotilailla, joilla esiintyi patologista verenpaineen aamunkoittoilmiötä, havaittiin olevan Marfellan (26) tutkimuksessa suurempi kaulavaltimon sisä- ja keskikerroksen paksuus, lisääntynyt katekoliamiinieritys virtsaan sekä korkeammat tulehdusmerkkiainetasot. Marfellan toisessa (24) tutkimuksessa nähtiin kaulavaltimon endarterektomian yh-

teydessä otetuista histologisista näytteistä, että kaulavaltimoplakit olivat epästabiilimpia ja kaulavaltimoissa oli enemmän merkkejä oksidatiivisesta stressistä verenpainepotilailla, joilla todettiin poikkeava aamunkoittoilmiö.

Ishikawa ym. (27) osoittivat, että multippletit oireettomat aivojen magneettitutkimuksessa havaitut aivoinfarktut olivat yleisempiä aamunkoittoilmiöryhmässä kuin verrokiryhmässä. Oireettomat aivoinfarktut ovat yleensä pienten aivovaltimoiden ns. lakunaarisia infarkteja. Vaikka sympaattisen, erityisesti alfa-adrenergisen aktiviteetin tiedetään lisääntyvän aamuisin, oireettomien aivoinfarktut on osoitettu korreloivan voimakkaammin aamuverenpaineen liiallisen nousun ja alfa-adrenergisen aktiviteetin yhteisvaikutukseen kuin pelkkään aamun liialliseen verenpaineen nousuun (1).

Poikittaistutkimuksessa uusilla tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla oli mikroalbuminuriaa, oli korkeampi aamuverenpaine ja voimakkaampi aamuinen verenpaineen nousu kuin potilailla, joilla ei ollut mikroalbuminuriaa (28). Tämä viittaa siihen, että aamun liiallinen systeemiverenpaineen nousu voi aiheuttaa glomerulaaripaineen nousun diabeetikoilla, joilla glomerulusten afferenttien arterioliin itsesääteily on häiriintynyt (1).

Seurantatutkimukset

Karion ym. (29) 3,4 vuotta kestäneessä tutkimuksessa todettiin suurempi aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuus (2,7-kertainen suhteellinen riski) potilailla, joilla aamun ja illan verenpaine-ero oli yli 55 mmHg verrattuna niihin, joilla verenpaine-ero oli alle 55 mmHg. Gossen ym. (18) 7,7 vuotta kestäneessä tutkimuksessa todettiin kardiovaskulaaristen päätetapahtumien lisääntyvän sitä enemmän, mitä

enemmän verenpaine aamua kohti nousi. Metokin ym. (30) osoittivat 10,4 vuotta kestäneessä tutkimuksessaan, että yli 25 mmHg:n suuruinen verenpaineen nousu liittyi suurempaan hemorraagisen aivotapahtuman riskiin (riskisuhde 4,0) verrattuna potilaisiin, joilla verenpaineen nousu oli 3,0–11,0 mmHg. Toisaalta, jos verenpaineen nousu oli yli 40 mmHg, hemorraagisen aivotapahtuman riski oli suurempi (riskisuhde 8,99) verrattuna ryhmään, jossa verenpaine nousi 16,0–23,0 mmHg.

Dolanin ym. (31) 5,3 vuotta kestäneessä tutkimuksessa osoitettiin yli 10 mmHg:n suuruiseen verenpaineen nousuun liittyneen sydän- ja verisuonikuoleman suhteelliseksi riskiksi 1,38 [(95 %:n luottamusväli 1,31-1,45), aivoverenkiertohäiriöstä johtuvan kuoleman riskiksi 1,37 (1,23-1,51) ja sydänkuoleman riskiksi 1,39 (1,30-1,40). Kun ikä ja vuorokautinen verenpaine-tila huomioitiin, riskisuhteet pysyivät merkitsevinä. Aminin ym. (32) viisi vuotta kestäneessä tutkimuksessa vähintään 34 mmHg:n suuruinen verenpaineen nousu liittyi suurempaan kardiovaskulaarisen päätetapahtuman riskiin kuin potilailla, joiden verenpaine nousi vähemmän. Lin ym. (33) 11,4 vuotta kestäneessä tutkimuksessa yli 37 mmHg:n aamuiseen verenpaineen nousuun liittyvä kardiovaskulaarisen päätetapahtuman riskisuhde oli 1,30, sydämeestä johtuvan 1,52, sepelvaltimoista johtuvan 1,45, aivoverisuonista johtuvan 0,95, ja edellä mainituista syistä yhteensä johtuvan päätetapahtuman riskisuhde oli 1,32.

Poikkeavan aamunkoittoilmiön hoito

Pelkkään poikkeavaan aamunkoittoilmiöön puuttumisen ei ole osoitettu hidastavan kohde-elinvaurioiden syntyä tai vähentävän sydän- ja verisuonitapahtumia. Aamulukemien perusteella aloitetusta verenpainelää-

kityksestä on luultavasti suurempi hyöty kuin polikliinisissa mittauksissa diagnosoituun poikkeavaan aamunkoittoilmiöön perustuvasta lääkityksestä (34).

Aamunkoittoilmiötä voidaan lääkittää esimerkiksi pitkävaikutteisilla kalsiumkanavasalpaajilla. Niiden teho riippuu lähtöverenpaineesta; ambulatorisissa mittauksissa korkeiden päiväarvojen lasku on suurempaa kuin matalampien yöaikaisten arvojen lasku. Lopputuloksena poikkeava aamunkoittoilmiö kuitenkin lievenee päivä- ja yöarvojen erotuksen pienentyessä. Myös diureeteilla on pitkäaikainen verenpainetta alentava vaikutus, mutta jos aamunkoittoilmiötä hoidetaan diureetein, verenpaine laskee voimakkaammin yöllä kuin päivällä, jolloin lopputulos ei ole tyydyttävä (35). Kario ym. (36) esittävät, että kalsiumkanavasalpaajien ja diureettien vaikutusprofiilin huomioon ottaen voisi aamunkoittoilmiötä lääkittää yhdistämällä nämä kaksi lääkettä ja joko ACE:n estäjän tai angiotensiinireseptorin salpaajan.

Kario (37) työryhmineen tutki 450 potilasta, joiden systolinen verenpaine oli kotimittausten perusteella yli 135 mmHg. Heille annettiin iltaisin kandesartaania, ja lääkkeen annos sovittiin verenpaineeseen. Tämä vähensi albuminuriaa enemmän kuin aamuisin annosteltu vastaava lääkeannos. Tämä illalla annostellun lääkkeen hyöty tuli parhaiten esiin tutkittavilla, joilla aamuverenpaine oli voimakkaammin koholla (illan ja aamun verenpainelukemien erotus yli 15 mmHg). Lisäksi todettiin, että vaikka iltana annostelun vaikutus verenpaineeseen oli sama kuin aamuannostelun, illalla annettu angiotensiinireseptorin salpaaja saattaa olla tehokkaampi albuminurian vähentäjä, koska se hillitsee tehokkaammin yöllistä reniini-angiotensiinijärjestelmän aktivoitumista.

Aamunkoittoilmiötä lisäävät useat tekijät. Riskitekijöinä voidaan pitää ikääntymistä, kohonnutta verenpainetta, heikentynyttä sokeriaineenvaihduntaa, metabolista oireyhtymää, alkoholin käyttöä, tupakointia, psykologista stressiä, voimakasta fyysistä aktiivisuutta aamuisin, huonoa unen laatua ja yöaikaista hypoksiaa (15,29,38,39). Yöllinen hypoksia ja huono unen laatu (esimerkiksi uniapnea) voimistavat aamunkoittoilmiötä. Tämän syy lienee lisääntynyt sympaattisen hermoston aktiivisuus ja huonontunut endoteelin toiminta.

Kotimittaus ja aamunkoittoilmiö

Kohonneen verenpaineen diagnosointiin käytetään useimmiten kotona itse mitattuja verenpainelukemia. Kario ym. (40) osoittivat, että aamun ja illan systolisen verenpaineen erotus on itsenäinen kardiovaskulaarinen riskitekijä riippumatta muusta vuorokaudenaikaisesta verenpainetasosta. Kotimittauksin todettu suurentunut illan ja aamun verenpainelukemien erotus oli vasemman kammion hypertrofian ja kiihtyneen pulssiaallon nopeuden ennustetekijä (41). Näin ollen kotimittauksissa todetut verenpainelukemien erot voivat viitata poikkeavaan aamunkoittoilmiöön. Ambulatorinen mittaus on kuitenkin tarkempi mittaamaan verenpaineen nousua ja huomioi myös myöhemmän aamun fyysisestä aktiivisuudesta johtuvan verenpaineen nousun (1). Seisten tehdyt kotimittaukset voisivat olla istuen tehtyjä mittauksia parempia arvioimaan aamunkoittoilmiötä, koska seisten tehdyissä mittauksissa voidaan havaita ortostaattinen hypertensio ilman valkotakki-ilmiötä, ja tutkimus on helposti toistettavissa (42).

Ongelmia

Verenpaineen aamunkoittoilmiötä havainnoidaan yleensä ambulato-

risella verenpaineen mittauksella, konsensusta poikkeavan aamunkoittoilmiön määritelmästä tai verenpaineen muutoksen kynnyksarvosta ei ole. Tutkimuksissakin on käytetty erilaisia aamunkoittoilmiön määritelmiä, mikä vaikeuttaa tulosten tulkintaa.

Teoreettisesti parempi aamunkoittoilmiön kuvaaja voisi olla verenpaineen nousun nopeus ajan funktiona (43). Pelkkä lukeman suuruus ei ota huomioon myöhemmin aamulla fyysisestä aktiivisuudesta johtuvaa verenpaineen nousua (1). Jos verenpaine laskee yön aikana huomattavasti, aamunkoittoilmiö on vastaavasti voimakkaampi ilman, että verenpaine varsinaisesti nousee korkeaksi. Kuitenkin patologisen verenpaineen aamunkoittoilmiön on tässäkin tilanteessa osoitettu olevan kardiovaskulaarisairauksien itsenäinen riskitekijä (29).

Kirjallisuutta

- Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertens* 2010;56:765–73.
- Kario K. Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertens* 2007;49:771–2.
- Kario K. Preceding linkage between a morning surge in blood pressure and small artery remodeling: an indicator of prehypertension? *J Hypertens* 2007;25:1573–5.
- Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to -sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986–90.
- Brandenberger G, Follenius M, Goichot B ym. Twenty-four-hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle. *J Hypertens* 1994;12:277–83.
- Rizzoni D, Porteri E, Platto C ym. Morning rise of blood pressure and subcutaneous small resistance artery structure. *J Hypertens* 2007;25:1698–703.
- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982;62:347–504.
- Tochikubo O, Kawano Y, Miyajima E, Toshihiro N, Ishii M. Circadian variation of hemodynamics and baroreflex functions in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 1997;20:157–66.
- Khouri AF, Sunderajan P, Kaplan NM. The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation. *Am J Hypertens* 1992;5:339–44.

- Wizner B, Dechering DG, Thijs L ym. Short-term and long-term repeatability of the morning blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008;26:1328–35.
- Stergiou GS, Mastorantonakis SE, Roussias LG. Morning blood pressure surge: the reliability of different definitions. *Hypertens Res* 2008;31:1589–94.
- Eguchi K, Hoshida S, Hoshide Y, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients. *J Hypertens* 2010;28:918–24.
- Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertens* 1999;34:685–91.
- Jones H, Atkinson G, Leary A, George K, Murphy M, Waterhouse J. Reactivity of ambulatory blood pressure to physical activity varies with time of day. *Hypertens* 2006;47:778–84.
- Kaneda R, Kario K, Hoshida S, Umeda Y, Hoshide Y, Shimada K. Morning blood pressure hyperreactivity is an independent predictor for hypertensive cardiac hypertrophy in a community-dwelling population. *Am J Hypertens* 2005;18:1528–33.
- Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733–43.
- White WB. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit* 2001;6:63–72.
- Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004;22:1113–8.
- Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. Cardiac Implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995;8:29–33.
- Soylu A, Yazici M, Duzenli MA, Tokac M, Ozdemir K, Gok H. Relation between abnormalities in circadian blood pressure rhythm and target organ damage in normotensives. *Circ J* 2009;73:899–904.
- Yano Y, Hoshide S, Inokuchi T, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2009;22:1177–82.
- Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M ym. Morning blood pressure peak, QT intervals and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:237–43.
- Uen S, Asghari S, Nickenig G, Mengden T. Early morning surge and dipping status of blood pressure: are these of predictive value for silent myocardial ischemia? *J Clin Hypertens* 2009;11:351–7.
- Marfella R, Siniscalchi M, Porthogese M ym. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor in atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension* 2007;49:784–91.
- Zakopoulos NA, Tsigoulis G, Barlas G ym. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005;45:505–12.

26. Marfella R, Siniscalchi M, Nappo F ym. Regression of carotid atherosclerosis by control of morning blood pressure peak in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005;18:308–18.
27. Ishikawa J, Tamura Y, Hoshide S ym. Low-grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hypertensives: the Jichi Medical Scholl ABPM Study, Wave 1. *Stroke* 2007;38:911–7.
28. Caramori ML, Pecis M, Azevedo MJ. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:261–2.
29. Kario K, Pickering TG, Umeda Y ym. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401–6.
30. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M ym. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;47:149–54.
31. Dolan E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. The morning surge in systolic blood pressure predicts cardiovascular mortality: Dublin Outcome Study. *J Hypertens* 2008;26:S30.
32. Amin R, Somers VK, McConnell K ym. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008;51:84–91.
33. Li Y, Thijs L, Hansen TW ym. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010;55:1040–8.
34. Kario K, Matsui Y, Shibasaki S ym. An α -adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens* 2008;26:1257–65.
35. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. *Hypertension* 2008;51:827–8.
36. Kario K. Proposal of RAS-diuretic vs RAS-calcium antagonist strategies in high-risk hypertension: insight from the 24-hr ambulatory blood pressure profile and central pressure. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:215–8.
37. Kario K, Hoshide S, Shimizu M ym. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2010;28:1574–83.
38. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M ym. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension* 2009;53:13–19.
39. Shimizu M, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshide S, Shimada K, Kario K. Association of an abnormal blood glucose level and morning blood pressure surge in elderly subjects with hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:611–6.
40. Kario K. Caution for winter morning surge in blood pressure: a possible link with cardiovascular risk in the elderly. *Hypertension* 2006;47:139–40.
41. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S ym. Association between the morning-evening difference in home blood pressure and cardiac damage in untreated hypertensive patients. *J Hypertens* 2009;27:712–20.
42. Kario K. Orthostatic hypertension: a measure of blood pressure variation for predicting cardiovascular risk. *Circ J* 2009;73:1002–7.
43. Parati G, Vrijens B, Vincze G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding. *Am J Hypertens* 2008;21:123–25.

**Hyvä kollega, tule mukaan
vaikuttamaan erikoislääkärin
työhön ja asemaan!**

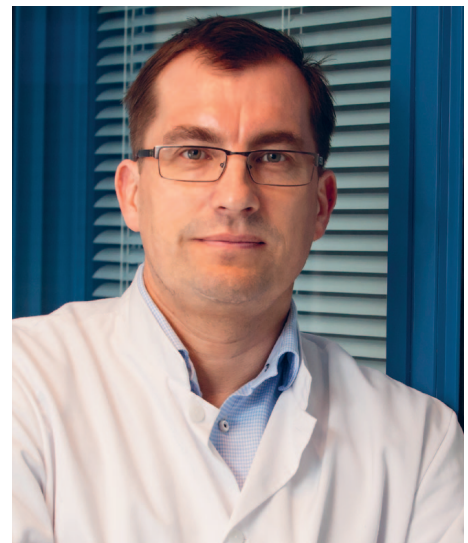
**SELY valvoo etujasi sairaaloissa, avohoidon
erikoissairaanhoidossa, yksityissektorilla,
työterveyshuollossa ja opetustoiminnassa.**

**SELY edistää työolosuhteita, ansiokehitystä ja
muita erikoislääkärinä toimimisen edellytyksiä.**

SELY valvoo etujasi Lääkäriliitossa

– SELYN kautta saat äänesi kuulumaan!

Liity Suomen Erikoislääkäriyhdistyksen (SELYn) jäseneksi osoitteessa
www.sely.fi tai sähköpostitse tuija.kuusmetza@fimnet.fi



SELY
**ERIKOISLÄÄKÄRIN
EDUNVALVOJA**