

糖尿病性腎症患者の血圧日内変動に対する腎機能と自律神経活動の影響

久 慈 忠 司

Autonomic imbalance and renal dysfunction cause loss of nocturnal decrease in blood pressure in diabetic nephropathy

Tadashi KUJI

Division of Nephrology, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Many diabetic patients with nephropathy show loss of the nocturnal decrease in blood pressure. However, the mechanism is not yet fully understood. Twenty-four-hour blood pressure in type II diabetic patients was evaluated by ambulatory blood pressure monitoring (with TM2425 A and D Co. Tokyo). The power spectrum of blood pressure was also analyzed as an index of autonomic cardiovascular modulation using the same device. The ratio of lower frequency (LF) to higher frequency (HF) of heart rate rhythmic oscillations was determined as an index of sympathovagal balance. Patients were divided into two subgroups (Diabetes mellitus group, serum creatinine level < 1.5 mg/dl, n=25 ; Renal failure group, serum creatinine level \geq 1.5 mg/dl, n=20) on the basis of renal function. Mean 24-hour, awake and asleep systolic blood pressure were 151.8 ± 18.3 (SD), 155.7 ± 17.4 and 140.5 ± 23.3 mmHg (Diabetes mellitus group) and 152.2 ± 22.7 , 152.6 ± 22.1 and 150.0 ± 26.5 mmHg (Renal failure group), respectively, which were higher ($p < 0.01$) than those (122.7 ± 9.1 , 126.0 ± 10.2 and 112.9 ± 10.7 mmHg) in age- and sex-matched control subjects ($n=20$). The ratio between asleep and awake systolic blood pressure was 0.90 ± 0.10 (Control group) and 0.90 ± 0.11 (Diabetes mellitus group), which were lower ($p < 0.01$) than that (0.98 ± 0.09) in the Renal failure group. The Control and Diabetes mellitus groups showed a high awake mean LF/HF power ratio (1.91 ± 0.55 and 1.95 ± 0.48). On the other hand, the Renal failure group showed a low ratio (1.50 ± 0.46) ($p < 0.01$), but each group showed no significant difference in the asleep mean LF/HF power ratio. These findings suggest that sympathovagal imbalance is worse in the waking hours in diabetic nephropathy patients with renal dysfunction, and this causes loss of the nocturnal decrease in blood pressure.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 639-645.

Key words : diabetic nephropathy, LF/HF, hypertension, non-dipper, ABPM

緒 言

高血圧と糖尿病の合併頻度は高く、糖尿病患者の男性26%、女性36%に高血圧症を合併している¹⁾。この頻度は、非糖尿病患者の高血圧発症頻度の約2倍に相当する²⁾。一方、糖尿病患者が高血圧症を合併した場合、高血圧症非合併例に比べ虚血性心疾患による死亡率は2倍に増加し、腎障害が合併すれば死亡率はさらに増加する。したがっ

て、高血圧症と腎障害が糖尿病の予後を左右する合併症として重要である。

糖尿病性腎症患者の高血圧合併の原因として腎障害による体液貯留と自律神経異常が考えられている。しかし、腎障害と自律神経機能障害が糖尿病性腎症の高血圧にどのように影響しているのかはいまだ不明である。今回の研究で、身体活動、体位、外気温、心電図とRR間隔による自律神経活動をモニターできる多素子携帯型血圧計を用い、

糖尿病性腎症の24時間血圧変化と自律神経活動を測定し、腎障害との関連を調べた。

対象と方法

1. 対象

当院に外来通院および入院している尿中微量アルブミン陽性または腎不全を認める2型糖尿病の患者を対象とし、そのうち血漿クレアチニン(Cr) 1.5 mg/dl未満の患者を糖尿病群(DM群: 25例)とし、Cr 1.5 mg/dl以上の患者を腎不全群(RF群: 20例)とした。以下の基準に当てはまる患者は除外した。拡張期血圧が120 mmHg以上の重症高血圧症の患者、高血圧緊急症で非経口薬の適応と考えられる患者、6カ月以内に心筋梗塞、脳卒中の既往のある患者、重症の心不全、狭心症または心房細動などのある患者、および重篤な不整脈のある患者、重篤な肝機能障害のある患者、コントロール困難な糖尿病を有する患者、授乳婦および妊娠している患者、エリスロポイエチン製剤を投与している患者である。また、正常対照群(Control群: 20例)は年齢、性別が一致し、高血圧症、糖尿病、腎不全、自律神経疾患、心疾患がなく、かつ薬物投与下でない例とした(Table 1)。

DM群は総カロリー30 kcal/kg、塩分5 g、RF群はさらに蛋白0.8 g/kgの食事療法をした。降圧薬を内服している症例は検査前に慎重な観察下に1週間内服を中止した。ただし利尿薬と降圧薬以外の内服薬は継続した。

また、各症例に対し本研究の主旨、起こり得る有害事象などを口頭で十分説明し全例同意を得た。

2. 方法

各症例に対して portable multibiomedical recorder (TM2425, A and D社; 東京)³⁾を用いて6~21時は15分毎、それ以外は30分毎に24時間の血圧測定をした。血圧値の測定精度はAAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation)の勧告基準⁴⁾を満たしている。各被検者は検査中の行動を記録用紙に記載した。得られたデータより収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧を24時間、睡眠時、覚醒時に分類した。また、夜間血圧減少率を調べるため、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧の睡眠時/覚醒時の比をそれぞれ計算した。平均血圧は(収縮期血圧-拡張期血圧)/3+拡張期血圧で求めた。

心電図から求めた心拍数変動指標(heart rate variability)より心臓自律神経機能を調べた。心拍数のRR間隔の変動を周波数分析しパワースペクトラムを求め、そのうち0.04~0.15 Hzを低周波成分(low frequency component: LF)とし、

Table 1. Clinical background of diabetic patients with and without chronic renal failure

Parameter	Control group (n=20)	DM group serum creatinine < 1.5 mg/dl (n=25)	RF group serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl (n=20)
Men : Women	8 : 12	11 : 14	10 : 10
Age (years)	63 ± 13	66 ± 8	64 ± 11
Weight (kg)	53.8 ± 6.7	56.8 ± 8.6	58.9 ± 10.2
Hematocrit (%)	37.1 ± 10.0	40.8 ± 6.1	29.7 ± 3.7**††
Serum total protein (g/dl)	7.2 ± 0.6	7.0 ± 0.6	6.5 ± 0.9**†
Serum albumin (g/dl)	4.4 ± 0.4	4.3 ± 0.4	3.6 ± 0.6**††
Serum creatinine (mg/dl)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	3.5 ± 1.6**††
Serum urea nitrogen (mg/dl)	15.6 ± 3.4	16.2 ± 4.2	45.3 ± 20.2**††
Serum sodium (mEq/l)	140.4 ± 3.0	139.6 ± 2.4	140.2 ± 2.0
Serum potassium (mEq/l)	4.1 ± 0.5	4.4 ± 0.4	4.7 ± 0.8**
Blood glucose (mg/dl)	107 ± 20	166 ± 53**	135 ± 45
Plasma renin activity (ng/ml/hr)	1.78 ± 1.85	2.47 ± 2.45	2.36 ± 1.71
Epinephrine (pg/ml)	57.6 ± 23.2	36.6 ± 24.6	18.3 ± 9.5
Hemoglobin A _{1c} (%)	5.1 ± 0.3	7.5 ± 2.5*	6.9 ± 1.0
Urinary protein excretion (g/day)	0.08 ± 0.01	0.95 ± 1.00	5.0 ± 3.1**††
Urinary micro-albumin excretion (mg/day)	1.31 ± 0.23	42.2 ± 67.0	289.1 ± 196.6**††
Creatinine clearance (ml/min/m ²)	88 ± 25	36.6 ± 24.6	26 ± 20**††

DM : diabetes mellitus, RF : renal failure, n : number.

* p < 0.05, ** p < 0.01 vs. Control group, † p < 0.05, †† p < 0.01 vs. DM group

Table 2. Twenty four-hour, awake and asleep systolic and diastolic blood pressure in each group

	Control group (n=20)	DM group serum creatinine < 1.5 mg/dl (n=25)	RF group serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl (n=20)
24-hour			
Systolic blood pressure (mmHg)	122.7 ± 9.1	151.8 ± 18.3**	152.2 ± 22.7**
Diastolic blood pressure (mmHg)	70.7 ± 6.6	84.0 ± 10.6**	81.2 ± 13.3**
Awake			
Systolic blood pressure (mmHg)	126.0 ± 10.2	155.7 ± 17.4**	152.6 ± 22.1**
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.7 ± 7.1	86.1 ± 11.0**	82.0 ± 13.6*
Asleep			
Systolic blood pressure (mmHg)	112.9 ± 10.7	140.5 ± 23.3**	150.0 ± 26.5**
Diastolic blood pressure (mmHg)	63.7 ± 8.2	77.5 ± 10.7**	78.4 ± 14.0**

DM : diabetes mellitus, RF : renal failure, n : number, * p < 0.05, ** p < 0.01 vs. Control group

0.15~0.4 Hz を高周波成分 (high frequency component : HF) とした。HF は副交感神経活動を表し、LF/HF は交感・副交感神経活動のバランスまたは交感神経活動を表す。TM2425 よりこれらを探り、自律神経活動の指標とした^{3,5,6)}。

TM2425 本体内のセラミック加速度ピックアップセンサーにより、身体活動、つまり加速度を 24 時間にわたり計測した。

血算、血液生化学、内分泌学的検査および 1 日尿中蛋白、微量アルブミン排泄量を測定した。検査値の測定は以下の測定装置、測定法を用いた。末梢血 (Sysmex XE-2100)、血液生化学 (HITACHI 7600)、血糖 (ARKRAY HA-8150)、HbA_{1c} (ARKRAY GA1160)、血漿レニン活性 (RIA ビーズ固定法)、エピネフリン (HPLC-DPE 法)、尿中蛋白および微量アルブミン (HITACHI 7600)。なお、1 日尿蛋白量、クレアチニンクリアランスは Urine mate を用いて蓄尿し測定した⁷⁾。

3. 統計解析

数値は平均 ± 標準偏差 (SD) で示した。有意差の検討は 3 群間比較には ANOVA と Fisher's Protected Least Significant Difference、相関は Pearson の相関係数を用い、危険率が 5% 未満を統計学的有意差とした。

結果

1. 覚醒時、睡眠時血圧の変化

DM 群と RF 群が Control 群に比べ、24 時間、覚醒時、睡眠時とも収縮期血圧、拡張期血圧がそれぞれ有意に高かった (Table 2)。覚醒時収縮期血圧と覚醒時拡張期血圧は Cr 値と有意な相関関係は見られなかったが、睡眠時収

縮期血圧 ($r=0.401$, $p<0.001$) と睡眠時拡張期血圧 ($r=0.345$, $p<0.01$) は Cr 値と正相関していた (Fig. 1, 2)。

2. 睡眠時、覚醒時の血圧比および生化学データの比較

RF 群が Control 群、DM 群に比べ収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧の睡眠時/覚醒時の比が高かった。つまり、腎機能が低下すると夜間血圧減少率が低下している傾向にあった (Table 3)。収縮期血圧の睡眠時/覚醒時の比と Cr 値 ($r=0.332$, $p<0.01$) が正相関していた (Fig. 3)。

3. LF/HF 値および生化学データとの関係

RF 群が Control 群、DM 群に比べ覚醒時の LF/HF 値が低かった (Table 4)。しかし、睡眠時の LF/HF 値に有意差はなかった。次に Cr 値と LF/HF 値の相関を調べた。Cr 値は覚醒時の LF/HF 値 ($r=-0.482$, $p<0.001$) と逆相関していた (Fig. 4)。Cr 値は睡眠時の LF/HF 値と有意な相関を示さなかった。

4. 睡眠時収縮期血圧、Cr 値、LF/HF 値の関係

Cr 値と睡眠時収縮期血圧 ($r=0.401$, $p<0.001$) は正相関し (Fig. 1)、Cr 値と覚醒時 LF/HF 値 ($r=-0.482$, $p<0.001$) は逆相関していた (Fig. 4)。睡眠時収縮期血圧と覚醒時 LF/HF 値に有意な相関関係はなかった。

5. 身体活動

各群で 24 時間、覚醒時、睡眠時の加速度に有意差はなかった (Table 5)。

考察

近年多くの研究で、心拍数変動指標 (heart rate variability) の分析が心臓自律神経の非侵襲的な機能評価に使用されている。心拍数の RR 間隔の変動を周波数分析したパ

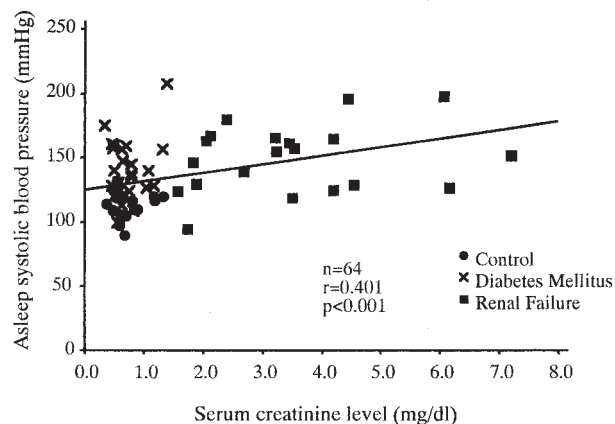


Fig. 1. Relationship between serum creatinine level and asleep systolic blood pressure

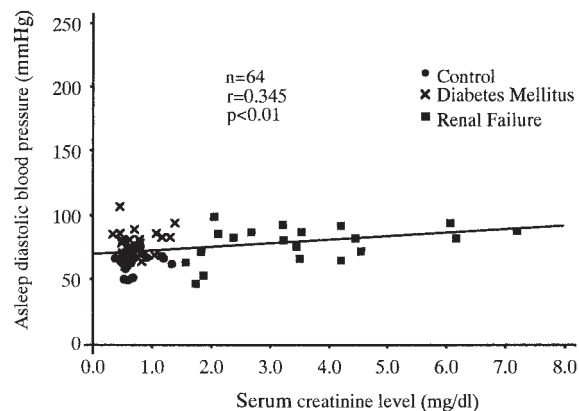


Fig. 2. Relationship between serum creatinine level and asleep diastolic blood pressure

Table 3. The ratio between asleep and awake blood pressure in each group

	Control group (n=20)	DM group serum creatinine < 1.5 mg/dl (n=25)	RF group serum creatinine \geq 1.5 mg/dl (n=20)
Asleep SBP/Awake SBP	0.90 \pm 0.10	0.90 \pm 0.11	0.98 \pm 0.09**††
Asleep DBP/Awake DBP	0.88 \pm 0.11	0.90 \pm 0.09	0.96 \pm 0.11*
Asleep MBP/Awake MBP	0.89 \pm 0.10	0.90 \pm 0.09	0.97 \pm 0.10*†

DM : diabetes mellitus, RF : renal failure, n : number, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, MBP : mean blood pressure

* p < 0.05, ** p < 0.01 vs. Control group, † p < 0.05, †† p < 0.01 vs. DM group

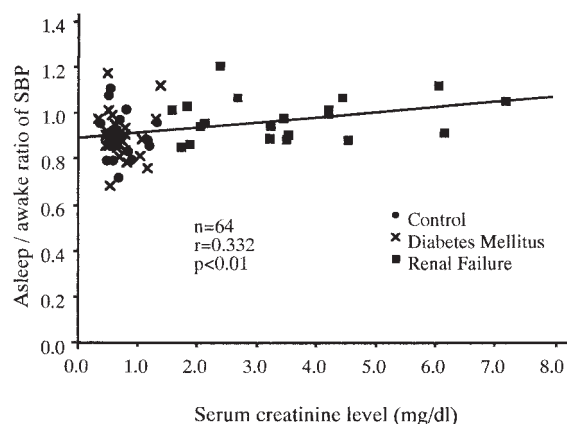


Fig. 3. Relationship between serum creatinine level and ratio between asleep and awake systolic blood pressure

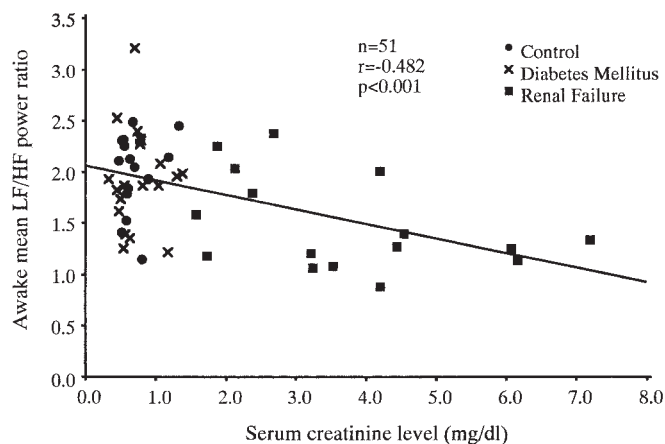


Fig. 4. Relationship between serum creatinine level and awake mean LF/HF power ratio

ワースペクトラムで LF, HF を求め、それらを自律神経活動の指標に用いる。LF は交感と副交感神経活動の両者を、HF は副交感神経活動を、LF/HF は交感・副交感神経活動のバランスまたは交感神経活動を評価する指標である。最近、本態性高血圧症で夜間血圧減少率低下と LF/HF 値の関連が指摘されるなど^{8,9)}、24 時間血圧と自律神

経活動の関連が多数指摘されている。

糖尿病が高血圧を合併する原因として、水、ナトリウムの貯留、末梢血管抵抗の増大、心拍出量の増加¹⁰⁾、高インスリン血症、インスリン抵抗性の増大¹¹⁾などが指摘されており、なかでも末梢血管抵抗の増大の要因が大きいとされている²⁾。今回の研究の結果、Table 2 に示すように、DM

Table 4. Mean LF/HF power ratio in each group

	Control group (n=20)	DM group serum creatinine < 1.5 mg/dl (n=25)	RF group serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl (n=20)
24-h mean LF/HF power ratio	1.76 ± 0.46	1.85 ± 0.47	1.46 ± 0.44*†
Awake mean LF/HF power ratio	1.91 ± 0.55	1.95 ± 0.48	1.50 ± 0.46**††
Asleep mean LF/HF power ratio	1.51 ± 0.38	1.69 ± 0.53	1.37 ± 0.45

DM : diabetes mellitus, RF : renal failure, n : number, LF : low frequency component, HF : high frequency component

* p < 0.05, ** p < 0.01 vs. Control group, † p < 0.05, †† p < 0.01 vs. DM group

Table 5. Mean activity in each group

	Control group (n=20)	DM group serum creatinine < 1.5 mg/dl (n=23)	RF group serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl (n=17)	p
24-h mean activity (m ² /sec/min × 10 ²)	1.10 ± 0.55	1.15 ± 0.42	0.83 ± 0.39	NS
Awake mean activity (m ² /sec/min × 10 ²)	1.51 ± 0.76	1.52 ± 0.45	1.12 ± 0.55	NS
Asleep mean activity (m ² /sec/min × 10 ²)	0.18 ± 0.14	0.21 ± 0.19	0.19 ± 0.14	NS

DM : diabetes mellitus, RF : renal failure, n : number.

* p < 0.05, ** p < 0.01 vs. Control group, † p < 0.05, †† p < 0.01 vs. DM group

群, RF 群が Control 群に比べ, 24 時間, 覚醒時, 睡眠時とも収縮期血圧, 拡張期血圧がそれぞれ有意に高かった。糖尿病性腎症, 糖尿病性腎不全では, 末梢血管抵抗の増大をはじめとした諸因子が血圧を上昇させていると考えられる。しかし, 腎機能低下とともに自律神経障害が顕著となり, 血圧調節に影響している可能性が今回のデータより示唆された。

RF 群が Control 群, DM 群に比べ収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧の睡眠時/覚醒時の比が高かった。腎機能が低下すると夜間血圧減少率が低下している傾向にあった (Table 3)。慢性腎不全患者¹²⁾, 血液透析患者, 腎移植患者¹³⁾, CAPD 患者¹⁴⁾などの腎機能の低下した患者に夜間血圧減少率の低下が報告されている。夜間血圧減少率の低下を引き起こす原因は明らかになっていない。しかし, 腎障害に伴う高血圧は体液依存性が高く, 一部にレニン依存性があるとされている。今回のデータで RF 群は低アルブミン血症を呈しており, 膠質浸透圧の低下から, 循環血液量は減少していると判断されるが, レニンは上昇を認めないことから, 水, Na 貯留による血圧上昇が考えられる。これが, 夜間血圧減少率の低下も起こしている可能性がある。

一方, 最近の 24 時間血圧測定による報告では, 自律神経機能障害が夜間血圧減少率の低下原因として有力視されている。Shy-Drager 症候群¹⁵⁾, 四肢麻痺¹⁶⁾, 褐色細胞腫¹⁷⁾, 心移植後の患者¹⁸⁾などの自律神経障害やカテコラミン分泌異常または自律神経支配の欠如する疾患で夜間血圧減少率の低下が認められている。Hansen などは, 糖尿病性腎症で心拍数の測定より夜間血圧減少率低下の原因を交感神経機能低下とした¹⁹⁾。Portaluppi らは慢性腎不全患者の夜間血圧減少率低下を報告し, 夜間心拍数が低下しないことから, 原因は心臓または末梢における交感神経の機能不全とした¹²⁾。Table 4 に示すように, RF 群が Control 群, DM 群に比べ LF/HF 値が低かった。また, Fig. 4 に示すように腎機能低下とともに LF/HF 値が低下し, Fig. 3 に示すように夜間血圧減少率が低下傾向になっている。糖尿病性腎症から糖尿病性腎不全になると LF/HF 値に示される自律神経機能が低下し, 夜間血圧減少率の低下を認めている。したがって, 腎不全が進行すると自律神経機能の低下が起これ, それが夜間血圧減少率の低下を引き起こすと推測できる。さらに Table 4 に示すように, RF 群が Control 群, DM 群に比べ覚醒時の LF/HF 値が有意に低かったが, 睡眠時の LF/HF 値に有意差はなかった。つま

り、腎機能が低下しても睡眠時は自律神経の影響が少なく、それに比べ覚醒時は自律神経機能の低下が大きく影響していると考えられる。覚醒時の自律神経機能、特に交感神経機能が低下することによって夜間血圧減少率の低下が認められると考えられる。逆に、睡眠時血圧を基準として考えると、覚醒時の血圧上昇率の低下が認められると考えられる。

腎機能が低下すると身体活動量が低下し覚醒時の血圧が低下することも考えられたが、各グループで身体活動度に有意差はなく、それによる影響は否定した。

今回の研究で、糖尿病性腎症において腎機能低下とともに自律神経機能、特に交感神経機能が低下し、夜間血圧減少率の低下を引き起こすことが示唆された。夜間血圧減少率の低下は腎臓をはじめとする臓器障害の原因となり^{20~22)}、夜間血圧減少率の低下と腎不全の合併がさらに死亡率を上昇させる²³⁾ため、糖尿病性腎症では更なる臓器障害の進展を少しでも予防し死亡率を減少させるために、より厳密な24時間にわたる降圧療法が必要と考えられる。

結 語

糖尿病と糖尿病性腎症の血圧日内変動と自律神経活動を測定した。糖尿病患者は腎機能が低下すると夜間血圧減少率低下の傾向を示した。また、夜間血圧減少率低下は自律神経の機能低下が原因である可能性が考えられた。

本論文の要旨は、第11回国際内分泌学会(2000年10月、シドニー)とアメリカ腎臓学会(2001年10月、サンフランシスコ)で発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究のご指導、ご校閲を賜りました横浜市立大学内科学第2講座 梅村敏教授に深く感謝いたします。また、直接ご指導、ご教示を賜りました公衆衛生学講座 朽久保修教授、市民総合医療センター腎臓内科 安田元助教授に深くお礼申し上げます。

文 献

1. Krolewski AS, Warram JH, Cupples A, Gorman CK, Szabo AJ, Christlieb AR. Hypertension, orthostatic hypotension and the microvascular complication of diabetes. *J Chronic Dis* 1985; 38: 319-26.
2. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403-18.

3. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension* 1996; 27: 1318-24.
4. American National Standard. Electronic or automated sphygmomanometers. Arlington, Va: Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 1993: 1-39.
5. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-93.
6. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
7. Tochikubo O, Uneda S, Kaneko Y. Simple portable device for sampling a whole day's urine and its application to hypertensive outpatients. *Hypertension* 1983; 5: 270-4.
8. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, Suzuki T, Nakagawa Y, Ikeda U, Matsuo T, Nakayama T, Shimada K. Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: Relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 1997; 6: 1504-10.
9. Rizzo V, Campbell SV, Mario FD, Tallarico D, Lorido A, Petretto F, Bianchi A, Carmenini G. Spectral analysis of heart rate variability in elderly non-dipper hypertensive patients. *J Human Hypertension* 1999; 13: 393-8.
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in Diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145-58.
11. Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S, Simpson L, Rose K. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6: 260s-70.
12. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Chiara VD, Capanna M. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1991; 4: 20-6.
13. Luik AJ, Struijk DG, Gladziwa U, vOlden RW, vHooff JP, deLeeuw PW, Leunissen KML. Diurnal blood-pressure variations in haemodialysis and CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1616-21.
14. Farmer CKT, Goldsmith DJA, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2301-7.

15. Tochikubo O, Miyazaki N, Kaneko Y. Relationship between 24-hour arterial pressure and heart rate variation in normotensives, hypertensives and patients with Shy-Drager syndrome. *Jpn Circ J* 1987 ; 51 : 485-94.
16. Goswami R, Krishan K, Suryaprakash KB, Vaidyanathan S, Rao K, Rao MS, Goswami AK, Goel AK, Sharma PL. Circadian desynchronization in pulse rate, systolic and diastolic blood pressure, rectal temperature and urine output in traumatic tetraplegics. *Ind J Physiol Pharmacol* 1985 ; 29 : 199-206.
17. Littler WA, Honour AJ. Direct arterial pressure, heart rate, and electrocardiogram in unrestricted patients before and after removal of a pheochromocytoma. *Q J Med* 1974 ; 43 : 441-9.
18. Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME, Johnsen AM. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation* 1986 ; 73 : 401-8.
19. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving HH. Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 579-85.
20. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency : a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 382-7.
21. Csiky B, Kova'cs T, Wa'gner L, Vass T, Nagy J. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 86-90.
22. Imai Y, Abe K, Munakata M, Sakuma H, Hashimoto J, Imai K, Sekino H, Yoshinaga K. Circadian blood pressure variation under different pathophysiological conditions. *J Hypertens* 1990 ; 8 : 125-32.
23. Sturrock NDC, Georget E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H : Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000 ; 17 : 360-4.