

Orta Yaş Hipertansif Bireylerde Kan Basıncı Kontrolü ve Uyku Kalitesi Arasındaki İlişkinin Analizi

An Analysis of The Relation Between Blood Pressure Regulation and Sleep Quality in Middle Aged Hypertensive Subjects

Kenan Demir¹, Zeynettin Kaya², Mehmet Kayrak², Ahmet Bacaksız³, Çetin Duman²

¹Numune Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Konya

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Konya

³Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji AD, İstanbul

Özet

Bu çalışmada orta yaş hipertansif hastalarda kan basıncı regülasyonunun uyku kalitesi üzerine etkisini ve kötü uyku kalitesi ile ilişkili kan basıncı parametrelerin neler olduğunu belirlemeyi amaçladık. Çalışmamız yaşları 35 ile 65 arasında değişen 90 hipertansif hastanın alındığı kesitsel bir çalışmadır. Hastalara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı holteri takılarak kan basıncı ortalamalarına göre hastalar regüle KB olanlar ve kötü KB kontrolü olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Uyku kalitesi ambulatuvar kan basıncı holteri takılmadan önce Pittsburgh uyku kalitesi testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Global Pittsburgh uyku kalite indeksi(PSQI) skoru her iki grupta benzerdi ve uyku kalitesinin bileşenleri incelendiğinde yalnız gündüz işlev bozukluğu kötü kan basıncı kontrolü grubunda anlamlı olarak artmıştı ($1,0 \pm 0,9$ ve $1,4 \pm 1,0$ $p=0.05$). Global PSQI skoru ile ortalama arteriyal kan basıncı, nabız basıncı, sistolik kan basıncı arasında korelasyon tespit edilmedi, gece diyastolik KB ile zayıf korelasyon mevcuttu($r=0.16$ $p=0.04$). Kötü uyku kalitesinin öngördürücülerini tespit etmek için yapılan lojistik regresyon analizinde yalnızca diyastolik non-dipper durumunun bozulmuş uyku kalitesi açısından bağımsız öngördürücü olduğu tespit edildi(odds 3,21(CI: 1,51-7,72) $p=0.03$). Çalışmamızda hipertansif hastalarda uyku kalitesinin belirgin şekilde bozulduğu, diyastolik non-dipper'in bozulmuş uyku kalitesi açısından bağımsız öngördürücü olduğu tespit edilmiştir. Ambulatuvar KB ölçümlerinde diyastolik non-dipper tespit edilen hastalarda uyku kalitesinin sorgulanması, bu hastalarda uyku bozukluğunu tespiti açısından önemli görünmektedir.

Anahtar kelimeler: pitsburgh uyku kalite indeksi-hipertansiyon-dipper

Abstract

In the present study, we aimed to evaluate the effect of blood pressure regulation on sleep quality in the hypertensive subjects and determine blood pressure parameters related with poor sleep quality. Our study is a cross-sectional study including 90 hypertensive subjects at age between 35 and 65 years. The patients were performed 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and divided into those with regulated blood pressure group and poor blood pressure control group. Sleep quality was checked before the ambulatory blood pressure monitoring by using Pittsburgh sleep quality test. Statistical analyses were performed with SPSS 13.0 packet program. Global Pittsburgh sleep quality index (PSQI) scoring were similar in both groups and when components of the sleep quality were evaluated, daytime dysfunction was significantly higher in patients with poor blood pressure control compared to patient with regulated blood pressure (1.0 ± 0.9 versus 1.4 ± 1.0 , $p=0.05$; respectively). Global PSQI score did not show significant correlation with arterial blood pressure leveles, pulse pressure, and systolic blood pressure levels. However, night diastolic pressure levels were weakly correlated with global PSQI scoring ($r=0.16$, $p=0.04$). Only diastolic non-dipper status was found as independent predictor of poor sleep quality as a result of logistic regression analysis (Odds: 3.21 (CI: 1.51-7.72), $p=0.03$). In the present study, sleep quality was markedly impaired in hypertensive patients and diastolic non-dipper was determined as an independent predictor of poor sleep quality. It seems important to assess sleep quality in patient with diastolic non-dipper at ambulatory blood pressure evaluation, especially for detection of poor sleep status.

Key words: pisburygh sleep quality index-hypertension-dipper

GİRİŞ

İnsan yaşamının önemli bir kısmını oluşturan uyku birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Uyku süresi ve kalitesinin hafızayı, öğrenmeyi, performansını, metabolik ve endokrin sistemi etkilediği, uyku süresinde azalmanın nörohormonal dengeyi bozarak kilo alımında artışa, obeziteye ve hipertansiyona neden olduğu tespit edilmiştir(1-4). Uyku süresi

ve kalitesi total ve kardiyovasküler mortalitede arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir(5,6). Daha önce yapılan çalışmalarda artmış kan basıncının (KB) uyku kalitesinde bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(7,8). Ayrıca hipertansif hastaların kullanmak zorunda oldukları antihipertansif ajanlar da uyku kalitesini etkileyebilmektedir(9,10). Sonuç olarak; yüksek KB'nın bozulmuş uyku kalitesi ile ilişkisi ve uyku

kalitesinin KB kontrolü sonrası ne ölçüde düzeldiği henüz net olarak bilinmemektedir. Ayrıca son yıllarda ambulatuvar KB Holter verilerinin kardiyovasküler mortalite ve kardiyak olay gelişimini belirlemede ofis KB ölçümlerine göre oldukça üstün olduğu gösterilmiştir(11,12). Özellikle gece KB düşüşü yeterli olmayan hastalarda (non-dipper) hem kardiyovasküler mortalite artmakta hemde uyku kalitesi bozulmaktadır(13,14).

Biz çalışmamızda; ambulatuvar KB Holteri ile KB regülasyonu olan ve olmayan hipertansif hastaların uyku kalitelerini karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca hipertansif hastalarda kötü uyku kalitesi ile ilişkili KB komponentlerini tespit etmek de çalışmamızın bir diğer önemli hedefi olarak belirlenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza 2007-2008 arasında hastanemiz Kardiyoloji polikliniğine başvuran yaşları 35 ile 65 arasında değişen 90 hipertansif hasta alınmıştır. Hastalara 24 saatlik ambulatuvar KB Holteri takılarak KB ortalamalarına göre hastalar regüle KB olanlar ve kötü KB kontrolü olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastalar, bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiş olup uyku kalitesi ambulatuvar KB Holteri takılmadan önce Pittsburgh uyku kalitesi indeksi(PSQI) değerlendirilmiştir.

Dışlama Kriterleri

Beyaz önlük hipertansiyonu, atriyal fibrilasyon, kalıcı kalp pili, obstruktif uyku apne sendromu hastaları, koroner arter hastalığı öyküsü, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği(kreatinin >2.0 mg/dl), sekonder hipertansiyon, malignensi öyküsü olanlar, vücut kitle indeksi(VKİ) >35 üzeri olanlar, çalışmaya dahil olmak istemeyenler, psikiyatrik ilaç kullananlar, alkol bağımlıları, gece nöbet tutan güvenlikçiler, pilotlar ve uzunol şöförleri çalışmadan dışlandı.

Çalışma Protokolü

Ambulatuvar KB ölçümü için Del Mar Reynolds Tracker NIBP 2 (Del Mar Reynolds GmbH, Germany) cihazı kullanıldı. Cihazlar hergün 10:00-11:00 saatleri arasında takıldı. Cihaz ayarlarında saat 24:00-06:00 gece olarak belirlendi. Antihipertansif ilaç kullanan hastaların ambulatuvar Holterde 24 saatlik KB ortalamasının >135/85 mmHg olması kötü KB kontrolü, ≤ 135/85 mmHg olması ise regüle KB olarak değerlendirildi. Yeni tanı hipertansiyon olup antihipertansif ilaç kullanmayan hastalar da ambulatuvar KB Holteri takılarak değerlendirildi; KB >135/85 mmHg olan 13 hasta kötü KB kontrolü grubuna dahil edilirken KB <135/85 mmHg olanlar ise beyaz önlük hipertansiyonu kabul edilerek çalışmadan dışlanmıştır. Hastaların gündüz, gece ve tüm gün için sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları değerlendirilmiş, gündüz ve gece arasında KB'de %10'dan fazla düşüş "dipper", %10 ve daha az bir düşüş non-dipper olarak tanımlanmıştır(15).

Hastaların son bir aylık uyku kalitesi ile ambulatuvar KB ölçümünden 30 dakika önce hastayla karşılıklı görüşülerek değerlendirilmiştir. Pittsburgh uyku kalite testi ile öznel uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu ve uyku kalitesinin genel göstergesi olan global PSQI skorları değerlendirilmiştir. Global PSQI ≥5 olması %89.6 sensitivite ve %86.6 spesifite

Tablo 1. KB regüle olan ve olmayan hipertansif hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

	KB regüle (n:48)	KB regüle olmayan (n:42)	P
Yaş	51	55	0,13
Kadın/Erkek	37/11	24/18	0,08
VKİ(kg/ m2)	32	31	0,49
DM(+)	7	5	0,90
Sigara(+)	4	9	0,07
Total kolesterol(mg/dl)	199,3	204,3	0,61
LDL(mg/dl)	122,5	122,4	0,99
HDL(mg/dl)	50,9	53,12	0,76
Trigliserit(mg/dl)	154,7	143,8	0,70
Hb(mg/dl)	13,1	13,6	0,29
Kreatinin(mg/dl)	0,72	0,74	0,78
GFR (ml/dk/1.73 m2)	117,2	130,2	0,20

KB: Kan Basıncı VKİ: Vücut Kitle İndeksi DM: Diabetes Mellitus Hb: Hemogloblin LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

ile kötü uyku kalitesini göstermektedir(16).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Parametrik veriler ±SD olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Oranların karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Kötü uyku kalitesinin bağımsız öngördürücülerini tespit etmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. KB değerleri (gece sistolik, gece diyastolik, gece gündüz sistolik KB farkı, gece gündüz diyastolik KB farkı ve diyastolik dipper durumu) regresyon modeline yerleştirildi ve adım adım geriye doğru eleme metodu ile uyku kalitesi üzerine etkili bağımsız KB parametreleri tespit edildi. Tüm istatistiksel testler için p<0.05 anlamlı kabul edildi.

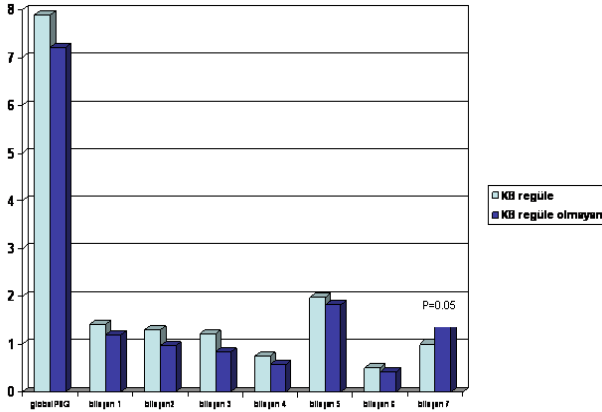
BULGULAR

Her iki grubun yaş, cinsiyet VKİ'si ve laboratuvar bulguları benzerdi(Tablo 1). İlaç kullanım oranları incelendiğinde, kombine tedavi sıklığı regüle KB olan grupta daha fazlaydı (P=0.00). Antihipertansif ajanlar değerlendirildiğinde ACE inhibitörü kullanımı her iki grupta benzerken diğer ajanların kullanım sıklığı regüle KB grubunda anlamlı düzeyde yüksekti(Tablo 2).

Tablo 2. KB regüle olan ve olmayan hipertansif hastaların antihipertansif ilaç kullanım durumları

	regüle	regüle olmayan	P
ACE inhibitörü	8	6	0,77
ARB	12	3	0,02
Diüretik	11	3	0,04
Beta bloker	18	2	0,00
Kalsiyum kanal antagonisti	14	4	0,02

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü



KB: Kan Basıncı Bileşen 1: Öznel uyku kalitesi, Bileşen 2: Uyku latensi, Bileşen 3: Uyku süresi, Bileşen 4: Alışılmış uyku etkinliği, Bileşen 5: Uyku bozukluğu, Bileşen 6: Uyku ilacı kullanımı, Bileşen 7: Gündüz işlev bozukluğu

Şekil 1. KB regüle olan ve olmayan hipertansif hastaların PSQI skorları karşılaştırılmıştır. İki grup arasında yalnızca gündüz işlev bozukluğunu gösteren bileşen 7'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($1,0 \pm 0,9$ ve $1,4 \pm 1,0$ $p=0,05$).

Global PSQI skoru her iki grupta benzerdi ve uyku kalitesinin bileşenleri incelendiğinde yalnız gündüz işlev bozukluğu (bileşen 7) kötü KB kontrolü grubunda anlamlı olarak artmıştı ($1,0 \pm 0,9$ ve $1,4 \pm 1,0$ $p=0,05$) (Şekil-1). Regüle KB grubunda 48 hastanın yalnız 10'unda (%21) iyi uyku kalitesi varken, kötü KB kontrolü olan grupta 42 hastanın 11'in de (%26) iyi uyku kalitesi mevcuttu ($p=0,27$). Toplamda hastaların ancak %23 ünün uyku kalitesi iyi olarak tespit edildi kalan %77 inde kötü uyku kalitesi mevcuttu.

Global PSQI skoru ile ortalama arteriyel KB, nabız basıncı, sistolik KB arasında korelasyon tespit edilmedi, gece diyastolik KB ile zayıf korelasyon mevcuttu ($r=0,16$ $p=0,04$). Ayrıca, Global PSQI skorunun VKİ ile pozitif korele olduğu görüldü ($r=0,37$, $p=0,001$).

KB regülasyonu kötü olan grupta dipper durumu analiz edildi. Uyku kalitesi iyi olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında

sistolik dipper oranları benzerdi (%23'e %29,4 $p=0,41$). Fakat diyastolik dipper oranı uyku kalitesi kötü olanlarda anlamlı düzeyde düşüktü (%50'ye %77 $p=0,001$). Kötü uyku kalitesinin öngördürücülerini tespit etmek için yapılan lojistik regresyon analizine KB parametreleri olarak gece ortalama sistolik KB, gece ortalama diyastolik KB, gündüz- gece sistolik KB farkı, gündüz gece diyastolik KB farkı, diyastolik non-dipper durumu, sistolik non-dipper durumu bağımsız değişkenler olarak girildiğinde; diyastolik non-dipper durumunun bozulmuş uyku kalitesi açısından bağımsız öngördürücü olduğu tespit edildi (odds 3,21 (CI: 1,51-7,72) $p=0,03$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda hipertansif hastalarda KB düzeyi ile uyku kalitesi arasında ilişki tespit edilemedi. Uyku kalitesi her iki grupta da bozulmuştu. Ancak global PSQ skoru her iki grupta benzer olmasına rağmen gündüz işlev bozukluğu kötü KB kontrolü olan grupta regüle KB olan gruba göre daha sıktı. Diyastolik non-dipper durumu lojistik regresyon analizine göre uyku kalitesinin bağımsız bir öngördürücüsü olarak tespit edildi. Literatürdeki KB ve uyku kalitesine dair çalışmalar genellikle hipertansif hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırırken çalışmamızda ilk kez hipertansif hastalar KB regülasyonuna göre sınıflandırılarak karşılaştırılmıştır.

Literatürdeki geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda azalmış uyku süresi ve artmış KB arasındaki ilişki gösterilmiştir (17,18). Houyez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada uyku süresi ile diyastolik KB arasında anlamlı negatif ilişki göstermişlerdir (19). Yine Japon kadınlarda yapılan çalışmada azalmış uyku süresi ile artmış diyastolik KB arasında ilişki gösterilmiştir (20). Bu ilişki her iki çalışmada sistolik KB ile gösterilememiştir. CARDIA uyku çalışmasında ise uyku süresi ve kalitesi ile diyastolik KB arasında ilişkiye ek olarak daha az oranda sistolik KB arasında ilişki gösterilmiştir (21).

Hipertansiyon tedavi edilmediği takdirde ciddi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır, öte yandan hipertansif hastalardan non-dipper olanlar fazladan artmış kardiyovasküler risk mevcuttur (22). Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yeni tanı hipertansif hastalarda non-dipper durum ile uyku kalitesinde azalma arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (23). Mansoor

Tablo 3. Kötü uyku kalitesinin öngördürücüsü olan KB parametrelerini belirlemek amacıyla yapılan stepwise lojistik regresyon analizi

	Değişkenler	Standardize Beta	P	Odds	Güven Aralığı (%95)
Basamak 1	Gece sistolik KB	0,001	0,99	1,00	0,94-1,05
	Gündüz-Gece sistolik KB farkı (mmHg)	1,30	0,25	0,97	0,91-1,02
	Gece diyastolik KB	0,01	0,91	1,01	0,91-1,10
	Gündüz-Gece diyastolik KB farkı (mmHg)	0,85	0,35	1,05	0,94-1,15
	Diyastolik non-dipper	5,10	0,02	4,33	1,21-11,4
Basamak 5	Diyastolik non-dipper	4,21	0,04	3,20	1,05-7,72

KB: Kan Basıncı

tarafından yapılan bir çalışmada non-dipper olanların uykuya dalana kadar olan latent sürenin dipper olanlar ile benzer olduğu, ancak uyku sürelerinin daha kısa olduğunu gösterilmiştir(24). Yaptığımız çalışmada sistolik dipper ve diyastolik dipper ile uyku kalitesi arasındaki ilişki incelenmiş, diyastolik non-dipper uyku kalitesinde azalma açısından bağımsız öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında artmış KB'nin baş ağrısı gibi çeşitli semptomlara neden olarak uyku kalitesini bozduğu ya da tersi düşünüldüğünde kötü uyku kalitesinin artmış sempatik aktivite ile non-dipper durumuna neden olduğu düşünülebilir.

Hafif ve orta düzeyde hipertansiyonun yaşam kalitesini çok fazla etkilemediği gösterilmiştir(25). Bu da antihipertansif ilaçların yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkilerinin yeterli olamaması nedeniyle kompliyanslarındaki düşüklüğü açıklamaktadır. Çeşitli antihipertansif ilaçlar değişen düzeylerde yaşam kalitesinin birçok parametresi üzerinde etkilidirler. Hipertansif hastalarda KB kontrolü ile yaşam kalitesinde ve bunun bir komponenti olan uyku kalitesinde sağlanan iyileşme bizim çalışmamızda gösterildiği gibi antihipertansif ilaçların özellikle beta blokörlerin ve diüretiklerin etkileri nedeniyle körleştirilmekte, kontrolsüz ve kontrol altında olan hipertansif hastalarda benzer global PSQ skorlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır(26).

Yapılan çalışmalarda uyku kalitesinin yaş, ırk, cinsiyet ve sosyoekonomik durumlardan etkilendiği gösterilmiştir(27). CARDIA çalışmasında yatakta geçirilen ortalama süre 7.5 saat, ortalama uyku süresi ise 6.1 olarak saptanmış, beyaz kadınların uyku süresi 6.7 saat iken siyah erkeklerde bu süre 5.1 saat, beyaz erkek ve siyah kadınlarda uyku süresi bu değerlerin ortalarında tespit edilmiştir. Sonuç olarak CARDIA çalışmasında ise cinsiyet ile uyku arasında ilişki gösterilememiştir ancak ırklar arası farklılıklar olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da ise kadın cinsiyet ile uyku kalitesi arasında bağımsız ilişki gösterilememiştir. Ayrıca CARDIA çalışmasında, sosyoekonomik durum kötüleştikçe yatakta geçirilen sürenin uzadığı ancak uykuya dalmanın ve uyku süresinin kısaldığı gösterilmiştir(28). Çalışmamızda hastaların sosyoekonomik düzeyleri sorgulanmamıştır.

Van Den Berg ve Lima-Costa yaşlılarda yaptıkları çalışmalarda hipertansiyon ile uyku süresi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir(29,30). Çalışmamızda yaş ile uyku kalitesinin değişmediğini tespit ettik. CARDIA uyku çalışmasının sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde adolesan ve orta yaşlı hastalarda hipertansiyon ile uyku arasında ilişki olduğu, yaşlı hastalarda ise bunu söylemenin mümkün olmadığı sonucuna varılabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; çalışmanın kesitsel dizaynı nedeniyle, hastaların antihipertansif tedavi öncesi uyku kalitelerini ve medikal tedavilerin uyku kalitesi üzerine direk etkilerini değerlendirmek mümkün olamamıştır. Ayrıca bu hastalarda kombinasyon tedavisi ihtiyacı da diğer önemli bir sorundur. Ancak randomize olarak değerlendirilen 90 hastanın KB düzeyinden bağımsız olarak uyku kalitesinin benzer düzeyde bozulduğunun gösterilmesi gerçek hayattan kesitsel bir veri olması sebebiyle önemlidir. Ayrıca hasta sayısı bu tarz dizayn edilen bir çalışma için kısmen yetersizdir. Bir diğer kısıtlılık olarak çalışmaya tersiyer merkez olarak

sadece üniversite hastanesine müracaat eden hastaların alınmış olması nedeniyle toplumla karşılaştırıldığında daha komplike hastaların kaydedilmiş olma olasılığı mevcuttur. Bu nedenle çalışmaya alınan hastaların uyku kalitesi toplumdaki hipertansiflerle mukayese edildiğinde daha bozulmuş olması muhtemeldir. Bu da çalışmadaki yüksek orandaki uyku kalitesi bozukluğunu açıklayabilir. Son olarak, çalışmanın sonuçları tüm hipertansif hastalara genellenemez. Yaşla birlikte uyku kalitesi azalmaktayken uyku apne sendromu sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Özellikle yaşlı ve obez erkeklerde uyku apne sendromu prevalansı artmıştır. Bu nedenle 65 yaş üstü ve VKİ >35 olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yukarıda bahsedilen kısıtlılıklara rağmen, çalışmamızda hipertansif hastalarda uyku kalitesinin yüzde %70'e varan oranlarda bozulduğu tespit edilmiş olup bu oran dikkate değer ölçüde yüksektir. Ambulatuvar KB ölçümleri son yıllarda klinik pratikte oldukça sık kullanıldığı göz önüne alındığında, ambulatuvar KB ölçümleri değerlendirilirken özellikle diyastolik non-dipper tespit edilen hastaların uyku kalitesinin sorgulanması hastalarda uyku bozukluğunu tespiti açısından önemli görünmektedir. Antihipertansif tedavinin kardiyovasküler olaylar üzerine etkisi bilinmektedir, ancak etkin uykununda önemli yaşam kalitesi parametresi olup, ciddi uyku bozukluğu bulunan hastaların tespit edilerek tedavi için ilgili kliniklere yönlendirilmelerinin önemli olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048-52)
2. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 2003;12:1-12
3. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435-9
4. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1:e62, Hasler G, Buysse D, Klaghofer R, et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. *Sleep* 2004;27:661-6
5. Sonne-Holm S, Sorensen TI, Jensen G Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ* 1989; 299(6702):767-70
6. Kojima M, Wakai K, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Lin Y et al. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan. *J Epidemiol* 2000;10:87-93
7. Nieto, F.J, Young, T.B, Lind, B.K, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. . Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Journal of the American Medical Association*, 2000; 283, 1829-36.
8. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, Fogari R. Effects of insufficient sleep in blood pressure in hypertensive patients: A 24 hour study. *American Journal of Hypertension*, 1999; 12, 63-68.
9. M.B. Yılmaz, A. Erdem, K. Yalta, O.O. Turgut, A. Yılmaz, I. Tandoğan. Impact of beta-blockers on sleep in patients with mild hypertension: a randomized trial between nebivolol and metoprolol, *Adv Ther* 2008;25, 871-883.

10. Dimsdale J.E. Reflections on the impact of antihypertensive medications on mood, sedation, and neuropsychologic functioning. *Arch Intern Med.* 1992;152(1):35-9.
11. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit.* 2008;13(6):325-32
12. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens.* 2004; 22: 1663–1666.
13. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(10):645-53..
14. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):874-80.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003; 289: 2560–2572.
16. Buysse, D.J, Reynolds 3rd C.F, Monk, T.H, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Journal of Psychiatric Research,* 1989;28 (2), 193-213.
17. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47(5):833–9.
18. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2006;29(8):1009–14.
19. Houyez F, Degoulet P, Cittee J, Fouriaud C, Jacquinet-Salord MC, Lang T et al. Sleep and hypertension. An epidemiologic study in 7,901 workers. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1990;83(8):1085–8.
20. Kotani K, Saiga K, Sakane N, Mu H, Kurozawa Y. Sleep status and blood pressure in a healthy normotensive female population. *Int J Cardiol* 2007;125(3):425–7.
21. Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K, Lauderdale DS et al. Association between sleep and blood pressure in mid life: The CARDIA Sleep Study. *Arch Intern Med.* 2009 June 8; 169(11): 1055–1061.
22. Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipper: What does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10:611–616.
23. Yılmaz M.B, Yalta K, Turgut O.O, Yılmaz A. Sleep quality among relatively younger patients with initial diagnosis of hypertension: Dippers versus non-dippers. *Blood Pressure.* 2007; 16: 101–105
24. Mansoor GA. Sleep actigraphy in hypertensive patients with the 'non-dipper' blood pressure profile. *Journal of Human Hypertension* 2002; 16, 237–242
25. Bremner AD. Antihypertensive medication and quality of life – silent treatment of a silent killer? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16:353-364
26. Betts TA, Alford C. Beta-blockers and sleep: a controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985;28:S65-S68.
27. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Nevman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* 2004;164:406–18
28. Diane S. L. Kristen L. K. Lijing L. Y. Paul J. R. Objectively Measured Sleep Characteristics among Early-Middle-Aged Adults The CARDIA Study. *Am J Epidemiol* 2006;164:5–16
29. Van Den Berg JF, Tulen JH, Neven AK, Hofman A, Miedema HM, Witteman JC et al. Sleep duration and hypertension are not associated in the elderly. *Hypertension* 2007;50(3):585–9.
30. Lima-Costa MF, Peixoto SV, Rocha FL. Usual sleep duration is not associated with hypertension in Brazilian elderly: The Bambui Health Aging Study (BHAS). *Sleep Med* 2008;9(7):806–7.