ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ATHENS UNIVERSITY OF ECONOMICS AND BUSINESS

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Κωνσταντίνα Ιωάννης Μπουμπουχαιροπούλου

ΕΡΓΑΣΙΑ

Που υποβλήθηκε στο Τμήμα Στατιστικής
του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών
ως μέρος των απαιτήσεων για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος
Συμπληρωματικής Ειδίκευσης στη Στατιστική
Μερικής Παρακολούθησης (Part-time)

Αθήνα
Μάρτιος 2018

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Στατιστικής» του τμήματος Στατιστικής του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πριν την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω ορισμένους από τους ανθρώπους οι έπαιξαν πολύ σημαντικό ρόλο στην πραγματοποίηση αυτής.

Πρώτο από όλους θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής εργασίας, Επίκουρο Καθηγητή Νικόλαο Δεμίρη για την πολύτιμη καθοδήγηση του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας, την καθοριστική του βοήθεια, καθώς και την υπομονή που έδειξε.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγό μου Παντελή για την ηθική συμπαράσταση και για τη στήριξή του χωρίς την οποία δε θα είχα καταφέρει να ολοκληρώσω την μεταπτυχιακής μου εργασία.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Η Κωνσταντίνα Μπουμπουχαιροπούλου είναι Φαρμακοποιός, κάτοχος Μεταπτυχιακού τίτλου στη «Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» με εξειδίκευση στην Οικονομική Αξιολόγησης της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας και Υποψήφια Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο γνωστικό πεδίο της Υπέρτασης.

Έχει εργαστεί ως φαρμακοποιός στο νοσοκομείο Αλεξάνδρα. Ήταν επί τετραετίας εξωτερική συνεργάτης του Τομέα Οικονομικών της Υγείας της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας με αντικείμενο την Οικονομική Αξιολόγηση των παρεμβάσεων της τεχνολογίας υγείας, την κοστολόγηση ασθενειών και την πολιτική υγείας, και επί διετίας επιστημονική συνεργάτης του Κέντρου Υπέρτασης του νοσοκομείου Γ.Ν.Ν.Θ.Α «Η Σωτηρία».

Πλέον εργάζεται στην εταιρεία Pfizer Hellas στο τμήμα του Health and Value.

ABSTRACT

Konstantina Boubouchairopoulou

ESTIMATION OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY

March 2018

Several recent studies have highlighted the important role that blood pressure variability (BP) may have in assessing cardiovascular risk. The present study evaluated and quantified BP variability (BPV), investigated its correlation with target organ damage markers (TODM) and the effect of antihypertensive therapy.

The analysis was performed through retrospective patient data. All patients had followed the same procedure regarding office, home and 24-hour BP measurement. In the first part of the study data from 633 patients were used for calculating the variability indexes (VI) and for detecting possible differences between them through t-test. Correlation between VI was investigated by using the Pearson correlation coefficient and their degree of agreement by using the coefficient (k) of Cohen. In the second part of the study, data from 101 patients were used for examining with t-test possible differences between BPV and TODM before and after treatment intake. As before, the correlation between BPV and TODM was investigated with Pearson coefficient. The analysis with multivariate linear regressions finally assessed how the differences between BPV indexes can affect TODM.

The results showed that the levels of variability varied according to the BP measurement method followed, while the correlation between the BPV indexes was not always statistically significant. The degree of agreement varied according to the index under consideration. The effect of treatment on the TODM and on several of the BPV indexes was usually statistically significant, whereas the correlations between BPV indexes and TODM were not always consistent. Finally, linear regressions revealed that differences in TODM values before and after treatment intake were influenced by different BPV indexes depending on the marker under consideration.

As highlighted by the international literature, further research is needed to provide evidence on the correlation of variability with TODM and its potential predictive value beyond the average BP.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κωνσταντίνα Μπουμπουχαιροπούλου

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Μάρτιος 2018

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) φαίνεται πως μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σύμφωνα με μελέτες των τελευταίων ετών. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν οι κατηγορίες μεταβλητότητας, διερευνήθηκε η συσχέτισή της με δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων (ΔΒΟΣ) καθώς και η επίδρασης της αντιϋπερτασικής θεραπείας.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε μέσω αναδρομικών δεδομένων ασθενών οι οποίοι είχαν ακολουθήσει την ίδια διαδικασία μέτρησης της ΑΠ στο ιατρείο, στο σπίτι και 24ωρης καταγραφής. Στο πρώτο μέρος, από δεδομένα 633 ασθενών, υπολογίστηκαν οι δείκτες μεταβλητότητας (ΔΜ) και ελέγχθηκε αν διαφέρουν μέσω συζευγμένου t-test. Η συσχέτισή τους εξετάστηκε μέσω του συντελεστή συσχέτισης του Pearson (P) ενώ ο βαθμός συμφωνίας τους μέσω του συντελεστή κάπα (k) του Cohen (k). Στο δεύτερο μέρος, από δεδομένα 101 ασθενών, ελέγχθηκαν με t-test πιθανές διαφορές πριν και μετά τη λήψη θεραπείας μεταξύ των ΔΜ αλλά και των ΔΒΟΣ. Μέσω του P πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος συσχέτισης των ΔΜ με τους ΔΒΟΣ. Μέσω πολυμεταβλητών γραμμικών παλινδρομήσεων αξιολογήθηκε αν και κατά πόσο επηρεάζουν οι διαφορές των ΔΜ τους ΔΒΟΣ.

Από την ανάλυση προκύπτει πως τα επίπεδα μεταβλητότητας διαφέρουν ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης ενώ η συσχέτιση μεταξύ των δεικτών δεν είναι πάντα στατιστικά σημαντική. Ο βαθμός συμφωνίας διαφέρει ανάλογα με τον εξεταζόμενο δείκτη. Η επίδραση της θεραπείας ήταν συνήθως στατιστικά σημαντική στη μεταβολή των ΔΒΟΣ, και σε αρκετούς από τους ΔΜ, ενώ οι συσχετίσεις μεταξύ ΔΒΟΣ και ΔΜ, δεν ήταν πάντα συνεπείς. Τέλος, μέσω των γραμμικών παλινδρομήσεων αναδείχθηκε πως οι διαφορές των τιμών των ΔΒΟΣ πριν και μετά τη λήψη θεραπείας επηρεάζονται από διαφορετικό ΔΜ και κατηγορία μεταβλητότητας ανάλογα με τον εξεταζόμενο δείκτη.

Όπως αναδεικνύεται και από τη διεθνή βιβλιογραφία απαιτείται περαιτέρω έρευνα ώστε να διερευνηθεί περαιτέρω η συσχέτιση της μεταβλητότητας με τη ΒΟΣ αλλά και η πιθανή προγνωστική της αξία πέρα από τη μέση ΑΠ.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελίδα
Γενικό Μέρος	1
Κεφάλαιο 1ο: Εισαγωγή	1
Κεφάλαιο 2ο: Εκτίμηση της μεταβλητότητας και τεχνικές αρτηριακής πίεσης	3
Κεφάλαιο 3ο: Δείκτες Μεταβλητότητας	7
Κεφάλαιο 4ο: Μεταβλητότητας και βλάβη οργάνων στόχων	9
Κεφάλαιο 5ο: Προγνωστική αξία μεταβλητότητας	13
Κεφάλαιο 6ο: Επίδραση της αντιϋπερτασικής θεραπείας	17
Κεφάλαιο 7ο: Σκοπός της μελέτης	21
Ειδικό Μέρος	23
Κεφάλαιο 8ο: Σχεδιασμός μελέτης και περιγραφή δείγματος	23
Κεφάλαιο 9ο: Αποτελέσματα	29
Κεφάλαιο 10ο: Συμπεράσματα	53
Βιβλιογραφία	57

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας	Σελίδα
Πίνακας 1: Ορισμοί δεικτών μεταβλητότητας	7
Πίνακας 2: Συσχετίσεις μεταβλητότητας και βλάβης οργάνων στόχων	9
Πίνακας 3: Κατανομές χαρακτηριστικών	29
Πίνακας 4: Κατανομές μετρήσεων αρτηριακής πίεσης	30
Πίνακας 5: Δείκτες μεταβλητότητας συστολικής αρτηριακής πίεσης ανά είδος μέτρησης	31
Πίνακας 6: Δείκτες μεταβλητότητας διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανά είδος μέτρησης	32
Πίνακας 7: Συσχετίσεις δεικτών συστολικής αρτηριακής πίεσης	33
Πίνακας 8: Συσχετίσεις δεικτών διαστολικής αρτηριακής πίεσης	33
Πίνακας 9: Δείκτης συμφωνίας διάγνωσης ακραίας μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης ανά μέθοδο μέτρησης	35
Πίνακας 10: Δείκτης συμφωνίας διάγνωσης ακραίας μεταβλητότητας της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανά μέθοδο μέτρησης	36
Πίνακας 11: Κατανομές χαρακτηριστικών	37
Πίνακας 12: Κατανομή δεικτών βλάβης οργάνων πριν και μετά τη θεραπεία	38
Πίνακας 13: Κατανομή δεικτών μέτρησης Αρτηριακής Πίεσης	38
Πίνακας 14: Συσχετίσεις αρχικών μετρήσεων Αρτηριακής Πίεσης και αρχικών δεικτών βλάβης οργάνων	40
Πίνακας 15: Συσχετίσεις αρχικών δεικτών μεταβλητότητας Αρτηριακής Πίεσης και αρχικών δεικτών βλάβης οργάνων	41
Πίνακας 16: Συσχετίσεις των διαφορών στους δείκτες Αρτηριακής Πίεσης και των διαφορών στους δείκτες βλάβης οργάνων	43
Πίνακας 17: Γραμμικές παλινδρομήσεις με εξαρτημένη μεταβλητή τη διαφορά των ασθενών στο LVMI	44
Πίνακας 18: Γραμμικές παλινδρομήσεις με εξαρτημένη μεταβλητή τη διαφορά των ασθενών στο MAU	47
Πίνακας 19: Γραμμικές παλινδρομήσεις με εξαρτημένη μεταβλητή τη διαφορά των ασθενών στο PWV	49

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1^{ο}: Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ο οποίος όμως σε σημαντικό βαθμό είναι τροποποιήσημος ενώ η αποτελεσματική θεραπεία του έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τόσο τα καρδιαγγειακά επεισόδια όσο και τη θνησιμότητα όπως έχει τεκμηριωθεί στη διεθνή βιβλιογραφία [1]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι περίπου το 25-30% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως εμφανίζει υπέρταση, καθώς και ότι το προαναφερθέν ποσοστό προβλέπεται να αυξηθεί περαιτέρω, η κατανόηση των παραμέτρων που σχετίζονται με τους μηχανισμούς δράσης της και την αποτελεσματική αντιμετώπισή της είναι αναγκαία [2].

Η κλινική αξία της αρτηριακής πίεσης έχει όχι μόνο διερευνηθεί αλλά και τεκμηριωθεί με ιδιαίτερη έμφαση στην αξία των μέσων τιμών της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στην αντιμετώπισή της υπέρτασης με σκοπό την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί όμως μέσω των οποίων η αυξημένη ΑΠ οδηγεί σε βλάβη οργάνων στόχων αλλά και σε δυσμενή καρδιαγγειακή έκβαση φαίνεται να χρειάζεται μια πιο σύνθετη αξιολόγηση που να αφορά το πλήρες προφίλ της.

Η μεταβλητότητα της ΑΠ, η οποία ορίζεται ως το φυσιολογικό φαινόμενο των διακυμάνσεων (αυξομειώσεων) που παρουσιάζει στο χρόνο, ενδεχομένως να προσδίδει επιπρόσθετη προγνωστική αξία, πέραν από εκείνη των μέσων επιπέδων ΑΠ. Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων στόχων ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα της ΑΠ, τα ευρήματα όμως αυτά δεν είναι σταθερά και συχνά διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο ότι η μεταβλητότητα χαρακτηρίζεται από διάφορες παραμέτρους οι οποίες αξιολογούνται και σχετίζονται με τα παραπάνω με διαφορετικό τρόπο και σε διαφορετικό βαθμό, καθιστώντας την συστηματική ποσοτικοποίησή της ιδιαίτερα δύσκολη [3].

Κεφάλαιο 2ο: Εκτίμηση μεταβλητότητας και τεχνικές της αρτηριακής πίεσης

Η μεταβλητότητα μπορεί να διακριθεί σε τέσσερις βασικές κατηγορίες τις οποίες αποτελούν η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη, η βραχυπρόθεσμη, η μεσοπρόθεσμη και η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα, και οι οποίες καθορίζονται από το βάθος χρόνου και την τεχνική αξιολόγησης της ΑΠ από την οποία προκύπτουν. Στην παρούσα εργασία και ανάλυση οι κατηγορίες μεταβλητότητας όλες οι κατηγορίες μεταβλητότητας θα μας απασχολήσουν εκτός της εξαιρετικά βραχυπρόθεσμης.

Α) Παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα

Η εξαιρετικά βραχυπρόθεσμη ή παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα αφορά στις αυξομειώσεις ΑΠ που παρατηρούνται από παλμό σε παλμό. Η αξιολόγησή της απαιτεί συνεχή καταγραφή και παρ' όλο που αρχικά μπόρεσε να μετρηθεί με επεμβατική παρακολούθηση, σήμερα είναι δυνατό να μετρηθεί και με μη επεμβατικό τρόπο [4]. Όπως προαναφέρθηκε, η παρούσα εργασία δεν περιλαμβάνει την αξιολόγηση της παλμό-προς παλμό μεταβλητότητας.

Β) Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα

Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα εκφράζει τη μεταβλητότητα που παρατηρείται από μέτρηση σε μέτρηση σε διάστημα ενός 24ώρου καθώς και τη διαφορά που παρατηρείται ανάμεσα στις τιμές ημέρας και νύχτας. Αξιολογείται μέσω συσκευών 24ωρης καταγραφής ΑΠ, οι οποίες μετρούν την ΑΠ ανά χρονικά διαστήματα 15-30 λεπτών για διάστημα 24 ωρών. Η παλμό-προς-παλμό και η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα πιθανότατα ακολουθούν τον ίδιο μηχανισμό, αντανακλώντας την επίδραση του κεντρικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος, την ελαστικότητα των αρτηριών, την επίδραση χυμικών και ρεολογικών παραγόντων, αλλά και τις μηχανικές δυνάμεις που προκαλούνται από τον πνευμονικό αερισμό [5].

Επιπλέον, η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα δύναται να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες συναισθηματικούς ή συμπεριφορικούς όπως είναι η άσκηση, η στάση του σώματος και ο ύπνος. Πιο συγκεκριμένα, στο γενικό πληθυσμό η μέση τιμή της ΑΠ

μειώνεται κατά 10-20% κατά τη διάρκεια του ύπνου σε σύγκριση με την αντίστοιχη μέση τιμή κατά τη διάρκεια της ημέρας, ένα φαινόμενο γνωστό ως "dipping". Ωστόσο, σε ορισμένα άτομα γνωστά ως "nondippers" η αντίστοιχη πτώση είναι μικρότερη του 10% ενώ αντιθέτως σε άλλες περιπτώσεις παρατηρείται μία αύξηση άνω του 20% της ημερήσιας μέσης τιμής της ΑΠ, φαινόμενα τα οποία εξαρτώνται από τη δραστηριότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια της ημέρας αλλά και τους κύκλους του ύπνου-εγρήγορσης [5].

Γ) Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα

Οι συμπεριφορικές αλλαγές όμως δεν επηρεάζουν μόνο τη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα αλλά και τη μεσοπρόθεσμη, η οποία ορίζεται ως η μεταβλητότητα που παρατηρείται από ημέρα σε ημέρα και η οποία καταγράφεται μέσω μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι [5]. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως παράγοντες όπως η ηλικία, το γυναικείο φύλο, η αυξημένη μέση τιμή της ΑΠ, το κάπνισμα, αλλά και διάφορες ασθένειες όπως ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές νόσοι, οδηγούν σε αυξημένη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα [6]. Ωστόσο, θα πρέπει στο σημείο αυτό να αναφερθεί πως οι μελέτες αυτές είναι λιγοστές και συνήθως εξετάζουν διαφορετικούς παράγοντες με αποτέλεσμα τα συμπεράσματα μέχρι στιγμής να είναι ελλιπή και συχνά αμφισβητούμενα.

Δ) Μακροχρόνια μεταβλητότητα

Τέλος, λίγα είναι γνωστά για τους παράγοντες που επηρεάζουν τη μακροχρόνια μεταβλητότητα που παρατηρείται από επίσκεψη σε επίσκεψη στο ιατρείο. Τα τελευταία χρόνια από μελέτες έχει προκύψει ότι κατά πάσα πιθανότητα εμπλέκονται διαφορετικοί μηχανισμοί από αυτούς της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας, ενώ μία εκδοχή είναι πως ενδεχομένως να παίζει κάποιο ρόλο και η αρτηριακή σκληρία. Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα όπως και η μεσοπρόθεσμη, μπορεί να προκύπτουν και από μη ρύθμιση της ΑΠ, είτε λόγω ελλιπούς συμμόρφωσης του ασθενούς στην αντιυπερτασική θεραπεία, ή ακόμα και μη αξιόπιστες μετρήσεις στο ιατρείο. Σε διάφορες μελέτες η μεταβλητότητα από επίσκεψη σε επίσκεψη έχει επιπλέον συσχετιστεί και με εποχιακές

μεταβολές, με χαμηλότερες τιμές ΑΠ κατά τη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών σε σχέση με το χειμώνα [5].

Κεφάλαιο 3ο: Δείκτες Μεταβλητότητας

Η ποσοτικοποίηση της μεταβλητότητας με σκοπό την ανάδειξη της πιθανής προγνωστικής της αξίας είναι εφικτή μέσω της χρήσης διαφόρων μαθηματικών τύπων (Πίν. 1). Ορισμένοι δείκτες χρησιμοποιούνται αρκετά συχνά και είναι κοινοί και για τις τρεις τεχνικές ενώ άλλοι είναι πιο ειδικοί [4-6].

Ο πιο γνωστός δείκτης μεταβλητότητας είναι η τυπική απόκλιση (SD) παρουσιάζοντας όμως ως βασικό μειονέκτημα ότι μεταβάλλεται αναλογικά με τη μέση τιμή της ΑΠ και συνεπώς δεν προσδίδει περαιτέρω προβλεπτική αξία στη μεταβλητότητα, κάτι που αποδείχθηκε στις αρχικές μελέτες καθώς η μεταβλητότητα παρουσιαζόταν αυξημένη σε υπερτασικούς ασθενείς ενώ η μεταβολή της ακολουθούσε εκείνη της μέσης τιμής της ΑΠ. Ως απόρροια αυτού έκαναν την εμφάνισή τους νεότεροι δείκτες, βασισμένοι στην SD οι οποίοι βοήθησαν στην εξάλειψη της επίδρασης της μέσης τιμής της ΑΠ ώστε να μπορέσει να αναδειχθεί η πιθανή ανεξάρτητη προβλεπτική αξία της μεταβλητότητας. Ένας τέτοιος δείκτης είναι ο συντελεστής μεταβλητότητας (“coefficient of variation”, CV) ο οποίος διορθώνει τη μεταβλητότητα ως προς τα μέσα επίπεδα ΑΠ. [4]. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η μέση πραγματική μεταβλητότητα (“average real variability”, ARV), η οποία φαίνεται να συμβάλλει σε ακόμη λεπτομερέστερη αξιολόγηση της μεταβλητότητας καθώς λαμβάνει υπόψη και τη σειρά των μετρήσεων και είναι λιγότερο ευαίσθητη στη χαμηλή συχνότητα δειγματοληψίας τιμών ΑΠ κατά την 24ωρη καταγραφή [4]. Αναφέρεται πως αρκετοί άλλοι δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση της μεταβλητότητας, ωστόσο στον πίνακα 1 εντάσσονται μόνο εκείνοι που έχουν υπολογιστεί στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Πίνακας 1. Ορισμοί δεικτών μεταβλητότητας

Δείκτης μεταβλητότητας	Ορισμός
Τυπική απόκλιση (SD)	Τετραγωνική ρίζα διασποράς
Συντελεστής μεταβλητότητας (CV)	(SD/μέση τιμή ΑΠ)*100. Έκταση μεταβλητότητας σε σχέση με μέση τιμή ΑΠ
Μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV)	Μέσος όρος απόλυτων διαφορών διαδοχικών μετρήσεων ΑΠ

Μεταβλητότητας ανεξάρτητη μέσης τιμής ΑΠ (VIM)	SD/μέση τιμή $ΑΠ^X$ (X: λαμβάνεται από μία καμπύλη προσαρμογής μέσω ενός διαγράμματος της SD έναντι της μέσης τιμής της ΑΠ χρησιμοποιώντας το μοντέλο SD=a*μέση τιμή $ΑΠ^X$)
Διάφορά μέγιστης-ελάχιστης τιμής ΑΠ (MMD)	Διαφορά μεταξύ μέγιστης και ελάχιστης τιμής ΑΠ

Κεφάλαιο 4ο: Μεταβλητότητα και βλάβη οργάνων στόχων

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω κύριος σκοπός της μελέτης της μεταβλητότητας της ΑΠ είναι η ποσοτικοποίησή της και στη συνέχεια η πιθανή συσχέτισή της με βλάβες οργάνων στόχων πέρα από τη μέση ΑΠ.

Στα πλαίσια αυτού, πολλά ερευνητικά δεδομένα έχουν συνδέσει τη μεταβλητότητα με τη βλάβη οργάνων-στόχων ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ, φαινόμενο το οποίο πιθανότατα αποδίδεται στην καταπόνηση των αγγείων που προκαλείται από τις έντονες διακυμάνσεις της ΑΠ εντός του αυλού τους. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά προέρχονται από μελέτες οι οποίες διαφέρουν ως προς τη μεθοδολογία, τον υπό μελέτη πληθυσμό, τους υπό μελέτη δείκτες μεταβλητότητας και βλάβης οργάνων-στόχων, καταλήγοντας σε αποτελέσματα τα οποία όχι μόνο δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμα αλλά συχνά είναι και αντιφατικά (Πιν 2).

Πίνακας 2. Συσχετίσεις μεταβλητότητας και βλάβης οργάνων στόχων

	Καρδιακή βλάβη	**Αγγειακή βλάβη**	**Νεφρική βλάβη**
Παλμό-προς-παλμό Μεταβλητότητα	?	✓	?
Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα	✓	✓	?
Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα	✓	✓	✓
Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα	?	?	✓

Στον παραπάνω πίνακα, με ✓ αναφέρεται όταν υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις σε τουλάχιστον μία από τις προαναφερθείσες μελέτες ύπαρξης στατιστικά σημαντική συσχέτισης, ενώ με ? αναφέρεται η ύπαρξη αρνητικών ή αντικρουόμενων αποτελεσμάτων αναφορικά με την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής και ανεξάρτητης συσχέτισης της μεταβλητότητας της ΑΠ με τη βλάβη οργάνων στόχων.

Α) Παλμό-προς-παλμό μεταβλητότητα

Όπως προαναφέρθηκε η αξιολόγηση της μεταβλητότητας από παλμό σε παλμό δε συναντάται συχνά ακόμα και σε ερευνητικό επίπεδο. Δύο πρόσφατες μελέτες παρουσίασαν ωστόσο θετικά αποτελέσματα. Η πρώτη έδειξε πως σε υπερτασικούς ασθενείς οι οποίοι δεν ελάμβαναν θεραπεία, ο δείκτης ταχύτητας μεταβολής στο χρόνο (δείκτης TRI) σχετιζόταν με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας ("carotid intima-media thickness", cIMT) ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, και επιπλέον παρουσίαζε μεγαλύτερη προγνωστική αξία ως προς τη βλάβη οργάνων-στόχων συγκρινόμενος με δείκτες ειδικούς της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας [7]. Στο σημείο αυτό ωστόσο πρέπει να σημειωθεί πως στο παρών κείμενο δεν υπάρχει πρωτύτερη αναφορά του συγκεκριμένου δείκτη μεταβλητότητας καθώς στον Πίνακα 1 εντάχθηκαν μόνο δείκτες που μελετήθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Αντιστοίχως, η δεύτερη μελέτη έδειξε πως υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών VIM, MMD και ARV της από παλμό σε παλμό μεταβλητότητας με το δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας ("left ventricular mass index", LVMI), καθώς και του δείκτη MMD με το λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης, χωρίς ωστόσο οι σχέσεις αυτές να ξεπερνούν εκείνη της μέσης τιμής της ΑΠ [8].

Β) Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα

Αρκετές μελέτες έχουν συνδέσει τους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας τόσο με καρδιακές όσο και με νεφρικές βλάβες. Σε γενικό πληθυσμό, ο δείκτης RSD (υπολειμματική μεταβλητότητα) και ο οποίος δεν αναφέρεται στον Πίνακα 1 (όπως ο δείκτης TRI) σχετίστηκε με τον LVMI ανεξάρτητα της μέσης τιμής της ΑΠ. Αναφέρεται πως ο ίδιος δείκτης μαζί με την ARV αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικοί στην πρόβλεψη της βλάβης οργάνων στόχων, συγκρινόμενοι με άλλους δείκτες της 24ωρης καταγραφής [9]. Ακόμα όμως και ο δείκτης SD της ημερήσιας συστολικής ΑΠ παρείχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη βλάβη οργάνων στόχων, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον υπερηχογραφικό LVMI, το cIMT και τη μικρολευκωματινουρία σε μια μελέτη 180 ατόμων που είχαν παραπεμφθεί λόγω υποψίας αυξημένης ΑΠ [10].

Αντιθέτως, τα αποτελέσματα που προκύπτουν σχετικά με τη συσχέτιση βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας και υπερτροφίας αριστερής κοιλίας (LVH) παραμένουν αντικρουόμενα. Σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν χρόνιοι νεφροπαθείς με υπέρταση, η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα συσχετίστηκε θετικά με την LVH αλλά δεν προέκυπτε καμία επίδραση πάνω στη νεφρική βλάβη [11]. Σε μια άλλη μελέτη όμως στην οποία συμμετείχαν 2,047 άτομα μέσης ηλικίας δε διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των δεικτών SD, SD_W (24ωρη σταθμισμένη SD), CV, ARV και ARV πρωινών τιμών συστολικής ΑΠ παρείχε την καλύτερη συσχέτιση [12]. Σε μελέτη η οποία διεξάχθηκε με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή αναφέρεται πως ενδεχομένως ο δείκτης TRI θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει τον ενδεχόμενο βλαπτικό ρόλο της μεταβλητότητας στη νεφρική λειτουργία [13]. Τέλος, κατά την ανάλυση της σχέσης του δείκτη MMD συστολικών τιμών ΑΠ με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (“pulse wave velocity”, PWV) μέσω του οποίου εκτιμάται η αρτηριακή σκληρία, αναδείχθηκε κάποια συσχέτιση όχι όμως ανεξάρτητη της μέσης τιμής της συστολικής ΑΠ [8].

Γ) Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα

Σε αντίθεση με τις μελέτες της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας, εκείνες που ερευνούν τη σχέση μεταξύ μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας και ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων καταλήγουν σε περισσότερο ομοιογενή αποτελέσματα, από τα οποία όμως λόγω της χρήσης διαφορετικών δεικτών αλλά και της διεξαγωγής των μελετών σε ιδιαίτερους πληθυσμούς, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή και τελικά συμπεράσματα. Η μεταβλητότητα από ημέρα σε ημέρα φάνηκε να σχετίζεται με τον LVMI, την PWV, το cIMT αλλά και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (“estimated glomerular filtration rate”, eGFR). Σε υπερτασικούς ασθενείς στους οποίους δε χορηγούνταν θεραπεία η μέγιστη συστολική τιμή της ΑΠ φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με τον LVMI και το cIMT ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ [14]. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η σχέση μεταξύ πρωινής συστολικής μεταβλητότητας σε ένα στιγμιότυπο ("on one occasion") και PWV ήταν σημαντική και ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες, καθώς και του δείκτη CV με τη μικρολευκωματινουρία, όπως προέκυψε από άλλη μελέτη [15-16]. Σε μια τρίτη μελέτη στην οποία επίσης συμ-μετείχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, και οι οποίοι είχαν διαχωριστεί σε δύο ομάδες ανάλογα με τον eGFR, η SD της

μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας φάνηκε να σχετίζεται ανεξάρτητα με το χαμηλό eGFR [17]. Επιπροσθέτως, σε μελέτες στις οποίες συμμετείχαν νεφροπαθείς, η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα είτε δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την πρόοδο της νόσου, είτε η προκύπτουσα συσχέτιση δεν ήταν ανεξάρτητη άλλων παραγόντων και ιδιαίτερα της μέσης τιμής της ΑΠ [18-19].

Δ) Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα

Η διεθνής βιβλιογραφία εμφανίζει κενά σε ό,τι αφορά τον ενδεχόμενο ρόλο που διαδραματίζει η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στη δυσκολία που ενέχει ο σχεδιασμός κατάλληλης κλινικής μελέτης και στη συλλογή τέτοιων δεδομένων. Επιπλέον, οι μετρήσεις στο ιατρείο αδυνατούν να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την πίεση που ένα άτομο εμφανίζει κατά τη διάρκεια των καθημερινών του δραστηριοτήτων όπως η 24ωρη καταγραφή ή οι μετρήσεις στο σπίτι, ενώ επιπλέον επηρεάζονται έντονα από τα φαινόμενα της υπέρτασης λευκής μπλούζας ή αντιστρόφως της συγκαλυμμένης υπέρτασης, γεγονότα που μειώνουν την αξιοπιστία τους. Παρ' όλα αυτά έχουν υπάρξει σχετικές μελέτες οι οποίες κατάφεραν να συσχετίσουν την μεταξύ των επισκέψεων μεταβλητότητα με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε μη διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, όπως επίσης και με την ανάπτυξη και πρόοδο της μικρολευκωματινουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [20-21].

Κεφάλαιο 5^{ο}: Προγνωστική αξία μεταβλητότητας

Ο βαθμός της μεταβλητότητας σχετίζεται σε γενικές γραμμές με τη μέση τιμή της ΑΠ με άμεσο τρόπο. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει πως η μεταβλητότητα παίζει κάποιο ρόλο στην πρόγνωση καρδιαγγειακών επεισοδίων, θανατηφόρων και μη, καθώς και στην ανεξαρτήτου αιτίας θνησιμότητα, χωρίς όμως να μπορεί πλήρως να προσδιοριστεί εάν ο ρόλος αυτός είναι ανεξάρτητος της μέσης τιμής της ΑΠ.

Α) Βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα

Η πλειονότητα των διαθέσιμων δεδομένων για την προγνωστική αξία της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας παρατηρούμενης μέσα σ' ένα 24ωρο, καταδεικνύει μεν τη μεταβλητότητα ως παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, όχι όμως πέραν της μέση τιμής της ΑΠ. Ωστόσο, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει πως μία αρχική αύξηση της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα την υποκλινική βλάβη οργάνων, πιθανές καρδιακές και αγγειακές αλλοιώσεις, καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, υπογραμμίζοντας κατά αυτό τον τρόπο την εξάρτηση των δυσμενών καρδιαγγειακών επιπτώσεων της υπέρτασης τόσο από τη μεταβλητότητα όσο και από τη μέση τιμή της ΑΠ [5].

Σε μία μεγάλη μετάανάλυση προοπτικών μελετών σε γενικό πληθυσμό που περιελάμβανε περίπου 11 έτη παρακολούθησης (βάση δεδομένων IDACO) η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα όπως αυτή αξιολογήθηκε με την 24ωρη καταγραφή δε φάνηκε να συνεισφέρει σημαντικά στη διαστρωμάτωση του κινδύνου για θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακά συμβάματα πέρα από τα μέσα επίπεδα 24ωρης ΑΠ [15]. Πιο συγκεκριμένα, ο δείκτης ARV μπορεί να παρείχε την καλύτερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ωστόσο η επιπρόσθετη συνεισφορά του πέρα από τα μέσα επίπεδα 24ωρης ΑΠ αυτή ήταν λιγότερη από 1% [22]. Αντίθετα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε μια άλλη μεγάλη μελέτη 7,112 υπερτασικών ατόμων που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία σύμφωνα με την οποία η νυχτερινή μεταβλητότητα ΑΠ παρέχει αξιόλογη πρόσθετη πληροφορία στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [23].

Β) Μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα

Από την ίδια μελέτη κατά την ανάλυση των μετρήσεων που είχαν διεξαχθεί στο σπίτι, η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα φάνηκε να παρέχει παρ' όλα αυτά προγνωστικές πληροφορίες ανεξάρτητες της μέσης τιμής της ΑΠ [18], παρατήρηση που ενισχύθηκε από τη μελέτη Ohasama καθώς και τη μελέτη Finn-Home, σύμφωνα με τις οποίες υψηλή μεταβλητότητα από ημέρα σε ημέρα αλλά και υψηλή πρωινή μεταβλητότητα, σχετίζονταν με υψηλό ποσοστό θανατηφόρων καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [6]. Ωστόσο κανένας από τους δείκτες ARV, VIM και MMD, προερχόμενοι από μετρήσεις συστολικής ΑΠ στο σπίτι, δεν κατάφερε να αποδείξει προγνωστική αξία επιπλέον εκείνης της μέσης τιμής της ΑΠ [4].

Γ) Μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα

Αν και για τη σχέση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας με τη βλάβη οργάνων στόχων ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν στη βιβλιογραφία, η προγνωστική της αξία έχει μελετηθεί αρκετά παρέχοντας κάποιες ενδείξεις χωρίς όμως αυτές να είναι επαρκείς. Μελέτες εδώ και παραπάνω από μια δεκαετία έχουν παράσχει ενδείξεις ότι η μεταξύ επισκέψεων μεταβλητότητα ΑΠ αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα πάσης αιτίας σε υπερτασικούς ασθενείς, σε γενικό πληθυσμό αλλά και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [16, 24].

Σε μία πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα συστολικής και διαστολικής ΑΠ φάνηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε υπερτασικούς ασθενείς ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ [18, 25]. Παρομοίως, σε μελέτη που διεξήχθη με ασθενείς που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη ή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν πως η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα παρέχει προγνωστικές πληροφορίες συγκρίσιμες με εκείνες κλασικών δεικτών αθηροσκλήρωσης [26].

Ωστόσο, δύο πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις παρέχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την ανεξάρτητη προγνωστική αξία της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας. Η

πρώτη, δημοσιευμένη το 2014, αποτελεί μία μελέτη συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης 37 επιμέρους μελετών, από τις οποίες προκύπτει πως η σχέση μεταξύ μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας, καρδιαγγειακών παθήσεων και θνησιμότητας κάθε αιτίας είναι μέτρια [27]. Η δεύτερη μετα-ανάλυση, δημοσιευμένη το 2015, συμπεριέλαβε 13 προοπτικές μελέτες και ένα σύνολο περίπου 77,000 συμμετεχόντων, καταλήγοντας σε αντίθεση με την προαναφερθείσα έρευνα, πως η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της συστολικής ΑΠ αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης καρδιαγγειακής αλλά και κάθε αιτίας θνησιμότητας όπως και εγκεφαλικών επεισοδίων ανεξάρτητα από την ηλικία και τη μέση τιμή της συστολικής ΑΠ [28]. Το ερώτημα λοιπόν παραμένει σχετικά με τον αν η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου κυρίως σε ομάδες ατόμων υψηλού κινδύνου [29].

Κεφάλαιο 6^{ο}: Επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας

Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην επίδραση των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μεταβλητότητα και κατ' επέκταση στην πιθανή αποτελεσματικότητά της ως προς την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Διάφορες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει πως τα αντιυπερτασικά φάρμακα ανάλογα με την κατηγορία στην οποία ανήκουν διαφέρουν ως προς τη δράση τους στη μεταβλητότητα [30]. Για την αξιολόγηση της συγκεκριμένης δράσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων, χρησιμοποιούνται ειδικοί δείκτες κυρίως στην 24ωρη καταγραφή καθώς αυτή αντανακλά σε μεγαλύτερο βαθμό τις αλλαγές που οφείλονται στη θεραπεία συγκριτικά με τη μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα [4-5].

Οι τρεις ειδικά διαμορφωμένοι δείκτες οι οποίοι χρησιμοποιούνται είναι: ο λόγος trough-to-peak (“trough-to-peak ratio”, TPR), δηλαδή ο λόγος των μειώσεων ΑΠ στα χρονικά σημεία της ελάχιστης και της μέγιστης δράσης της αντιυπερτασικής θεραπείας, ο δείκτης ομαλότητας (“smoothness index”, SI) ο οποίος αποτελεί το μέσο όρο των ωριαίων μειώσεων της ΑΠ κατά τη διάρκεια ενός 24ωρου, που οφείλονται στη λήψη ενός φαρμάκου προς την τυπική τους απόκλιση και ο δείκτης μεταβλητότητας κατά τη θεραπεία (“treatment-on-variability index”, TOVI), ο οποίος ορίζεται ως ο μέσος όρος των ωριαίων μειώσεων της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ωρου προς τη σταθμισμένη SD.

Ο TPR αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της διάρκειας της δράσης της αντιυπερτασικής θεραπείας. Αντιπροσωπεύει τη μείωση της ΑΠ, όπως καταγράφεται στην 24ωρη καταγραφή, ανάμεσα σε δύο σύντομα χρονικά διαστήματα, χαρακτηρίζεται όμως από μικρή επαναληψιμότητα. Ο SI χρησιμοποιείται περισσότερο καθώς βασίζεται στις μετρήσεις όλου του 24ωρου και συνεπώς εκτιμά και το μέγεθος της μείωσης της ΑΠ οφειλόμενης στη θεραπεία αλλά και την κατανομή της μέσα στο χρόνο [4-5]. Τέλος, ο TOVI είναι ένας καινούριος δείκτης ο οποίος επιτρέπει την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας τόσο στο μέσο όρο της ΑΠ όσο και στη μεταβλητότητα της ΑΠ που παρατηρείται εντός 24ώρου, απαλλαγμένης όμως από το κομμάτι εκείνο που οφείλεται στη νυχτερινή πτώση της ΑΠ. Οι δύο τελευταίοι δείκτες φαίνεται να βελτιώνονται σε υπερτασικά άτομα με την αντιυπερτασική αγωγή σε σχέση με placebo θεραπεία, με τους φαρμακευτικούς συνδυασμούς να υπερέχουν των μονοθεραπειών. Τέλος, όπως είναι λογικό, υψηλές τιμές SI και TOVI έχουν συσχετιστεί με ισχυρότερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Παρ’ όλα αυτά, το κατά πόσο οι

μεταβολές αυτές μπορούν να μεταφράζονται σε ευνοϊκότερη κλινική έκβαση μένει να αποδειχτεί σε μελλοντική έρευνα [4].

Η πλειονότητα των μελετών γύρω από την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μεταβλητότητα παρέχει ενδείξεις πως, ανεξάρτητα με το ποιος δείκτης τελικά χρησιμοποιείται, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (CCBs) είναι περισσότερο αποτελεσματικοί σε σύγκριση με άλλες φαρμακευτικές θεραπείες [30]. Όντως σε μελέτες όπως η ASCOT και η MRC-elderly, οι CCBs όχι μόνο μείωσαν τα επίπεδα μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας αλλά σχετίστηκαν και με χαμηλότερη εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων συγκριτικά με τους β-αποκλειστές [29], χορηγούμενοι σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό [4]. Αντιστοίχως, ο συνδυασμός CCBs με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης μείωσε τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σε σύγκριση με αντίστοιχο συνδυασμό με διουρητικά, όπως προέκυψε από τη μελέτη J-CORE [31]. Με συνοδά αποτελέσματα, μία μετα-ανάλυση η οποία συμπεριλάμβανε 389 κλινικές μελέτες, έδειξε πως η μεταβλητότητα μειώνεται με τη χρήση CCBs και διουρητικών, αλλά αυξάνεται με τη χρήση β-αναστολέων, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ (ARBs). Οι διαφορετικές αυτές επιδράσεις μάλιστα θεωρήθηκε ότι συνέβαλαν σε διαφορές που παρατηρήθηκαν στον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στα μέσα επίπεδα ΑΠ [32].

Τα δεδομένα αυτά είναι σε συμφωνία και με δύο πρόσφατες μελέτες οι οποίες έδειξαν πως ο συνδυασμός ARBs με CCBs είναι αποτελεσματικότερος του συνδυασμού ARBs με διουρητικά στη μείωση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας [33] και υπερτερεί των αντίστοιχων μονοθεραπειών στη βελτίωση της βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας ΑΠ όπως εκτιμήθηκε με κριτήριο τον SI [34]. Δύο ακόμη μελέτες κατέληγαν στο ότι η μεταβλητότητα είναι μεγαλύτερη κατά τη λήψη β-αποκλειστών. Επιπλέον οι α-αποκλειστές συσχετίστηκαν με χαμηλότερη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα, ενώ θεραπεία με ARBs μόνο, συσχετίστηκε με υψηλότερη συστολική μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για λιγότερο από ένα έτος. Συνεπώς μικρή διάρκεια θεραπείας και αυξημένος αριθμός αντιυπερτασικών σκευασμάτων συνδέθηκαν με υψηλότερη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα [6].

Ωστόσο, και ως προς την επίδραση της αντιϋπερτασικής θεραπείας στη μεταβλητότητα υπάρχουν μελέτες οι οποίες παρουσιάζουν αντίθετα αποτελέσματα. Εντούτοις, σε

αντίθεση με τα προαναφερθέντα, η μελέτη ELSA έδειξε πως δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στην από επίσκεψη σε επίσκεψη μεταβλητότητα με τη χορήγηση CCBs ή β-αποκλειστών [35], ενώ μία προσφάτως δημοσιευμένη έρευνα καταλήγει πως η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων μειώνει την πιθανότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων μειώνοντας τα επίπεδα της συστολικής ΑΠ και όχι της μεταβλητότητας [36].

Κεφάλαιο 7^{ο}: Σκοπός της μελέτης

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της μεταβλητότητας με τις τρεις διαφορετικές τεχνικές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, η αναζήτηση της σχέσης της με τη βλάβη οργάνων-στόχων καθώς και η διερεύνηση της επίδρασης της αντιϋπερτασικής θεραπείας στη μεταβλητότητα και κατ' επέκταση η πιθανή επίδρασή της στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων.

Πιο συγκεκριμένα:

1. Εκτιμήθηκαν οι διάφορες κατηγορίες μεταβλητότητας (βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη, μακροπρόθεσμη) μέσω της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, των μετρήσεων της αρτηριακή πίεσης στο σπίτι, και των μετρήσεων στο ιατρείο.
2. Ποσοτικοποιήθηκε η παρατηρηθείσα μεταβλητότητας με τη χρήση διαφόρων δεικτών.
3. Διερευνήθηκε η συσχέτιση της μεταβλητότητας με δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων ανεξάρτητα από τη μέση αρτηριακή πίεση.
4. Διερευνήθηκε η επίδραση αντιϋπερτασικής θεραπείας στη μεταβλητότητα.

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 8^{ο}: Σχεδιασμός μελέτης και περιγραφή δείγματος

Η παρούσα μελέτη είναι αναδρομική. Συμπεριλήφθηκαν αναδρομικά δεδομένα από συμμετέχοντες που προσήλθαν στο Κέντρο Υπέρτασης του Νοσοκομείου Σωτηρία και συμμετείχαν σε προηγούμενες προοπτικές μελέτες. Ουσιαστικά η μελέτη διαχωρίζεται σε δύο σκέλη. Στο πρώτο μέρος εξετάστηκαν οι διάφορες κατηγορίες μεταβλητότητας (βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη, μακροπρόθεσμη) μέσω της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, των μετρήσεων της αρτηριακή πίεσης στο σπίτι, και των μετρήσεων στο ιατρείο καθώς και η ποσοτικοποίηση αυτών. Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης διερευνήθηκε όπως προαναφέρθηκε η συσχέτιση της μεταβλητότητας με δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων ανεξάρτητα από τη μέση αρτηριακή πίεση σε όσους ασθενείς είχαν τέτοιες μετρήσεις καθώς και η επίδραση της αντιϋπερτασικής θεραπείας στην υπέρταση.

Όλοι οι συμμετέχοντες του πρώτου σκέλους ήταν άνω των 18 ετών, υπεβλήθησαν σε αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης με τις τρεις τεχνικές μέτρησης (μετρήσεις στο ιατρείο, 24ωρη καταγραφή, μετρήσεις στο σπίτι) ακολουθώντας της ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες. Όλοι οι συμμετέχοντες του δεύτερου σκέλους ήταν άνω των 30 ετών, υπεβλήθησαν επίσης σε αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης με τις τρεις τεχνικές μέτρησης καθώς και σε εκτίμηση τουλάχιστον ενός εκ των δεικτών ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων όπως υπερηχογραφικός προσδιορισμός μάζας αριστερής κοιλίας, υπερηχογραφικός προσδιορισμός πάχους έσω-μέσου χιτώνα κοινής καρωτίδας, μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος, κλπ. Οι προαναφερθέντες συμμετέχοντες αρχικά δεν ελάμβαναν κάποια αντιϋπερτασική θεραπεία ενώ τα επίπεδα πίεσης και η αντίστοιχη μεταβλητότητα υπολογίστηκε πριν και μετά τη λήψη θεραπείας έτσι ώστε να εκτιμηθεί και η επίδρασή της στη μεταβλητότητα.

Α) Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης

α) Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο

Η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο αξιολογήθηκε μέσω τριπλών μετρήσεων, μετά από πέντε λεπτά ανάπαυσης με μεσοδιάστημα ενός λεπτού, με αυτόματες, ταλαντωσιμετρικές συσκευές, ταυτόχρονα με συμβατικό υδραργυρικό πιεσόμετρο. Χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας ανάλογα με την περίμετρο του βραχίονα. Όπως προαναφέρθηκε η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο ορίζει τη μακροχρόνια μεταβλητότητα οριζόμενη ως η μεταβλητότητα της μέσης αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται από επίσκεψη σε επίσκεψη.

β) 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης

Η 24ωρη καταγραφή πραγματοποιήθηκε με πιστοποιημένο ταλαντωσιμετρικό πιεσόμετρο 24ωρης καταγραφής κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης εργάσιμης ημέρας. Όπως και για τις μετρήσεις στο ιατρείο χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν ανά 20 λεπτά επί 24 ώρες. Απαραίτητη είναι η επιτυχής πραγματοποίηση τουλάχιστον 20 μετρήσεων κατά το διάστημα της ημέρας και 7 κατά το διάστημα της νύχτας. Η εξατομικευμένη αξιοπιστία της κάθε συσκευής ελέγχθηκε πριν από την εφαρμογή της σε κάθε εξεταζόμενο. Όπως προαναφέρθηκε μέσω της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης εκτιμήθηκε η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα οριζόμενη ως η μεταβλητότητα της μέσης αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται από μέτρηση σε μέτρηση εντός 24 ωρών.

γ) Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο σπίτι

Τέλος, η αρτηριακή πίεση στο σπίτι αξιολογήθηκε μέσω ενός προγράμματός δύο εβδομάδων κατά το οποίο διπλές μετρήσεις με μεσοδιάστημα ενός λεπτού πραγματοποιήθηκαν σε 4-7 εργάσιμες ημέρες, πρωί και απόγευμα, μετά από ανάπαυση διάρκειας 5 λεπτών σε καθιστή θέση και υποστηριζόμενο το άνω άκρο ώστε ο βραχίονας να είναι περίπου στο ύψος της καρδιάς. Για τους ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν αντιϋπερτασική θεραπεία οι πρωινές μετρήσεις πραγματοποιούνταν πριν τη λήψη της αγωγής. Οι μετρήσεις ελήφθησαν με πιστοποιημένο ταλαντωσιμετρικό πιεσόμετρο ενώ χρησιμοποιήθηκε όπως και στις προηγούμενες τεχνικές περιχειρίδα κατάλληλου μεγέθους. Υπενθυμίζεται ότι μέσω της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι

εκτιμήθηκε η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα οριζόμενη ως η μεταβλητότητα της μέσης αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται από ημέρα σε ημέρα.

Β) Περιγραφή δείγματος

Για το πρώτο μέρος της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 796 ασθενών. Από αυτούς, οι 156 δεν είχαν καθόλου ή είχαν μόνο 1 επίσκεψη στο ιατρείο και ως εκ τούτου δεν ήταν δυνατό να υπολογιστούν οι δείκτες μεταβλητότητας. Επίσης, 139 ασθενείς αποκλείστηκαν διότι είχαν μετρήσεις το πολύ δύο ημερών ή είχαν το πολύ 2 μετρήσεις ανά ημέρα. Το τελικό δείγμα του πρώτου μέρους της εργασίας αποτελούντο από 633 άτομα.

Για το δεύτερο μέρος της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν 101 άτομα από το συνολικό δείγμα καθώς μόνο σε αυτό το υποδείγμα ήταν δυνατόν να υπολογιστούν οι δείκτες βλάβης οργάνων στόχων.

Γ) Συντελεστές μεταβλητότητας αρτηριακής πίεσης

Για τους σκοπούς της μελέτης υπολογίστηκαν οι συντελεστές μεταβλητότητας της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τη χρησιμοποιούμενη τεχνική μέτρησης (στο ιατρείο, στο σπίτι, 24ωρη καταγραφή).

Κάθε ασθενής είχε παρουσιαστεί στο ιατρείο από 2 έως 3 φορές και σε κάθε παρουσία του λαμβανόταν η αρτηριακή πίεσή του 3 φορές. Η τελική τιμή διαμορφώνονταν ως η μέση τιμή των 3 μετρήσεων κάθε επίσκεψης. Για τις τιμές αυτές υπολογίστηκε η τυπική απόκλιση- SD, ο συντελεστής μεταβλητότητας - CV (ως το πηλίκο της τυπικής απόκλισης προς τη μέση τιμή των 3 επισκέψεων), η μέση πραγματική μεταβλητότητα - ARV (ως ο μέσος όρος των απόλυτων διαφορών των διαδοχικών μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης), η διαφορά μέγιστης-ελάχιστης τιμής - MMD και η μεταβλητότητα ανεξάρτητη της μέσης τιμής – VIM (ως το πηλίκο (k* SD)/〖 mean 〗^x). Για τον υπολογισμό του x χρειάστηκε να μοντελοποιηθεί το μοντέλο SD= a* 〖 Mean〗^x ενώ το k υπολογίστηκε ως η μέση τιμή των μέσων τιμών των μετρήσεων υψωμένη εις το x.

Σε κάθε ασθενή της μελέτης ζητήθηκε η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης 2 φορές το πρωί και 2 φορές το βράδυ στο σπίτι οι οποίες πραγματοποιήθηκαν ημέρα παρά ημέρα για 15 ημέρες. Κάθε μέτρηση ορίστηκε ως ο μέσος όρος των 2 πρωινών ή βραδινών μετρήσεων και οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον 3 μετρήσεις κάθε ημέρα καταγραφής και τουλάχιστον 3 ημέρες καταγραφής. Οι συντελεστές μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης που καταγράφησαν στο σπίτι υπολογίστηκαν με τον ίδιο τρόπο με αυτούς των καταγραφών του ιατρείου.

Για τις 24 ώρες μετρήσεις ήτανε διαθέσιμη μόνο η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των μετρήσεων και όχι το σύνολο των μετρήσεων αναλυτικά. Ως εκ τούτου δεν ήταν δυνατόν να υπολογιστούν οι δείκτες της μέσης πραγματικής μεταβλητότητας και της διαφοράς μέγιστης-ελάχιστης τιμής. Οι υπόλοιποι δείκτες μεταβλητότητας υπολογίστηκαν όπως και προηγουμένως τόσο σε συνολικό επίπεδο όσο και στους διαφορετικούς χρόνους καταγραφής (πρωινές και βραδινές μετρήσεις).

Δ) Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή των μεταβλητών και στα δύο μέρη της εργασίας χρησιμοποιήθηκαν η μέση τιμή σε συνδυασμό με την τυπική απόκλιση και τα ποσοστά των κατηγοριών για τις συνεχείς και κατηγορικές μεταβλητές αντίστοιχα. Οι απόλυτες συχνότητες των μεταβλητών και των κατηγοριών (όπου είναι δυνατόν) δίνονται επίσης στους αντίστοιχους πίνακες για καλύτερη κατανόηση του δείγματος.

Για το πρώτο μέρος της μελέτης εξετάστηκαν αρχικά αν διαφέρουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό οι δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης ανάλογα με το είδος μέτρησης και το χρόνο καταγραφής. Πριν από τη διενέργεια του συζευγμένου t – test, έγινε έλεγχος για την κανονικότητα των δεικτών μεταβλητότητας. Επειδή σχεδόν όλοι οι δείκτες παρουσίαζαν μη κανονική κατανομή μετασχηματίστηκαν λογαριθμικά ώστε οι συσχετίσεις του συζευγμένου t – test να πληρούν όλες τις προϋποθέσεις. Οι δείκτες μεταβλητότητας ελέγχθηκαν ξεχωριστά ανάλογα με το αν εξέφραζαν τις τιμές τις συστολικής ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης.

Έπειτα, για κάθε δείκτη που εκφράζει τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης ελέγχθηκε αν συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάλογα με το είδος

μέτρησης και το χρόνο καταγραφής. Το στατιστικό κριτήριο που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson και έγινε για τις λογαριθμικά μετασχηματισμένες τιμές του κάθε δείκτη μεταβλητότητας. Οι συντελεστές συσχέτισης θεωρήθηκαν αμελητέοι αν η απόλυτη τιμή τους (|ρ|) ήταν από 0.01 έως 0.19, αδύναμοι αν |ρ| = 0.20 – 0.29, μέτριοι αν |ρ| = 0.30 – 0.39, ισχυροί αν |ρ| = 0.40 – 0.69 και πολύ ισχυροί αν η απόλυτη τιμή του ρ ήταν τουλάχιστον 0.70.

Τέλος, για το πρώτο μέρος της μελέτης θεωρήθηκε σκόπιμο να αξιολογηθεί ο βαθμός συμφωνίας που έχουν οι δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στις ακραίες τους τιμές ανάμεσα στα διαφορετικά είδη μέτρησης και τους χρόνους καταγραφής. Για την κατηγοριοποίηση των μεταβλητών που εκφράζουν τους δείκτες μεταβλητότητας χρησιμοποιήθηκε το 90ο εκατοστημόριο ως κατώφλι. Όσοι ασθενείς είχαν παρατηρήσεις πάνω από το 90ο εκατοστημόριο θεωρήθηκαν ότι έχουν εξαιρετικά μεγάλη μεταβλητότητα στην αρτηριακή τους πίεση ενώ οι υπόλοιποι κατηγοριοποιήθηκαν ως φυσιολογικής μεταβλητότητας. Για τον έλεγχο του βαθμού συμφωνίας χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής κάπα (k) του Cohen. Αν ο συντελεστής k ήταν αρνητικός ή μηδέν ($k \leq 0$), τότε ο βαθμός της συμφωνίας θεωρήθηκε ανύπαρκτος, αν k = 0.01 – 0.20 πολύ χαμηλός, αν k = 0.21 – 0.40 χαμηλός, αν k = 0.41 – 0.60 μέτριος, αν k = 0.61 – 0.80 υψηλός και αν k = 0.81 – 1.00 πολύ υψηλός.

Για το δεύτερο μέρος της εργασίας εξετάστηκε αρχικά αν τόσο οι δείκτες βλάβης οργάνων όσο και οι δείκτες μεταβλητότητας ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Ο έλεγχος της κανονικότητας έγινε – όπως και στο προηγούμενο μέρος της εργασίας - με το κριτήριο των Shapiro-Wilk και με τα Q-Q γραφήματα. Παρατηρήθηκε ότι για τους δείκτες βλάβης οργάνων οι τιμές της μικροαλβουμίνης και της ταχύτητας αορτικού σφυγμικού κύματος δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή και μετασχηματίστηκαν μέσω λογαρίθμου. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για τους δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης (sd και cv) και ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία. Οι μεταβλητές που εκφράζουν την μέση τιμή των μετρήσεων της αρτηριακή πίεσης καθώς και οι μεταβλητές που εκφράζουν τις διαφορές στις τιμές των δεικτών βλάβης οργάνων και αρτηριακής πίεσης πριν και μετά τη θεραπεία ακολουθούν την κανονική κατανομή και διατηρήθηκαν ως έχουν.

Έπειτα, αξιολογήθηκε αν τόσο οι δείκτες της αρτηριακής πίεσης όσο και οι δείκτες βλάβης οργάνων είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά την θεραπεία. Ο

έλεγχος έγινε με συζευγμένο t – test για τις μετασχηματισμένες ή τις κανονικές τιμές ανάλογα με το αποτέλεσμα του ελέγχου κανονικότητας αλλά στους πίνακες παρουσιάστηκαν οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των κανονικών τιμών για όλες τις μεταβλητές.

Έγινε επίσης έλεγχος συσχέτισης των τιμών των δεικτών μεταβλητότητας με τους δείκτες βλάβης οργάνων, τόσο στα αρχικά δεδομένα πριν από την έναρξη της θεραπείας, όσο και στις διαφορές των τιμών πριν και μετά τη θεραπεία. Ο έλεγχος των συσχετίσεων έγινε με το συντελεστή του Pearson και χρησιμοποιήθηκαν οι λογαριθμικά μετασχηματισμένες ή οι κανονικές τιμές των μεταβλητών ανάλογα με το αποτέλεσμα του ελέγχου κανονικότητας. Και εδώ, οι συντελεστές μεταβλητότητας κρίθηκαν από αμελητέοι έως πολύ ισχυροί ανάλογα με την απόλυτη τιμή του συντελεστή ρ, όπως και στο πρώτο μέρος της εργασίας.

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν πολυμεταβλητές γραμμικές παλινδρομήσεις ώστε να αξιολογηθεί αν και κατά πόσο επηρεάζουν οι διαφορές των δεικτών μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης τη διαφορά στους δείκτες βλάβης οργάνων στόχων. Για κάθε είδος μέτρησης και χρόνο καταγραφής της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή γραμμική παλινδρόμηση με μεταβλητές τους δείκτες της αρτηριακής πίεσης (μέση τιμή, τυπική απόκλιση και συντελεστής μεταβλητότητας). Σε κάθε γραμμική παλινδρόμηση, η εκτίμηση των β-συντελεστών έγινε έπειτα από διόρθωση του μοντέλου για το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, την ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και το αν ο ασθενής θεωρήθηκε ότι βρίσκεται σε ομάδα υψηλού ρίσκου για καρδιαγγειακές παθήσεις.

Η διαχείριση των δεδομένων και η στατιστική ανάλυση έγιναν με το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics v.20 ενώ το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο a = 0.05.

Κεφάλαιο 9ο: Αποτελέσματα

Α) Σκέλος 1ο μελέτης

Το δείγμα της ανάλυσης του πρώτου μέρους της εργασίας αποτελείται από 633 άτομα τα οποία υποβλήθησαν και στις 3 διαφορετικές μετρήσεις της αρτηριακής τους πίεσης σύμφωνα με τους κριτήρια της μελέτης. Το 57.5% του δείγματος αποτελούνταν από άνδρες ενώ η μέση ηλικία των συμμετεχόντων της μελέτης ήταν τα 53 έτη (πίνακας 3).

Από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, το 1/3 ακολουθούσε φαρμακευτική αγωγή για την υπέρταση, το 3.6% είχε οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, το 4.2% οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και το 53% οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας. Το 28% του δείγματος ήταν καπνιστές ενώ η μέση κατανάλωση αλκοόλ από τους συμμετέχοντες της μελέτης ήταν 32 μονάδες. Συνολικά, οι συμμετέχοντες είχαν μέσο Δείκτη Μάζας Σώματος 28.3Kg/m2 και μέση LDL χοληστερόλη 141.3mmol/L (πίνακας 3).

Πίνακας 3: Κατανομές χαρακτηριστικών

Χαρακτηριστικά		N	Κατανομή
Φύλο		633	
	Άνδρες	364	57.5%
	Γυναίκες	269	42.5%
Ηλικία (έτη)		633	52.5 (12.0)
ΔΜΣ (Kg/m^2)		616	28.3 (4.2)
Θεραπεία		633	
	Όχι	424	67.0%
	Ναι	209	33.0%
Κάπνισμα		529	
	Όχι	383	72.4%
	Ναι	146	27.6%
Αλκοόλ		449	31.7 (66.0)
Ιστορικό Καρδ/κών παθήσεων		553	
	Όχι	533	96.4%

	Ναι	20	3.6%
Ιστορικό Διαβήτη		551	
	Όχι	528	95.8%
	Ναι	23	4.2%
Ιστορικό Υπερχοληση/μίας		550	
	Όχι	260	47.3%
	Ναι	290	52.7%
LDL (mmol/L)		473	141.3 (35.5)

Η μέση συστολική και η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 141.0/90.5mmHg όταν μετρήθηκαν στο ιατρείο, 137.6/85.9mmHg όταν μετρήθηκαν στο σπίτι και 131.2/81.5mmHg όταν μετρήθηκαν από συσκευή 24ώρης καταγραφής. Οι μέσες τιμές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης τις βραδινές ώρες ήταν 120.1//71.8mmHg ενώ οι αντίστοιχες τιμές κατά τις πρωινές ώρες ήταν 137.0/86.8mmHg (πίνακας 4).

Πίνακας 4: Κατανομές μετρήσεων αρτηριακής πίεσης

Αρτηριακή Πίεση - mmHg	**Κατανομή**
N	633
Μέτρηση σε ιατρείο	
Συστολική	141.0 (14.6)
Διαστολική	90.5 (10.5)
Μέτρηση σε σπίτι	
Συστολική	137.6 (14.1)
Διαστολική	85.9 (9.6)
24ώρη καταγραφή – Σύνολο μετρήσεων	
Συστολική	131.2 (12.8)
Διαστολική	81.5 (10.1)
24ώρη καταγραφή – Βραδινές μετρήσεις	
Συστολική	120.1 (13.6)
Διαστολική	71.8 (10.1)
24ώρη καταγραφή – Πρωινές μετρήσεις	
Συστολική	137.0 (13.4)
Διαστολική	86.8 (10.6)

Εξετάζοντας τους δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται ότι υπάρχει μεγαλύτερη μεταβλητότητα όταν αυτοί προέρχονται από την 24ώρη καταγραφή σε σχέση με την καταγραφή στο ιατρείο ή στο σπίτι. Μάλιστα, σε πολλές περιπτώσεις φαίνεται να διπλασιάζεται ή να τριπλασιάζεται στην 24ώρη καταγραφή. Για παράδειγμα, η μέση τυπική απόκλιση βρέθηκε να είναι 7.2 στις μετρήσεις του ιατρείου, 5.9 στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στο σπίτι και 15.3 στις συνολικές μετρήσεις τις 24ώρης καταγραφής (πίνακας 5).

Παρατηρήθηκε επίσης ότι όλοι οι δείκτες μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάλογα με τον τρόπο και το χρόνο καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (πίνακας 5). Για τη διαστολική πίεση βρέθηκε ότι κανένας δείκτης μεταβλητότητας δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάμεσα στις καταγραφές του ιατρείου και τις καταγραφές που έγιναν στο σπίτι. Πιο συγκεκριμένα η τυπική απόκλιση (SD) υπολογίστηκε στις 4 μονάδες για τις μετρήσεις του ιατρείου και στις 3.5 μονάδες για τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στο σπίτι. Η ίδια διαφορά παρατηρείται και στο δείκτη μεταβλητότητας που είναι ανεξάρτητος από τη μέση τιμή (VIM). Η μεγαλύτερη διαφορά στις απόλυτες τιμές των δεικτών μεταβλητότητας της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανάμεση στις μετρήσεις του ιατρείου και τις μετρήσεις του σπιτιού παρατηρείται στη διαφορά μέγιστης-ελάχιστης τιμής (MMD) η οποία φτάνει τις 1.8 μονάδες και εξακολουθεί να μην διαφέρει στατιστικά σημαντικά (πίνακας 6).

Πίνακας 5: Δείκτες μεταβλητότητας συστολικής αρτηριακής πίεσης ανά είδος μέτρησης

Δείκτης	**Ιατρείο (1)**	**Σπίτι (2)**	**24Ω-ΒΜ (3)**	**24Ω-ΠΜ (4)**	**24Ω-ΣΜ (5)**
SD	7.2 (5.2) [2345]	5.9 (3.0) [1345]	10.4 (4.2) [1245]	12.5 (5.9) [1235]	15.3 (6.0) [1234]
CV	5.1 (3.6) [2345]	4.3 (2.1) [1345]	8.8 (3.7) [1245]	9.2 (4.3) [1235]	11.7 (4.5) [1234]
MMD	12.5 (9.1) [2]	14.8 (7.9) [1]			
VIM	7.2 (5.1) [2345]	5.9 (2.9) [1345]	10.4 (4.2) [1245]	12.6 (5.9) [1235]	15.3 (5.9) [1234]
ARV	9.2 (6.9) [2]	6.4 (3.4) [1]			

*Οι τιμές δίνονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση). Οι αριθμοί στο υπερκείμενο του κάθε κελιού αντιπροσωπεύουν τα αντίστοιχα μέτρα μεταβλητότητας με τα οποία βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για την σύγκριση ήταν οι αντίστοιχες λογαριθμικά μετασχηματισμένες.

Πίνακας 6: Δείκτες μεταβλητότητας διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανά είδος μέτρησης

Δείκτης	Ιατρείο (1)	Σπίτι (2)	24Ω-ΒΜ (3)	24Ω-ΠΜ (4)	24Ω-ΣΜ (5)
SD	4.0 (2.8) [345]	3.5 (1.7) [345]	12.1 (4.5) [1245]	8.4 (3.7) [1235]	9.5 (5.1) [1234]
CV	4.5 (3.2) [345]	4.1 (2.0) [345]	15.0 (5.4) [1245]	11.9 (5.2) [1235]	11.1 (5.9) [1234]
MMD	7.0 (5.2) [2]	8.8 (4.4) [1]			
VIM	4.0 (2.8) [345]	3.5 (1.7) [345]	12.2 (4.4) [1245]	8.4 (3.7) [1235]	9.6 (5.1) [1234]
ARV	5.1 (3.8) [2]	3.9 (2.0) [1]			

*Οι τιμές δίνονται ώς μέση τιμή (τυπική απόκλιση). Οι αριθμοί στο υπερκείμενο του κάθε κελιού αντιπροσωπεύουν τα αντίστοιχα μέτρα μεταβλητότητας με τα οποία βρέθηκαν να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά. Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για την σύγκριση ήταν οι αντίστοιχες λογαριθμικά μετασχηματισμένες.

Οι συσχετίσεις των δεικτών μεταβλητότητας ανάλογα με τον τρόπο και χρόνο καταγραφής έδειξαν ότι για την συστολική αρτηριακή πίεση υπάρχει μία ισχυρή συσχέτιση στην τυπικής απόκλισης των βραδινών μετρήσεων και των πρωινών μετρήσεων της 24ώρης καταγραφής (SD: $\rho = 0.447$ - p-value < 0.01). Για τις ίδιες μεταβλητές, υπάρχει παρόμοια συσχέτιση και για την μεταβλητότητα που είναι ανεξάρτητη της μέσης τιμής (VIM: $\rho = 0.416$ – p-value < 0.01) ενώ για τον συντελεστή μεταβλητότητας η συσχέτιση χαρακτηρίζεται μέτρια (CV: $\rho = 0.362$ – p-value < 0.01) (πίνακας 7).

Για την συστολική πίεση παρατηρήθηκαν επίσης κάποιες αμελητέες ως προς την ισχύ αλλά στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Οι συσχετίσεις αυτές αφορούσαν την τυπική απόκλιση των μετρήσεων που έγιναν στο σπίτι και των συνολικών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής (SD: $\rho = 0.082$ - p-value < 0.05), τον συντελεστή μεταβλητότητας των συνολικών και των βραδινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής (CV: $\rho = 0.107$ – p-value < 0.01), τη διαφορά μέγιστης και ελάχιστης τιμής μεταξύ των μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν στο ιατρείο και των μετρήσεων που έγιναν στο σπίτι (MMD: $\rho = 0.097$ – p-value < 0.05) και του ανεξάρτητου από τη μέση τιμή δείκτη μεταβλητότητας (VIM: $\rho = 0.086$ – p-value < 0.05) (πίνακας 7).

Πίνακας 7: Συσχετίσεις δεικτών συστολικής αρτηριακής πίεσης

Δείκτης		**Σπίτι**	**24Ω-ΒΜ**	**24Ω-ΠΜ**	**24Ω-ΣΜ**
SD	Ιατρείο	0.079	0.076	0.025	0.023
	Σπίτι		-.014	-.037	0.082*
	24Ω-ΒΜ			0.447**	0.000
	24Ω-ΠΜ				-0.003
CV	Ιατρείο	0.058	0.071	0.020	-0.009
	Σπίτι		0.012	-0.057	0.062
	24Ω-ΒΜ			0.362**	0.107**
	24Ω-ΠΜ				-.0012
MMD	Ιατρείο	0.097*			
VIM	Ιατρείο	0.060	0.086*	0.022	-0.011
	Σπίτι		-0.022	-0.049	0.060
	24Ω-ΒΜ			0.416**	-0.061
	24Ω-ΠΜ				-0.009
ARV	Ιατρείο	0.062			

*Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5%.

**Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 1%.

***Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των συσχετίσεων ήταν οι λογαριθμικά μετασχηματισμένες.

Για τη διαστολική πίεση παρατηρήθηκαν από ισχυρές έως πολύ ισχυρές συσχετίσεις και στους 3 δείκτες μεταβλητότητας (SD, CV και VIM) για τις μετρήσεις που αφορούν την 24ώρη καταγραφή. Πιο συγκεκριμένα, οι βραδινές μετρήσεις της 24ώρης καταγραφής είχαν για όλους τους δείκτες μεταβλητότητας ισχυρή συσχέτιση τόσο με τις πρωινές μετρήσεις όσο και με τις συνολικές μετρήσεις ($\rho = 0.404 – 0.643$) ενώ οι πρωινές μετρήσεις είχαν πολύ ισχυρή συσχέτιση με τις συνολικές μετρήσεις ($\rho > 0.7$). Η μόνη στατιστικά σημαντική συσχέτιση που δεν αφορούσε τους διαφορετικούς χρόνους της 24ωρης καταγραφής ήταν η αμελητέα ως προς την ισχύ συσχέτιση της διαφοράς μέγιστης – ελάχιστης τιμής μεταξύ των μετρήσεων του ιατρείου και των μετρήσεων που έγιναν στο σπίτι (MMD: $\rho = 0.102$ – p-value <0.05) (πίνακας 8).

Πίνακας 8: Συσχετίσεις δεικτών διαστολικής αρτηριακής πίεσης

Δείκτης	**Σπίτι**	**24Ω-ΒΜ**	**24Ω-ΠΜ**	**24Ω-ΣΜ**

SD	Ιατρείο	0.077	0.021	0.033	0.019
	Σπίτι		0.014	-0.026	-0.030
	24Ω-ΒΜ			0.407**	0.529**
	24Ω-ΠΜ				0.782**
CV	Ιατρείο	0.071	0.031	0.032	0.022
	Σπίτι		0.025	-0.023	-0.028
	24Ω-ΒΜ			0.436**	0.643**
	24Ω-ΠΜ				0.750**
MMD	Ιατρείο	0.102*			
VIM	Ιατρείο	0.068	0.025	0.033	0.020
	Σπίτι		0.022	-0.027	-0.031
	24Ω-ΒΜ			0.404**	0.534**
	24Ω-ΠΜ				0.767**
ARV	Ιατρείο	0.074			

*Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5%.

**Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 1%.

***Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των συσχετίσεων ήταν οι λογαριθμικά μετασχηματισμένες.

Ως προς το βαθμό συμφωνίας των ακραίων τιμών στους δείκτες μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε ότι οι συνολικές μετρήσεις της 24ώρης καταγραφής είχαν πολύ χαμηλή συμφωνία στις ακραίες τους τιμές με τις μετρήσεις που έγιναν στο σπίτι για όλους τους δείκτες (k = 0.17 – 0.20). Χαμηλό δείκτη συμφωνίας είχαν οι ακραίες τιμές των πρωινών και βραδινών μετρήσεων της 24ώρης καταγραφής με τις ακραίες τιμές των μετρήσεων που έγιναν στο σπίτι για όλους τους δείκτες μεταβλητότητας (k = 0.27 – 0.40) όπως επίσης και οι ακραίες τιμές της μέσης πραγματικής μεταβλητότητας (ARV) των μετρήσεων του σπιτιού και αυτών του ιατρείου (k = 0.28).

Μέτρια συμφωνία στις ακραίες τιμές είχε η τυπική απόκλιση (SD) των μετρήσεων του ιατρείου με την αυτήν των μετρήσεων του σπιτιού και την τυπική απόκλιση των συνολικών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής (k = 0.54 και 0.46 αντίστοιχα). Μέτρια συμφωνία στις ακραίες τιμες του συντελεστή μεταβλητότητας (CV) υπήρχε ανάμεσα στις τιμές των πρωινών και βραδινών μετρήσεων με τις συνολικές μετρήσεις τις 24ώρης καταγραφής (k = 0.58 και 0.59 αντίστοιχα) ενώ στις ακραίες τιμές της μεταβλητότητας

που ορίζονται απο τον ανεξάρτητο από τη μέση τιμή δείκτη (VIM) υπήρχε μέτρια συμφωνία στις μετρήσεις που έγιναν στο ιατρείο με τις μετρήσεις που έγιναν στο σπίτι και στις συνολικές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής (k = 0.52 και 0.48 αντίστοιχα).

Υψηλή συμφωνία στις ακραίες τιμές είχε η τυπική απόκλιση (SD) των μετρήσεων του ιατρείου με την τυπική απόκλιση των πρωινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής (k = 0.65). Για τον συντελεστή μεταβλητότητας (CV), υψηλή συμφωνία υπήρχε στις τιμές του ιατρείου με τις τιμές όλων των μετρήσεων εκτός των συνολικών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής (k = 0.63 – 0.66) ενώ για την μεταβλητότητα ανεξάρτητη της μέσης τιμής (VIM) οι μετρήσεις με υψηλή συμφωνία στις ακραίες τους τιμές ήταν αυτές που έγιναν στο ιατρείο με τις πρωινές και βραδινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής (k = 0.80 και 0.61 αντίστοιχα). Πολύ υψηλή συμφωνία σημείωσαν οι ακραίες τιμές της διαφοράς μέγιστης – ελάχιστης τιμής (MMD) στις μετρήσεις που έγιναν στο σπίτι με τις μετρήσεις που έγιναν στο ιατρείο (k = 1.00). Επίσης, η τυπική απόκλιση των μετρήσεων που έγιναν στο ιατρείο είχε επίσης πολύ υψηλή συμφωνία στις ακραίες τιμές με τις βραδινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής (πίνακας 9).

Πίνακας 9: Δείκτης συμφωνίας διάγνωσης ακραίας μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης ανά μέθοδο μέτρησης.

Δείκτης		**Σπίτι**	**24Ω-ΒΜ**	**24Ω-ΠΜ**	**24Ω-ΣΜ**
SD	Ιατρείο	0.54 (0.46-0.62)	0.81 (0.72-0.89)	0.65 (0.54-0.76)	0.46 (0.32-0.59)
	Σπίτι		0.40 (0.32-0.49)	0.30 (0.22-0.39)	0.20 (0.12-0.27)
	24Ω-ΒΜ			0.83 (0.74-0.92)	0.61 (0.47-0.75)
	24Ω-ΠΜ				0.76 (0.63-0.89)
CV	Ιατρείο	0.63 (0.57-0.69)	0.64 (0.57-0.72)	0.66 (0.59-0.73)	0.34 (0.26-0.41)
	Σπίτι		0.36 (0.30-0.42)	0.37 (0.31-0.43)	0.17 (0.12-0.22)
	24Ω-ΒΜ			0.98 (0.96-1.00)	0.59 (0.49-0.70)
	24Ω-ΠΜ				0.58 (0.48-0.68)
MMD	Ιατρείο	1.00 (0.99-1.01)			
VIM	Ιατρείο	0.52 (0.44-0.60)	0.80 (0.72-0.89)	0.61 (0.49-0.72)	0.48 (0.35-0.61)
	Σπίτι		0.38 (0.30-0.46)	0.27 (0.19-0.34)	0.20 (0.13-0.27)
	24Ω-ΒΜ			0.79 (0.68-0.89)	0.64 (0.51-0.77)
	24Ω-ΠΜ				0.84 (0.73-0.95)

ARV	Ιατρείο	0.28 (0.19-0.37)			

* Οι τιμές εκφράζουν τον κάπα-συντελεστή και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης

Παρόμοια αποτελέσματα σημειώθηκαν και για τη συμφωνία των ακραίων τιμών στη μεταβλητότητα της διαστολικής αρτηριακής πίεσης με κάποιες εξαιρέσεις. Πιο συγκεκριμένα, η συμφωνία ακραίων τιμών της τυπικής απόκλισης (SD) ανάμεσα στις μετρήσεις του ιατρείου και των βραδινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής έπεσε στο k = 0.52 ενώ ανάμεσα στις μετρήσεις του ιατρείου και των συνολικών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής η συμφωνία των ακραίων τιμών έπεσε στο k = 0.19.

Οι περισσότερες αλλαγές σημειώθηκαν στους βαθμούς συμφωνίας των ακραίων τιμών του συντελεστή μεταβλητότητας με σχεδόν όλους τους συντελεστές να μειώνονται έως και 0.28 μονάδες. Μόνη εξαίρεση οι τιμές των συνολικών μετρήσεων της 24ώρης καταγραφής που σημείωσαν αύξηση στη συμφωνία τους με τις ακραίες τιμές των μετρήσεων του ιατρείου στο 0.60 (πίνακας 10).

Οι μετρήσεις της μεταβλητότητας της διαστολικής πίεσης που είναι ανεξάρτητη από τη μέση τιμή (VIM) παρέμειναν στις περισσότερες συγκρίσεις παρόμοιες με τις αντίστοιχες συγκρίσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Εξαίρεση αποτελούν η συμφωνία των τιμών του ιατρείου με τις τιμές των βραδινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής που έπεσε 0.55 και με τις τιμές των συνολικών μετρήσεων που έπεσε στο 0.22. Τέλος, οι ακραίες τιμές της μέσης πραγματικής μεταβλητότητας των μετρήσεων του ιατρείου αύξησαν την συμφωνία τους με τις τιμές των μετρήσεων του σπιτιού στο 0.47 (πίνακας 10).

Πίνακας 10: Δείκτης συμφωνίας διαγνώσης ακραίας μεταβλητότητας της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανά μέθοδο μέτρησης.

Δείκτης		**Σπίτι**	**24Ω-ΒΜ**	**24Ω-ΠΜ**	**24Ω-ΣΜ**
SD	Ιατρείο	0.68 (0.63-0.73)	0.52 (0.45-0.58)	0.42 (0.35-0.48)	0.19 (0.140.24)
	Σπίτι		0.30 (0.25-0.35)	0.24 (0.19-0.28)	0.10 (0.07-0.13)
	24Ω-ΒΜ			0.86 (0.80-0.91)	0.46 (0.37-0.56)
	24Ω-ΠΜ				0.57 (0.47-0.68)
CV	Ιατρείο	0.60 (0.55-0.66)	0.23 (0.16-0.29)	0.33 (0.25-0.40)	0.60 (0.55-0.66)
	Σπίτι		0.10 (0.07-0.14)	0.16 (0.11-0.20)	0.08 (0.05-0.11)

	24Ω-ΒΜ			0.79 (0.68-0.89)	0.84 (0.73-0.95)
	24Ω-ΠΜ				0.64 (0.51-0.77)
MMD	Ιατρείο	0.86 (0.79-0.93)			
VIM	Ιατρείο	0.63 (0.58-0.69)	0.55 (0.49-0.62)	0.45 (0.38-0.52)	0.22 (0.16-0.28)
	Σπίτι		0.30 (0.25-0.35)	0.23 (0.19-0.28)	0.11 (0.07-0.14)
	24Ω-ΒΜ			0.86 (0.80-0.91)	0.48 (0.39-0.58)
	24Ω-ΠΜ				0.59 (0.49-0.70)
ARV	Ιατρείο	0.47 (0.41-0.53)			

* Οι τιμές εκφράζουν τον κάπα-συντελεστή και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης

Β) Σκέλος 2^{ο} μελέτης

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας, ένα μέρος του αρχικού δείγματος αξιολογήθηκε για βλάβες σε όργανα–στόχους της υπέρτασης μέσω συγκεκριμένων δεικτών. Το υποδείγμα αποτελούνταν από 101 άτομα με μέση ηλικία τα 51 έτη. Από τα 101 άτομα που συμμετείχαν στο δεύτερο μέρος της μελέτης τα 59 ήταν άνδρες, τα 30 καπνιστές, τα 89 έπασχαν από δυσλιπιδαιμία ενώ ο 47 κρίθηκαν ασθενείς υψηλού ρίσκου (πίνακας 11).

Πίνακας 11: Κατανομές χαρακτηριστικών

Χαρακτηριστικά	**N**	**Κατανομή**
Φύλο	101	
Άνδρες	59	58.4%
Γυναίκες	42	41.6%
Ηλικία (έτη)	101	51.0 (10.5)
ΔΜΣ (Kg/m^2)	101	28.8 (4.2)
Κάπνισμα	101	
Όχι	71	70.3%
Ναι	30	29.7%
Δυσλιπιδαιμία	101	
Όχι	12	11.9%
Ναι	89	88.1%
Υψηλού ρίσκου	101	

	Όχι	54	53.5%
	Ναι	47	46.5%

Οι δείκτες που αξιολογήθηκαν ήταν: ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI), η μικροαλβουμίνη (MAU) και η ταχύτητα αορτικού σφυγμικού κύματος (PWV). Από τον πίνακα 12 παρατηρείται ότι η μέση τιμή και των 3 δεικτών βλάβης οργάνων μειώθηκαν μετά από την αντιϋπερτασική θεραπεία με τις τιμές του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας και της ταχύτητας αορτικού σφυγμικού κύματος να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά πριν και μετά την θεραπεία. Οι τιμές της μικροαλβουμίνης δεν έδωσαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αλλά η μείωση της μέσης τιμής κατά μία μονάδα θεωρείται κλινικά σημαντική.

Πίνακας 12: Κατανομή δεικτών βλάβης οργάνων πριν και μετά τη θεραπεία

Δείκτης	**Πριν**		**Μετά**		**p-value**
	N	**mean (sd)**	**N**	**mean (sd)**	
LVMI g/m^2	98	99.8 (9.5)	90	98.3 (8.4)	<0.001
MAU mg/dl	91	10.5 (20.5)	93	9.7 (9.3)	0.085
PWV m/s	91	7.2 (1.8)	86	6.3 (1.2)	<0.001

*Για τον έλεγχο της διαφοράς του mau και pwv χρησιμοποιήθηκαν οι λογαριθμικά μετασχηματισμένες τιμές.

Από την κατανομή των δεικτών της αρτηριακής πίεσης πριν και μετά την αντί-υπερτασική θεραπεία παρατηρούμε ότι όλοι οι δείκτες είτε παρουσίασαν μείωση είτε διατηρήθηκαν στα ίδια επίπεδα μετά την θεραπεία. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις μέσες τιμές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από τον τρόπο καταγραφής τους, στις τυπικές αποκλίσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης όταν αυτή είχε καταγραφή στο σπίτι ή στο ιατρείο και σε όλους τους δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης που είχε καταγραφή με 24ωρη μέτρηση (πίνακας 13).

Πίνακας 13: Κατανομή δεικτών μέτρησης Αρτηριακής Πίεσης

	Πριν	**Μετά**	**Διαφορά**	**p-value**

Μετρήσεις ιατρείου					
	Συστολική - mean	145.6 (10.7)	129.7 (9.6)	-15.9 (12.1)	<0.001
	Συστολική - SD	8.3 (4.0)	6.9 (3.5)	-1.4 (4.9)	0.002
	Συστολική - CV	5.7 (2.6)	5.3 (2.8)	-0.3 (3.6)	0.154
	Διαστολική - mean	95.5 (7.8)	84.6 (7.4)	-10.9 (7.6)	<0.001
	Διαστολική - SD	4.6 (2.2)	4.5 (2.2)	-0.1 (2.9)	0.564
	Διαστολική - CV	4.9 (2.4)	5.4 (2.8)	0.5 (3.3)	0.205
Μετρήσεις σπιτιού					
	Συστολική - mean	141.2 (12.0)	125.2 (8.1)	-16.2 (12.8)	<0.001
	Συστολική - SD	9.3 (2.9)	7.8 (3.4)	-1.4 (4.0)	<0.001
	Συστολική - CV	6.6 (1.9)	6.3 (2.7)	-0.3 (3.0)	0.092
	Διαστολική - mean	89.6 (8.0)	80.3 (7.1)	-9.4 (7.4)	<0.001
	Διαστολική - SD	5.3 (1.8)	5.3 (3.8)	0.0 (4.3)	0.309
	Διαστολική - CV	6.0 (2.0)	6.7 (4.5)	0.7 (5.1)	0.284
24ώρη καταγραφή					
	Συστολική (ΣΜ) - mean	133.9 (11.4)	118.5 (10.3)	-15.3 (12.1)	<0.001
	Συστολική (ΠΜ) - mean	139.8 (11.7)	124.2 (11.7)	-15.3 (13.0)	<0.001
	Συστολική (ΠΜ) - SD	19.3 (14.4)	11.3 (2.6)	-7.4 (14.6)	<0.001
	Συστολική (ΠΜ) - CV	13.9 (10.4)	9.1 (2.2)	-4.3 (10.5)	0.003
	Συστολική (ΒΜ) - mean	122.7 (13.0)	108.5 (9.5)	-14.0 (12.3)	<0.001
	Συστολική (ΒΜ) - SD	13.8 (7.8)	10.2 (3.5)	-3.7 (8.5)	<0.001
	Συστολική (ΒΜ) - CV	11.3 (6.3)	9.5 (3.2)	-2.0 (6.9)	0.034
	Διαστολική (ΣΜ) - mean	84.3 (8.0)	74.3 (7.4)	-10.0 (7.6)	<0.001
	Διαστολική (ΠΜ) - mean	89.1 (8.4)	79.0 (8.1)	-10.1 (8.5)	<0.001
	Διαστολική (ΠΜ) - SD	15.4 (12.5)	8.5 (2.6)	-6.4 (12.8)	<0.001
	Διαστολική (ΠΜ) - CV	17.4 (14.2)	10.9 (3.2)	-6.0 (14.4)	0.003
	Διαστολική (ΒΜ) - mean	75.1 (9.0)	66.4 (7.7)	-8.7 (8.6)	<0.001
	Διαστολική (ΒΜ) - SD	11.4 (7.7)	8.1 (2.7)	-3.5 (8.5)	<0.001
	Διαστολική (ΒΜ) - CV	15.4 (10.3)	12.4 (4.8)	-3.1 (11.5)	0.040

* Για τον έλεγχο της διαφοράς στους δείκτες μεταβλητότητας (sd και cv) χρησιμοποιήθηκαν οι λογαριθμικά μετασχηματισμένες τιμές. Οι τιμές εκφράζουν τη μέση τιμή (τυπική απόκλιση) των κανονικών μεταβλητών.

Στις συσχετίσεις των αρχικών τιμών των δεικτών της αρτηριακής πίεσης με τους αρχικούς δείκτες βλάβης οργάνων παρατηρήθηκε ότι ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας είχε σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο μία αδύναμη θετική συσχέτιση (ρ = 0.203) με τη μέση τιμή της συστολικής πίεσης που μετρήθηκε στο ιατρείο και μία μέτρια θετική συσχέτιση (ρ = 0.327) με τη μέση τιμή της συστολικής πίεσης που μετρήθηκε στο σπίτι. Επιπλέον, για τον συγκεκριμένο δείκτη βλάβης παρατηρήθηκε μία αρνητική αδύναμη συσχέτιση (ρ = - 0.217) με τον συντελεστή μεταβλητότητας της διαστολικής πίεσης που μετρήθηκε στο σπίτι (πίνακες 14-15).

Πίνακας 14: Συσχετίσεις αρχικών μετρήσεων Αρτηριακής Πίεσης και αρχικών δεικτών βλάβης οργάνων

		LVMI	**MAU*** **	**PWV*** **
Μετρήσεις Ιατρείου				
	Συστολική - mean	0.203*	0.308**	0.066
	Διαστολική - mean	0.081	0.297**	- 0.089
Μετρήσεις Σπιτιού				
	Συστολική - mean	0.327**	0.277*	0.151
	Διαστολική - mean	0.141	0.224*	- 0.104
24ώρη Καταγραφή				
	Συστολική (ΣΜ) - mean	0.033	0.179	- 0.021
	Συστολική (ΠΜ) - mean	0.005	0.189	- 0.006
	Συστολική (ΒΜ) - mean	0.099	0.143	0.054
	Διαστολική (ΣΜ) - mean	- 0.033	0.140	- 0.214*
	Διαστολική (ΠΜ) - mean	- 0.053	0.122	- 0.198
	Διαστολική (ΒΜ) - mean	- 0.012	0.161	- 0.080

*Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5%. **Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 1%. ***Οι τιμές της μικροαλβουμινης (mau) και της ταχύτητας αορτικού σφυγμικού κύματος (pwv) ήταν οι λογαριθμικά μετασχηματισμένες.

Πίνακας 15: Συσχετίσεις αρχικών δεικτών μεταβλητότητας Αρτηριακής Πίεσης και αρχικών δεικτών βλάβης οργάνων

	LVMI	MAU	PWV
Μετρήσεις Ιατρείου			
Συστολική - SD	0.029	0.171	0.180
Συστολική - CV	- 0.001	0.126	0.176
Διαστολική - SD	0.124	- 0.015	0.118
Διαστολική - CV	0.109	- 0.074	0.134
Μετρήσεις Σπιτιού			
Συστολική - SD	0.093	0.096	0.022
Συστολική - CV	0.010	0.017	- 0.021
Διαστολική - SD	- 0.175	0.047	- 0.006
Διαστολική - CV	- 0.217*	- 0.018	0.026
24ώρη Καταγραφή			
Συστολική (ΠΜ) - SD	0.029	- 0.033	- 0.125
Συστολική (ΠΜ) - CV	0.025	- 0.058	- 0.129
Συστολική (ΒΜ) - SD	- 0.091	0.252*	- 0.034
Συστολική (ΒΜ) - CV	- 0.117	0.220*	- 0.049
Διαστολική (ΠΜ) - SD	- 0.020	- 0.092	- 0.186
Διαστολική (ΠΜ) - CV	- 0.017	- 0.108	- 0.160
Διαστολική (ΒΜ) - SD	- 0.063	0.117	- 0.111
Διαστολική (ΒΜ) - CV	- 0.064	0.081	- 0.087

*Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5%. ** Οι τιμές των δεικτών μεταβλητότητας, της μικροαλβουμινης (mau) και της ταχύτητας αορτικού σφυγμικού κύματος (pwv) ήταν οι λογαριθμικά μετασχηματισμένες.

Για την μικροαλβουμίνη παρατηρήθηκε ότι συσχετίζεται αδύναμα αλλά στατιστικά σημαντικά και με θετικό πρόσημο με τις μέσες τιμές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ρ = 0.224 – 0.308), τόσο στις μετρήσεις που καταγράφτηκαν στο ιατρείο όσο και στις μετρήσεις που έγιναν στο σπίτι (πίνακας 14). Από τα μέτρα μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης, η μικροαλβουμίνη φαίνεται να συσχετίζεται αδύναμα με την τυπική απόκλιση και τον συντελεστή μεταβλητότητας (ρ = 0.252 και 0.220 αντίστοιχα) των βραδινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής (πίνακας 15). Η

ταχύτητα αορτικού σφυγμικού κύματος συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μόνο με τη μέση διαστολική αρτηριακή πίεση των συνολικών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής με αρνητικό τρόπο και σε χαμηλό βαθμό (ρ = -0.201).

Στον έλεγχο συσχέτισης των διαφορών των δεικτών της αρτηριακής πίεσης με τις διαφορές των δεικτών βλάβης οργάνων παρατηρήθηκε ότι η διαφορά των τιμών πριν και μετά τη θεραπεία στη μάζα αριστερής κοιλίας των ασθενών συσχετιζόταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με όλες τις διαφορές στις μέσες τιμές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης εκτός από τη διαφορά στη μέση τιμή της διαστολικής πίεσης των βραδινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής. Όλες οι συσχετίσεις ήταν θετικές ενώ η ισχύς κυμαίνονταν από αδύναμη (ρ = 0.289) για τη διαφορά στη μέση τιμή της διαστολικής πίεσης του ιατρείου έως ισχυρή για τις διαφορές στις μέσες τιμές συστολικής και αρτηριακής πίεσης που μετρήθηκαν στο σπίτι (ρ = 0.500 και 0.454 αντίστοιχα). Η διαφορά στο δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας φαίνεται να συσχετίζεται σε χαμηλό βαθμό και με τις διαφορές στους δείκτες μεταβλητότητας της συστολικής πίεσης όπως αυτή μετρήθηκε στο ιατρείο (SD: ρ = 0.283 και CV: ρ = 0.220).

Η διαφορά στις τιμές της μικροαλβουμίνης πριν και μετά τη θεραπεία σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τις διαφορές στα μέτρα μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο για τις μετρήσεις που έγιναν στο σπίτι (SD: ρ = 0.438 και CV: ρ = 0.412) όσο και για τις βραδινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής (SD: ρ = 0.258 και CV: ρ = 0.287).

Για τη διαφορά της ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος παρατηρήθηκαν κυρίως αδύναμες αλλά στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τις διαφορές στις μέσες τιμές της αρτηριακής πίεσης και πιο συγκεκριμένα με τις διαφορές σε συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση που μετρήθηκε στο ιατρείο (ρ = 0.224 και 0.261 αντίστοιχα), τις διαφορές σε συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση που μετρήθηκε στο σπίτι (ρ = 0.343 και 0.278 αντίστοιχα) και στις διαφορές στη συστολική πίεση των πρωινών και βραδινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής (ρ = 0.226 και 0.247 αντίστοιχα). Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλά αδύναμη σε ισχύ συσχέτιση (ρ = 0.238) στη διαφορά των τιμών της ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος με τη διαφορά στις τιμές της τυπικής απόκλισης της συστολικής αρτηριακής πίεσης που μετρήθηκε στο ιατρείο (πίνακας 16).

Πίνακας 16: Συσχετίσεις των διαφορών στους δείκτες Αρτηριακής Πίεσης και των διαφορών στους δείκτες βλάβης οργάνων

		Δ-LVMI	**Δ-MAU**	**Δ-PWV**
Μετρήσεις ιατρείου				
	Συστολική–Δ-mean	0.347**	0.056	0.224*
	Συστολική–Δ-SD	0.283**	- 0.028	0.238*
	Συστολική–Δ-CV	0.220*	- 0.032	0.203
	Διαστολική – Δ-mean	0.289**	- 0.070	0.261*
	Διαστολική – Δ-SD	0.185	0.026	0.025
	Διαστολική – Δ-CV	0.149	0.041	- 0.031
Μετρήσεις σπιτιού				
	Συστολική - Δ-mean	0.500**	0.113	0.343**
	Συστολική – Δ-SD	0.048	0.438**	0.038
	Συστολική – Δ-CV	- 0.068	0.412**	- 0.027
	Διαστολική – Δ-mean	0.454**	- 0.068	0.278*
	Διαστολική – Δ-SD	- 0.064	0.197	0.125
	Διαστολική – Δ-CV	- 0.112	0.202	0.095
24ώρη καταγραφή				
	Συστολική (ΣΜ) – Δ-mean	0.421**	- 0.129	0.217
	Συστολική (ΠΜ) – Δ-mean	0.427**	- 0.085	0.226*
	Συστολική (ΠΜ) – Δ-SD	- 0.013	0.178	- 0.015
	Συστολική (ΠΜ) – Δ-CV	- 0.068	0.170	- 0.048
	Συστολική (ΒΜ) – Δ-mean	0.309**	- 0.195	0.247*
	Συστολική (ΒΜ) – Δ-SD	- 0.039	0.258*	- 0.066
	Συστολική (ΒΜ) – Δ-CV	- 0.101	0.287*	- 0.101
	Διαστολική (ΣΜ) – Δ-mean	0.314**	- 0.205	0.078
	Διαστολική (ΠΜ) – Δ-mean	0.357**	- 0.155	0.140
	Διαστολική (ΠΜ) – Δ-SD	- 0.044	0.154	- 0.030
	Διαστολική (ΠΜ) – Δ-CV	- 0.069	0.166	- 0.044
	Διαστολική (ΒΜ) – Δ-mean	0.130	- 0.205	0.048

	Διαστολική (BM) – Δ-SD	- 0.130	0.083	- 0.123
	Διαστολική (BM) – Δ-CV	- 0.156	0.116	- 0.134

*Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5%. **Η συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 1%.

Στις γραμμικές παλινδρομήσεις με εξαρτημένη μεταβλητή τη διαφορά της μάζας αριστερής κοιλίας βρέθηκε ότι οι διαφορές των δεικτών μεταβλητότητας της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης των πρωινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής επηρέαζαν σημαντικά τις τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησης στη διαφορά της τυπικής απόκλισης της συστολικής πίεσης – όπως αυτή μετρήθηκε από τις πρωινές καταγραφές του 24ώρου – αυξάνει τη διαφορά της μάζας της αριστερής κοιλίας κατά 1.78 μονάδες κατά μέσο όρο όταν οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Αντίθετα, για κάθε μονάδα αύξησης στη διαφορά του συντελεστή μεταβλητότητας της συστολικής πίεσης, η διαφορά στις τιμές της μάζας της αριστερής κοιλίας μειώνεται κατά 2.15 μονάδες κατά μέσο όρο όταν οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές (πίνακας 17).

Επίσης, για κάθε μονάδα αύξησης στη διαφορά της τυπικής απόκλισης της διαστολικής πίεσης των πρωινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής, η διαφορά στη μάζα της αριστερής κοιλίας μειώνεται κατά 1.78 μονάδες κατά μέσο όρο όταν οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Αντίθετα, για κάθε μονάδα αύξησης στη διαφορά του συντελεστή μεταβλητότητας της διαστολικής πίεσης, η διαφορά στις τιμές της μάζας της αριστερής κοιλίας αυξάνεται κατά 1.25 μονάδες κατά μέσο όρο όταν οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές (πίνακας 17).

Ένας παράγοντας που βρέθηκε να επηρεάζει επίσης τη διαφορά της μάζας της αριστερής κοιλίας είναι η διαφορά της μέσης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης των βραδινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής. Αναλυτικότερα, για κάθε μονάδα αύξησης στη διαφορά της μέσης τιμής της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η διαφορά πριν και μετά τη θεραπεία στη μάζα της αριστερής κοιλίας αυξάνεται κατά 0.40 μονάδες όταν οι υπόλοιπες μεταβλητές του μοντέλου παραμένουν σταθερές (πίνακας 17).

Πίνακας 17: Γραμμικές παλινδρομήσεις με εξαρτημένη μεταβλητή τη διαφορά των ασθενών στο LVMI.

		β-συντελεστής	95% ΔΕ	p-value
Μετρήσεις ιατρείου				
	Σταθερά	-4.63	(-16.42, 7.17)	0.437
	Ηλικία	0.05	(-0.08, 0.18)	0.480
	Φύλο (Γυναίκες)	0.26	(-2.14, 2.66)	0.830
	ΔΜΣ	0.10	(-0.19, 0.40)	0.478
	Κάπνισμα (Ναι)	-0.24	(-2.99, 2.51)	0.863
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	0.24	(-3.43, 3.91)	0.896
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-2.11	(-4.55, 0.32)	0.088
	Συστολική – Δ-mean	0.08	(-0.14, 0.29)	0.496
	Συστολική – Δ-SD	0.96	(-1.14, 3.06)	0.365
	Συστολική – Δ-CV	-0.92	(-3.78, 1.93)	0.522
	Διαστολική – Δ-mean	0.05	(-0.26, 0.37)	0.746
	Διαστολική – Δ-SD	-0.76	(-4.14, 2.61)	0.653
	Διαστολική – Δ-CV	0.73	(-2.23, 3.68)	0.626
Μετρήσεις σπιτιού				
	Σταθερά	-6.06	(-16.75, 4.63)	0.262
	Ηλικία	0.09	(-0.02, 0.21)	0.101
	Φύλο (Γυναίκες)	0.06	(-2.25, 2.36)	0.961
	ΔΜΣ	0.12	(-0.16, 0.40)	0.402
	Κάπνισμα (Ναι)	1.67	(-0.91, 4.26)	0.200
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	-0.33	(-3.82, 3.17)	0.853
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-2.05	(-4.36, 0.26)	0.082
	Συστολική - Δ-mean	0.06	(-0.31, 0.42)	0.749
	Συστολική – Δ-SD	1.97	(-2.09, 6.04)	0.337
	Συστολική – Δ-CV	-2.95	(-8.49, 2.58)	0.291
	Διαστολική – Δ-mean	0.18	(-0.34, 0.70)	0.498
	Διαστολική – Δ-SD	-1.60	(-6.88, 3.68)	0.548
	Διαστολική – Δ-CV	1.49	(-3.03, 6.02)	0.512
24ώρη καταγραφή - ΠΜ				
	Σταθερά	-17,19	(-28,98, -5,41)	0.005
	Ηλικία	0,16	(0,03, 0,29)	0.015
	Φύλο (Γυναίκες)	0,28	(-2,11, 2,66)	0.818
	ΔΜΣ	0,35	(0,06, 0,64)	0.019
	Κάπνισμα (Ναι)	1,88	(-0,79, 4,56)	0.164

	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	0,02	(-3,27, 3,31)	0.989
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-2,41	(-4,77, -0,05)	0.045
	Συστολική - Δ-mean	0.05	(-0.2, 0.29)	0.712
	Συστολική – Δ-SD	1.78	(0.38, 3.18)	0.013
	Συστολική – Δ-CV	-2.15	(-4.11, -0.20)	0.031
	Διαστολική – Δ-mean	0.19	(-0.13, 0.51)	0.238
	Διαστολική – Δ-SD	-1.78	(-3.15, -0.42)	0.011
	Διαστολική – Δ-CV	1.25	(0.07, 2.44)	0.039
24ώρη καταγραφή - ΒΜ				
	Σταθερά	-12,79	(-24,44, -1,14)	0.032
	Ηλικία	0,15	(0,03, 0,28)	0.020
	Φύλο (Γυναίκες)	-0,27	(-2,81, 2,28)	0.835
	ΔΜΣ	0,22	(-0,08, 0,53)	0.149
	Κάπνισμα (Ναι)	1,32	(-1,59, 4,22)	0.369
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	-1,24	(-4,81, 2,33)	0.489
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-1,43	(-4,04, 1,18)	0.277
	Συστολική - Δ-mean	0.40	(0.13, 0.67)	0.004
	Συστολική – Δ-SD	-0.44	(-1.97, 1.10)	0.572
	Συστολική – Δ-CV	0.50	(-1.40, 2.39)	0.603
	Διαστολική – Δ-mean	-0.32	(-0.70, 0.07)	0.107
	Διαστολική – Δ-SD	-0.07	(-2.03, 1.89)	0.945
	Διαστολική – Δ-CV	-0.03	(-1.47, 1.42)	0.972

*Για κάθε είδος μέτρησης και χρόνο καταγραφής πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή γραμμική παλινδρόμηση με μεταβλητές τους δείκτες μεταβλητότητας αρτηριακής πίεσης (mean, sd και cv). Οι β-συντελεστές κάθε γραμμικής παλινδρόμησης είναι διορθωμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, την ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και την ομάδα ρίσκου.

Εξετάζοντας τους παράγοντες που ενδέχεται να επηρεάζουν τη διαφορά στη μικροαλβουμίνη, παρατηρήθηκε ότι τόσο για τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στο σπίτι όσο και για τις πρωινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής οι δείκτες μεταβλητότητας της συστολικής πίεσης ήταν στατιστικά σημαντικοί.

Πιο συγκεκριμένα, για τις μετρήσεις που έγιναν στο σπίτι παρατηρήθηκε ότι για κάθε μία μονάδα αύξησης στη διαφορά της τυπικής απόκλισης της συστολικής αρτηριακής

πίεσης, η διαφορά της μικροαλβουμίνης αυξάνεται κατά 18.44 μονάδες κατά μέσο όρο όταν όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Επιπλέον, για κάθε μία μονάδα αύξησης στη διαφορά του συντελεστή μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η διαφορά της μικροαλβουμίνης μειώνεται κατά 22.35 μονάδες κατά μέσο όρο όταν όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές.

Για τις πρωινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής η επίδραση δεν είναι τόσο μεγάλη αλλά εξακολουθεί να είναι στατιστικά σημαντική. Αναλυτικότερα, για κάθε μία μονάδα αύξησης στη διαφορά της τυπικής απόκλισης της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η διαφορά της μικροαλβουμίνης αυξάνεται κατά 6.95 μονάδες κατά μέσο όρο όταν όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές ενώ για κάθε μία μονάδα αύξησης στη διαφορά του συντελεστή μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η διαφορά της μικροαλβουμίνης μειώνεται κατά 9.33 μονάδες κατά μέσο όρο όταν όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές.

Πίνακας 18: Γραμμικές παλινδρομήσεις με εξαρτημένη μεταβλητή τη διαφορά των ασθενών στο MAU.

		β-συντελεστής	**95% ΔΕ**	**p-value**
Μετρήσεις ιατρείου				
	Σταθερά	-19.8	(-66.16, 26.56)	0.397
	Ηλικία	0.06	(-0.47, 0.6)	0.822
	Φύλο (Γυναίκες)	-12.19	(-22.55, -1.84)	0.022
	ΔΜΣ	0.79	(-0.36, 1.94)	0.174
	Κάπνισμα (Ναι)	3.73	(-7.57, 15.03)	0.513
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	0.32	(-14.98, 15.62)	0.967
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-8.47	(-18.39, 1.45)	0.093
	Συστολική – Δ-mean	0.84	(-0.07, 1.74)	0.069
	Συστολική – Δ-SD	-3.18	(-11.56, 5.21)	0.453
	Συστολική – Δ-CV	4.60	(-6.74, 15.94)	0.421
	Διαστολική – Δ-mean	-1.12	(-2.39, 0.16)	0.085
	Διαστολική – Δ-SD	-1.91	(-15.22, 11.41)	0.776
	Διαστολική – Δ-CV	1.64	(-10.06, 13.35)	0.780
Μετρήσεις σπιτιού				

	Σταθερά	-14.13	(-52.48, 24.22)	0.465
	Ηλικία	0.21	(-0.20, 0.62)	0.315
	Φύλο (Γυναίκες)	-11.95	(-20.57, -3.33)	0.007
	ΔΜΣ	0.26	(-0.74, 1.26)	0.611
	Κάπνισμα (Ναι)	6.90	(-2.79, 16.58)	0.160
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	3.35	(-9.66, 16.35)	0.609
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-3.72	(-12.59, 5.16)	0.406
	Συστολική - Δ-mean	-0.22	(-1.59, 1.14)	0.744
	Συστολική – Δ-SD	18.44	(3.41, 33.47)	0.017
	Συστολική – Δ-CV	-22.35	(-42.76, -1.95)	0.032
	Διαστολική – Δ-mean	-1.19	(-3.16, 0.78)	0.233
	Διαστολική – Δ-SD	-6.70	(-26.70, 13.30)	0.506
	Διαστολική – Δ-CV	6.24	(-11.15, 23.63)	0.477
24ώρη καταγραφή - ΠΜ				
	Σταθερά	-11.64	(-60.62, 37.33)	0.636
	Ηλικία	0.18	(-0.37, 0.72)	0.515
	Φύλο (Γυναίκες)	-10.78	(-21.53, -0.03)	0.049
	ΔΜΣ	0.35	(-0.89, 1.59)	0.574
	Κάπνισμα (Ναι)	5.77	(-6.38, 17.93)	0.346
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	-2.07	(-17.2, 13.07)	0.786
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-9.84	(-20.5, 0.82)	0.070
	Συστολική - Δ-mean	-0.42	(-1.49, 0.65)	0.437
	Συστολική – Δ-SD	6.95	(1.01, 12.91)	0.023
	Συστολική – Δ-CV	-9.33	(-17.89, -0.77)	0.033
	Διαστολική – Δ-mean	-0.49	(-1.94, 0.97)	0.506
	Διαστολική – Δ-SD	-1.79	(-7.43, 3.85)	0.529
	Διαστολική – Δ-CV	1.58	(-3.50, 6.66)	0.536
24ώρη καταγραφή - ΒΜ				
	Σταθερά	-27.81	(-71.48, 15.85)	0.208
	Ηλικία	0.24	(-0.24, 0.73)	0.316
	Φύλο (Γυναίκες)	-12.3	(-22.22, -2.38)	0.016
	ΔΜΣ	0.67	(-0.51, 1.85)	0.261
	Κάπνισμα (Ναι)	7.99	(-3.34, 19.32)	0.164
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	-0.46	(-14.82, 13.91)	0.949
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-10.48	(-20.71, -0.26)	0.045

	Συστολική - Δ-mean	-0.35	(-1.40, 0.70)	0.504
	Συστολική – Δ-SD	6.10	(-1.85, 14.04)	0.130
	Συστολική – Δ-CV	-4.71	(-14.05, 4.63)	0.317
	Διαστολική – Δ-mean	-0.42	(-1.91, 1.07)	0.571
	Διαστολική – Δ-SD	-4.39	(-12.55, 3.77)	0.286
	Διαστολική – Δ-CV	2.17	(-3.78, 8.12)	0.469

*Για κάθε είδος μέτρησης και χρόνο καταγραφής πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή γραμμική παλινδρόμηση με μεταβλητές τους δείκτες μεταβλητότητας αρτηριακής πίεσης (mean, sd και cv). Οι β-συντελεστές κάθε γραμμικής παλινδρόμησης είναι διορθωμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, την ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και την ομάδα ρίσκου.

Τέλος, για την ταχύτητα του αορτικού σφυγμικού κύματος παρατηρήθηκε μέσω γραμμικής παλινδρόμησης ότι ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει τη διαφορά των τιμών πριν και μετά τη θεραπεία είναι η διαφορά στη μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης από τις βραδινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής. Η επίδραση του παράγοντα στη διαφορά της εξαρτημένης μεταβλητής φτάνει στις 0.12 μονάδες για κάθε αύξηση μίας μονάδας όταν όλες οι υπόλοιπες μεταβλητές του μοντέλου παραμένουν σταθερές.

Πίνακας 19: Γραμμικές παλινδρόμισεις με εξαρτημένη μεταβλητή τη διαφορά των ασθενών στο PWV.

	β-συντελεστής	**95% ΔΕ**	**p-value**
Μετρήσεις ιατρείου			
Σταθερά	2.78	(-1.39, 6.94)	0.188
Ηλικία	-0.03	(-0.08, 0.01)	0.115
Φύλο (Γυναίκες)	0.21	(-0.59, 1.01)	0.603
ΔΜΣ	-0.04	(-0.15, 0.07)	0.456
Κάπνισμα (Ναι)	-0.45	(-1.38, 0.48)	0.339
Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	0.06	(-1.12, 1.24)	0.921
Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-0.48	(-1.29, 0.34)	0.248
Συστολική – Δ-mean	0.01	(-0.06, 0.09)	0.704
Συστολική – Δ-SD	0.05	(-0.65, 0.75)	0.887
Συστολική – Δ-CV	0.15	(-0.79, 1.09)	0.752

	Διαστολική – Δ-mean	0.03	(-0.08, 0.14)	0.585
	Διαστολική – Δ-SD	-0.05	(-1.23, 1.14)	0.939
	Διαστολική – Δ-CV	-0.11	(-1.14, 0.91)	0.826
Μετρήσεις σπιτιού				
	Σταθερά	0.28	(-3.73, 4.3)	0.888
	Ηλικία	-0.02	(-0.06, 0.02)	0.354
	Φύλο (Γυναίκες)	0.20	(-0.62, 1.02)	0.635
	ΔΜΣ	0.00	(-0.11, 0.11)	0.961
	Κάπνισμα (Ναι)	-0.06	(-0.96, 0.84)	0.892
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	0.40	(-0.82, 1.61)	0.519
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-0.21	(-1.07, 0.64)	0.617
	Συστολική - Δ-mean	0.06	(-0.08, 0.20)	0.420
	Συστολική – Δ-SD	0.01	(-1.47, 1.50)	0.985
	Συστολική – Δ-CV	-0.17	(-2.20, 1.87)	0.871
	Διαστολική – Δ-mean	0.01	(-0.21, 0.21)	0.997
	Διαστολική – Δ-SD	-0.46	(-2.57, 1.65)	0.663
	Διαστολική – Δ-CV	0.49	(-1.37, 2.35)	0.602
24ώρη καταγραφή - ΠΜ				
	Σταθερά	0.18	(-4.15, 4.52)	0.932
	Ηλικία	-0.02	(-0.07, 0.02)	0.29
	Φύλο (Γυναίκες)	0.25	(-0.63, 1.12)	0.577
	ΔΜΣ	0.00	(-0.11, 0.12)	0.955
	Κάπνισμα (Ναι)	-0.13	(-1.1, 0.83)	0.781
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	0.37	(-0.85, 1.59)	0.546
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-0.01	(-0.88, 0.86)	0.986
	Συστολική - Δ-mean	0.02	(-0.06, 0.11)	0.630
	Συστολική – Δ-SD	0.13	(-0.31, 0.57)	0.560
	Συστολική – Δ-CV	-0.20	(-0.84, 0.43)	0.530
	Διαστολική – Δ-mean	-0.01	(-0.13, 0.10)	0.823
	Διαστολική – Δ-SD	0.03	(-0.43, 0.49)	0.898
	Διαστολική – Δ-CV	-0.02	(-0.44, 0.40)	0.934
24ώρη καταγραφή - ΒΜ				
	Σταθερά	0.18	(-4.15, 4.52)	0.932
	Ηλικία	-0.02	(-0.07, 0.02)	0.29
	Φύλο (Γυναίκες)	0.25	(-0.63, 1.12)	0.577

	ΔΜΣ	0.00	(-0.11, 0.12)	0.955
	Κάπνισμα (Ναι)	-0.13	(-1.1, 0.83)	0.781
	Δυσλιπιδαιμία (Ναι)	0.37	(-0.85, 1.59)	0.546
	Υψηλό ρίσκο ΚΠ (Ναι)	-0.01	(-0.88, 0.86)	0.986
	Συστολική - Δ-mean	0.12	(0.03, 0.20)	0.009
	Συστολική – Δ-SD	-0.30	(-0.81, 0.20)	0.235
	Συστολική – Δ-CV	0.35	(-0.27, 0.98)	0.260
	Διαστολική – Δ-mean	-0.12	(-0.26, 0.02)	0.083
	Διαστολική – Δ-SD	0.25	(-0.44, 0.93)	0.473
	Διαστολική – Δ-CV	-0.19	(-0.70, 0.32)	0.466

*Για κάθε είδος μέτρησης και χρόνο καταγραφής πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή γραμμική παλινδρόμηση με μεταβλητές τους δείκτες μεταβλητότητας αρτηριακής πίεσης (mean, sd και cv). Οι β-συντελεστές κάθε γραμμικής παλινδρόμησης είναι διορθωμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, την ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και την ομάδα ρίσκου.

Κεφάλαιο 10^{ο}: Συμπεράσματα

Εξετάζοντας τη μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στα πλαίσια της παρούσας μελέτης παρατηρείται ότι όπως προκύπτει από το πρώτο σκέλος της μελέτης το οποίο περιλάμβανε και τον μεγαλύτερο πληθυσμό πως τα επίπεδα μεταβλητότητας διαφέρουν ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, ενώ η συσχέτιση μεταξύ τους είναι σε ορισμένες περιπτώσεις στατιστικά σημαντική και σε άλλες όχι.

Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε πως μεγαλύτερη μεταβλητότητα προέρχεται από τις μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής σε σχέση με τις μετρήσεις στο ιατρείο ή στο σπίτι. Η μεταβλητότητα προερχόμενη από τις μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής είναι μεγαλύτερη ακόμα και όταν εξετάζονται μόνο οι μετρήσεις ημέρας, αν και στην περίπτωση αυτή οι τιμές των δεικτών μεταβλητότητας βρίσκονται πιο κοντά σε εκείνες του ιατρείου ή του σπιτιού. Παρατηρήθηκε επίσης ότι όλοι οι δείκτες μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τον τρόπο και το χρόνο καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα, κανένας δείκτης μεταβλητότητας της διαστολικής πίεσης δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των καταγραφών που πραγματοποιήθηκαν στο ιατρείο και εκείνων που πραγματοποιήθηκαν στο σπίτι.

Σε ότι αφορά τις συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας, φάνηκε πως για τη συστολική αρτηριακή πίεση υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των πρωινών και βραδινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής. Επιπλέον οι συσχετίσεις αμελητέες ως προς την ισχύ αλλά στατιστικά σημαντικές ήταν για τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στο σπίτι και εκείνες που πραγματοποιήθηκαν μέσω 24ωρης καταγραφής σε ό,τι αφορά τους δείκτες SD,CV,MMD και VIM. Για τη διαστολική πίεση αντιστοίχως παρατηρήθηκαν ισχυρές έως πολύ ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ των δεικτών SD,CV, VIM για τις μετρήσεις που αφορούν την 24ωρη καταγραφή.

Εξετάζοντας το βαθμό συμφωνίας των ακραίων τιμών στους δείκτες μεταβλητότητας συστολικής πίεσης παρατηρήθηκε χαμηλή συμφωνία μεταξύ των τιμών της 24ωρης καταγραφής και των μετρήσεων στο σπίτι. Συγκρίνοντας τις μετρήσεις στο σπίτι και στο ιατρείο η συμφωνία των ακραίων τιμών διαφέρει ανάλογα με τον εξεταζόμενο δείκτη: χαμηλός δείκτης συμφωνίας για ARV, μέτρια συμφωνία για SD και VIM, υψηλή για

MMD. Συγκρίνοντας τη συμφωνία μεταξύ ακραίων τιμών για τις μετρήσεις του ιατρείου και της 24ωρης καταγραφής η συμφωνία ήταν μεγάλη για του δείκτες SD, VIM όχι ωστόσο για τις συνολικές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής. Αναφέρεται ότι παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και όταν εξετάστηκε η διαστολική αρτηριακή πίεση με μικρές εξαιρέσεις.

Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο, από τη βιβλιογραφία η μεταβλητότητα της ΑΠ φαίνεται πως συσχετίζεται με ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων, ενώ έχουν προκύψει πλέον στοιχεία και για την προγνωστική της αξία, πέραν και ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα της ΑΠ. Ωστόσο, οι διάφορες τεχνικές μέτρησης της ΑΠ κι η πληθώρα δεικτών μεταβλητότητας που έχουν μελετηθεί, παρέχουν διαφορετικές πληροφορίες σχετικά με τη συμπεριφορά της, ενώ πολλά είναι τα ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα δημιουργώντας ασάφεια σχετικά με το αν είναι χρήσιμο να ενταχθεί στην κλινική πράξη. Στο δεύτερο σκέλος της παρούσας μελέτης, αναλύθηκε μία υποομάδα ασθενών αναφορικά με τη βλάβη οργάνων-στόχων, τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης και την πιθανή επίδραση της αντιϋπερτασικής θεραπείας. Οι δείκτες βλάβης οργάνων στόχων που αναλύθηκαν ήταν οι LVMI, MAU και PWV.

Όπως προέκυψε από την ανάλυση των δεδομένων, η επίδραση της θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική στη μεταβολή των δεικτών βλάβης οργάνων στόχων, εκτός για την MAU. Σε ό,τι αφορά την επίδραση της θεραπείας στους δείκτες μεταβλητότητας, στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις τυπικές αποκλίσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης όταν αυτή είχε καταγραφή στο σπίτι ή στο ιατρείο και σε όλους τους δείκτες μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης που είχαν μετρηθεί με 24ωρη καταγραφή, ενώ όπως ήταν αναμενόμενο οι μέσες τιμές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από τον τρόπο καταγραφής τους μειώθηκαν σημαντικά μετά τη λήψη θεραπείας. Εξετάζοντας τη συσχέτιση μεταξύ βλάβης οργάνων-στόχων και δεικτών μεταβλητότητας, η MAU και PWV φάνηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με ορισμένους δείκτες της 24ωρης καταγραφής.

Επιπλέον, η διαφορά στο δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας μετά τη λήψη θεραπείας, φαίνεται να συσχετίζεται σε χαμηλό βαθμό με τις διαφορές στους δείκτες μεταβλητότητας της συστολικής πίεσης όπως αυτή μετρήθηκε στο ιατρείο, ενώ η διαφορά στις τιμές της μικροαλβουμίνης πριν και μετά τη θεραπεία σχετίζεται σε

στατιστικά σημαντικό βαθμό με τις διαφορές στα μέτρα μεταβλητότητας της συστολικής αρτηριακής πίεσης τόσο για τις μετρήσεις που έγιναν στο σπίτι όσο και για τις βραδινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής. Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλά αδύναμη σε ισχύ συσχέτιση στη διαφορά των τιμών της ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος με τη διαφορά στις τιμές της τυπικής απόκλισης της συστολικής αρτηριακής πίεσης που μετρήθηκε στο ιατρείο.

Τέλος, στις γραμμικές παλινδρομήσεις που πραγματοποιήθηκαν με εξαρτημένη μεταβλητή τη διαφορά της μάζας αριστερής κοιλίας βρέθηκε ότι οι διαφορές των δεικτών μεταβλητότητας της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης των πρωινών μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής επηρεάζουν σημαντικά τις τιμές της εξαρτημένης μεταβλητής. Σε αντίστοιχες αναλύσεις για τα διαφορές που παρατηρούνται στη μικροαλβουμίνη, παρατηρήθηκε ότι τόσο για τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στο σπίτι όσο και για τις πρωινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής οι δείκτες μεταβλητότητας της συστολικής πίεσης ήταν στατιστικά σημαντικοί. Για την ταχύτητα του αορτικού σφυγμικού κύματος παρατηρήθηκε μέσω γραμμικής παλινδρόμησης ότι ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει τη διαφορά των τιμών πριν και μετά τη θεραπεία είναι η διαφορά στη μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης από τις βραδινές μετρήσεις της 24ωρης καταγραφής.

Ως εκ τούτου, τόσο από τα προαναφερθέντα όσο και από τη διεθνή βιβλιογραφία αναδεικνύεται η ανάγκη ανάδειξης του βέλτιστου δείκτης μέτρησης της μεταβλητότητας, ενώ το ερευνητικό ενδιαφέρον πρέπει να επικεντρωθεί στη διεξαγωγή κλινικών μελετών οι οποίες θα διερευνήσουν τη μεταβλητότητα ως προς τη συσχέτισή της με τη βλάβη οργάνων-στόχων, την προγνωστική της αξία, την επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στους διάφορους δείκτες καθώς και αν οι μεταβολές αυτές συσχετίζονται με τη βελτίωση της διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου και της πρόγνωσης, ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ.

Βιβλιογραφία

1. **Kearney, PM., et al**. **(2005)**. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365, 217-223

2. **Mills, KT., et al. (2015)**. Oral Abstract Presentations - Session Title: Ethnic Health Disparities. Abstract 32: Global Burden and Control of Hypertension in 2010: Analysis of Population-Based Studies from 89 Countries. *Circulation*, 131, A32

3. **Stergiou, GS. and Parati, G. (2011)**. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension*, 57, 1041-2

4. **Stergiou, GS., et al. (2014)**. Assessment of drug effects on blood pressure variability: which method and which index? *J Hypertens*, 32, 1197-200

5. **Parati, G., et al. (2013)**. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardio*l., 10, 143-55

6. **Stergiou, GS., et al. (2014).** Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res.*, 37, 565-72

7. **Manios, E., et al. (2014).** Short-term beat-to-beat but not ambulatory blood pressure variability is correlated to carotid intima-media thickness. *Blood Press Monit*., 19, 288-93

8. **Wei, FF., et al. (2014).** Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension*, 63, 790-6

9. **Mancia, G., et al. (1983).** Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ. Res*., 53, 96–104

10. **Tatasciore, A., et al. (2007).** Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*, 50, 325–332

11. **Ryu, J., et al. (2014).** The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Korean Med Sci.*, 29, 957-64

12. **Zakopoulos, NA., et al. (2005).** Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*, 45, 505–512

13. **Manios, E., et al. (2009).** Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*, 27, 2244–2248

14. **Mancia, G., et al. (2007).** Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*, 49, 1265–1270

15. **Hansen, TW., et al. (2010).** International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading to-reading blood pressure variability over 24 h in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*, 55, 1049–1057.

16. **Muntner, P., et al. (2011)**. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from III NHANES, 1988 to 1994. *Hypertension*, 57, 160–166.

17. **Johansson, JK., et al. (2012).** Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension*, 59, 212–218

18. **Stergiou, GS. and Parati, G. (2011).** How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension*, 57, 1041–1042

19. **di Rienzo, M., et al. (1983).** Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. *Hypertension*, 5, 264–269

20. **Yokota, K., et al. (2013).** Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res*., 36, 151-7

21. **Okada, H., et al. (2013).** Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is a novel risk factor for the progression of coronary artery calcification. *Hypertens Res*., 36, 996-9

22. **Boggia, J., et al. (2014).** Cardiovascular risk stratification and blood pressure variability on ambulatory and home blood pressure measurement. *Curr Hypertens Rep*., 16, 470

23. **Palatini, P., et al. (2014).** Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension*, 64, 487-93

24. **McMullan, CJ., et al. (2013).** Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*., 8, 731-8

25. **Yu, JM., et al. (2014).** The prognostic value of long-term visit-to-visit blood pressure variability on stroke in real-world practice: a dynamic cohort study in a large representative sample of Chinese hypertensive population. *Int J Cardiol*., 177, 995-1000

26. **Lau, KK., et al. (2014).** Visit-to-visit blood pressure variability as a prognostic marker in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases--relationships and comparisons with vascular markers of atherosclerosis. *Atherosclerosis*., 235, 230-5

27. **Diaz, KM., et al. (2014).** Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 64, 965-82

28. **Hata, Y., et al. (2002).** Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*., 16, 141-6

29. **Rothwell, PM., et al. (2010).** Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*., 9, 469–480

30. **Hocht, C., et al. (2015).** Drugs affecting blood pressure variability: an update. *Curr Pharm Des.*, 21, 744-55

31. **Matsui, Y., et al. (2012).** Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan Combined Treatment With Olmesartan and a CalciumChannel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension*, 59, 1132–1138

32. **Webb, AJ., et al. (2010).** Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 375, 906-15

33. **Sato, N., et al. (2015).** Visit-to-visit variability and seasonal variation in blood pressure: Combination of Antihypertensive Therapy in the Elderly, Multicenter Investigation (CAMUI) Trial subanalysis. *Clin Exp Hypertens*., 9, 1-9

34. **Parati, G. and Schumacher, H. (2014).** Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. *Hypertens Res*., 37, 187-93

35. **Mancia, G., et al. (2012).** Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J. Hypertens*., 30, 1241–1251

36. **Hara, A., et al. (2014).** Randomized double-blind comparison of placebo and active drugs for effects on risks associated with blood pressure variability in the Systolic Hypertension in Europe trial. *PLoS One*., 9, e103169