

## Άρθρο Ανασκόπησης

# Φαινόμενο Καμπύλης J: Θέμα Προς Συζήτηση

ΕΙΡΗΝΗ ΑΝΔΡΙΚΟΥ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΠΑΦΑΚΗΣ, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΓΡΑΣΣΟΣ,  
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΡΑΝΙΔΗΣ

Καρδιολογική Κλινική και Ιατρείο Υπέρτασης, ΓΝ Δυτικής Αττικής «Αγία Βαρθάρα», Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Καμπύλη J,**  
**καρδιαγγειακή**  
**νόσος, υπέρταση.**

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
27 Ιανουαρίου 2012  
Ημερ. αποδοχής:  
4 Ιουλίου 2012

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Χαράλαμπος Γράσος

Δίος 7  
151 27 Μελίσσια  
e-mail: [harigrass@yahoo.gr](mailto:harigrass@yahoo.gr)

**Ο**λο και περισσότερες αποδείξεις επιβεβαιώνουν ότι η υπέρταση ενεργοποιεί πολλαπλές παθοφυσιολογικές διαδικασίες, οι οποίες είναι επιβλαβείς για το καρδιαγγειακό σύστημα. Δεδομένου ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) συνοδεύεται από ωφέλιμες συνέπειες για την καρδιαγγειακή και νεφρική έκβαση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση,<sup>1,2</sup> θεωρείται ότι χαμηλότερες επιτευχθείσες τιμές ΑΠ – κοντά στα απολύτως φυσιολογικά επίπεδα – θα μπορούσαν να μειώσουν τον κίνδυνο δυσμενούς έκβασης ακόμα και σε υπερτασικά άτομα υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, στους εν λόγω ασθενείς έχει παρατηρηθεί «φαινόμενο καμπύλης τύπου J», όσον αφορά την αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν η ΑΠ είναι χαμηλότερη από το όριο εκείνο που θεωρείται κρίσιμο για την αιμάτωση των οργάνων. Παρόλο που οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης συνιστούν ως στόχο την επίτευξη τιμών ΑΠ <140/90 mmHg στο γενικό πληθυσμό και <130/80 mmHg σε διαβητικούς, σε ασθενείς με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, με νεφρική ή στεφανιαία νόσο ή με βλάβη οργάνων-στόχων,<sup>3</sup> η πλειονότητα των ασθενών υψηλού κινδύνου δεν επιτυγχάνει αυτά τα επίπεδα ΑΠ.<sup>4</sup> Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζουμε δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ή αμφισβητούν την ύπαρξη καμπύλης J ως προς τα καρδιαγγειακά, εγκε-

φαλικά και νεφρικά συμβάματα. Εξετάζουμε την ύπαρξη καμπύλης J σε διαβητικούς, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ηλικιωμένους. Επίσης αναλύονται νέα δεδομένα, τα οποία αμφισβητούν εάν και κατά πόσον θα πρέπει να επιδιώκουμε χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από ό,τι σε άτομα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

### Ιστορική αναδρομή

Το ζήτημα της καμπύλης J τέθηκε για πρώτη φορά το 1979 με αφορμή την παρακολούθηση ατόμων με ανεπίπλεκτη υπέρταση. Άτομα με επιτευχθείσα διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) <90 mmHg παρουσίαζαν 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου σε σχέση με εκείνα με ΔΑΠ 100-110 mmHg.<sup>5</sup> Το 1987, μελέτη 902 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση αποκάλυψε μια γραφική παράσταση καμπύλης J μεταξύ της συχνότητας θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου και της ΔΑΠ υπό θεραπεία, με μικρότερη συχνότητα σε επίπεδα ΔΑΠ 85-90 mmHg.<sup>6</sup> Η καμπύλη J αφορούσε μόνο άτομα με αποδεδειγμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο. Μια άλλη αναδρομική ανάλυση το 1987 υποστήριξε ότι για τα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν υπήρχε επιπλέον όφελος από την ελάττωση της ΑΠ <150/85 mmHg σε μέσης ηλικίας υπερτασικούς άντρες.<sup>7</sup>

## Καμπύλη J και καρδιαγγειακά συμβάματα

Στοιχεία που προκύπτουν από μελέτες σε ασθενείς χωρίς αγγειακή νόσο υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας γραμμικής σχέσης μεταξύ των επιπέδων ΑΠ και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Δεδομένα από μεγάλη ομάδα πληθυσμού της μελέτης MRFIT – συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ήπια υπέρταση και χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο – έδειξαν γραμμική σχέση μεταξύ ΔΑΠ και κινδύνου στεφανιαίας νόσου ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, χωρίς να αποδεικνύεται η ύπαρξη συγκεκριμένου ορίου κάτω από το οποίο η σχέση αυτή να αντιστρέφεται (εντός εύρους τιμών ΔΑΠ 70-110 mmHg).<sup>1</sup> Σε μεγάλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε ένα εκατομμύριο ενήλικους χωρίς ιστορικό αγγειακής νόσου, η ΑΠ έως τουλάχιστον 115/75 mmHg φάνηκε να είναι άμεσα σχετιζόμενη με την αγγειακή και τη συνολική θνησιμότητα.<sup>2</sup> Επιπλέον, η επίτευξη χαμηλότερων τιμών ΑΠ φάνηκε καρδιο-προστατευτική και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε πρόσφατη μελέτη,<sup>8</sup> υπό αγωγή υπερτασικοί μη διαβητικοί ασθενείς με συστολική ΑΠ (ΣΑΠ)  $\geq 150$  mmHg επιλέχθηκαν τυχαία με στόχο την επίτευξη ΣΑΠ  $\leq 140$  mmHg (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες υπέρτασης) ή  $< 130$  mmHg. Τόσο στα άτομα με όσο και στα άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (KAN), το δευτερεύον καταληκτικό σημείο θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάματος ήταν λιγότερο συχνό στην ομάδα με επιτευχθείσα τιμή ΑΠ  $< 130$  mmHg. Σε 234 υπερτασικούς ασθενείς με διεγνωσμένη στηθάγχη και αγγειογραφικά επιβεβαιωμένες βλάβες στεφανιαίων αρτηριών, δε φάνηκε καμπύλη J για επίπεδα ΔΑΠ 74-105 mmHg<sup>9</sup> αλλά όσο χαμηλότερη η ΔΑΠ, τόσο καλύτερη ήταν η πρόγνωση.

Ωστόσο, μελέτες σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακής νόσου θέτουν το ζήτημα της ύπαρξης φαινομένου καμπύλης J, δεδομένου ότι η επιθετική μείωση της ΑΠ, μέσω αντιυπερτασικής αγωγής, πιθανόν να είναι επιβλαβής για την καρδιά. Δεκατρείς μελέτες σε υπό αγωγή υπερτασικούς ασθενείς έδειξαν σχέση σχήματος J μεταξύ καρδιακών συμβαμάτων και ΔΑΠ, η οποία ήταν πιο έκδηλη σε άτομα με προϋπάρχουσα ισχαιμική καρδιακή νόσο.<sup>10</sup> Ένα από τα προβλήματα με αυτές τις μελέτες ήταν ο αναδρομικός τους χαρακτήρας καθώς και το γεγονός ότι καμία από τις διαθέσιμες μελέτες που λαμβάνουν υπόψη την έκβαση δεν ήταν αρχικά σχεδιασμένες ώστε να συγκρίνουν διαφορετικές τιμές-στόχους ΑΠ σε ασθενείς με ΚΑΝ. Στη μελέτη HOT, η οποία περιέλαβε υπερτασικούς υπό αγωγή ασθενείς, τα άτομα

επιλέχθηκαν τυχαία με στόχο ΔΑΠ  $< 90$ ,  $< 85$  ή  $< 80$  mmHg. Η μικρότερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν με μέση τιμή ΑΠ 139/82,6 mmHg και ο χαμηλότερος κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ήταν με μέση τιμή ΔΑΠ 86,5 mmHg. Περαιτέρω μείωση ΔΑΠ κάτω από 82,6 mmHg δεν ήταν ωφέλιμη αλλά ήταν ασφαλής.<sup>11</sup> Ωστόσο, post hoc ανάλυση της μελέτης HOT έδειξε ότι στην υποομάδα με ισχαιμική καρδιακή νόσο υπήρχε σχέση καμπύλης J μεταξύ ΔΑΠ και κινδύνου εμφράγματος μυοκαρδίου δεδομένου ότι η συχνότητα αυτού αυξανόταν όταν η ΔΑΠ ήταν κάτω από 83 mmHg.<sup>12</sup>

Ο ρόλος της αντιυπερτασικής αγωγής στην αιτιολογία του φαινομένου καμπύλης J έχει επίσης συζητηθεί έντονα. Το ερώτημα είναι εάν η επιθετική αγωγή που ευθύνεται για τη χαμηλή ΑΠ οδηγεί σε υπο-αιμάτωση των οργάνων ή εάν υπάρχουν συννοσηρότητες υπεύθυνες για τη χαμηλή ΑΠ και για τα δυσμενή συμβάματα («αντίστροφη αιτιότητα»). Η μελέτη VALUE σε υπερτασικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου έδειξε ότι η χορηγηθείσα αγωγή που προκαλούσε μείωση της ΣΑΠ  $< 120$  mmHg συσχετίστηκε με αυξημένο παρά μειωμένο κίνδυνο καρδιακών συμβαμάτων.<sup>13,14</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham υποστηρίζουν την ύπαρξη σχέσης καμπύλης J μεταξύ ΔΑΠ και θανάτων λόγω στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου, τόσο για τους υπό θεραπεία όσο και για τους ασθενείς άνευ αγωγής.<sup>15</sup> Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου η σχέση ήταν γραμμική. Μετα-ανάλυση επτά τυχαιοποιημένων κλινικών ερευνών από τη βάση δεδομένων INDANA έδειξε ότι στους υπερτασικούς ασθενείς η σχέση τύπου J μεταξύ ΣΑΠ/ΔΑΠ και καρδιαγγειακής θνησιμότητας ήταν ανεξάρτητη της αντιυπερτασικής αγωγής.<sup>16</sup> Η καμπύλη J είχε ως σημείο ναδίρ την τιμή ΔΑΠ 80 mmHg στους υπό αγωγή ασθενείς και την τιμή 85 mmHg στους ασθενείς που ελάμβαναν placebo. Η μελέτη TNT σε ασθενείς με ΚΑΝ και χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης έδειξε σχέση καμπύλης J μεταξύ ΣΑΠ και ΔΑΠ και θανατηφόρων ή μη καρδιακών συμβαμάτων, με σημείο ναδίρ την τιμή 146,3/81,4 mmHg. Σημειώθηκε εκθετική αύξηση του κινδύνου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου για ΑΠ  $< 110$ -120/60-70 mmHg, εξαιρουμένης της έκβασης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>17</sup> Σημειώτεον ότι τα εν λόγω αποτελέσματα προέρχονται από μελέτη που ασχολήθηκε με αγωγή μείωσης των λιπιδίων και όχι με αντιυπερτασική αγωγή. Οι ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ ήταν επιρρεπείς σε υψηλή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, πα-

ρόλο που δεν υπήρχε ουσιαστική αλλαγή στην αντιπερτασική αγωγή.<sup>18</sup>

Η μελέτη INVEST έδειξε σχέση καμπύλης J μεταξύ ΣΑΠ και ΔΑΠ και πρωτογενούς σημείου (θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) σε υπερτασικούς ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο.<sup>19</sup> Η διαστολική καμπύλη J ήταν πιο σαφής της συστολικής, με υψηλό κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και θανάτου (και σε σημαντικά μικρότερο βαθμό, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) για ΔΑΠ <75 mmHg. Ενώ σταδιακή μείωση της ΣΑΠ σε 120 mmHg σχετίστηκε με μείωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, για επίπεδα ΣΑΠ <130 mmHg ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου έδειξε φαινόμενο καμπύλης J. Ωστόσο, οι ασθενείς με τη χαμηλότερη επιτευχθείσα ΔΑΠ ήταν γηραιότεροι, είχαν υψηλότερη πίεση σφυγμού και υψηλότερη επίπτωση προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου και διαβήτη. Συνεπώς, το ζήτημα είναι εάν η αυξημένη συχνότητα των δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων αποδίδεται στην ήδη επιβαρυνόμενη γενική κατάσταση υγείας των ασθενών ή στην υπερβολική μείωση της ΑΠ.<sup>20,21</sup> Παρομοίως, σε πρόσφατη μελέτη ασθενών με κλινικά έκδηλη αγγειακή νόσο (SMART) επίπεδα ΑΠ άνω και κάτω των 143/82 mmHg ήταν ανεξάρτητος παράγον κινδύνου για υποτροπιάζοντα αγγειακά συμβάματα.<sup>22</sup> Να σημειωθεί ότι η υψηλή ΣΑΠ συσχετίστηκε με πιο ευνοϊκή πρόγνωση σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΚΑΝ, ηλικίας άνω των 65 ετών και σε ασθενείς με πίεση σφυγμού >60 mmHg. Κατά συνέπεια, παρόλο που υπήρχε σχέση καμπύλης J μεταξύ αγγειακών συμβαμάτων και μέσης ΣΑΠ, ΔΑΠ και πίεσης σφυγμού, ο αιτιολογικός χαρακτήρας της χρίζει περαιτέρω έρευνας. Η μελέτη ONTARGET, παρόλο που δε σχεδιάστηκε για να εξετάσει τις επιπτώσεις των διαφορετικών επιπέδων ΑΠ σε καρδιαγγειακές εκβάσεις, έδειξε σχέση καμπύλης J - με κατώτερη τιμή 130 mmHg - μεταξύ ΣΑΠ (υπό αγωγή) και εμφράγματος μυοκαρδίου, καρδιαγγειακής θνησιμότητας αλλά όχι εγκεφαλικού σε καλά θεραπευόμενους υψηλού κινδύνου ασθενείς με αθηροσκληρωτική νόσο ή διαβήτη με βλάβη οργάνων.<sup>23</sup> Ασθενείς με χαμηλότερη αρχική τιμή ΑΠ χαρακτηρίζονταν επίσης από υψηλή επίπτωση παραγόντων κινδύνου. Είναι αξιοσημείωτο ότι στα άτομα με αρχική ΣΑΠ  $\geq$ 140 mmHg, η μείωση της ΑΠ δεν είχε δυσμενή αποτελέσματα όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ στα άτομα με αρχική ΣΑΠ <130 mmHg, μετά από προσαρμογή για διάφορες μεταβλητές, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξήθηκε με την περαιτέρω

μείωση της ΣΑΠ ( $p < 0,0001$ ). Επομένως, είναι υπό συζήτηση εάν η επίτευξη «χαμηλής ΑΠ» ή η επαγόμενη από την αγωγή «μείωση της ΑΠ» σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς με ισχαιμική καρδιακή νόσο.

### Καμπύλη J και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Ο κίνδυνος πρωτοπαθούς αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συνδέεται γραμμικά και ισχυρά με τα επίπεδα ΣΑΠ<sup>24</sup> και ΔΑΠ.<sup>1</sup> Ανάλυση 9 προοπτικών μελετών έδειξε ότι σε ένα εύρος τιμών ΔΑΠ 70-110 mmHg δεν υπήρχαν αποδείξεις για συγκεκριμένο όριο κάτω από το οποίο αυξανόταν ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ΚΑΝ.<sup>1</sup> Εξάλλου, η μείωση της ΑΠ αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία για την πρωτογενή πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>25</sup> Επίσης, μελέτες ασθενών με υψηλό κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά χωρίς εγκατεστημένη συμπτωματική αγγειακή εγκεφαλική νόσο, όπως οι μελέτες ONTARGET,<sup>23</sup> IDNT<sup>26</sup> ή TNT,<sup>17</sup> έδειξαν σχέση καμπύλης J μεταξύ ΑΠ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ωστόσο όσον αφορά την έκβαση των εγκεφαλικών επεισοδίων, «όσο χαμηλότερη η ΣΑΠ τόσο καλύτερα» ακόμα και αν η ΣΑΠ άγγιζε τα 110 mmHg.<sup>23</sup> Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 73.913 ασθενών με διαβήτη, η αρκετά χαμηλή ΑΠ σε σύγκριση με τη λιγότερο χαμηλή ΑΠ μείωσε τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 31%.<sup>27</sup> Ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μειώθηκε κατά 13% για κάθε μείωση της ΣΑΠ κατά 5 mmHg και κατά 11,5% για κάθε μείωση της ΔΑΠ κατά 2 mmHg ( $p < 0,01$ ). Η μελέτη ACCORD έδειξε πρόσφατα σημαντική πτώση του ετήσιου ποσοστού αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα ατόμων με επιτευχθείσες τιμές ΣΑΠ <120 mmHg σε σχέση με την ομάδα με ΣΑΠ <140 mmHg.<sup>28</sup> Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από διαβητικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και δεν υπήρχε κανένα καρδιαγγειακό όφελος για εκείνους με ΣΑΠ <120 mmHg. Είναι πιθανό ότι ο εγκέφαλος αυτορρυθμίζεται πιο αποτελεσματικά από την καρδιά, δηλαδή είναι πιο ικανός να διατηρεί την αιματική ροή και την ιστική αιμάτωση όταν η ΑΠ είναι σημαντικά μειωμένη από τη φαρμακευτική αγωγή.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα όσον αφορά την επίπτωση της μείωσης της ΑΠ στη δευτερογενή πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Αναδρομική ανάλυση της μελέτης UK-TIA σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού

ισχαιμικού επεισοδίου έδειξε άμεση και συνεχόμενη σχέση μεταξύ αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ΣΑΠ και ΔΑΠ, χωρίς καμία απόδειξη ύπαρξης καμπύλης J.<sup>29</sup> Το ίδιο υποστήριξε και η μελέτη PROGRESS σε ασθενείς με αγγειακή εγκεφαλική νόσο δείχνοντας ότι ο χαμηλότερος κίνδυνος υποτροπής εμφανιζόταν στο τεταρτημόριο των ασθενών με τα χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ στην τελευταία επίσκεψη (μέση τιμή ΑΠ 112/72 mmHg).<sup>30</sup> Η συνεχής συσχέτιση της ΣΑΠ στην τελευταία επίσκεψη με την επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν ανεξάρτητη της θεραπείας και της αρχικής ΑΠ.

Αν και οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την απουσία σχέσης καμπύλης J μεταξύ χαμηλής ΑΠ και αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων, η μελέτη IST έδειξε ότι σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η χαμηλή-φυσιολογική ΣΑΠ <120 mmHg συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο πρώιμης υποτροπής στις 2 εβδομάδες και με περισσότερους θανάτους από ΚΑΝ σε σύγκριση με ασθενείς με υψηλή-φυσιολογική ΣΑΠ.<sup>31</sup> Επομένως, υπάρχει μια ένδειξη, αν και στατιστικά μη σημαντική, για την ύπαρξη καμπύλης J μεταξύ ΣΑΠ και υποτροπής αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και αυξημένη ΑΠ (ΣΑΠ  $\geq$ 140 mmHg) υπέδειξε μεγαλύτερο κίνδυνο πτωχής λειτουργικής έκβασης μετά από έξι μήνες στην ομάδα που σημείωσε μείωση της ΑΠ κατόπιν αγωγής με καντεσαρτάνη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε placebo.<sup>32</sup> Σε μελέτη 20,332 ατόμων με πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η μείωση της ΑΠ με τελμισαρτάνη δε μείωσε σημαντικά τη συχνότητα υποτροπιάζοντος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή διαβήτη.<sup>33</sup> Σε αυτό το πλαίσιο, πρόσφατη post hoc ανάλυση μιας πολυκεντρικής μελέτης σε ασθενείς με πρόσφατο μη καρδιοεμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (PROFESS) κατηγοριοποίησε τους ασθενείς σύμφωνα με τη μέση τιμή ΣΑΠ: πολύ χαμηλή - φυσιολογική (<120), χαμηλή - φυσιολογική (120-129), υψηλή - φυσιολογική (130-139), υψηλή (140-149) και πολύ υψηλή ( $\geq$ 150 mmHg).<sup>34</sup> Ο κίνδυνος πρώτης υποτροπής αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και περαιτέρω καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν σημαντικά υψηλός για ασθενείς με μέση ΣΑΠ πολύ χαμηλή - φυσιολογική (<120) σε σχέση με εκείνους με υψηλή - φυσιολογική ΣΑΠ (130-139 mmHg). Η επίπτωση της υπέρτασης (53,7% έως 85,6%) και του διαβήτη (22,4% έως 35,1%) καθώς και η χρήση αντιυπερτασικής αγωγής κατά την πρώτη επίσκεψη

αυξανόταν σταθερά στις 5 ομάδες. Η σχέση καμπύλης J μεταξύ ΣΑΠ και αγγειακού κινδύνου μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να αποδοθεί σε «αντίστροφη αιτιότητα». Ωστόσο, τα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν με βάση την κατάσταση υγείας (π.χ. είδος εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακή ανεπάρκεια) καθώς και την αρχική ΑΠ, ενώ τα πορίσματα ήταν επίσης ανεξάρτητα της ΑΠ κατά την τελευταία εξέταση και της αντιυπερτασικής αγωγής. Αν και τα προαναφερθέντα δεδομένα υποδεικνύουν την ύπαρξη ορίων οφέλους ή ζημίας όσον αφορά τα επίπεδα ΑΠ μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες. Η τρέχουσα μελέτη PODCAST<sup>35</sup> και η μελέτη Δευτερογενούς Πρόληψης Μικρών Υποφλοιωδών Εγκεφαλικών (SPS3),<sup>36</sup> που εξετάζουν τον αντίκτυπο της χαμηλής έναντι της υψηλότερης επιτευχθείσας ΑΠ σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μπορούν να μας δώσουν περισσότερες πληροφορίες για την καμπύλη J και τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

### Υπάρχει καμπύλη J για τη νεφρική έκβαση;

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η συστολική υπέρταση σχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Στόχος της θεραπείας που οδηγεί στη μείωση της ΑΠ είναι να επιβραδύνει το ρυθμό εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, που μαζί συνιστούν τον καρδιο-νεφρικό κίνδυνο.<sup>37</sup> Ωστόσο οι τυχαιοποιημένες, προοπτικές μελέτες που εξετάζουν τον αντίκτυπο περισσότερο επιθετικών στόχων ΑΠ (<130/80 mmHg) στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ είναι πολύ λίγες. Μετα-ανάλυση 9 προοπτικών, τυχαιοποιημένων μελετών σε υπερτασικούς ενήλικες έδειξε άμεση και συνεχή σχέση μεταξύ επιπέδων ΑΠ και εξέλιξης της νεφρικής νόσου, με μικρότερη πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) όταν η μέση τιμή ΑΠ ήταν 125/75 mmHg.<sup>38</sup> Πρόσφατη μελέτη σε 218 ηλικιωμένους υπερτασικούς βετεράνους με ΧΝΝ που παρακολούθηθηκαν επί 7 έτη, αποκάλυψε μια σχέση καμπύλης J μεταξύ επιπέδων ΑΠ και συνολικής θνησιμότητας, αλλά όχι για την τελικού σταδίου νεφρική νόσο.<sup>39</sup> Η θνησιμότητα μεγάλωνε όσο η ΑΠ μειωνόταν κάτω από 110/70 mmHg, ενώ η σχέση μεταξύ αρχικών τιμών ΣΑΠ και ΔΑΠ και τελικού σταδίου νεφρικής νόσου ήταν μονοτονική (όσο χαμηλότερη τόσο καλύτερα). Η καμπύλη J που αφορούσε τη θνησιμότητα ήταν πιο προφανής σε ασθενείς με ηλικία >65 ετών, με προχωρημένη ΧΝΝ και απουσία

κλινικής πρωτεϊνουρίας. Με τα προηγούμενα αποτελέσματα συμφωνούσε και η μελέτη ADVANCE, η οποία αφορούσε >11.000 διαβητικούς ασθενείς και έδειξε ότι τα νεφρικά συμβάματα ήταν λιγότερο συχνά όσο η ΣΑΠ πλησίαζε τα 110 mmHg,<sup>40</sup> με το χαμηλότερο κίνδυνο νεφρικής νόσου να παρατηρείται σε συμμετέχοντες με ΣΑΠ <110 mmHg ή ΔΑΠ 65 mmHg. Ωφελήθηκαν οι ασθενείς με αρχική ΣΑΠ <140 ή ακόμα και <120 mmHg.<sup>41</sup>

Η νεφρική αιμάτωση πραγματοποιείται κυρίως κατά τη συστολή, γι' αυτό και το φαινόμενο της καμπύλης J, τουλάχιστον για τη ΔΑΠ, δε φαίνεται να ισχύει ως προς τη νεφρική έκβαση. Ωστόσο, η μελέτη MDRD απέδειξε ότι, ανάμεσα σε άτομα με μη διαβητική νεφροπάθεια (GFR <39 ml/min), οι ασθενείς που πέτυχαν χαμηλούς στόχους ΑΠ δεν ωφελήθηκαν ως προς την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ.<sup>42</sup> Έπειτα από 1 χρόνο παρακολούθησης ασθενών με πρωτεϊνουρία >1 g/ημέρα, οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ΑΠ (μέση τιμή ΣΑΠ κατά την τελική εξέταση 126 mmHg) παρουσίασαν σημαντική επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ.<sup>43</sup> Παρόμοια αποτελέσματα προήλθαν και από τη μελέτη AASK σε Αфро-Αμερικανούς ασθενείς με GFR 20 έως 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και αλβουμινουρία.<sup>44</sup> Χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ (128/77 mmHg) δε συσχετίστηκαν με επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ αλλά παρατηρήθηκε μικρότερη πτώση του GFR στην ομάδα των ασθενών με πρωτεϊνουρία >1 g/ημέρα.<sup>45</sup> Επομένως, η μείωση των επιπέδων ΑΠ σε <130/80 mmHg σχετίζεται με καλύτερη νεφρική έκβαση κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια, αλλά όχι γενικά σε ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>37</sup>

Από την άλλη πλευρά, μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών σε 1860 ασθενείς με κυρίως μη διαβητική νεφρική νόσο έδειξε ότι ο χαμηλότερος κίνδυνος εξέλιξης της νεφρικής νόσου σχετίζεται με ΣΑΠ 110-129 mmHg. Επίπεδα ΣΑΠ <110 mmHg μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου.<sup>46</sup> Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι δεν έχει αποδειχθεί το φαινόμενο καμπύλης J ως προς τη νεφρική έκβαση, αλλά οι μελέτες εγείρουν το ζήτημα πιθανών δυσμενών επιπτώσεων της επιθετικής μείωσης της ΑΠ σε αυτή.

## Καμπύλη J σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες

### Διαβητικοί ασθενείς

Δεδομένα σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς αποδεικνύουν όφελος από την επίτευξη χαμηλών

επιπέδων ΑΠ, όπως η μελέτη UKPDS, για παράδειγμα, που έδειξε ότι ασθενείς με καλή ρύθμιση της ΑΠ (μέση τιμή ΑΠ 144/82 mmHg) είχαν μειωμένα μακρο-αγγειακά και μικρο-αγγειακά συμβάματα.<sup>47</sup> Προαναφερθείσα μετα-ανάλυση σε διαβητικούς επίσης επιβεβαίωσε τη μείωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με χαμηλότερη ΑΠ.<sup>27</sup> Από την άλλη πλευρά, παρόλο που οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης συνιστούν επίπεδα < 130/80 mmHg για διαβητικούς ασθενείς, αναθεώρηση των Ευρωπαϊκών οδηγιών το 2009 υπογράμμισε ότι οι μελέτες που υποστηρίζουν το όφελος που προκύπτει όταν η ΣΑΠ είναι <130 mmHg είναι σχεδόν ανύπαρκτες.<sup>48</sup> Πράγματι, στις μελέτες σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς η ΣΑΠ υπό αγωγή παρέμεινε >130 mmHg, εκτός από τη μελέτη ABCD,<sup>49</sup> η οποία έδειξε ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανάμεσα στην ομάδα με μέση ΣΑΠ 138 mmHg και την ομάδα με 132 mmHg. Η μελέτη ACCORD,<sup>28</sup> η οποία έδειξε ότι δεν προκύπτει σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη μείωση της ΣΑΠ σε 119 έναντι 133 mmHg και η μελέτη ADVANCE, η οποία έδειξε ότι για το σύνθετο καταληκτικό σημείο των μικρο- και μακρο-αγγειακών συμβαμάτων το όφελος προέκυπτε από τη μείωση της ΣΑΠ εντός του εύρους 130-140 mmHg,<sup>50</sup> δείχνουν ότι τουλάχιστον στους διαβητικούς, το όφελος από τη μείωση της ΑΠ σταδιακά μικραίνει όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα ΑΠ.<sup>18</sup> Μετα-αναλύσεις 13 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σε 37,736 διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 ή ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη έδειξαν ότι η ομάδα με την πιο εντατική ρύθμιση της ΑΠ (≤135 mmHg) παρουσίασε παρόμοια μείωση των μακρο- και μικρο-αγγειακών συμβαμάτων (καρδιακών, νεφρικών και οφθαλμικών) με την ομάδα με λιγότερο εντατική ρύθμιση της ΑΠ (≤140 mmHg).<sup>51</sup> Με πιο επιθετική ρύθμιση της ΑΠ (≤130 mmHg) ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συνέχισε να μειώνεται αλλά δεν υπήρχε κανένα όφελος όσον αφορά τον κίνδυνο άλλων αγγειακών συμβαμάτων. Η σχέση καμπύλης J μεταξύ επιπέδων ΑΠ και καρδιακών συμβαμάτων καταδείχτηκε σε μετα-ανάλυση 13 μελετών σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, στην οποία όμως έγινε προσαρμογή για το διαβητικό προφίλ.<sup>10</sup> Σε ανάλυση υπο-ομάδας της μελέτης INVEST, η οποία περιορίστηκε σε διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η ΣΑΠ 130-140 mmHg υπό αγωγή συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση

με ΣΑΠ >140 mmHg.<sup>52</sup> Χαμηλότερα επίπεδα ΣΑΠ (<130 mmHg) δε συσχετίστηκαν με περαιτέρω μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Αντιθέτως, η συνολική θνησιμότητα αυξήθηκε σε σύγκριση με την ομάδα στην οποία έγινε η «συνήθης ρύθμιση ΑΠ» (ΣΑΠ 130-139 mmHg) και αποδείχθηκε η ύπαρξη καμπύλης J με ιδιαίτερα εμφανή άνοδο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων όσο τα επίπεδα της ΣΑΠ πλησίαζαν τιμές <120 mmHg. Η μελέτη BOTNIA σε ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς παρατήρησε μια σχέση σχήματος U μεταξύ πίεσης σφυγμού και θνησιμότητας, ιδίως σε ασθενείς με θετικό ιστορικό ΚΑΝ.<sup>53</sup> Η πρόσφατη μελέτη ROADMAP έδειξε ότι μεταξύ ασθενών με προϋπάρχουσα ΚΑΝ, όσοι βρίσκονταν στα χαμηλότερα και υψηλότερα τεταρτημόρια της μείωσης ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της περιόδου διπλής τυφλής αγωγής είχαν τα υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακού θανάτου.<sup>54</sup> Επίπεδα ΣΑΠ <120 mmHg πιθανώς συσχετίστηκαν με άνοδο της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (τύπου J) για την ομάδα που ελάμβανε ολμεσαρτάνη, ενώ δεν υπήρχαν αλληλεπιδράσεις ως προς τη ΔΑΠ.

### Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς υπέρτασης συνιστούν ΑΠ <130/80 mmHg για ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>3</sup> Η μελέτη IDNT δείχνει ότι σε υπερτασικούς ασθενείς με έκδηλη διαβητική νεφροπάθεια, όταν η ΣΑΠ είναι κάτω από 120 mmHg τα ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας είναι αυξημένα.<sup>26</sup> Επίσης, για επίπεδα ΔΑΠ κάτω από το όριο των 85 mmHg σημειώθηκε τάση για αύξηση της συνολικής θνησιμότητας και ο κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου αυξανόταν για κάθε 10 mmHg μείωση της ΔΑΠ, ενώ δεν υπήρχε φαινόμενο καμπύλης J για τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Μελέτη σε ασθενείς με GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> έδειξε ότι επίπεδα ΣΑΠ <133 mmHg και ΔΑΠ <65 mmHg συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη θνησιμότητα σε σύγκριση με υψηλότερα επίπεδα ΑΠ.<sup>55</sup> Προαναφερθείσα μελέτη σε βετεράνους με ΧΝΝ επιβεβαίωσε την ύπαρξη σχέσης τύπου J με τη συνολική θνησιμότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ αλλά όχι σε άτομα με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.<sup>39</sup> Όσον αφορά τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, υπο-ανάλυση της μελέτης PROGRESS σε 1757 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 ή πιο προχωρημένου σταδίου, έδειξε ότι η επαγόμενη από την αντιυπερτασική αγωγή μείωση της ΑΠ απέ-

τρεψε τις υποτροπές στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, χωρίς ένδειξη ύπαρξης καμπύλης J.<sup>56</sup>

### Ηλικιωμένοι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση

Αν και οι μελέτες σε ηλικιωμένους έχουν δείξει μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε θεραπευόμενους ασθενείς, η ΣΑΠ υπό αγωγή στις περισσότερες μελέτες παραμένει >140 mmHg.<sup>41</sup> Παρόλο που τα αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι σε σχετικά υγιείς ηλικιωμένους τιμές ΑΠ <140 mmHg μπορούν να επιτευχθούν με ασφάλεια,<sup>57</sup> υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την ύπαρξη καμπύλης J. Η μελέτη Syst-Eur σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση έδειξε ότι υπάρχει σχέση καμπύλης J μεταξύ ΔΑΠ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων μόνο σε ασθενείς που είχαν διεγνωσμένη ΚΑΝ κατά την αρχική εξέταση, η οποία σχέση δεν επηρεάστηκε από τα επίπεδα ΣΑΠ που επετεύχθησαν.<sup>58</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης SHEP έδειξαν ότι, αποκλειστικά για την ομάδα που ελάμβανε αντιυπερτασική αγωγή, μείωση της τάξεως των 5 mmHg στη ΔΑΠ αύξανε τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου και ΚΑΝ.<sup>59</sup> Χαμηλότερα επίπεδα ΔΑΠ συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση ΚΑΝ και η δυσμενής έκβαση διαπιστώθηκε ήδη σε επίπεδα ΔΑΠ 70 mmHg και ακόμα περισσότερο σε επίπεδα ≤60 mmHg. Πράγματι, για ΔΑΠ <55 mmHg ο σχετικός κίνδυνος σχεδόν διπλασιάστηκε. Η μελέτη ZODIAC δεν έδειξε καμπύλη J αλλά για κάθε μείωση κατά 10 mmHg της ΣΑΠ και ΔΑΠ, ο κίνδυνος θανάτου αυξανόταν κατά 20% και 26% αντίστοιχα σε ηλικιωμένους, διαβητικούς ασθενείς.<sup>60</sup>

### Παθοφυσιολογικό υπόβαθρο

Όπως είναι γνωστό, τα ζωτικά όργανα όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος και οι νεφροί έχουν ένα σύστημα αυτορρύθμισης, το οποίο τα καθιστά ικανά να διατηρούν την ιστική αιμάτωση παρά τις ουσιαστικές αλλαγές που σημειώνονται στην ΑΠ. Ωστόσο, όργανα με αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο χάνουν ως ένα βαθμό την ικανότητα αυτορρύθμισης, καθώς μια ήπια μείωση της ΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε υποαιμάτωση των οργάνων εξαιτίας των ήδη στενωτικών αρτηριών. Ο εν λόγω μηχανισμός εξηγεί τη σχέση σχήματος J μεταξύ επιπέδων ΑΠ και δυσμενών εκβάσεων, η οποία παρατηρείται κυρί-

ως σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Εξηγεί επίσης γιατί σε ασθενείς χωρίς ΚΑΝ, η σχέση μεταξύ ΑΠ και συχνότητας καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι γραμμική ακόμα και σε επίπεδα ΑΠ πολύ χαμηλά (110/70). Φαίνεται ότι επειδή η στεφανιαία αιματική ροή πραγματοποιείται κυρίως κατά τη διαστολή, το σύστημα αυτορρυθμίζεται της καρδιάς είναι πιο ευάλωτο στις αλλαγές της ΑΠ, ιδίως της ΔΑΠ, από αυτό των νεφρών ή του εγκεφάλου.

Επίσης, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, η οποία υποδεικνύεται από αυξημένη πίεση σφυγμού, ίσως εξηγεί το φαινόμενο της καμπύλης J, κυρίως όσον αφορά τη ΔΑΠ. Μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση αποδεικνύουν μια σχέση καμπύλης J για την πίεση σφυγμού<sup>22</sup> ή για τη ΔΑΠ μόνο όταν η πίεση σφυγμού είναι αυξημένη.<sup>53</sup> Αυτό υποδεικνύει ότι το φαινόμενο καμπύλης J ίσως οφείλεται στην αρτηριακή σκληρία, η οποία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα δυσμενούς έκβασης, και όχι στην επαγόμενη από την αγωγή μείωση των επιπέδων ΔΑΠ. Συνυπάρχουσες καταστάσεις που ίσως αυξάνουν την επίπτωση του φαινομένου καμπύλης J και ενισχύουν τις συνέπειές της είναι το φαινόμενο «extreme dipping» της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας και η ορθοστατική υπόταση.<sup>61</sup>

Ένα άλλο ζήτημα είναι ότι η καμπύλη J μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι συν-νοσηρότητες (όπως καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, ΚΑΝ, επιβαρυνόμενη γενική κατάσταση υγείας) μπορούν να προκαλέσουν αυξημένη θνησιμότητα, δυσμενείς εκβάσεις σε αθηροσκληρωτικούς ασθενείς και να οδηγήσουν σε χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ, παρά να συμβαίνει το αντίστροφο (αντίστροφη αιτιότητα). Πρόσφατη μελέτη εξέτασε 7180 άτομα με χρόνια στεφανιαία νόσο μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν για πρώτη φορά σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση.<sup>62</sup> Η επίπτωση του καρδιαγγειακού θανάτου ήταν μεγαλύτερη για ΔΑΠ <70 παρά για ΔΑΠ ≥70 mmHg, ενώ η επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου δεν επηρεαζόταν από τα επίπεδα ΔΑΠ. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή για τους υπόλοιπους καρδιαγγειακούς προγνωστικούς παράγοντες (καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, GFR, ιστορικό ΚΑΝ), ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ήταν ίδιος και για τα δύο επίπεδα ΔΑΠ. Παρομοίως, μελέτη σε ηλικιω-

μένους ασθενείς έδειξε σχέση σχήματος U μεταξύ ΔΑΠ και καρδιαγγειακής ή συνολικής θνησιμότητας στην ομάδα άνευ αγωγής.<sup>63</sup> Ωστόσο, οι ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ εμφάνισαν μεγαλύτερη μείωση σωματικού βάρους και συγκέντρωσης αιμοφαιρίνης, υποδεικνύοντας επιβαρυνόμενη γενική κατάσταση υγείας.<sup>64</sup> Επίσης, φιλανδική μελέτη που εξέτασε τη σχέση U μεταξύ ΔΑΠ και συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε 16.913 υπερτασικούς ασθενείς, έδειξε ότι οι επιπλοκές της υπέρτασης αποτελούσαν πιο σημαντικό καθοριστικό παράγοντα θνησιμότητας από τη χαμηλή ΔΑΠ μόνη της. Κατά συνέπεια, η ΔΑΠ συνιστούσε κυρίως δευτερεύον φαινόμενο.<sup>65</sup>

### Συμπεράσματα

Το «ζήτημα της καμπύλης J» παραμένει άλυτο καθώς τα δεδομένα είναι αντιφατικά. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι υπάρχει μια, επαγόμενη από την αντιυπερτασική αγωγή, σχέση καμπύλης J μεταξύ ΑΠ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικά άτομα με ιστορικό ΚΑΝ. Δεδομένου ότι δε φαίνεται να προκύπτει κάποιο όφελος από τη μείωση της ΑΠ σε απολύτως νορμοτασικά επίπεδα, στους συγκεκριμένους ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγεται η επιθετική αγωγή. Οι μέχρι τώρα μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη καμπύλης J σε σχέση με τη νεφρική νόσο, ενώ φαίνεται ότι χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ (<130/80 mmHg) συσχετίζονται με καλύτερη νεφρική έκβαση, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια. Μέχρι πρόσφατα, πιστεύαμε ότι δεν υπήρχε καμπύλη J για τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Νεότερα δεδομένα σε άτομα με πρόσφατο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο αμφισβητούν αυτήν την πεποίθηση και υποστηρίζουν την πιθανή ύπαρξη συγκεκριμένων οριών στα επίπεδα ΣΑΠ κάτω από τα οποία αυξάνεται ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τέλος, νέες προοπτικές, τυχαίοποιημένες μελέτες, όπως η μελέτη SPRINT,<sup>66</sup> σχεδιασμένες ώστε να συγκρίνουν διαφορετικούς στόχους στα επίπεδα της ΑΠ και να αποκλείουν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, είναι απαραίτητες ώστε να λυθεί το ζήτημα της καμπύλης J. Έως τότε, σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς χαμηλότερου ή υψηλότερου κινδύνου, ο στόχος της ΑΠ πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 130-139/80-85 mmHg.

**Πίνακας.** Μελέτες που υποστηρίζουν τη σχέση μορφής J μεταξύ ΑΠ και συμβαμάτων

| Μελέτη (έτος)                               | Αριθμός | Χαρακτηριστικά ασθενών  | Σημείο J (ναδίω) (mmHg)                                   | Συμβάματα συνδεδεμένα με την ΑΠ με καμπύλη μορφής J  | Σχόλια  |
|---|---------|---|---|--|---|
| SMART <sup>22</sup> (2012)                  | 5788    | Συμπτωματική αγγειακή νόσος (ΣΝ, καρδιαγγειακή νόσος, περιφερική αρτηριοπάθεια) | ΣΑΠ/ΔΑΠ: 143/82, PP: 62                                   | Αγγειακά επεισόδια (έμφραγμα, ΑΕΕ, θάνατος αγγειακής αιτιολογίας) και συνολική θνησιμότητα.                            | Τα υψηλά επίπεδα ΑΠ δε συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αγγειακών επεισοδίων ή με μεγαλύτερη θνησιμότητα σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΝ, >65 ετών, PP >60 mmHg.   |
| PROFESS <sup>34</sup> (2011)                | 20,330  | ≥50 ετών, πρόσφατο ισχαιμικό ΑΕΕ  | ΣΑΠ: 120  | Πρώτη υποτροπή ΑΕΕ (οποιοδήποτε τύπου).  | Έγινε προσαρμογή των αποτελεσμάτων για μείζονα προβλήματα υγείας (τύπος εγκεφαλικού επεισοδίου, ΚΑ), για την αρχική ΑΠ και ήταν ανεξάρτητα των επιπέδων ΑΠ κατά τη διάρκεια του follow-up και της αντιυπερτασικής αγωγής.   |
| ROADMAP <sup>54</sup> (2011)                | 4447    | 18-75 ετών, ΣΔ II   | ΣΑΠ: 120  | Καρδιαγγειακή θνησιμότητα.   | Μόνο ανάμεσα στα άτομα με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, τα ευρισκόμενα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο ΣΑΠ και τα ευρισκόμενα στο υψηλότερο τεταρτημόριο μείωσης της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της περιόδου λήψεως αγωγής σημείωσαν μεγαλύτερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. |
| PROVE IT-TIMI 22 trial <sup>66</sup> (2010) | 4162    | Ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα   | ΣΑΠ/ΔΑΠ: 136/85 (εύρος 130-140 για ΣΑΠ και 80-90 για ΔΑΠ) | Σύνθετο καταληκτικό σημείο συνολικής θνησιμότητας, εμφράγματος, ασταθούς στηθάγχης, επαναμιάτωσης μετά 30 ημέρες, ΑΕΕ. | Η καμπύλη ήταν σχετικά επίπεδη για τιμές ΣΑΠ 110-130 και ΔΑΠ 70-80, επομένως, πολύ χαμηλοί στόχοι ΑΠ (ιδίως <110/70 mm Hg) μπορεί να είναι επιβλαβείς.  |
| INVEST Υποανάλυση <sup>52</sup> (2010)      | 6400    | Αρτηριακή υπέρταση, ΣΝ, ΣΔ II   | ΣΑΠ: 130  | Συνολική θνησιμότητα.  | Σημειώθηκε αύξηση στη θνησιμότητα ιδιαίτερος εμφανής για επίπεδα επιτευχθείας ΣΑΠ <115 mmHg.  |
| TNT <sup>17</sup> (2010)                    | 10,001  | 35-75 ετών, κλινικά εμφανής ΣΝ και LDL<130 mg/dl                                | ΣΑΠ/ΔΑΠ: 146,3/81,4                                       | Καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατος λόγω ΣΝ, μη θανατηφόρο έμφραγμα, καρδιακή ανακοπή με επιτυχή αναζωογόνηση).           | Δε σημειώθηκε καμπύλη J στη σχέση ΑΕΕ με ΣΑΠ. Εκθετική αύξηση κινδύνου εμφάνισης πρωτογενούς καταληκτικού σημείου για επίπεδα ΑΠ <110-120/60-70 mmHg.   |



|  |        |  |  |  |  |
|--|--------|--|--|--|--|
| ONTARGET <sup>23</sup> (2009)          | 25,588 | >55 ετών, ΣΝ, περιφερική αρτηριοπάθεια ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος ή ΣΔ με βλάβη οργάνων | ΣΑΠ: 130   | Καρδιαγγειακή θνησιμότητα, έμφραγμα.                             | Δε σημειώθηκε καμπύλη J για ΑΕΕ. Στους ασθενείς με αρχική ΣΑΠ <130 mmHg, μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξήθηκε με περαιτέρω μείωση της ΣΑΠ (p<0,0001).  |
| Agarwal R. <sup>39</sup> (2009)        | 218    | Βετεράνοι, μέσης ηλικίας 68 ετών, άνδρες, ΧΝΑ, 95% υπό αντιυπερτασική αγωγή              | ΣΑΠ/ΔΑΠ: 110/70  | Συνολική θνησιμότητα.  | Μονοτονική συσχέτιση μεταξύ αρχικής ΣΑΠ, ΔΑΠ και νεφροπάθειας τελικού σταδίου. Εμφανής καμπύλη J σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΑ, απουσία κλινικής πρωτεϊνουρίας ή ηλικίας >65 ετών.  |
| Syst-Eur <sup>58</sup> (2007)          | 4695   | >60 ετών, μεμονωμένη συστολική υπέρταση  | ΔΑΠ: 70  | Καρδιαγγειακά επεισόδια.   | Καμπύλη J μόνο σε ασθενείς με ιστορικό ΣΝ.   |
| INVEST <sup>19</sup> (2006)            | 22,576 | Αρτηριακή υπέρταση, ΣΝ   | ΣΑΠ/ΔΑΠ: 129/74 (στο μοντέλο μετά από προσαρμογή για το χρόνο μέχρι την εμφάνιση πρωτογενούς καταληκτικού σημείου) | Συνολική θνησιμότητα, μη θανατηφόρο έμφραγμα, μη θανατηφόρο ΑΕΕ. | Η διαστολική καμπύλη J ήταν λιγότερο εμφανής στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επαναμιάτωση από αυτούς που δεν υπεβλήθησαν. Η διαστολική καμπύλη J ήταν πιο εμφανής από τη συστολική. Λιγότερο εμφανής η σχέση τύπου J της ΔΑΠ με το ΑΕΕ από αυτή με το έμφραγμα ή τη θνησιμότητα. |
| Kovesdy CP et al. <sup>55</sup> (2006) | 860    | GFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>   | ΣΑΠ/ΔΑΠ: 133/65  | Συνολική θνησιμότητα.  | Ανάλυση των υποομάδων βασιζόμενη στην παρουσία καρδιαγγειακής νόσου και στα επίπεδα GFR έδειξε παρόμοια συσχέτιση για τη ΣΑΠ και τη ΔΑΠ μόνο στους ασθενείς με GFR ≤30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> και για τη ΔΑΠ μόνο στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο.                        |
| Botnia Study <sup>53</sup> (2006)      | 1294   | 69 ετών, ΣΔ  | ΔΑΠ: 75 (με ΣΑΠ>160) ή ΣΑΠ: 135 (με ΔΑΠ>90)  | Συνολική θνησιμότητα.  | Συσχέτιση μορφολογίας U μεταξύ PP και θνησιμότητας, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να συνδέεται με αρτηριακή σκληρία και ΚΑ.  |
| IDNT <sup>26</sup> (2005)              | 1590   | 30-70 ετών, υπερτασικοί, έκδηλη διαβητική νεφροπάθεια                                    | ΣΑΠ: 120<br>ΔΑΠ: 85  | Καρδιαγγειακός θάνατος, ΚΑ. Έμφραγμα, συνολική θνησιμότητα.      | Ο κίνδυνος για ΑΕΕ συνέχισε να μειώνεται ακόμα και σε επίπεδα ΔΑΠ <85 mmHg.  |
| VALUE <sup>13</sup> (2004)             | 15,245 | ≥50 ετών, υπό ή άνευ αντιυπερτασικής αγωγής, υψηλού κινδύνου για καρδιακά επεισόδια      | ΣΑΠ: 120   | Καρδιαγγειακά επεισόδια.   | Η ύπαρξης καμπύλης J πιθανολογείται για επίπεδα ΑΠ κοντά στους προτεινόμενους θεραπευτικούς στόχους για υψηλού κινδύνου ασθενείς.  |

**Ε. Ανδρικού και συν.**

|   |        |   |  |   |  |
|---|--------|---|--|---|--|
| Jafar TH et al. μετα-ανάλυση <sup>46</sup> (2003) | 1860   | Μη διαβητική νεφρική νόσος                            | ΣΑΠ: 110   | Πρόοδος νεφρικής νόσου.   | ΣΑΠ < 110 mmHg μπορεί να συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για επιδείνωση της νεφρικής νόσου.  |
| INDANA μεταανάλυση <sup>16</sup> (2002)           | 40,233 | Αρτηριακή υπέρταση                                    | Μη θεραπευόμενοι: ΔΑΠ 90<br>Θεραπευόμενοι: ΔΑΠ 84<br>Μη θεραπευόμενοι: ΔΑΠ 84<br>Θεραπευόμενοι: ΔΑΠ 85 | Συνολική θνησιμότητα.<br>Καρδιαγγειακή θνησιμότητα.   | Η ύπαρξη καμπύλης J δε συσχετίστηκε με τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής.   |
| IST <sup>31</sup> (2002)                          | 17,398 | Επιβεβαιωμένο ΑΕΕ, 81,6% με υψηλή ΑΠ                  | ΣΑΠ: 150<br>ΣΑΠ: 120   | Θάνατος εντός 14 ημερών, θάνατος ή εξάρτηση στους 6 μήνες.<br>Υποτροπή ισχαιμικού ΑΕΕ εντός 14 μερών. | Η επίπτωση του θανάτου εντός 14 ημερών αυξήθηκε κατά 17,9% για κάθε 10 mmHg κάτω από το επίπεδο 150 mmHg (p < 0,0001). Μικρός αριθμός απόμων είχε επίπεδα ΣΑΠ < 120 mmHg.                          |
| SHEP <sup>59</sup> (1999)                         | 4736   | ≥60 ετών, μεμονωμένη συστολική υπέρταση               | ΔΑΠ: 70  | Καρδιαγγειακή νόσος.  | Αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος σε επίπεδα ΔΑΠ < 70 mmHg διαπιστώθηκε στην ομάδα των ασθενών υπό αντιυπερτασική αγωγή.   |
| HOT <sup>11,12</sup> (1998)                       | 18,790 | Μέση ηλικία 61,5 ετών, υπερτασικοί                    | ΔΑΠ: 83  | Έμφραγμα.   | Τα αποτελέσματα σημειώθηκαν στην υποομάδα των ασθενών με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Δε σημειώθηκε καμπύλη J στους ασθενείς χωρίς ισχαιμική νόσο.   |
| FRAMINGHAM <sup>15</sup> (1991)                   | 5209   | 30-62 ετών, με ή χωρίς ιστορικό εμφράγματος           | ΔΑΠ: 75-79 (ανώτερα 70 s)  | Θάνατος από χρόνια καρδιακή νόσο (θάνατος από έμφραγμα ή από χρόνια καρδιακή νόσο).                   | Σχέση μορφολογίας U παρατηρήθηκε μόνο στους υψηλού κινδύνου ασθενείς (με έμφραγμα αλλά χωρίς ΚΑ). Αυτή η σχέση υπήρχε στους ασθενείς που έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή και σε αυτούς που δεν έλαβαν. |
| Farnett L et al <sup>10</sup> (1991)              | 48,000 | Θεραπευόμενοι υπερτασικοί                             | ΔΑΠ: 85  | Καρδιακά επεισόδια.   | Οι μελέτες δεν έδειξαν σταθερή σχέση τύπου J για τα ΑΕΕ. Η καμπύλη J ήταν εντονότερη στους ηλικιωμένους και στους ασθενείς με προϋπάρχουσα ισχαιμική καρδιακή νόσο.                                |
| Cruickshank JM. et al <sup>6</sup> (1987)         | 902    | Μέτρια έως σοβαρή υπέρταση υπό αγωγή                  | ΔΑΠ: 85-90   | Θνησιμότητα από έμφραγμα.   | Η ύπαρξη καμπύλης J περιορίστηκε στα άτομα με ισχαιμική καρδιακή νόσο.   |
| Stewart IM. <sup>5</sup> (1979)                   | 169    | Ανεπίπλεκτη υπέρταση σε άτομα μέσης ηλικίας υπό αγωγή | ΔΑΠ: 90  | Έμφραγμα.   | Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η ΑΠ σπάνια θα πρέπει να μειώνεται κατά >22%.  |

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, GFR: glomerular filtration rate, LDL: low density lipoprotein, PP: πίεση σφυγμού.

## Βιβλιογραφία

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335: 765-774.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-1913.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-1187.
4. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009; 373: 929-940.
5. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet*. 1979; 1: 861-865.
6. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet*. 1987; 1: 581-584.
7. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, Pennert K, Berglund G. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the primary prevention trial in Gøteborg, Sweden. *JAMA*. 1987; 258: 1768-1776.
8. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009; 374: 525-533.
9. Hasebe N, Kido S, Ido A, Kenjiro K. Reverse J-curve relation between diastolic blood pressure and severity of coronary artery lesion in hypertensive patients with angina pectoris. *Hypertens Res*. 2002; 25: 381-387.
10. Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA*. 1991; 265: 489-495.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998; 351: 1755-1762.
12. Cruickshank JM. Antihypertensive treatment and the J-curve. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2000; 14: 373-379.
13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 2022-2031.
14. Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Mancia G. The "J curve" problem revisited: old and new findings. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12: 290-295.
15. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham Study. *BMJ*. 1991; 303: 385-389.
16. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 438-448.
17. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2897-2908.
18. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2837-2840.
19. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006; 144: 884-893.
20. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. The optimal blood pressure target for patients with coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep*. 2010; 12: 302-306.
21. Cruickshank J. The J-curve in hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2003; 5: 441-452.
22. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension*. 2012; 59: 14-21.
23. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the On-going Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009; 27: 1360-1369.
24. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet*. 1998; 352: 1801-1807.
25. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000; 356: 1955-1964.
26. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2170-2179.
27. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011; 29: 1253-1269.
28. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575-1585.
29. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996; 313: 147.
30. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006; 24: 1201-1208.
31. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002; 33: 1315-1320.
32. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011; 377: 741-750.
33. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1225-1237.
34. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*. 2011; 306: 2137-2144.

35. PODCAST Trial Office, Division of Stroke Medicine, Institute of Neuroscience, University of Nottingham. The prevention of decline in cognition after stroke trial (PODCAST). Available from: <http://www.podcast-trial.org/> [accessed September 9, 2011].
36. SPS3 Coordinating Centre, University of British Columbia, Department of Medicine, Division of Neurology. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) trial. Available from: <http://www.sps3.org/> [accessed September 9, 2011].
37. Kalaitzidis R, Bakris GL. Lower blood pressure goals for cardiovascular and renal risk reduction: are they defensible? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11: 345-347.
38. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 646-661.
39. Agarwal R. Blood pressure components and the risk for end-stage renal disease and death in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 830-837.
40. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20: 883-892.
41. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. Antihypertensive treatment and blood pressure in diabetic and nondiabetic patients: the lower, the better? *Diabetes Care*. 2011; 34 Suppl 2: S304-307.
42. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995; 123: 754-762.
43. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 342-351.
44. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002; 288: 2421-2431.
45. Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 832-839.
46. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 244-252.
47. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 317: 703-713.
48. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27: 2121-2158.
49. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23 Suppl 2: B54-64.
50. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
51. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011; 123: 2799-2810.
52. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010; 304: 61-68.
53. Rönneback M, Isomaa B, Fagerudd J, et al; Botnia Study Group. Complex relationship between blood pressure and mortality in type 2 diabetic patients: a follow-up of the Botnia Study. *Hypertension*. 2006; 47: 168-173.
54. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364: 907-917.
55. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of low blood pressure with increased mortality in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 1257-1262.
56. Ninomiya T, Perkovic V, Gallagher M, et al. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney Int*. 2008; 73: 963-970.
57. Ogiwara T, Saruta T, Rakugi H, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010; 56: 196-202.
58. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1884-1891.
59. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2004-2009.
60. van Hateren KJ, Landman GW, Kleefstra N, et al. Lower blood pressure associated with higher mortality in elderly diabetic patients (ZODIAC-12). *Age Ageing*. 2010; 39: 603-609.
61. Kaplan NM. The diastolic J curve: alive and threatening. *Hypertension*. 2011; 58: 751-753.
62. Kai H, Ueno T, Kimura T, et al. Low DBP may not be an independent risk for cardiovascular death in revascularized coronary artery disease patients. *J Hypertens*. 2011; 29: 1889-1896.
63. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BMJ*. 1989; 298: 1552-1556.
64. Karavidas A, Lazaros G, Tsiachris D, Pyrgakis V. Aging and the cardiovascular system. *Hellenic J Cardiol*. 2010; 51: 421-427.
65. Tuomilehto J, Ryyndnen OP, Koistinen A, Rastenyte D, Nissinen A, Puska P. Low diastolic blood pressure and mortality in a population-based cohort of 16913 hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hypertens*. 1998; 16: 1235-1242.
66. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>.
67. Bangalore S, Qin J, Sloan S, et al; PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010; 122: 2142-2151.