

Quale target della pressione arteriosa nei pazienti con diabete ed ipertensione



S. De Cosmo, A. Rauseo, A. Pacilli, A. Palena, R. Viti
s.decosmo@operapadrepio.it

Struttura Complessa di Endocrinologia e Diabetologia IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

Parole chiave: Target pressori, Diabete mellito, Eventi cardiovascolari, Ipertensione, Terapia antipertensiva

Key words: Blood pressure target, Diabetes mellitus, Cardiovascular events, Hypertension, Antihypertensive Therapy

Il Giornale di AMD, 2013;16:49-54

Riassunto

L'ipertensione arteriosa interessa oltre la metà dei pazienti con diabete mellito. La maggior parte delle linee guida suggerisce di ottenere nei pazienti con diabete ed ipertensione dei valori di pressione sistolica <130 mmHg e di diastolica <80 mmHg, sebbene dati che supportano queste raccomandazioni siano limitati. Diverse evidenze suggeriscono invece che mantenere un valore di pressione sistolica tra 130 e 135 mmHg può essere adeguato. Raggiungere valori di pressione sistolica <130 mmHg, pur se riduce il rischio di ictus, aumenta sensibilmente il rischio di eventi avversi. Per quanto riguarda la pressione diastolica vi sono numerose segnalazioni che valori molto bassi, particolarmente in pazienti con pregresso evento cardiovascolare, aumentano il rischio di mortalità.

La conclusione è che oggi è necessario personalizzare la terapia antipertensiva per privilegiare i vantaggi a fronte dei potenziali eventi avversi.

Summary

Arterial hypertension affects more than half of diabetic patients. Major guidelines recommend to keep, in diabetic patients, a systolic blood pressure (SBP) <130 mmHg and a diastolic blood pressure (DBP) <80 mmHg, although data supporting this suggestion are scarce. Several evidences suggest that in patients with type 2 diabetes mellitus a SBP treatment goal of 130 to 135 mmHg is acceptable. Aiming at SBP levels of 130 mmHg decreases stroke risk, but the risk of serious adverse events may increase with very low BP levels. The results regarding the attained DBP level is somewhat complex, since middle-aged people with diastolic hypertension and pre-existing CVD may have increased CVD mortality if their DBP is lowered drastically to a very low level. The conclusions are that it is important to use a personalized approach in the antihypertensive treatment.

Introduzione

Il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa (IA) sono due problemi sanitari di notevole rilevanza e che si incontrano frequentemente nella pratica clinica. Spesso queste due condizioni coesistono. È noto infatti che l'IA interessa il 70-80% della popolazione diabetica così

come circa il 15% degli ipertesi soffre anche di diabete⁽¹⁾.

Il diabete incrementa di 2-4 volte il rischio di malattia coronarica (MC) rispetto al resto della popolazione e circa il 75-80% dei pazienti diabetici muore per malattia cardiovascolare (CV)⁽²⁾. Anche l'IA è un potente fattore di rischio cardiovascolare; ne deriva che i pazienti che soffrono sia di diabete che di IA hanno un rischio di malattia CV ancora maggiore, da 2 a 4 volte, rispetto ai pazienti con diabete normotesi⁽³⁾. Nei diabetici ipertesi aumenta, inoltre, il rischio di scompenso cardiaco, malattia renale e di altre forme di microangiopatia. Il controllo efficace dell'ipertensione è, quindi, un elemento chiave nella gestione dei pazienti diabetici e negli anni scorsi molti sforzi sono stati fatti per sviluppare diverse strategie terapeutiche atte a ridurre i valori pressori al fine di prevenire il rischio CV. Dati provenienti dagli Stati Uniti documentano come tra gli anni '70 e gli anni '90 la percentuale di pazienti diabetici con pressione arteriosa (PA) non ben controllata si è ridotta: i valori medi di PA sono passati da 135/72 mmHg a 131/69 mmHg come documentato da una recente analisi dello studio NHANES che ha confrontato il periodo 1988-1994 al periodo 2001-2008⁽⁴⁾. La tendenza alla riduzione dei valori medi della PA nei pazienti con diabete è confermata anche da analisi di database europei⁽⁵⁾.

Target pressori nei pazienti con diabete

Diverse importanti linee guida sull'argomento suggeriscono che i target della pressione sistolica e diastolica nei pazienti diabetici debbano essere inferiori a quelli dei pazienti ipertesi non diabetici: <130 mmHg la pressione arteriosa sistolica (PAS) e <80 mmHg la pressione arteriosa diastolica (PAD) (<125/75 mmHg se presente proteinuria >1gr/die)⁽⁶⁻⁷⁾. Tuttavia, i dati a supporto di questo suggerimento sono limitati e quindi ad oggi non è ancora del tutto chiaro quali target pressori siano indicati nei pazienti con diabete.

Il concetto di *lower is better* in riferimento ai valori

della PAS nei pazienti con diabete ed IA deriva da studi epidemiologici come il MRFIT⁽⁸⁾ e l'UKPDS⁽⁹⁾. Sebbene questi studi indicano come nei pazienti diabetici ed ipertesi l'incremento dei valori della PAS, già ad iniziare da valori di 115 mmHg, si associa ad un progressivo e costante incremento del rischio CV, non vi è però supporto derivante da trial clinici alla indicazione di ridurre i valori della PAS <130 mmHg.

Studi che hanno documentato l'efficacia del trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete

I grandi trial che negli anni scorsi hanno valutato i benefici del trattamento dell'IA nei pazienti con diabete, studi peraltro citati da tutte le linee guida internazionali sull'argomento, sono il Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP)⁽¹⁰⁾, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)⁽¹¹⁾ (Figura 1) e più recentemente The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)⁽¹²⁾ (Figura 1).

Lo studio SHEP ha documentato in pazienti anziani con diabete una significativa riduzione del rischio di eventi CV (34%) e di MC (56%). In questo trial il target della PAS era <160 mmHg se al basale i valori della PAS ≥180 mmHg o ridurre la PAS di 20 mmHg se la PAS al basale era tra 160 e 179 mmHg⁽¹⁰⁾. Lo studio Syst-Eur è stato chiuso anticipatamente visti i significativi vantaggi ottenuti nel gruppo con trattamento attivo laddove si è avuto nei pazienti con diabete una riduzione del 55% della mortalità totale, del 76% della mortalità per cause CV e del 69% degli eventi CV. In questo trial il target della PAS era <150 mmHg⁽¹¹⁾. Lo studio ADVANCE è stato pubblicato circa 10 anni dopo gli studi precedenti

ed ha arruolato solo pazienti con diabete di tipo 2 (DT2). Il trattamento attivo in questo trial è stato ottenuto con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina II (i.e. perindopril) associato ad un diuretico (i.e. indapamide). Nei pazienti del gruppo in trattamento attivo si è registrata una significativa riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 14% e del 18% per la mortalità CV dopo circa 5 anni di follow-up. Anche se nell'ADVANCE non era stato specificato un target della PAS, nel gruppo a trattamento intensivo la PAS media è stata pari a 135 mmHg⁽¹²⁾.

Questi studi hanno quindi chiarito in maniera incontrovertibile i vantaggi associati, in termini di riduzione del rischio CV, al trattamento antipertensivo nei pazienti con diabete. Credo diano anche qualche iniziale indicazione sui target pressori da raggiungere, anche se non erano stati disegnati per questo motivo.

Studi che hanno confrontato differenti target pressori

Per poter chiarire gli eventuali vantaggi di una terapia antipertensiva più aggressiva nei pazienti con diabete, i primi studi disegnati a questo scopo sono stati l'UKPDS⁽¹³⁾ e l'HOT study⁽¹⁴⁾ che hanno randomizzato i pazienti ipertesi a terapie antipertensive più o meno intensive (Figura 2).

L'UKPDS ha randomizzato pazienti ad un controllo pressorio più (<150/85 mmHg) o meno intensivo (<180/105 mmHg). I valori medi della PA raggiunti sono stati 144/82 mmHg nei pazienti con controllo intensivo e 154/87 mmHg in quelli con controllo meno intensivo, dopo oltre 8 anni di follow-up. Il controllo intensivo, rispetto al controllo standard, ha determinato una riduzione significativa del rischio di ictus del

Studies of BP lowering in patients with hypertension and diabetes: placebo-controlled trials

Table 1 | Studies of BP lowering in patients with hypertension and diabetes: placebo-controlled trials

Study (publication year)	Mean follow-up (years)	Patients with diabetes (n)	Age at baseline (years)	CVD at baseline (%)	Mean baseline systolic/diastolic BP (mmHg)		Achieved systolic/diastolic BP at the end of study (mmHg)		Outcome and change in relative risk
					Active treatment	Placebo	Active treatment	Placebo	
SHEP (1996) ²⁵	5	583	71	5 (history of MI)	170/77	170/75	146/68 ²¹	155/72 ²¹	CVD events ↓34% CHD events ↓56%
Syst-Eur (1997) ²⁷	2	492	70*	35	175/85	175/85	153/78	162/82	Stroke ↓69% Cardiovascular events ↓62%
ADVANCE (2007) ²⁸	4.3	11,140	66	32	145/81	145/81	136/73	140/73	All-cause mortality ↓14% Cardiovascular-related mortality ↓18%

*Overall Syst-Eur population. Abbreviations: BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; CVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction.

Cooper-DeHoff, R. M. et al. Nat. Rev. Cardiol. 8, 42-49, 2011

Figura 1.

Studies of BP lowering in patients with hypertension and diabetes: intensive vs less intensive therapy or BP goals									
Study (publication year)	Mean follow-up (years)	Patients with diabetes (n)	Age at baseline (years)	CVD at baseline (%)	Mean baseline systolic/diastolic BP (mmHg)		Achieved systolic/diastolic BP at the end of study (mmHg)		Outcome and change in relative risk
					More Intensive	Less Intensive	More Intensive	Less Intensive	
HOT (1998) ⁹	3.8	1,501	62	~6*	170/105*	170/105*	144/81	148/85	Cardiovascular events ↓51% Cardiovascular-related mortality ↓70%
UKPDS (1998) ¹⁰	8.4	1,148	56	NA	159/94	160/94	144/82	154/87	Diabetes-related death ↓32% Stroke ↓44% Diabetes-related end point ↓24%
ABCD Hypertensive (1998) ⁴¹	5.3	470	58	53	156/98	154/98	132/78	138/86	All-cause mortality ↓49%
ABCD Normotensive (2002) ⁴²	5.3	480	59	24	135/84	137/84	128/75	137/81	CVD ↓70% (Total strokes n=17)
ACCORD (2010) ¹¹	4.7	4,733	62	30	139/76	139/76	119/64	134/71	Any stroke ↓42% Nonfatal stroke ↓38% (Total strokes n=98)

*Overall HOT population. Abbreviations: BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; NA, not available.

Cooper-DeHoff, R. M. et al. Nat. Rev. Cardiol. 8, 42-49, 2011

Figura 2.

44%, del rischio di morte dovuta al diabete del 32% e di tutti gli *end-points* dovuti al diabete del 24%. Sappiamo che questi benefici non erano più presenti dopo 10 anni dalla chiusura del trial⁽¹³⁾.

Lo studio HOT si è posto invece l'obiettivo di indagare quale dovesse essere il target della PAD per la prevenzione CV e per tale motivo ha reclutato 18.790 pazienti ipertesi di età compresa tra 50 e 80 anni. I pazienti sono stati allocati a tre differenti target di PAD: <90 mmHg, <85 mmHg ed <80 mmHg. L'incidenza più bassa di eventi cardiovascolari maggiori si aveva per valori medi di PAD di 82.6 mmHg mentre il rischio più basso di mortalità a valori di PAD pari a 86.5 mmHg. Nella coorte di pazienti con diabete (n = 1.501), quelli nel gruppo a target ≤80 mmHg hanno avuto una riduzione significativa del rischio di eventi CV del 51% ed una riduzione del rischio di mortalità CV del 70% paragonati a quelli del gruppo con target <90 mmHg. Vi è da notare che i pazienti assegnati al gruppo ≤80 mmHg hanno raggiunto una PA media pari a 140/81 mmHg contro una PA media di 144/85 mmHg del gruppo con target ≤90 mmHg⁽¹⁴⁾.

Più recentemente lo studio ACCORD⁽¹⁵⁾ ha valutato se il controllo pressorio molto stretto, con un target di PAS <120 mmHg, dava dei vantaggi significativi in termini di riduzione del rischio di eventi CV rispetto ad un controllo meno stretto della PAS, ma comunque <140 mmHg. Per questo motivo, 4.733 pazienti tutti con DT2 a rischio di evento CV, sono stati randomizzati a terapia

intensiva con target di PAS <120 mmHg o terapia standard con target <140 mmHg. I valori medi ad un anno della PA sono stati 119/64 mmHg nel gruppo a terapia intensiva e 134/71 mmHg nel gruppo a terapia standard. L'*outcome* primario composto, rappresentato da infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare, non era differente tra i due gruppi con la sola significativa riduzione dell'ictus fatale (41%) e non fatale (37%) nel braccio a trattamento intensivo (Figura 3). Nel gruppo a trattamento intensivo, invece, si registrava una maggiore frequenza di eventi avversi anche gravi attribuiti alla terapia, così come di ipokaliemia e di aumento dei valori della creatinina⁽¹⁵⁾ (Figura 4). È molto probabile quindi che ridurre i valori pressori al di sotto di 130 mmHg, avvicinandosi a 120 mmHg, non aggiunge alcun beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare o di morte rispetto ad un target di PAS al di sotto di 140 mmHg.

A supporto di quanto detto, recentemente è stata pubblicata una meta-analisi di 13 studi, per un totale di 37.736 pazienti, che hanno confrontato gli effetti di una terapia antipertensiva aggressiva (PAS ≤135 mmHg) con quelli della terapia standard (PAS ≤140 mmHg) in pazienti con DT2 o alterata glicemia a digiuno/alterata tolleranza al glucosio⁽¹⁶⁾. I risultati hanno documentato come la terapia intensiva era associata ad una significativa riduzione del 10% di mortalità per tutte le cause, del 17% dell'ictus ed ad un aumento del 20% di eventi avversi, mentre la frequenza di altri *outcome* macro e

Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus The ACCORD Study Group

Table 3. Primary and Secondary Outcomes.

Outcome	Intensive Therapy (N=2363)		Standard Therapy (N=2371)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of events	%/yr	no. of events	%/yr		
Primary outcome*	208	1.87	237	2.09	0.88 (0.73–1.06)	0.20
Prespecified secondary outcomes						
Nonfatal myocardial infarction	126	1.13	146	1.28	0.87 (0.68–1.10)	0.25
Stroke						
Any	36	0.32	62	0.53	0.59 (0.39–0.89)	0.01
Nonfatal	34	0.30	55	0.47	0.63 (0.41–0.96)	0.03
Death						
From any cause	150	1.28	144	1.19	1.07 (0.85–1.35)	0.55
From cardiovascular cause	60	0.52	58	0.49	1.06 (0.74–1.52)	0.74
Primary outcome plus revascularization or nonfatal heart failure	521	5.10	551	5.31	0.95 (0.84–1.07)	0.40
Major coronary disease event†	253	2.31	270	2.41	0.94 (0.79–1.12)	0.50
Fatal or nonfatal heart failure	83	0.73	90	0.78	0.94 (0.70–1.26)	0.67

* The primary outcome was a composite of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes.

† Major coronary disease events, as defined in the protocol, included fatal coronary events, nonfatal myocardial infarction, and unstable angina.

The ACCORD Study Group, *N Engl J Med* 2010

Figura 3.

micro vascolari (cardiaci, renali e retinici) non erano diversi. Un trattamento ancora più intensivo (PAS ≤ 130 mmHg) era associato solo ad un'ulteriore riduzione dell'ictus ma non di altri eventi. Tuttavia, per questi ultimi valori di pressione vi era un incremento del 40% degli eventi avversi gravi. Gli autori concludevano che in pazienti con DT2 o alterata glicemia a digiuno/alterata tolleranza al glucosio un target di PAS compreso tra 130-135 è accettabile in termini rischio/beneficio, mentre per valori più bassi (PAS < 130 mmHg), pur a fronte di una ulteriore riduzione del rischio di ictus, vi era un notevole incremento di eventi avversi gravi.

Una precedente meta-analisi di Reboldi et al. che aveva analizzato 31 studi per un totale di 73.913 pazienti con diabete, aveva ottenuto risultati simili documentando come il trattamento più aggressivo riduce significativamente (39%) il rischio di ictus, non quello dell'infarto del miocardio⁽¹⁷⁾.

Ulteriori informazioni su questo argomento derivano da altri due studi, l'Irbesartan Diabetic Nephro-

pathy Trial (IDNT)⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ e l'International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)⁽²⁰⁻²¹⁾. Lo studio IDNT ha studiato pazienti diabetici con danno renale iniziale. La progressiva riduzione della PAS fino a 120 mmHg era associata ad una progressiva riduzione di mortalità CV e scompenso cardiaco ma non di infarto del miocardio. Quando i pazienti sono stati stratificati per valori di PAS $> (n=1.537)$ o ≤ 120 mmHg ($n=53$) si registrava un aumento significativo del rischio di mortalità per tutte le cause e di mortalità CV nel gruppo di pazienti con PAS ≤ 120 mmHg. Un trend all'incremento di eventi CV si aveva anche per valori di PAD < 85 mmHg. Peraltro nel gruppo di pazienti con PAS ≤ 120 mmHg si aveva anche una maggior percentuale di pazienti che all'ingresso nello studio avevano una storia di eventi CV. Ulteriore informazione su questo argomento, e cioè sul ruolo che un pregresso evento CV può avere sull'efficacia del controllo pressorio, deriva anche dallo studio INVEST. Cooper-DeHoff et al hanno infatti studiato un sottogruppo di 6.400 pazienti, con diabete e MC, dei 22.576 arruola-

Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus (ACCORD)

Renal parameters after randomization

Variable	Intensive Therapy (N=2362)	Standard Therapy (N=2371)	P Value
End-stage renal disease or need for dialysis	59 (2.5)	58 (2.4)	0.93
Elevation in serum creatinine			
>1.5 mg/dl in men	304 (12.9)	199 (8.4)	<0.001
>1.3 mg/dl in women	257 (10.9)	168 (7.1)	<0.001
Estimated GFR <30 ml/min/1.73 m ²	99 (4.2)	52 (2.2)	<0.001
Serum creatinine — mg/dl	1.1±0.4	1.0±0.5	<0.001
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ²	74.8±25.0	80.6±24.8	<0.001
Ratio of urinary albumin (mg) to creatinine (g)			
Median	12.6	14.9	<0.001
Interquartile range	6.4–41.7	7.0–56.8	<0.001
Microalbuminuria — no./total no. (%)	656/2174 (30.2)	712/2205 (32.3)	0.13
Macroalbuminuria — no./total no. (%)	143/2174 (6.6)	192/2205 (8.7)	0.009

The ACCORD Study Group, N Engl J Med 2010

Figura 4.

ti nello studio INVEST. I pazienti, trattati con l'obiettivo di raggiungere valori di PAS <130 mmHg e PAD <85 mmHg, sono stati successivamente stratificati in base ai valori di PAS effettivamente raggiunti in tre gruppi: in stretto controllo <130 mmHg, controllo usuale <140 mmHg e pazienti non controllati >140 mmHg. Mentre i pazienti del gruppo non controllato avevano una frequenza dell'*end-point* primario cardiovascolare superiore agli altri gruppi, non vi era differenza significativa tra i gruppi in stretto controllo pressorio o in controllo usuale. Gli autori quindi concludevano che non era necessario nei pazienti diabetici e MC ottenere uno stretto controllo pressorio.

Il percorso che si è avuto nelle ultime due decadi circa i suggerimenti dei target pressori nei pazienti con diabete è illustrato dalla referenza n.22. Emerge come, a fronte di una univocità dei suggerimenti degli ultimi anni di target pressorio <130/80 mmHg, le evidenze a supporto di questi suggerimenti sono scarsi, tanto che la rivisitazione delle linee guida europee del 2009 afferma che l'inizio della terapia antipertensiva farmacologica nei pazienti diabetici con PA 'alta normale' non è attualmente supportata da studi prospettici⁽²³⁾. Gli autori raccomandano di iniziare il trattamento in pazienti diabetici con PA "alta normale" solo se sono presenti danni d'organo subclinici (in particolare microalbuminuria o

proteinuria), suggerendo target meno ambiziosi ma più sicuri: 130 - 139 mmHg per la PAS ed 80 - 85 mmHg per la PAD, rispettivamente.

La curva J

Sicuramente il rapporto tra controllo della pressione arteriosa e l'*outcome* CV a forma di J è un argomento molto discusso. Diversi studi hanno riportato che una pressione arteriosa, soprattutto diastolica, molto bassa aumenta il rischio di eventi CV, inclusa la mortalità. Una meta-analisi pubblicata circa 20 anni fa non confermava questo tipo di relazione anche se guardando solo il rapporto tra PAD ed eventi cardiaci si confermava una curva J, particolarmente tra quei pazienti che avevano avuto un evento CV⁽²⁴⁾. I dati dello studio HOT non confermano questo tipo di rapporto, anche se vi è da notare che solo il 6% della popolazione arruolata in questo trial aveva all'ingresso dello studio una malattia CV e quindi un basso rischio di eventi⁽¹⁴⁾. D'altra parte lo studio INVEST che, come sopra ricordato, ha arruolato solo pazienti con MC ha mostrato una curva a forma di J tra controllo pressorio ed eventi CV; tale tipo di relazione è confermata anche nello studio IDNT. In questo ultimo trial infatti i ricercatori hanno riportato una forte relazione a forma di J tra valori della PAD e l'incremento del rischio di infarto del miocardio⁽¹⁹⁾. Infine,

nel recente studio VADT⁽²⁵⁾ dove 1.791 pazienti con DT2 ed ipertensione hanno ricevuto un trattamento antiipertensivo con l'obiettivo di mantenere i valori pressori < 130/80 mmHg, gli autori hanno documentato come sia valori di PAS \geq 140 mmHg che valori della PAD \leq 70 mmHg erano associati ad un significativo aumento del rischio CV. Le conclusioni di questa osservazione indicano che, accanto alla necessità del trattamento della PAS quando questa supera i 140 mmHg, l'incremento di eventi per valori di PAD <70 mmHg suggerisce cautela e quindi di evitare il raggiungimento di tali valori pressori.

Conclusioni

Sulla base di evidenze disponibili, è certamente cruciale suggerire il controllo della pressione arteriosa nella gestione clinica dei pazienti con diabete, al fine di proteggerli dal rischio CV. Non vi sono invece evidenze sufficienti prodotte dai trial clinici condotti anche negli ultimi anni per consigliare un target di controllo della PA <130/80 mmHg, come invece fanno le attuali linee guida⁽⁶⁻⁷⁾. Un attenta e completa valutazione del profilo di rischio cardiovascolare del paziente diabetico ed iperteso è consigliata al fine di individualizzare al massimo anche la terapia antiipertensiva, compresi i target di controllo dei vari fattori di rischio da suggerire.

BIBLIOGRAFIA

1. Tarnow L et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*. 17:1247-51, 1994.
2. Kannel WB et al. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am. Heart J.* 121:1268-1273, 1991.
3. Creager M. A. et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 108:1527-1532, 2003.
4. Wang J et al. Long-term and recent progress in blood pressure levels among U.S. adults with diagnosed diabetes, 1988 - 2008. *Diabetes Care*. 34:1579-81, 2011.
5. Nilsson PM et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes - Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press*. 20:348-54, 2011.
6. Mancia G et al. 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*. 25:1105-87, 2007.
7. Chobanian AV et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42:1206-52, 2003.
8. Stamler J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 16:434-444, 1993.
9. Adler AI et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 321:412-419, 2000.
10. Curb JD et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276:1886-92, 1996.
11. Tuomilehto J et al. for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 340:677-84, 1999.
12. 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*. 370:829-840, 2007.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 317:703-713, 1998.
14. Hansson L et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet*. 351:1755-1762, 1998.
15. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 362:1575-1585, 2010.
16. Bangalore S et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 123:2799-2810, 2011.
17. Reboli G et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 29:1253-69, 2011.
18. Lewis E J et al. Renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 345:851-860, 2001.
19. Berl T et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J. Am. Soc. Nephrol*. 16:2170-2179, 2005.
20. Pepine C J et al. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 290:2805-2816, 2003.
21. Cooper-DeHoff R M et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 304, 61-68, 2010.
22. Cooper-DeHoff R. M. et al. Blood pressure lowering in patients with diabetes—one level might not fit all *Nat. Rev. Cardiol*. 8:42-49, 2011.
23. Mancia G et al. Reappraisal of guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 27:2121-58, 2009.
24. Farnett L et al. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAM*. 265:489-495, 1991.
25. Anderson RJ et al. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 34:34-8, 2011.