

VALORES-ALVO DE PRESSÃO ARTERIAL PARA DOENTES COM DOENÇA RENAL CRÓNICA

2013; 14: NO 55

Pantelis A. Sarafidis¹, Luis M. Ruilope²

¹Section of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece

²Hypertension Unit de, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Introdução

A Hipertensão arterial é um factor de risco *major* para o aparecimento e progressão da doença renal crónica (DRC) e pode ser também uma consequência de lesão renal [1]. Vários estudos observacionais mostraram uma forte relação entre pressão arterial (PA) elevada e risco aumentado de deterioração da função renal ou progressão para doença renal terminal (DRT) em doentes com e sem diabetes, enquanto que em ensaios clínicos aqueles doentes que atingiram valores de PA abaixo do limiar convencional tiveram melhor sobrevida renal [1,2]. Assim, durante mais de uma década *guidelines* relevantes recomendaram um valor alvo de PA < 125/75 para doentes com proteinúria > 1 gr/dia [2-5], apesar da evidência proveniente de ensaios com eventos renais graves, que incluísem doentes randomizados para diferentes valores alvo de PA, ser escassa [4]. Mais recentemente, surgiram na literatura resultados de extensões de longo prazo destes ensaios, mas simultaneamente grandes estudos cardiovasculares colocaram em causa os efeitos benéficos dum objectivo de PA baixa para doentes diabéticos [6,7], tornando a escolha pelo clínico de valores alvo de PA apropriados um assunto muito complicado. Nós decidimos então clarificar de forma breve este campo, apresentando a evidência disponível para DRC diabética e não diabética.

Valores alvo de pressão arterial na doença renal não diabética

Os efeitos específicos de diferentes valores alvo de PA sobre *end-points* renais graves foram avaliados em dois ensaios clínicos em doentes com DRC não diabética. O programa *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) incluiu dois sub-estudos em doentes com DRC de diversas etiologias, dos quais 585 estavam no estudo A (taxa de filtração glomerular, [TFG] 25-55 ml/min/1,73 m²) e 255 no estudo B (TFG 13-24 ml/min/1,73 m²) [8]. Os doentes diabéticos com necessidade de insulina foram excluídos do protocolo; assim, apenas participaram 26 doentes com nefropatia diabética. Num desenho 2x2 factorial, os doentes foram randomizados para diferentes níveis de consumo de proteínas na dieta em ambos os estudos, bem como para um objectivo habitual de PA [pressão arterial média (PAM) < 107 mm Hg para doentes com idade ≤ 60 anos (correspondendo aproximadamente a valores < 140/90 mm Hg) e < 113 mm Hg para doentes ≥ 61 anos] ou para um objectivo de PA baixa [PAM < 92 mm Hg para doentes com idade ≤ 60 anos (correspondendo a valores < 125/75 mm Hg) e < 98 mm Hg para doentes ≥ 61 anos]. O desfecho primário era o nível de alteração na TFG (declive da TFG) e o seguimento médio foi de 2,2 anos. Nem a deterioração prevista da TFG (10,7) [IC 95%, 9,1-12,4] vs. 11,5 [IC95%, 10,3-12,7] ml/min/m²] nem o risco de DRT e morte (0,85, IC95%, 0,60-1,22 para o grupo de PA baixa) diferiram de forma significativa entre os dois grupos [8]. No entanto, em análises detalhadas dividindo os doentes pela proteinúria basal, o alvo de PA baixa estava associado com um deterioração mais lenta da TFG em doentes com uma excreção urinária de proteínas > 0,25 g/dia no estudo A e > 1 gr/dia no estudo B [8,9], mesmo após ajustamento para diversas covariáveis. Os resultados acima descritos foram confirmados numa meta-análise de ensaios clínicos comparando a eficácia de inibidores da ECA em doentes predominantemente com DRC não diabética, que mostrou que valores de

PA sistólica (PAS) de 110-119 e 120-129 mmHg se associavam a menor risco de progressão de doença renal em doentes com proteinúria > 1 gr/dia, enquanto que naqueles com proteinúria < 1 gr/dia esta associação não era tão evidente [10]. Uma análise subsequente examinou os eventos de longo prazo do estudo MDRD adicionando a fase do ensaio (1989-1993) a um período de coorte entre 1993-2000, com um *follow-up* médio de 10,7 anos durante o qual nenhum valor alvo de PA foi recomendado [11]. No longo prazo, o alvo de PA baixa associou-se a um risco reduzido de falência renal (hazard ratio ajustado [HR] 0,68; IC95%, 0,57-0,82) e do evento composto de DRT ou morte (HR 0,77; IC 95%, 0,65-0,91), comparativamente com o grupo de PA habitual. Numa análise de subgrupo, os benefícios dum valor alvo de PA baixa para DRT e para o end-point composto foram novamente significativos para doentes com proteinúria > 1 gr/dia. Estes resultados indicam que um valor alvo de PA baixa pode ser particularmente benéfico em doentes proteinúricos e levaram às recomendações de valores alvo de PA acima descritos.

O segundo estudo neste campo foi o *African-American Study on Kidney Disease* (AASK), um ensaio 3x2 factorial realizado em 1094 Afro-Americanos com doença renal hipertensiva (TFG, 20-65 ml/min/1,73 m²) randomizados para um valor alvo de PAM de 102-107 mm Hg ou ≤ 92 mm Hg, e para tratamento inicial com metoprolol, ramipril ou amlodipina. Os principais eventos foram o declive da TFG e o composto de redução da TFG em 50% ou mais (ou ≥ 25 ml/min/1,73 m²), DRT ou morte. O valor médio de PA atingido foi de 128/78 mm Hg no grupo de PA mais baixa e de 141/85 no grupo de PA habitual. Após um *follow-up* médio de 3,8 anos, nem o declive médio da TFG (-2,21 ± 0,17 vs. -1,95 ± 0,17 ml/min/1,73 m² por ano; P = 0,24), nem o evento composto (redução de risco no grupo de redução intensiva da PA de 2%; IC95% -22% a 21%; P = 0,85) diferiram significativamente entre os dois grupos de PA, enquanto o ramipril se associou com uma progressão mais lenta da doença renal [12].

Após terem completado a fase de ensaio do AASK, 700 doentes foram incluídos numa fase de coorte na qual o alvo de PA era um valor < 130/80 mm Hg, com um *follow-up* total entre 8,8 e 12,2 anos. Quando consideradas as duas fases em conjunto, não houve diferenças significativas entre os grupos no risco do evento composto de duplicação dos valores da creatinina sérica (Cr_s), DRT ou morte (HR no grupo de controlo intensivo, 0,91; IC95%, 0,77-1,08). No entanto, o evento diferiu de acordo com o nível basal de proteinúria, uma vez que doentes com uma relação proteína - creatinina na urina (RPCU) > 0,22 em amostras de urina de 24 horas (valor aproximadamente equivalente a 300 mg/dia) tinham um risco mais baixo de ocorrência do evento primário com o tratamento intensivo (HR 0,73; IC95%, 0,58-0,93), enquanto naqueles com RPCU ≤ 0,22 não havia diferença entre os dois grupos de PA (HR, 1,18; IC95%, 0,93-1,5) [13].

No seu conjunto, os achados do MDRD e do AASK indicam que um alvo de PA mais baixa é benéfico para a sobrevida renal de longo prazo em doentes com doença renal proteinúrica não diabética. Deve ser notado, contudo, que toda a evidência disponível deriva ou de análise de sub-grupos, ou da combinação de fases de randomização com fases observacionais de longo prazo destes ensaios, não havendo ainda evidência directa disponível sobre



esta matéria. Para além disso, ambos os estudos randomizaram os doentes de acordo com os valores da PAM, que corresponde em média, mas não para todos os doentes, a níveis específicos de PA sistólica e diastólica. Tendo isto em atenção, um objectivo de PA < 130/80 (isto é, aquele do estudo de coorte AASK) parece justificável para doentes com uma excreção de proteínas na urina acima de 0,25-0,3 gr/dia (equivalente a um valor de albumina na urina de cerca de 0,15 gr/dia) enquanto um valor mais baixo de PA < 125/75 pode ser aplicável a doentes com proteinúria > 1 gr/dia (tabela 1).

Tabela 1 – Valores alvo de pressão arterial para doentes com DRC baseados na evidência disponível obtida a partir de ensaios renais e cardiovasculares

Tipo de doença renal	Excreção de proteína < 0,3 g/dia (normoalbuminúria, microalbuminúria, 30-150 mg/dia)	Excreção de proteína 0,3-1 gr/dia (microalbuminúria 150-300 mg/dia, macroalbuminúria 300-500 mg/dia)	Excreção de proteína > 1 g/dia (macroalbuminúria > 500 mg/dia)
Doença renal não diabética	< 140/90 mm Hg	< 130/80 mmHg	< 125/75 mm Hg*
Doença renal diabética	PAS < 130-140 mm Hg** PAD < 80 mm Hg**	< 130/80 mm Hg***	< 130/80 mm Hg*** (125/75 mmHg*** para doentes jovens com proteinúria pesada)

*De acordo com evidência da fase de ensaio B do estudo MDRD e da fase de longo prazo do mesmo estudo (ver texto); ** de estudos de desfecho cardiovascular (ver texto); ***da extrapolação de resultados na DRC não diabética e de análises post-hoc ou observacionais na DRC diabética (ver texto)

Valores alvo de pressão arterial na doença renal diabética

Não existe actualmente nenhum ensaio clínico que compare os efeitos de diferentes valores alvo de PA na incidência de DRT em doentes diabéticos. Estudos randomizados anteriores em doentes com diabetes e níveis variáveis de função renal e de excreção renal de albumina que compararam diferentes objectivos de PA, não mostraram diferenças na alteração da depuração da creatinina, mas revelaram maiores reduções da proteinúria e uma progressão mais lenta de micro para macroalbuminúria com um controlo “intensivo” versus um controlo “moderado” da PA [14,15]. Uma análise de ensaios controlados de doença renal diabética também sugeriu que reduzir a PAS para 130 mm Hg, pode estar associado a uma diminuição da perda da TFG até 2 ml/min/1,73 m² por ano [2]. Uma análise post-hoc do estudo RENAAL (que incluiu 1513 doentes com diabetes de tipo 2, hipertensão e macroalbuminúria e comparou os efeitos do losartan versus placebo na progressão da doença renal), mostrou que um valor basal de PAS de 140-159 mm Hg aumentava o risco de DRT ou morte em 38%, comparativamente a valores de PAS < 130 mm Hg. Para além disso, cada 10 mm Hg de aumento no valor basal da PAS aumentava o risco de DRT ou morte em 6,7%, enquanto o mesmo aumento no PA diastólica diminuía o risco em 10,9%; os autores concluíram que os doentes com os valores basais mais altos de PAS e pressão de pulso tinham o mais alto risco de progressão de nefropatia e o maior benefício com a redução agressiva [16]. De forma semelhante, uma análise post-hoc do estudo IDNT [17] (que incluiu 1590 doentes com diabetes do tipo 2, hipertensão e excreção urinária de proteínas > 900 mg/d, comparando os efeitos do irbesartan, da amlodipina e do placebo), mostrou que uma PAS > 149 mm Hg se associava com um aumento de 2,2 vezes do risco de duplicação dos valores da creatinina sérica ou de DRT comparativamente com uma PAS < 134 mm Hg e no

follow-up o valor de PAS sistólica alcançado era o factor preditivo mais forte para os eventos renais; para além disso, uma redução progressiva dos valores da PAS para 120 mm Hg melhorava a sobrevida renal e do doente, mas abaixo dos 120 mm Hg a mortalidade de qualquer causa aumentava. Baseado em resultados como os acima descritos, e como a progressão da lesão renal parece seguir as mesmas vias uma vez instalada a proteinúria, tem sido argumentado que em doentes com diabetes e proteinúria, os alvos acima mencionados para a DRC não diabética devem também ser aplicados [2]. Este argumento é geralmente aceite pela comunidade nefrológica, mas estudos populacionais de larga escala sugerem que a prevalência de macroalbuminúria (equivalente a proteinúria > 0,5 g/dia) em doentes diabéticos adultos é somente de 10%, enquanto que outros 20 % têm microalbuminúria e 70% têm normoalbuminúria. Para além disso, cerca de 11% dos doentes diabéticos (subindo para 26% nos doentes com > 65 anos de idade) têm TFG < 60 ml/min/1,73 m² [18]. Portanto, um importante número de diabéticos (especialmente diabéticos do tipo 2 idosos com hipertensão associada) têm DRC estadio 3 ou superior, sem proteinúria. Para esses indivíduos uma PA < 130/80 mm Hg pode não ser necessária para renoprotecção. No entanto, um alvo de PA mais baixo pode ser necessário para garantir benefícios cardíacos e de mortalidade global, como se evidencia em estudos cardiovasculares *major* em doentes diabéticos.

Durante mais de 10 anos todas as mais relevantes *guidelines* recomendaram um valor alvo de PA < 130/80 mm Hg para doentes com diabetes. A primeira evidência a apontar para um valor alvo de PA mais baixo derivou do estudo UKPDS 38, que randomizou 1148 doentes diabéticos hipertensos para um valor alvo de PA < 150/85 ou < 180/105 mm Hg (e alcançaram PAs médias de 144/82 e 154/87 durante 8,4 anos); o grupo de controlo mais “apertado” teve reduções significativas de 38% nas mortes relacionadas com a diabetes e de 24% em todos os end-points relacionados com a diabetes [19]. De igual modo, no estudo HOT, que randomizou 18790 hipertensos para alvos diastólicos ≤ 90, ≤ 85 ou ≤ 80 mm Hg e não demonstrou diferenças entre os grupos na população total do estudo, foi observada uma redução de 51% nos eventos cardiovasculares *major* entre os grupos ≤ 80 e ≤ 90 mm Hg no subgrupo de 1501 doentes diabéticos [20]. Estudos observacionais sustentaram que uma PAS < 120 mmHg em diabéticos estava relacionada com uma redução de complicações cardiovasculares [21]. Nesta base, uma recomendação dum valor alvo de PA < 130/80 mm Hg em diabéticos surgiu nas *guidelines*, embora um alvo de PAS < 130 mm Hg não tenha sido avaliado em ensaios de evento, os braços de controlo “apertado” no UKPDS e no HOT alcançaram PAS médias > 140 mmHg [19,20] e este alvo de PAS foi difícil de atingir na prática clínica.

Outros ensaios de evento tentaram avaliar este problema. O ensaio ADVANCE randomizou 11140 diabéticos do tipo 2 para uma combinação perindopril-indapamida ou placebo, adicionados a terapêutica habitual. A média da PA foi de 135/74 vs 140/76 nos dois grupos em 4,3 anos de *follow-up*. Obtiveram-se diferenças de 9% nos eventos micro e macrovasculares *major*, de 18% na morte de causa cardiovascular e de 14% na mortalidade a favor do tratamento activo [22]. Estes resultados mostraram um efeito favorável numa redução adicional da PAS, mas devem ser interpretados com cuidado uma vez que a principal comparação foi com uma intervenção terapêutica. O ensaio ACCORD-BP randomizou 4733 doentes de alto risco com diabetes do tipo 2 para um valor alvo de PAS < 120 mm Hg ou < 140 mm Hg [23]. Ao fim de 4,7 anos não se verificaram diferenças entre os grupos no evento primário de enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não fatal ou morte cardiovascular (HR 0,88; IC95%: 0,73-1,06; P = 0,20) e na mortalidade de qualquer causa (HR 1,07; IC95%: 0,85-1,35; P = 0,55). Um controlo apertado da PAS associou-se a uma redução de 40% no AVC mas também com mais eventos adversos graves (3,3% vs 1,3%). Digno de

nota, o risco de qualquer queda da TFG < 30 ml/min/1,73 m² aumentou com o tratamento intensivo, mas o risco de DRT ou de diálise foi idêntico entre os dois grupos. Estes resultados foram considerados por muitos como uma evidência conclusiva contra o alvo de 130/80, mas uma interpretação cuidadosa sugere uma conclusão diferente por três razões: primeiro, o objectivo de redução intensiva da PAS no ACCORD-BP foi < 120 e não < 130 mm Hg; segundo, após 1 ano e até ao final do estudo as médias das PAS foram respectivamente de 119,3 e 133,5 mm Hg; e terceiro, a taxa de eventos foi bastante mais baixa do que o esperado, levando a uma redução do poder estatístico. Portanto, a conclusão do ACCORD-BP foi antes a de que um alvo de PAS < 120 mm Hg na diabetes não se justifica, mas o problema do alvo de PAS óptima permanece por resolver [6,7].

Meta-análises recentes tentaram estabelecer o alvo de PAS óptima na diabetes, mostrando reduções insignificantes na mortalidade e no enfarte do miocárdio, e reduções significativas no AVC, com alvos de tratamento intensivo [24,25]. O principal problema destas tentativas foi que elas não conseguiram mostrar conclusões para alvos específicos mas somente fizeram comentários sobre a eficácia comparativa entre as estratégias de redução da PA intensiva vs standard. Para além disso, mesmo com os critérios mais estritos, a mistura dos valores “alvo” com os valores de PA efectivamente “alcançados” nos braços de tratamento “standard” incluídos levaram a problemas semelhantes aos verificados com o estudo ACCORD-BP [7]. De relevo, quer no ACCORD, quer nestas meta-análises, os riscos relativos de todos os eventos estudados apontaram fortemente para o benefício da redução “intensiva” da PA; portanto, um maior poder estatístico podia ter levado a diferenças significativas a favor de “objectivos” intensivos. Dum modo geral, os alvo de PAD <

80 mm Hg parece justificar-se para todos os doentes com diabetes por razões de redução de *end-points* cardiovasculares e da mortalidade, especialmente porque no estudo ACCORD a média da PAD no grupo de “*tratamento standard*” foi substancialmente mais baixo de que 80 mm Hg. A questão crítica acerca do valor alvo óptimo de PAS permanece não respondida, mas poderá ser resolvida por um ensaio com poder estatístico suficiente comparando objectivos de PAS < 130 versus < 140 mm Hg e assegurando uma relevância dos valores atingidos em relação aos valores alvo. Até que essa evidência surja, deve existir cuidado com a interpretação de resultados e é necessária uma individualização do tratamento. Por exemplo, um valor alvo < 125/75 pode ser facilmente tolerado e conferir um atraso na progressão para DRC em doentes jovens com diabetes do tipo 1, mas no idoso pode levar a episódios frequentes de hipotensão e de insuficiência renal aguda (especialmente com um bloqueio concomitante agressivo do sistema renina-angiotensina e uso de diurético, e com lesões renais ateroscleróticas), resultando numa perda de função renal mais rápida do que o esperado.

Em conclusão, baseado nos resultados disponíveis de análises observacionais e de eventos surrogados e através de extrapolação da evidência com a doença renal proteinúrica não diabética, uma PA < 130/80 mm Hg parece proteger a função renal em doentes com diabetes e proteinúria > 0,3 g/dia (equivalente a albuminúria > 0,15 g/dia), tabela 1. Para os restantes doentes com DRC diabética, a cardioprotecção é o principal determinante dos alvos de PA; um alvo diastólico < 80 mm Hg está de alguma forma estabelecido enquanto o objectivo de PAS óptima pode situar-se algures entre 125 e 140 mm Hg e deve ser decidido numa base individual de acordo com o benefício antecipado (redução da proteinúria) e dos riscos (hipotensão e falência renal aguda).

Referências

1. Sarafidis PA, Bakris GL. Kidney disease and hypertension. In: Lip GY, Hall JE (ed.): Comprehensive Hypertension. Elsevier Inc., New York 2007: 607–619.
2. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43: 1–290.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.
4. 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.
5. Standards of medical care in diabetes — 2010. Diabetes Care 2010; 33 (Suppl 1): S11–S61.
6. Nilsson PM. ACCORD and Risk-Factor Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2010; 362: 1628–1630.
7. Sarafidis PA, Bakris GL. Use of a Single Target Blood Pressure Level in Type 2 Diabetes Mellitus for All Cardiovascular Risk Reduction. Arch Intern Med 2012; 172: 1304–1305.
8. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med 1994; 330: 877–884.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Wright JT, Jr., 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.
13. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med 2010; 363: 918–929.
14. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure

- control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 1999; 34: 809–817.
15. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002; 61:1086–1097.
16. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. Arch Intern Med 2003; 163: 1555–1565.
17. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3027–3037.
18. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 180–188.
19. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. Br Med J 1998; 317: 703–713.
20. 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.
21. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. Br Med J 2000; 321: 412–419.
22. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. 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.
23. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575–1585.
24. Reboli G, Gentile G, Angeli F, et al. 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.
25. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. Arch Intern Med 2012; 172: 1296–1303.