

# Objetivos de control de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Revisión de las evidencias

Carlos Morillas Ariño

*Servicio de Endocrinología. Unidad de Referencia de Diabetes. Profesor Asociado de Medicina. Hospital Universitario Dr. Peset. Unidad de Endocrinología. IVI. Valencia*

## RESUMEN

En esta revisión se repasan las recomendaciones más importantes respecto al manejo de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que figuran en las últimas guías o consensos publicados, tanto realizadas en población general (analizando el subgrupo de diabéticos) como específicas para la población diabética.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento integral de la diabetes mellitus (DM) debe ir dirigido a la corrección de la hiperglucemia y de otros factores de riesgo cardiovascular presentes, como es la hipertensión arterial (HTA). La prevalencia de HTA en pacientes con DM2 es mayor del 60 %<sup>1</sup>.

Mientras que presentar DM2 duplica el riesgo cardiovascular de los varones y triplica el de las mujeres, la HTA multiplica por cuatro el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM<sup>2</sup>. Aunque se presentan los objetivos del tratamiento, es necesario tener presente que el manejo de la PA debe aplicarse de forma individual en cada paciente. Por ejemplo, la existencia de múltiples comorbilidades, el aumento de la edad, las interacciones farmacológicas y el patrón de enfermedad vascular, son factores que influyen en el enfoque terapéutico y los objetivos individuales.

En estos tres últimos años se han publicado las revisiones de las principales guías para proporcionar una visión actualizada del tratamiento de la HTA en pacientes con DM2.

En el año 2013, por segunda vez, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) se unieron para redactar una guía de práctica clínica (GPC) sobre el manejo

de la DM, la prediabetes y la enfermedad cardiovascular, diseñada para asistir a los clínicos y otros profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones basadas en la evidencia<sup>3</sup>.

En el año 2014 fue publicada una guía de manejo de HTA en adultos por el Eighth Joint National Committee (JNC 8), en la que aparecen recomendaciones para la población general hipertensa y específicas para la población diabética<sup>4</sup>.

En 2015 se consensó el algoritmo del American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists (ACE/AACE) y a principios del año 2016 la guía de la American Diabetes Association (ADA) para el manejo de los pacientes diabéticos.

Las GPC son «un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes». Tienen la potencialidad de reducir la variabilidad y mejorar la práctica clínica. Conviene distinguir entre tres tipos de GPC: basadas en la evidencia, basadas en el consenso y basadas en la opinión de expertos, en función del rigor en la formulación de las recomendaciones y de su correlación con el nivel de evidencia disponible. Las GPC son una herramienta de ayuda en las decisiones clínicas. Se debe resaltar que la evidencia clínica y las recomendaciones de expertos por sí solas no pueden mejorar la vida de los pacientes, sino que se deben incorporar a la práctica clínica, individualizando las decisiones terapéuticas.

En esta revisión se describen las recomendaciones sobre el manejo de la HTA en pacientes con DM2 que figuran en las últimas guías o consensos publicados y que cuentan con una mayor implementación entre los profesionales sanitarios.

## GUÍA DE CONSENSO PARA EL MANEJO DE LA DIABETES Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ESC/EASD 2013)

### Objetivos terapéuticos

En la DM, el nivel de presión arterial (PA) recomendado se ha debatido mucho. En general, las medidas encaminadas a reducir la PA elevada deben aplicarse a todos los pacientes con DM, debido a que la PA alta implica un riesgo cardiovascular sustancialmente elevado para estos pacientes. Los estudios clínicos controlados y aleatorizados en DM2 han demostrado efectos positivos en los resultados cardiovasculares a partir de la reducción de la PA sistólica (PAS) a valores  $\leq 140$  mmHg y la PA diastólica (PAD)  $\leq 85$  mmHg<sup>5,6</sup>. El estudio HOT ha demostrado que el riesgo disminuye cuando el objetivo diastólico es  $< 80$  mmHg<sup>7</sup>. Sin embargo, la PAD media en este grupo seguía estando por encima de 80 mmHg y la PAS llegaba hasta 144 mmHg. El estudio UKPDS ha demostrado que el control «estricto» (PA media de 144/82 mmHg), comparado con el «menos estricto» (PA media de 154/87 mmHg) reduce los eventos macrovasculares en un 24 %. En un análisis observacional *post hoc* del estudio UKPDS, la mortalidad relacionada con la DM se redujo un 15 % con cada disminución de 10 mmHg hasta una PAS de 120 mmHg, sin indicación de un valor umbral<sup>8</sup>.

En el más reciente estudio ACCORD-BP<sup>9</sup>, se asignó a más de 4700 pacientes para recibir tratamiento intensivo (PAS alcanzada: 119 mmHg) o tratamiento estándar (PAS media: 134 mmHg) durante un seguimiento medio de 4,7 años. La reducción relativa del objetivo combinado (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte por enfermedad cardiovascular) obtenida con el tratamiento intensivo no alcanzó significación estadística. El número medio de fármacos reductores de la PA fue 3,5 en el grupo intensivo frente a 2,1 en el grupo estándar. La proporción de pacientes con efectos secundarios importantes (como hipotensión y reducción progresiva de la función renal) aumentó desde el 1,3 hasta el 3,3 % con el tratamiento agresivo. Puesto que el cociente riesgo/beneficio se inclinó hacia un efecto perjudicial, este estudio no aporta evidencia que respalde una estrategia de reducción de la PAS a  $< 130$  mmHg. Bangalore et al.<sup>10</sup> han publicado un metaanálisis de 13 estudios clínicos controlados y aleatorizados a partir de 37 736 pacientes con DM, hiperglucemia en ayunas o intolerancia hidrogenocarbonada que, en el grupo intensivo, alcanzaron una PAS  $\leq 135$  mmHg y, en el grupo estándar,  $\leq 140$  mmHg. El análisis indica que el control más intensivo se asocia a un 10 % de reducción de la mortalidad

por cualquier causa (intervalo de confianza del 95 %: 0,83-0,98), un 17 % de reducción de los accidentes cerebrovasculares y un 20 % de aumento de los eventos adversos importantes. Una PAS  $\leq 130$  mmHg se relaciona con mayor reducción de los accidentes cerebrovasculares, pero no tiene efecto en otros eventos cardiovasculares.

### Recomendaciones

El objetivo de PA específico para los pacientes diabéticos siempre ha suscitado debate, puesto que algunas recomendaciones previas propusieron un control más estricto para ellos (PA  $< 130/80$  mmHg), en ausencia de evidencia clínica concluyente.

La presente guía de la ESC/EASD revisa la evidencia disponible y recomienda PA  $< 140/85$  mmHg, igual que la guía de HTA de 2013 de la ESC para los pacientes diabéticos (tabla 1). Es importante señalar que una reducción adicional puede conllevar un aumento de los eventos adversos graves, sobre todo en pacientes de edad avanzada y con mayor duración de la DM2. Por lo tanto, se deben considerar cuidadosamente los riesgos y los beneficios individuales del control intensivo de la PA.

### Manejo de la reducción de la presión arterial

#### Estilo de vida

Las intervenciones sobre el estilo de vida, que incluyen la restricción de la ingesta de sal y la pérdida de peso, son la base terapéutica para todos los pacientes con DM2 hipertensos; no obstante, a menudo estas intervenciones son insuficientes para un control adecuado de la PA.

#### Tratamiento farmacológico

El efecto en resultados cardiovasculares del tratamiento farmacológico se ha verificado en muy pocos estudios clínicos controlados y aleatorizados que hayan comparado la eficacia de los fármacos reductores de la PA dirigidos específicamente a pacientes con DM<sup>11,12</sup>.

Esta guía posiciona los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como la estrategia farmacológica de elección y recomienda combinarlos con antagonistas del calcio dihidropiridínicos o con un diurético

**Tabla 1.** Recomendaciones sobre el control de la presión arterial en la diabetes

Recomendaciones	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda el control de PA de los pacientes con DM e hipertensión para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares	I	A
Se recomienda el tratamiento individualizado de los pacientes con hipertensión y DM, con un objetivo de PA < 140/85 mmHg	I	A
Se recomienda el uso de varios fármacos antihipertensivos combinados para conseguir el control de la PA	I	A
Se recomienda un inhibidor del SRAA (IECA o ARA II) para el tratamiento de la hipertensión en la DM, especialmente en presencia de proteinuria o microalbuminuria	I	A
Se debe evitar la administración simultánea de dos inhibidores del SRAA en pacientes con DM	III	B

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; PA: presión arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

co en caso de precisarse más fármacos para alcanzar los objetivos. La evidencia también respalda la eficacia de los IECA, más que los antagonistas de los canales del calcio, como tratamiento inicial cuando la intención sea prevenir o retrasar la ocurrencia de microalbuminuria en pacientes hipertensos con DM<sup>13</sup>.

No figuran los betabloqueantes ni las tiazidas en el primer escalón de tratamiento en pacientes con síndrome metabólico por su potencial efecto diabetogénico, aunque no exista evidencia de un impacto negativo en pacientes con DM establecida. En ausencia de comorbilidad cardíaca, los betabloqueantes no son la primera elección para el tratamiento de la HTA<sup>14,15</sup>.

Puesto que los pacientes con DM tienden a tener PA elevada durante la noche, se debe considerar la administración de los fármacos antihipertensivos en el momento de irse a dormir, idealmente después de una evaluación ambulatoria del perfil de PA de 24 h del paciente.

Se hace mención de no administrar conjuntamente ARA II e inhibidores directos de la renina (aliskiren), pues dicha combinación ha mostrado ausencia de beneficio e incluso aumento de complicaciones graves (tabla 1).

### Conclusiones

- El objetivo principal del tratamiento de la HTA de los pacientes diabéticos debe ser reducir la PA a valores < 140/85 mmHg.
- Para alcanzar este objetivo, la mayoría de los pacientes requiere una combinación de fármacos hipotensores.

- Para pacientes con HTA y nefropatía con proteinuria franca, se puede considerar un valor de PA aún más bajo (PAS < 130 mmHg) si el paciente lo tolera bien. La evidencia da un fuerte respaldo a la inclusión de un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en caso de proteinuria (IECA/ARA II).

### Aspectos de conocimiento incompleto

- No se conocen bien las consecuencias de las combinaciones multifarmacológicas para reducir la PA de los pacientes ancianos.
- La evidencia sobre eficacia o perjuicio en cuanto a complicaciones macrovasculares con los fármacos reductores de la PA, administrados solos o en combinación, es débil.
- La comprensión del papel de la rigidez arterial para predecir el riesgo cardiovascular en pacientes con DM, más allá de los factores de riesgo convencionales, es pobre.
- No se conocen los objetivos óptimos de PA.
- ¿Son clínicamente relevantes los efectos secundarios metabólicos de los betabloqueantes o los diuréticos?

### GUÍA DE CONSENSO PARA EL MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN DIABETES (JNC 8, 2014)

Los miembros de los grupos designados por el JNC 8 utilizan métodos que se apoyan en evidencias para establecer las

recomendaciones para la PA en pacientes diabéticos basadas en una revisión sistemática de la literatura. La revisión de la evidencia se centró en el subgrupo de adultos de  $\geq 18$  años con DM.

### Recomendaciones y objetivos

En la población de edad  $\geq 18$  años con DM el objetivo de PA es  $< 140/90$  mmHg (recomendación de expertos).

Esta recomendación para un objetivo de PAS inferior a 140 mmHg en los pacientes diabéticos también es apoyada por el ensayo ACCORD-BP, en el que el grupo de control tenía esa meta y mostró resultados similares en comparación con el grupo de tratamiento intensivo con un objetivo de PAS inferior.

El panel también reconoce que un objetivo de PAS inferior a 130 mmHg es comúnmente recomendado para los adultos diabéticos con HTA. Sin embargo, esta meta inferior de PAS no se apoya en ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA). El único ECA que comparó un tratamiento objetivo de PAS inferior a 140 mmHg con un objetivo menor de PAS y evaluó los efectos es el estudio ACCORD-BP, que comparó un tratamiento objetivo de PAS inferior a 120 mmHg con otro con objetivo de PAS  $< 140$  mmHg. No hubo diferencia en el resultado primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal. Tampoco hubo diferencias en ninguno de los resultados secundarios, excepto por una reducción en los accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, la incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo tratado con objetivo de PAS  $< 140$  mmHg fue mucho menor de lo esperado, por lo que la diferencia absoluta en el ictus fatal y no fatal entre los dos grupos fue de solo un 0,21 % por año. El panel

concluyó que los resultados del estudio ACCORD-BP no aportaron pruebas suficientes para recomendar un objetivo de PAS inferior a 120 mmHg en adultos diabéticos y con HTA.

El panel recomienda, de manera similar, el mismo objetivo de PAD en los adultos con DM que en la población general (PAD  $< 90$  mmHg). A pesar de algunas recomendaciones existentes sobre que los adultos diabéticos y con HTA deben ser tratados con un objetivo de PAD inferior a 80 mmHg, los expertos no encontraron pruebas suficientes para apoyar esta recomendación. Por ejemplo, no hay ECA de calidad razonable con la mortalidad como resultado preespecificado (primario o secundario) que comparase una meta de PAD inferior a 90 mmHg con un objetivo inferior de PAD. En el ensayo HOT, que se cita con frecuencia para apoyar un objetivo menor de PAD, los investigadores compararon un objetivo de PAD de 90 mmHg o más bajo con un objetivo de 80 mmHg o inferior. El objetivo más bajo se asoció con una reducción de un compuesto de enfermedad cardiovascular, pero esto fue un análisis *post hoc* de un subgrupo reducido (8 %) de la población de estudio que no se especificó previamente. Como resultado, la evidencia se calificó como de baja calidad.

### GUÍA DE CONSENSO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (ADA 2016)

Cada año, en el mes de enero, se publica un suplemento monográfico en la revista *Diabetes Care* con los *standards of medical care in diabetes* que regularmente difunde la ADA. Estos tratan las últimas evidencias que han surgido en el campo de la DM, que son recogidas por un equipo multidisciplinar y aprobadas por el Comité Ejecutivo de la ADA.

**Tabla 2.** Niveles de evidencia de la American Diabetes Association para las recomendaciones en la práctica clínica

Niveles de evidencia	Descripción
A	Datos claros procedentes de estudios controlados y aleatorizados, realizados correctamente, con suficiente potencia y generalizables, como ensayos multicéntricos y metaanálisis que incorporan índices de calidad en el análisis
B	Datos apoyados por estudios de cohortes, metaanálisis, estudios de casos y controles correctamente realizados
C	Datos apoyados por estudios observacionales con alta probabilidad de sesgo y datos de series de casos o informes de casos
E	Consenso de expertos o experiencia clínica

En las recomendaciones se utiliza un sistema de niveles de evidencia científica: A, B, C o E (tabla 2), que se señala entre paréntesis a lo largo del texto.

### Cribado y diagnóstico

La PA debe tomarse en cada visita y, en aquellos pacientes que presenten una cifra elevada, debe confirmarse repitiendo la medición un día diferente (B).

### Objetivos

- Se recomienda un objetivo de PA menor de 140/90 mmHg (nivel de evidencia A)<sup>16</sup>.
- En algunos pacientes puede recomendarse un objetivo de PAS < 130 mmHg (C) y de PAD < 80 mmHg (B). Por ejemplo, en pacientes jóvenes, o con albuminuria, con varios factores de riesgo cardiovascular, siempre que no suponga una sobrecarga indebida de tratamiento para el paciente.

### Tratamiento

- Los pacientes con cifras de PA > 120/80 mmHg deben recibir las recomendaciones adecuadas sobre estilos de vida (modificaciones de estilo de vida) para reducir la PA (B).
- En los pacientes con PA > 140/80 mmHg confirmada, además del tratamiento con modificaciones de estilo de vida, se debe comenzar el tratamiento farmacológico para conseguir los objetivos de PA y reajustar dicho tratamiento si es necesario, evitando la inercia terapéutica, además de las medidas de estilo de vida (A).
- En pacientes mayores se recomienda evitar objetivos muy estrictos. Un objetivo de PAS inferior a 130 mmHg no ha demostrado beneficio cardiovascular y un objetivo de PAD inferior a 70 mmHg ha mostrado aumento de la mortalidad en estos pacientes (C).
- El tratamiento sobre estilos de vida incluye disminuir el peso corporal en caso de sobrepeso, reducir el consumo de sodio y aumentar el de potasio, moderar el consumo de alcohol e incrementar la actividad física (B).
- El tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos con HTA debería incluir un IECA o un ARA II (B). Si no se tolera el de una clase, se debe sustituir por el de la otra (C). Debe evitarse el uso conjunto de IECA más ARA II.

- Para alcanzar el objetivo de control suele precisarse terapia combinada de varios fármacos incluyendo IECA/ARA II y diuréticos en dosis máximas toleradas.
- Generalmente, se necesitan dos o más fármacos en dosis máximas para conseguir los objetivos. De ellos, al menos uno debe administrarse por la noche. Es importante identificar y abordar las barreras para la adecuada adherencia terapéutica, tales como el coste y los efectos secundarios.
- Si se utilizan IECA, ARA II o diuréticos, deben vigilarse los niveles de creatinina, filtrado glomerular y niveles de potasio (E).
- En mujeres embarazadas diabéticas con HTA crónica, se proponen objetivos más estrictos (110-129/65-79 mmHg) por su beneficio para la salud materna y el crecimiento fetal (E).

### ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (ACE/AACE 2015-2016)

Otros expertos, como los del ACE/AACE<sup>17</sup>, han propuesto un consenso con un algoritmo alternativo al de la ADA y al de la ESC-EASD:

- Se prioriza un objetivo más estricto de PA (PA < 130/80 mmHg).
- Este algoritmo posiciona, al igual que las otras guías, el bloqueo del SRAA (ARA II o IECA) como la estrategia farmacológica de elección.
- Terapia dual de inicio si la PA > 150/100 mmHg: recomiendan la combinación del bloqueo de SRAA con otro fármaco antihipertensivo de entrada si la PA es > 150/100 mmHg (antagonistas del calcio dihidropiridínicos, tiazida o betabloqueante).
- En caso de no lograr el objetivo de PA < 130/80 mmHg, cada 2-3 meses se añadirá otro fármaco antihipertensivo.

### PUNTOS CLAVE PARA EL MANEJO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

#### Discrepancias

- El objetivo del tratamiento de la HTA de los pacientes con DM es variable según las guías: PA < 140/90 mmHg para la de la ADA 2016 y para la del JNC 8; PA < 140/85 mmHg para la de la ESC/EASD 2013 y PA < 130/80 mmHg para la del ACE/AACE 2015.

### Coincidencias

- Las intervenciones sobre el estilo de vida, que incluyen la restricción de la ingesta de sal y la pérdida de peso, son la base terapéutica para todos los pacientes diabéticos tipo 2 con HTA; no obstante, a menudo estas intervenciones son insuficientes para un control adecuado de la PA.

- Todas las guías priorizan el bloqueo del SRAA (ARA II o IECA) como la estrategia farmacológica de elección. Si no se tolera el de una clase, se debe sustituir por el de la otra, pero debe evitarse el uso conjunto de IECA más ARA II.
- Para alcanzar el objetivo marcado, la mayoría de los pacientes requiere una combinación de fármacos hipotensores.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, Eliasson BR, Eeg-Olofsson K, Gudbj Rnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011;20:348-54.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
3. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.
4. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb Ch, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, 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;370:829-40.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, 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;351:1755-62.
8. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
9. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
10. 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;123:2799-810.
11. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
12. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
13. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
14. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
15. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103-11.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016 (position statement). *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S1-112.
17. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management. *Endocr Pract* 2015;21:438-47.