

# 당뇨병 환자에게 적절한 목표 혈압

강태수<sup>1</sup>, 박성하<sup>2</sup>단국대학교 의과대학 단국대학교병원 심장혈관내과<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과<sup>2</sup>

## Target Blood Pressure in Patients with Diabetes

Tae Soo Kang<sup>1</sup>, Sungha Park<sup>2</sup><sup>1</sup>Division of Cardiology, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine, Cheonan,<sup>2</sup>Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### Abstract

The recently published 2017 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/American Academy of Physician Assistants/Association of Black Cardiologists/American College of Preventive Medicine/American Geriatrics Society/American Pharmacists Association/American Society of Hypertension (ASH)/American Society for Preventive Cardiology/National Medical Association/Preventive Cardiovascular Nurses Association (2017 ACC/AHA/ASH guideline for short) lowered the threshold for diagnosis of hypertension from 140/90 mm Hg to 130/80 mm Hg. Also, the revised guideline recommends pharmacological treatment for all hypertensive patients with either previous cardiovascular disease or 10-year atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk greater than 10%. Since most diabetic hypertensive patients have ASCVD risk greater than 10%, the guideline recommends that all diabetics with blood pressure (BP) above 130/80 mm Hg be treated both pharmacologically and with active lifestyle modification. Although the evidence suggests that intensive lowering of BP may be beneficial in diabetic patients, there is lack of evidence that pharmacologic treatment in subjects with baseline BP below 140 mm Hg is beneficial, with some studies suggesting actual potential for harm. Also, there are data to suggest a potential risk of increased risk of cardiovascular events and mortality in subjects whose diastolic BP (DBP) was lowered to below 60 mm Hg. As such, strict BP lowering may be beneficial if the target BP could be achieved without side effects such as orthostatic hypotension and decreased renal function. Also, lowering of DBP below 60 mm Hg should be avoided. Lastly, treatment

Corresponding author: Sungha Park

Division of Cardiology, Severance Cardiovascular Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea,  
E-mail: shpark0530@yuhs.ac

Received: Jan. 2, 2018; Accepted: Jan. 24, 2018

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 Korean Diabetes Association

should be started in subjects with baseline BP above 140/90 mm Hg until further evidence suggests otherwise.

**Keywords:** Cardiovascular disease, Diabetes, Hypertension

## 서론

고혈압은 당뇨병 환자에서 흔히 동반되는 질병으로 동맥 경화성 심혈관질환과 만성신부전의 주요 위험인자이다[1]. 여러 연구에 따르면 당뇨병 환자에서 고혈압의 발생위험은 일반인에 비해 2배 높으며 당뇨병 환자의 70%에서 고혈압이 동반되는 것으로 보고되고 있다[2-4]. 당뇨병에 고혈압이 동반되면 고혈압이 없는 경우보다 심혈관질환 발생위험이 2배 이상 증가하는 것으로 보고되고 있는데 Multiple Risk Factor Intervention Trial [5]에서 35~57세 사이의 347,978명을 분석해본 결과 수축기혈압에 따라서 1.89에서 4.40배의 심혈관계 사망률의 증가를 확인하였다. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) 연구[6]의 세부 연구에서도 당뇨병 환자는 고혈압으로 인한 심혈관계 사망, 심근경색, 뇌졸중 및 심부전으로 인한 입원이 고혈압이 없는 사람들에 비해 유의하게 높았다. 따라서 당뇨병 환자에서 적절한 고혈압 치료가 심혈관계 질환 및 말기 신부전으로의 이환을 감소시키는 필수 조건이라 할 수 있다. 당뇨병 환자의 혈압을 얼마로 낮추는 것이 적정한지에 대한 치료지침은 과거 “The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report”와 2007년 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology (ESH-ESC) [7,8]에서 권고하는 130/80 mm Hg로 되어있었지만 2013년에 개정된 ESH-ESC, JNC 8, 그리고 American Diabetes Association (ADA) [9-11]에서 수축기 혈압 140 mm Hg 미만으로 변경 권고되었다. 그러나 2017년 11월 Systolic Blood

Pressure Intervention Trial (SPRINT) 연구[12]를 토대로 한 American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) 치료지침[13]에서 고혈압의 진단기준이 130/80 mm Hg로 바뀌어 고혈압 치료 목표에 혼란이 일고 있다. 이에 여러 치료지침의 근본이 되는 연구들을 검토하여 실제 당뇨병 환자의 고혈압을 치료함에 있어 혼란을 줄이고자 한다.

## 본론

### 1. 고혈압 진단기준 및 목표 혈압 변경의 의미는?

최근에 ACC/AHA/American Society of Hypertension (ASH))에서 개정된 고혈압 진료지침을 발표하였는데 고혈압의 기준을 140/90 mm Hg에서 130/80 mm Hg로 낮춤으로써 많은 논란이 일고 있다. 고혈압의 기준을 130/80 mm Hg로 낮추게 될 경우 고혈압의 유병률도 약 30%에서 50%로 증가하게 되며 성인 2명 중 1명이 고혈압이라는 진단을 가지게 되는 파급효과가 있다. 이전까지는 혈압이 140/90 mm Hg 이상인 사람들의 혈압을 140/90 mm Hg 미만으로 낮췄을 때 심혈관질환의 발생위험이 줄어든다는 연구 결과는 많이 있지만 130~140 mm Hg에 해당되는 사람들을 치료했을 때 심혈관질환의 발생을 줄인다는 임상적 증거가 없었다. 따라서 수축기혈압 130~140 mm Hg에 해당되는 사람들은 high normal (정상보다 높은 군, 전고혈압 군)로 분류하여 철저한 생활습관 조절만 권유했었다. 고혈압의 진단기준을 논하기 위해서는 우선 고혈압의 정의가 무엇인지 논해야 될 것이다. 일반적으로 받아들여지는 고혈압의 정의는 치료를 했을 때 심혈관질환의 발생위험이 충분히

감소하여 치료의 득이 실보다 많은 혈압의 기준치라고 말할 수 있겠고 2013 ESH-ESC 고혈압 진료지침에서는 대규모 무작위 배정 연구를 통해 치료에 따른 심혈관질환 발생위험 감소가 입증된 혈압 임계점으로 정의를 하고 있다. 이러한 고혈압의 정의를 생각해 본다면 SPRINT 연구가 나오기 전까지 진행된 모든 임상연구들은 140/90 mm Hg 이상인 고혈압환자에서 약물치료를 시행하였을 때 심혈관질환의 발생위험을 줄인다는 결과들만 있었기 때문에 고혈압의 진단기준이 140/90 mm Hg 이상으로 권고되고 있었던 것이다. 그렇지만 이전부터 역학연구 결과들을 살펴보면 120/80 mm Hg 미만인 사람들에 비해 혈압이 120~130 mm Hg 인 사람들이 심혈관질환 발생위험이 1.1~1.5배, 130~139 mm Hg인 사람들이 심혈관질환 발생위험이 1.5~2.0배 높은 것으로 보고되고 있기 때문에 고혈압의 정의를 심혈관질환 발생위험이 증가하는 임계점을 기준으로 잡는다면 수축기혈압 130 mm Hg 이상부터 고혈압으로 주장할 수 있을 것이고 실제로 이번에 개정된 ASH 진료지침은 고혈압의 정의를 치료에 따른 효과가 입증된 임계점에서 심혈관질환의 위험이 증가되는 임계점으로 수정하였다고 이해를 하면 되겠다. 또한 SPRINT 이전까지는 수축기혈압 130~140 mm Hg에 해당되는 사람들을 치료했을 때 심혈관질환의 발생을 줄인다는 임상적 증거가 없었는데 SPRINT 연구에서 혈압이 130 mm Hg 이상인 고위험군을 등록하여 120 mm Hg 미만을 목표로 한 적극적인 치료(intensive treatment)와 140 mm Hg를 목표로 한 일반적인 치료(usual treatment)를 비교하였고 결과적으로 적극적인 치료군에서 25%의 심혈관사건 감소율이 입증되었는데 이 연구 결과가 나오면서 고혈압의 진단기준과 목표 혈압을 130 mm Hg로 낮출 수 있는 근거가 마련되었다. 그렇지만 SPRINT 연구에서 고려해야 할 중요한 점은 연구에 사용한 혈압측정 방법이 요즘 대두되고 있는 unobserved automated office blood pressure measurements (AOBP)로 측정되었다는 것이다. AOBP는 환자를 의료진이 없는 조용한 방에서 5분간 안정시킨 후 자동혈압계를 자동으로 세팅을 해 놓은 상태에서 혈압을 측정하는 방법으로 2016년 캐나다고혈압학회에서

는 AOBP를 권장되는 혈압측정법으로 개정하였다[14]. 문제는 이 혈압측정법으로 측정된 혈압은 의료진이 있는 상태에서 측정하는 진찰실 혈압보다 10~15 mm Hg 정도 낮은 것으로 보고되고 있어 SPRINT에서 연구종료 시 평균 혈압 121.5 mm Hg는 실제로 진찰실 수축기혈압 130 mm Hg에 가까운 수치였다는 것을 고려해야 할 것이다. 미국에서는 AOBP 측정법과 관련된 데이터들을 긍정적으로 평가하고 있으나 아직 진료 현장에 적용시키기에 현실적이지 않기 때문에 SPRINT에서 적극적 치료 목표 혈압 120 mm Hg에 해당되는 진찰실 혈압을 130 mm Hg로 정한 것으로 해석할 수 있을 것이다.

ACC/AHA/ASH 진료지침에서 고혈압 환자의 약물치료 적응증을 결정하는 데 중요한 참고문헌이 SPRINT 연구와 더불어 2016년 Xie 등[15]이 *Lancet*에 발표한 연구이다. 이 연구는 적극적인 혈압치료가 통상적 혈압치료에 비해 심혈관질환의 발생위험을 낮추는지 여부를 분석한 연구로 19개의 연구(44,989명)를 메타분석 하였다. 이 연구에서 1년 심혈관질환 발생위험(atherosclerotic cardiovascular disease [ASCVD] risk score)이 연간 0.9%로 10년 심혈관질환 발생위험이 약 10%였고 적극적 혈압강하군의 평균 혈압이 133/76 mm Hg, 통상적 혈압강하군이 140/81 mm Hg였으며 적극적 혈압치료군에서 심근경색증이 13%, 뇌경색증이 22%, 단백뇨가 10%, 그리고 고혈압성 망막증의 진행이 19% 감소했는데 심부전증, 심혈관질환에 의한 사망, 전체 사망 및 말기신부전증의 발생에는 양 군 간의 유의한 차이가 없었다. 이 메타분석에서 10년 심혈관질환의 발생위험이 약 10% 이상이었고 SPRINT 연구의 환자 등록기준이 심혈관질환이 있거나, Framingham risk score가 15% 이상이거나 만성신장질환이 있거나 75세 이상의 고혈압이었다. 따라서 1기 고혈압 환자는 기존에 심혈관질환이 있거나 심혈관질환 발생위험이 10% 이상인 사람들에게만 적극적인 혈압강하가 도움이 된다는 결론이 나왔기에 치료 권고안도 이를 따르고 있다.

이번에 개정된 ASH 진료지침은 약물치료를 시작하는 혈압기준을 낮췄을 뿐만 아니라 환자의 심혈관질환의 발

생위험을 철저히 평가하여 고위험군에 해당되는 환자들은 130/80 mm Hg 미만으로 적극적으로 혈압을 낮추자는 것이다. 즉 개개인의 위험에 맞춰 치료가 달라져야 한다는 맞춤형 치료를 강조하고 있다. 반면 1기 고혈압에 해당되는 환자들 중 심혈관질환이 높지 않은 환자들도 1) 시간이 경과되면서 심혈관질환의 위험이 증가할 수 있고, 2) 이들을 정상이라고 진단을 내리고 추적을 안 할 경우 향후 불필요한 심혈관질환의 발생위험에 노출시킬 수 있으며, 3) 향후 고위험군으로의 이행을 적극 예방하고 조기발견을 통해 약물치료로 예후를 개선시킬 수 있다는 측면에서 혈압진단기준을 낮춘 것으로 해석이 된다.

## 2. 기존 진료지침에서 권고되고 있는 당뇨병 환자에서의 목표 혈압은?

현재 우리나라 당뇨병학회에서 권고하는 당뇨병 환자의 목표 혈압은 140/85 mm Hg 미만으로 되어있다[16]. 이 지침 이전에는 130/80 mm Hg를 목표 혈압으로 권고했는데 이 혈압은 대규모의 무작위연구 결과에 의한 확실한 근거가 없이 권고되어 왔었다. 기존에 사용되었던 근거자료는 1998년 Hypertension Optimal Treatment (HOT) 연구[17]의 세부 분석으로 이 연구에서는 HOT 연구에 등록된 고혈압 환자 18,790명 중 1,501명의 당뇨 환자에서 이완기혈압 80 mm Hg 미만을 치료 목표로 했던 환자군에서 주요 심혈관사건이 51% 감소했던 것으로 보고했었다. 이를 대규모 무작위연구로 확인하기 위한 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) blood pressure (BP) 연구[18]가 진행되었는데 이 연구는 4,733명의 2형 당뇨병 환자들의 목표 혈압을 120 mm Hg 미만(1년째 평균 혈압 119.3 mm Hg)으로 낮추는 환자군과 140 mm Hg 미만(1년째 평균 혈압 133.5 mm Hg)을 목표로 하는 환자군으로 무작위 배정하여 비교하였는데 연구 결과 양 군 간의 주요 심혈관계 사건의 차이를 보이지 않았다(hazard ratio [HR], 0.88; 95% confidence interval [CI], 0.73~1.06;  $P = 0.20$ ). 이런 결과는 이후에 International

Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) 연구[19]의 사후검정에서 다시 한번 확인되었는데 INVEST 연구에 포함된 6,400명의 당뇨 환자를 대상으로 엄격한 혈압조절을 받은 환자군(mean systolic BP (SBP) < 130 mm Hg), 통상적인 혈압조절을 받은 환자군( $130 \text{ mm Hg} \leq \text{mean SBP} < 140 \text{ mm Hg}$ )과 조절되지 않는 환자군(mean SBP  $\geq 140 \text{ mm Hg}$ ) 사이에 심혈관질환 발생위험의 차이를 분석해 본 결과 통계적으로 의미 있는 차이를 확인할 수 없었다. 이런 연구 결과를 근거로 2013년도에 ESH-ESC, JNC 8 등 주요 진료지침에서 당뇨병 환자에서 목표 혈압을 130/80 mm Hg에서 140/85 mm Hg 미만으로 수정하게 되었던 것이다. 그렇지만 최근에 개정된 ACC/AHA 진료지침에서 1) 당뇨병이 동반된 고혈압 환자들, 2) 만성신장질환이 동반된 고혈압 환자들, 3) 나이가 65세 이상인 고혈압 환자들의 대부분이 10년 심혈관질환 발생위험이 10% 이상으로 계산되기 때문에 모든 당뇨병, 만성신장질환, 노인성 고혈압은 혈압이 130/80 mm Hg 이상이면 약물치료의 적응이 되며 목표 혈압을 130/80 mm Hg 미만으로 권고하게 되었다.

## 3. 2017 ASH 진료지침에서 당뇨병이 동반된 고혈압 환자의 진료지침의 근거는 타당한 것인가?

새로 개정된 ASH 진료지침에서 가장 중요한 변경점은 1) 고혈압의 진단기준을 130/80 mm Hg로 낮췄고, 2) 고혈압의 치료 목표를 130/80 mm Hg 미만으로 낮췄으며, 3) 혈압이 130/80 mm Hg 이상이면서 기존에 심혈관질환이 있었거나 10년 ASCVD risk score가 10% 이상인 고위험군은 약물치료의 적응이 된다는 것이다. 그렇다면 우선 당뇨병이 동반된 고혈압에서 적극적인 혈압치료가 좋다는 증거는 무엇인지 살펴보겠다. 앞서 언급한 것처럼 ACCORD 연구는 적극적 혈압치료군과 통상적 혈압치료군 간에 주요 심혈관계 사건의 차이를 보이지 않았지만 적극적 혈압치료군에서 전체 뇌졸중의 발생위험(HR, 0.59; 95% CI, 0.39~0.89;  $P = 0.01$ )과 비치명적인 뇌졸중의 발생위험(HR, 0.63; 95% CI, 0.41~0.96;  $P = 0.03$ )이 유의하게 감소하였다



[18]. 이 연구 결과는 특히 동양인에서 임상적 의의가 더 클 수가 있는데 동양인은 서양인과는 달리 고혈압과 연관된 가장 흔한 사망원인이 뇌졸중이며 혈압과 뇌졸중 발생위험과의 연관성 또한 동양인에서 서양인보다 더 강력하다. Asian Pacific Cohort Study Collaboration은 425,325명을 장기간 추적 관찰한 결과, 수축기혈압이 10 mm Hg 감소할 때마다 동양인에서는 뇌졸중의 발생위험이 41% 감소하는 반면에 호주 백인에서는 30% 감소한다고 보고하였다[20]. 따라서 적어도 동양권에서는 당뇨가 동반된 고혈압 환자에서 적극적인 혈압조절이 뇌졸중 발생위험을 줄여주는 데 도움이 될 가능성이 많다. 최근에 Buckley 등[21]은 ACCORD BP 연구 대상자들 중 표준혈당치료군에 포함되었던 환자들을 사후 분석(post hoc) 하였다. 이들 중 SPRINT 등록 기준을 만족하는 대상자 1,284명(적극적 혈압치료군 652명: Framingham risk score 14.5%, 통상적 혈압치료군 632명: Framingham risk score 14.8%)을 분석한 결과 적극적 치료군에서 SPRINT 연구의 일차종말점(심혈관질환에 의한 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 재관류술, 심부전증의 발생)이 유의하게 감소했으며(HR, 0.79; 95% CI, 0.65~0.96;  $P = 0.02$ ) ACCORD 연구의 일차종말점(심혈관질환에 의한 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중) 또한 유의하게 감소했었다(HR, 0.69; 95% CI, 0.51~0.93,  $P = 0.01$ ). 적극적인 혈압조절은 당뇨병성신증의 진행을 억제하는 데도 도움이 될 가능성이 있는데 Renal Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) 연구[22]의 사후 분석에서 치료 후 수축기혈압이 > 149 mm Hg였던 환자군들이 < 134 mm Hg였던 환자군들에 비해 신장질환(혈청 creatinine의 배수 이상 증가 또는 말기신부전증으로의 이행)의 발생위험이 2.2배 높았으며 치료 후 수축기혈압이 120 mm Hg에서 신장질환 발생률과 사망률이 가장 낮았다. 정리해보면 비록 연구 결과들이 무작위 배정 연구들의 사후 분석 및 하위종말점에 대한 차이를 분석한 결과들이지만 당뇨병이 동반된 고혈압 환자, 특히 심혈관질환의 위험이 높은 당뇨병 환자에서 적극적 혈압조절은 심혈관질환, 특히 뇌졸중의 발생

위험을 줄여주며 당뇨병성신증의 진행을 억제하는 데 효과적이다. 한가지 유의해야 할 점은 당뇨병에서는 많은 경우 관상동맥질환이 동반되어 있을 가능성이 많으며 특히 다혈관, 미만성 병변이 동반되는 경우가 많다. 따라서 이완기압이 너무 내려갈 경우 관상동맥 관류압의 감소로 인한 심혈관질환 발생위험의 증가, 즉 J curve 현상의 발생을 유의해야 할 것이다. 앞서 언급된 INVEST 연구의 사후 분석에서 수축기혈압이 110 mm Hg 미만인 환자에서 사망률이 증가함을 보고하였고(adjusted HR, 2.18; 95% CI, 1.17~4.09;  $P = 0.02$ ) ONTARGET 연구의 세부 분석에서도 J curve 현상을 확인할 수 있는데 수축기혈압 129.6 mm Hg 미만, 이완기혈압 67 mm Hg 미만에서 심혈관계 사건의 증가를 확인하였다[6,19]. 따라서 당뇨 환자, 특히 관상동맥질환이 동반된 당뇨환자에서는 적극적인 혈압조절을 고려하더라도 이완기혈압이 60 mm Hg 미만으로 내려가지 않도록 유의해야 할 것이다.

끝으로 당뇨병 환자에서 고혈압 약물치료의 시작기준을 130 mm Hg로 할 것인가 하는 문제이다. 사실 미국 진료지침에서 일괄적으로 고혈압의 기준을 130/80 mm Hg를 낮추고 목표 혈압을 130/80 mm Hg 미만으로 낮추면서 당뇨병의 약물치료 시작기준이 130/80 mm Hg로 되었지만 이는 뚜렷한 임상적인 근거를 바탕으로 이루어진 권고사항은 아니다. Brunström과 Carlberg [23]가 73,738명의 당뇨병 환자를 대상으로 진행한 메타분석 결과 기저 혈압이 140 mm Hg 미만인 환자에서 고혈압 약물치료는 오히려 심혈관질환에 의한 사망이 증가하였으며(HR, 1.15; 95% CI, 1.00~1.32) 전체 사망률도 증가하는 추세를 보였다(HR, 1.05; 95% CI, 0.95~1.16). 따라서 고혈압 치료는 140/90 mm Hg 이상부터 시작해서 1) 우선적으로 140/90 mm Hg 미만을 목표로 하고, 2) 환자가 기립성 저혈압, 신장기능저하, 실신 등의 부작용이 없다면 130/80 mm Hg 미만으로 적극적으로 조절을 하는 것을 고려해보되 이완기혈압이 60 mm Hg 미만으로 내려가는 것은 지양하도록 해야 할 것이다.

## 결론

새로 개정된 ASH 진료지침에서는 고혈압의 진단기준을 130/80 mm Hg로 낮췄으며 당뇨병 환자에서 130/80 mm Hg 이상부터 약물치료를 고려하도록 권고하고 있다. 그렇지만 아직까지 당뇨병 환자에서 수축기혈압 130 mm Hg 이상부터 약물치료를 시작했을 때 예후가 개선된다는 임상적 증거는 없기 때문에 이전처럼 140 mm Hg 이상부터 약물치료를 시작하고 기립성 저혈압, 신장기능저하, 실신 등의 부작용이 없다면 130/80 mm Hg 미만으로 적극적으로 조절을 하는 것을 권고한다. 하지만 이완기혈압이 60 mm Hg 미만으로 내려가는 것은 주의해야 할 것이다.

## REFERENCES

1. American Diabetes Association. (4) Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S20-30.
2. Ravid M, Savin H, Lang R, Jutrin I, Shoshana L, Lishner M. Proteinuria, renal impairment, metabolic control, and blood pressure in type 2 diabetes mellitus. A 14-year follow-up report on 195 patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1225-9.
3. Pell S, D'Alonzo CA. Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA* 1967;202:104-10.
4. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Diabetes and hypertension. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:667.
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
6. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Böhm M, Williams B, Yusuf K, Teo K, Yusuf S; ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:74-83.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, The Task Force

- for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. 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). *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC 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* 2013;31:1281-357.
  10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 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.
  11. American Diabetes Association. 8. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S60-71.
  12. Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, Bello NA, Cushman WC, Dwyer JP, Fine LJ, Goff DC Jr, Haley WE, Krousel-Wood M, McWilliams A, Rifkin DE, Slinin Y, Taylor A, Townsend R, Wall B, Wright JT, Rahman M. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure: results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. *Hypertension* 2017;69:42-50.
  13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017. doi: 10.1161/HYP.000000000000066. [Epub ahead of print]
  14. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, Cloutier L, Gelfer M, Lamarre-Cliche M, Milot A, Bolli P, Tremblay G, McLean D, Tobe SW, Ruzicka M, Burns KD, Vallée M, Prasad GV, Lebel M, Feldman RD, Selby P, Pipe A, Schiffrin EL, McFarlane PA, Oh P, Hegele RA, Khara M, Wilson TW, Penner SB, Burgess E, Herman RJ, Bacon SL, Rabkin SW, Gilbert RE, Campbell TS, Grover S, Honos G, Lindsay P, Hill MD, Coutts SB, Gubitz G, Campbell NR, Moe GW, Howlett JG, Boulanger JM, Prebtani A, Larochelle P, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, Kaczorowski J, Trudeau L, Petrella RJ, Hiremath S, Drouin D, Lavoie KL, Hamet P, Fodor G, Grégoire JC, Lewanczuk R, Dresser GK, Sharma M, Reid D, Lear SA, Moullec G, Gupta M, Magee LA, Logan AG, Harris KC, Dionne J, Fournier A, Benoit G, Feber J, Poirier L, Padwal RS, Rabi DM; CHEP Guidelines Task Force. Hypertension Canada's 2016 Canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment

- of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016;32:569-88.
15. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435-43.
16. Korean Diabetes Association. 2015 Treatment guideline for diabetes. 5th ed. Seoul: Gold' Planning and Development; 2015. Chapter 2, Management of diabetes mellitus; p20.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. 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.
18. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
19. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.
20. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, MacMahon S; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707-16.
21. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, Wijesinghe DS, Baker WL, Van Tassell BW. Intensive versus standard blood pressure control in SPRINT-eligible participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017;40:1733-8.
22. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalewitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. 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;16:3027-37.
23. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28-36.