

Estratificación del riesgo cardiovascular en hipertensión en Atención Primaria e impacto sobre el tratamiento antihipertensivo. Estudio DIORISC

V. Barrios Alonso, R. Campuzano Ruiz, G. Peña Pérez, G. Guzmán Martínez, L. M. Ruilope Urioste*, en nombre de los investigadores del estudio DIORISC¹

Instituto de Enfermedades del Corazón. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

*Unidad de Hipertensión. Hospital 12 de Octubre de Madrid

El estudio DIORISC se diseñó con tres objetivos fundamentales: conocer el perfil de riesgo cardiovascular (RCV) según las directrices de la OMS/ISH 1999 de la población hipertensa española que acude a la consulta de Atención Primaria; conocer si el médico de Atención Primaria realiza adecuadamente la estratificación de RCV (para lo que se comparó la valoración del médico con una valoración centralizada) y evaluar la relación existente entre la prescripción farmacológica y el perfil de RCV. Se estudiaron 9.374 pacientes ($63,2 \pm 10,3$ años; 50 % mujeres). El 23 % con índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$. Tensión arterial $161 \pm 15/94 \pm 10 \text{ mmHg}$.

Resultados. El 88 % tenía otros factores de riesgo cardiovascular; siendo el más frecuente la edad (75 % de las mujeres eran > 65 años y 62 % de los varones > 55 años), seguida de la hipercolesterolemia (47 %) y el tabaquismo (32 %). El 25 % de los pacientes presentaban lesión de órgano diana (la hipertrofia ventricular izquierda fue la más frecuente, 17,5 %). El 24 % tenía enfermedad cardiovascular asociada (principalmente cardiopatía isquémica en el 10 %). La valoración centralizada del RCV demostró que sólo el 5 % de los pacientes eran de RCV bajo, el 35 % medio, 34 % alto y el 27 % RCV muy alto. Sin embargo, el médico de Atención Primaria clasificó al 15 % de pacientes como RCV bajo, 46 % medio, 29 % alto y 10 % RCV muy alto ($p < 0,0001$ con respecto a la valoración centralizada). La utilización de fármacos antihipertensivos fue independiente del RCV de los pacientes ($p = \text{ns}$). Si bien, en los pacientes de mayor RCV se utilizaron más las combinaciones fijas que en los de menor RCV ($p < 0,05$).

Conclusiones. En nuestro país más de la mitad de los hipertensos que acuden actualmente a una consulta de Atención Primaria son de RCV alto o muy alto. En Atención Primaria el médico tiende a infraestimar el RCV. El RCV tiene poca influencia en la elección del tratamiento antihipertensivo. Se utilizan más las combinaciones fijas de antihipertensivos en pacientes de mayor RCV.

Palabras clave: hipertensión, riesgo cardiovascular, tratamiento antihipertensivo.

Barrios Alonso V, Campuzano Ruiz R, Peña Pérez G, Guzmán Martínez G, Ruilope Urioste LM. Estratificación del riesgo cardiovascular en hipertensión en Atención Primaria e impacto sobre el tratamiento antihipertensivo. Estudio DIORISC. *Hipertensión* 2002;19(3):114-20.

Cardiovascular risk stratification in hypertension in Primary Care medicine and its impact on the prescription of the antihypertensive treatment. DIORISC study

The DIORISC study was designed with three objectives: to determine the cardiovascular risk (CVR), according to the WHO/ISH 1999 recommendations, of the Spanish hypertensive population who attend a primary care outpatient clinic; to examine if general practitioners (GPs) correctly stratify the CVR (for this purpose, a central assessment of CVR was performed with the data provided by the GPs); and to know the relationship between the CVR risk and the pharmacological prescription and the CVR profile in hypertension. 9,374 patients (63.2 ± 10.3 years; 50 % women) were included in the study. Twenty three per cent of them with BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$. Blood pressure $161 \pm 15/94 \pm 10 \text{ mmHg}$.

Results. Eighty eight per cent of the patients had other CVR factors, the age was the most frequent (75 % of females were > 65 years and 62 % of males > 55 years), followed by hypercholesterolemia (47 %) and smoking (32 %). Twenty five per cent exhibited target organ damage (left ventricular hypertrophy was the most common, 17.5 %). Twenty four per cent of the patients had suffered from associated clinical conditions (mainly ischemic heart disease, 10 %). The central CVR assessment showed that only 5 % of the hypertensive patients were classified as low CVR, 35 % medium, 34 % high, and 27 % very high CVR. However, the GPs classified stratified 15 % as low CVR, 46 % medium, 29 % high and 10 % very high CVR ($p < 0.0001$ versus central assessment). The prescription of antihypertensive treatment was not related to CVR of the patients, although fixed combinations were more used in patients with higher CVR ($p < 0.05$).

Conclusions. In Spain, more than a half of the hypertensive patients who nowadays attend a primary care outpatient clinic belong to the high or very high risk groups. The GPs tend to underestimate the CVR. The prescribed antihypertensive treatment seems to be unrelated to the CVR. Fixed combinations are more used in the patients with higher risk.

Key words: hypertension, cardiovascular risk, antihypertensive treatment.

Correspondencia:

V. Barrios Alonso.
Instituto de Cardiología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid.

¹ El estudio DIORISC ha sido realizado gracias a la financiación de los laboratorios NOVARTIS.

Introducción

Las principales guías sobre hipertensión arterial (HTA) proponen que para el tratamiento de los pacientes hipertensos no sólo se deben tener en cuenta las cifras tensionales, sino también la

presencia de factores de riesgo concomitantes, así como aspectos personales, médicos y sociales del paciente, es decir, su perfil de riesgo cardiovascular (RCV) global^{1, 2}. Estudios recientes demuestran que en la práctica clínica actual la mayoría de los hipertensos españoles, pese a seguir un tratamiento farmacológico, presentan un RCV elevado según las escalas internacionales³. Además, dicho perfil de RCV parece tener poca influencia a la hora de prescribir el tratamiento antihipertensivo⁴.

La actitud terapéutica ante el paciente hipertenso se ha modificado notablemente en las últimas décadas⁵, de forma que se ha demostrado el beneficio del tratamiento antihipertensivo incluso en edades avanzadas con objetivos de presión arterial cada vez más bajos⁶⁻¹⁵. Sin embargo, ha sido en los últimos 5 años cuando el concepto de HTA ha evolucionado aún más allá. Hasta entonces la HTA había sido vista como un factor de RCV independiente con un diagnóstico y tratamiento propio. Pero es en los últimos años cuando las cifras de tensión arterial (TA) han sido consideradas como un factor de riesgo más, que asociado e interrelacionando con otros factores conforma el RCV global del paciente hipertenso y condiciona su tratamiento^{1, 2}. Además es frecuente que los pacientes hipertensos presenten otros factores de riesgo asociados, lo que hace que el efecto en el RCV no sea sólo aditivo, sino multiplicativo¹⁶, sobre todo si coexisten HTA y diabetes¹⁷⁻²⁰. No obstante, existen factores aún no bien conocidos que influyen decisivamente en el RCV y que no parecen estar relacionados con los factores de riesgo clásicos²¹⁻²⁶. Teniendo presente estos aspectos resulta lógica la propuesta de las guías internacionales de no basar el objetivo del tratamiento exclusivamente en cifras de TA, de colesterol o de glucemia, sino que se debe tener en cuenta los factores concomitantes que condicionan el RCV del individuo^{1, 2, 27}. Así, en el último informe de la OMS/SIH 1999 se definen cuatro categorías de RCV en función de las que se recomiendan distintas actitudes terapéuticas. Se define el RCV bajo si existe menos de 15 % de probabilidad de presentar un evento cardiovascular grave en los próximos 10 años, riesgo moderado si está entre 15 % y 20%, RCV alto si oscila entre 20 % y 30 % y muy alto si la probabilidad de presentar un evento cardiovascular grave en los próximos 10 años es > 30 %¹. Si bien a nivel poblacional el análisis de programas de intervención multifactorial resulta muy complejo^{28, 29}, los resultados perseguidos por este nuevo enfoque son mucho más ambiciosos que programas de intervención en un solo factor de riesgo y se aproximan al llamado manejo cardioprotector de la HTA³⁰. En este contexto se planteó el estudio DIORISC con tres objetivos. En primer lugar, conocer el

RCV de la población de pacientes hipertensos que acuden a una consulta de Atención Primaria (AP) según las directrices de la OMS/SIH 1999¹. El segundo objetivo fue analizar la estratificación del RCV del paciente realizado por el médico de AP y compararla con la realizada de forma centralizada con los mismos datos aportados por el médico. El tercer objetivo fue evaluar la repercusión del RCV en la prescripción del tratamiento antihipertensivo.

Pacientes y métodos

El DIORISC es un estudio descriptivo, multicéntrico y prospectivo que pretende reflejar la práctica clínica diaria en la consulta de AP, por lo que la selección de los pacientes fue por muestreo consecutivo. Se reclutaron más de 10.000 pacientes en centros de AP durante el primer semestre del año 2000; sin embargo, por falta de datos completos el número final de pacientes analizados fue de 9.374. La edad media fue $63,2 \pm 10,3$ años; el 50 % eran mujeres. Se remitía a los médicos de AP un cuestionario que debían rellenar con datos del paciente sobre factores de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana, trastornos clínicos asociados, cifras de tensión arterial y medicación antihipertensiva previa. Se adjuntaban también las tablas de estratificación de RCV de la OMS/SIH 1999, con todo ello el médico de AP debía clasificar al paciente según el RCV en bajo, medio, alto o muy alto (conforme a las tablas de la OMS/SIH 1999). En un segundo tiempo dicha información era remitida a un laboratorio central de estadística donde con los mismos datos se volvía a estratificar a los pacientes según el RCV. Tras la estratificación del riesgo, en dos tercios de los pacientes se prescribió un tratamiento específico, mientras en el tercio restante ($n = 3.262$) se siguió una prescripción farmacológica libre según los criterios del médico de AP. En este grupo de pacientes se analizó si el perfil de RCV influía en el tratamiento prescrito.

El análisis y procesamiento de datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS-Windows 8.0 y el paquete C.I.A. (*Confidence Interval Analysis*, Gardner SB, Winter PD y Gardner MJ). Se realizó estadística descriptiva en todas las variables recogidas en el cuestionario. Las variables categóricas se presentaron en forma de listado de frecuencias y proporciones. En las variables cuantitativas (continuas u ordinales) se hallaron también índices de tendencia central y de dispersión. Las primeras se analizaron mediante prueba de χ^2 de comparación de proporciones. En las variables cuantitativas se utilizaron test paramétricos o no para-

TABLA 1
Datos epidemiológicos de la población
del estudio DIORISC

EPIDEMIOLOGÍA	
Edad	63,2 ± 10,3
Sexo varón	50%
Peso (kg)	76 ± 12
Talla (cm)	165 ± 8
IMC < 20 (kg/m ²)	0,8%
IMC 20-25 (kg/m ²)	21%
IMC 25-27 (kg/m ²)	24%
IMC 27-30 (kg/m ²)	31%
IMC > 30 (kg/m ²)	23%

IMC: índice de masa corporal.

métricos según la naturaleza de las mismas.

Resultados

Los datos epidemiológicos de la población en estudio están resumidos en la tabla 1. El 74 % de los pacientes ya tenían historia conocida de HTA, el 26 % fueron diagnosticados de novo. La presión arterial media fue de 161 ± 15/94 ± 10 mmHg. El 25 % de los pacientes eran hipertensos grado 1, el 41 % eran de grado 2, el 14 % hipertensos grado 3 y el 20 % presentaba HTA sistólica aislada. La mayoría de los pacientes hipertensos conocidos estaban en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (40 %) o diuréticos (34 %). Le seguían en frecuencia el tratamiento con calcioantagonistas (24 %) y beta-bloqueantes (12 %). El 10 % de los pacientes recibían combinaciones fijas de tratamiento.

El 88 % de los pacientes presentaba algún otro factor de riesgo cardiovascular, siendo el más importante la edad, el 74 % de las mujeres incluidas eran mayores de 65 años y el 62 % de los varones mayores de 55. Le seguían en frecuencia, la hipercolesterolemia (colesterol total > 250 mg/dl) que presentaban el 47 % de los pacientes, el tabaquis-

mo (32 %), la diabetes (22 %) y por último los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura, 16 % (fig. 1).

El 25 % presentaba lesión de órgano diana, siendo la hipertrofia de ventrículo izquierdo la más frecuente (17,5 % del total); la proteinuria y/o insuficiencia renal leve (creatinina sérica entre 1,2 y 2,0 mg/dl) apareció en el 6,5 %; la presencia de placas ateroscleróticas en territorios vasculares (carotídeo, ilíaco/femoral o aórtico) en el 4,5 % y la retinopatía con estenosis focal o generalizada de las arterias retinianas en el 3 % de los pacientes.

El 24 % presentaba algún trastorno cardiovascular asociado, siendo la cardiopatía isquémica en sus diferentes manifestaciones la de mayor prevalencia, 10 % del total. La insuficiencia cardíaca estaba presente en el 6 %, la arteriopatía periférica sintomática en el 4,5 %, la enfermedad cerebrovascular en el 4 %, la nefropatía diabética en el 2,5 %, la retinopatía hipertensiva avanzada con hemorragias o exudados o edema de papila en el 1,5 %. La insuficiencia renal con creatinina > 2 mg/dl apareció sólo en un 1 % y, como es lógico debido a su alta mortalidad, la más infrecuente fue la historia de aneurisma disecante, 0,1 % (fig. 2).

En cuanto a la estratificación del riesgo cardiovascular, el médico de AP clasificó al 15 % de los pacientes en RCV bajo, el 46 % medio, 29 % alto y tan sólo un 10 % fueron clasificados como RCV muy alto. Cuando los datos fueron remitidos y se volvió a estratificar el riesgo de forma centralizada por un equipo independiente de estadísticos, en la valoración centralizada se clasificó en RCV bajo tan sólo al 5 % de los pacientes, el 35 % de RCV medio, 34 % alto y 27 % quedó clasificado de RCV muy alto. Esta valoración centralizada fue significativamente diferente ($p < 0,0001$) de la realizada por los propios médicos que reclutaron los pacientes y remitieron los datos (fig. 3).

En el grupo de pacientes en el que el médico decidió libremente el tratamiento antihiperten-

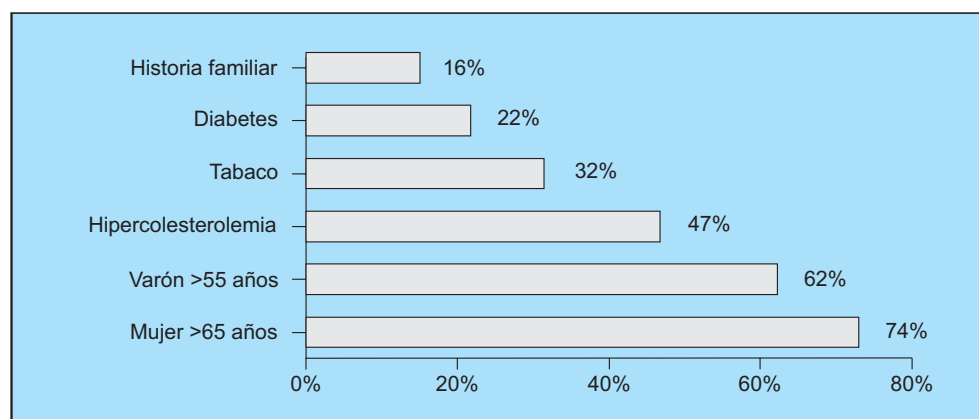
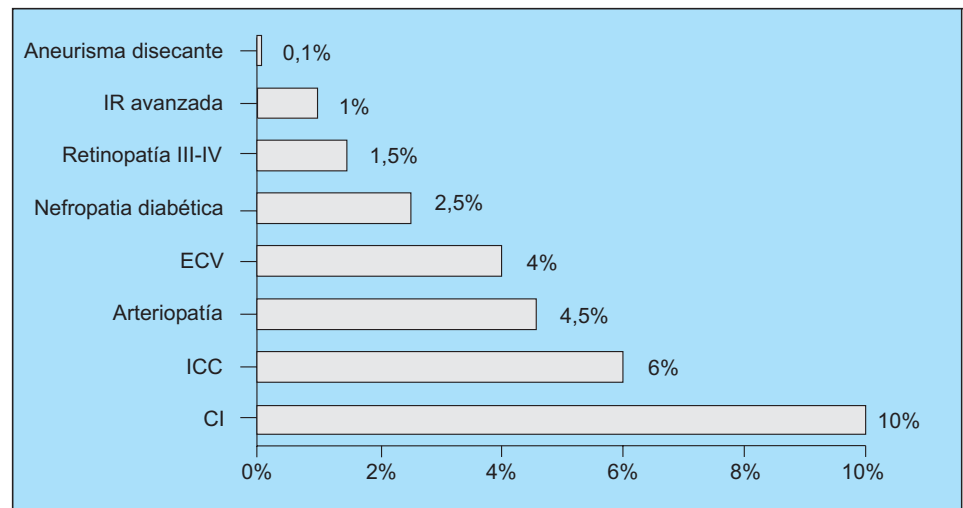


Fig. 1. Factores de riesgo cardiovascular asociados a la hipertensión en los pacientes del estudio DIORISC.

Fig. 2. Trastornos cardiovasculares asociados a la hipertensión en los pacientes del estudio DIORISC. IR: insuficiencia renal; ECV: enfermedad cerebrovascular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; CI: cardiopatía isquémica.



sivo según sus criterios, el tratamiento más frecuentemente prescrito fueron IECAS (36 %) y diuréticos (33 %), seguidos de calcioantagonistas (26 %), betabloqueantes (16 %) antagonistas de receptores de angiotensina II (8 %) y un 5 % de otros (fig. 4). Cuando se evaluó la prescripción farmacológica que tenían los pacientes según los grupos de RCV se observó que fue independiente del RCV de los pacientes ($p = ns$) (fig. 5). Sin embargo, a medida que aumentaba el RCV se utilizaban más frecuentemente combinaciones fijas de fármacos. Así, las combinaciones fijas se utilizaron en el 5 % de los pacientes de RCV bajo y también en el 5 % de los de RCV moderado, en el 12 % de los de RCV alto y en el 15 % de los de RCV muy alto ($p < 0,05$ entre RCV alto y RCV bajo o medio y $p < 0,05$ entre RCV muy alto y RCV bajo o medio).

Discusión

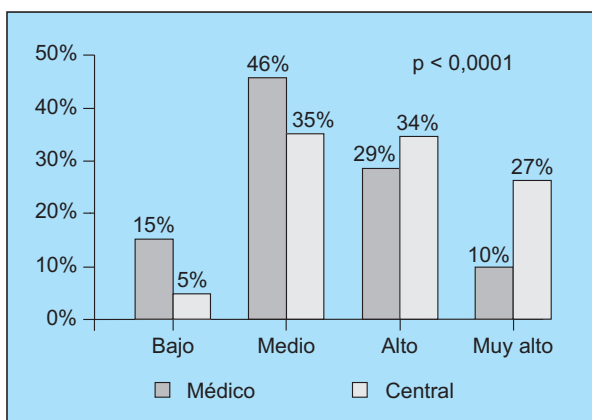


Fig. 3. Estratificación del riesgo cardiovascular en Atención Primaria comparado con la estratificación centralizada.

Es bien conocido que actualmente el RCV es el factor que marca la estrategia terapéutica en la HTA. Sin embargo, en la actualidad son escasos los datos de que se dispone sobre la situación de los pacientes hipertensos españoles atendidos en AP en cuanto a su RCV. Pero dentro del concepto del RCV global del hipertenso, recientemente han surgido dos estudios en el ámbito nacional que pretenden determinar el RCV de los hipertensos españoles y que merecen ser reseñados; son el estudio Mediterránea y el estudio CLUE. En el estudio Mediterránea se incluyeron 7.280 pacientes que acudían a una consulta de AP por hipertensión y estaban en tratamiento farmacológico. Se evaluó su RCV conforme a tres escalas: la escala de Framingham, la escala

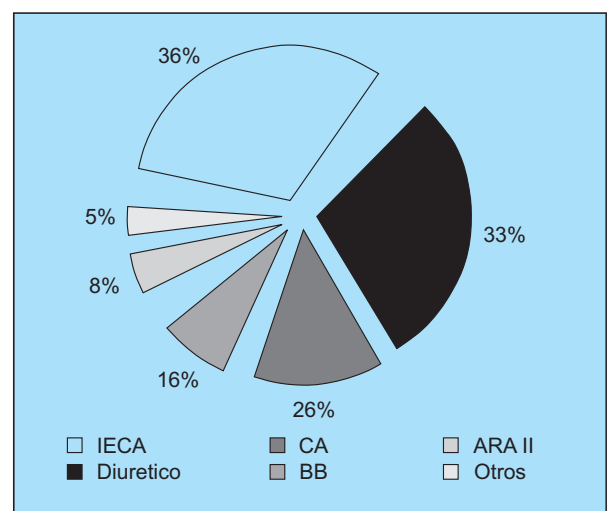


Fig. 4. Fármacos antihipertensivos prescritos en los pacientes del estudio DIORISC. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; CA: calcioantagonistas; BB: betabloqueantes; ARA II: inhibidores de los receptores de la angiotensina II.

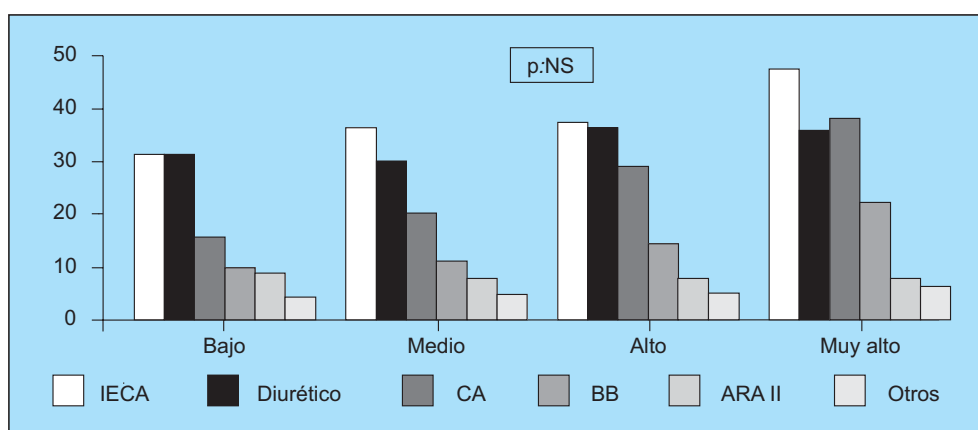


Fig. 5. Tipo de prescripción farmacológica según el riesgo cardiovascular en los pacientes del estudio DIORISC. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; CA: calcio-antagonistas; BB: betabloqueantes; ARA II: inhibidores de los receptores de la angiotensina II.

Anggoud y la escala de las tres Sociedades Europeas (aterosclerosis, cardiología e hipertensión). Se observó que un tercio de los pacientes presentaban un RCV elevado³. El estudio CLUE tenía entre sus objetivos determinar las características clínicas de los pacientes referidos a las unidades especializadas de HTA. Participaron 47 unidades pertenecientes a 17 comunidades autónomas. Aplicando la estratificación del RCV obtuvieron que un 78 % de los pacientes eran de RCV alto o muy alto, siendo lógicamente un riesgo mayor que el del hipertenso de AP, ya que lógicamente los pacientes que se remiten a estas unidades son más complejos, más evolucionados y con más patología³¹. Respecto al manejo clínico de la HTA en relación con el RCV, recientemente ha sido publicado el estudio VERICA II en el que se evaluó el tratamiento antihipertensivo en AP en función de la presencia de factores de riesgo, de lesión de órgano diana o de enfermedad cardiovascular asociada. Un 48 % de los pacientes incluidos en este estudio presentaba un RCV alto o muy alto. Obtuvieron interesantes resultados según el tipo de factor de riesgo. Así observaron poca utilización de IECAS y betabloqueantes en insuficiencia cardíaca, aumento de utilización de calcio-antagonistas y betabloqueantes en diabéticos e isquémicos y aumento de la utilización de todos los grupos farmacológicos, a excepción de los betabloqueantes, en hipertrofia del ventrículo izquierdo. Sin embargo, cuando consideran el RCV global del paciente concluyen que el impacto del perfil de RCV sobre la utilización de los fármacos antihipertensivos parece ser relativamente escaso⁴.

En este contexto e intentando aportar más información sobre estos dos aspectos planteados, es decir, conocer la situación de RCV de los pacientes hipertensos españoles en AP y la posible repercusión de dicho RCV sobre la prescripción farmacológica en HTA, el estudio DIORISC ofrece datos muy interesantes. Al

comparar el perfil de los pacientes de nuestro estudio con los del VERICA II y los del CLUE observamos que los pacientes del DIORISC tienen una TA media más elevada que los pacientes del estudio VERICA II y una edad muy similar. Sin embargo, tienen menos repercusión orgánica que los pacientes del estudio CLUE, lo que podría explicar las diferencias del RCV obtenido entre los tres estudios, situándose los pacientes del estudio DIORISC en un RCV intermedio entre los pacientes del VERICA y los del CLUE. El estudio DIORISC encuentra que actualmente casi dos tercios partes (61 %) de los pacientes hipertensos que acuden a una consulta de AP en España son de RCV alto o muy alto, con las consecuencias prácticas que eso conlleva de manejo de la HTA, ya que los pacientes de riesgo alto o muy alto requieren habitualmente una mayor utilización de recursos y en muchos casos precisan alcanzar unos objetivos de TA más bajos que la población de bajo riesgo (TA < 130/85 mmHg y en algunas ocasiones incluso menos). El impacto de estos datos en el manejo clínico de la situación actual de la HTA es muy importante porque hace reflexionar sobre el perfil del paciente que se ve diariamente en una consulta de AP, donde según estos resultados actualmente la proporción de pacientes de bajo riesgo es muy escasa (sólo un 5 % de los hipertensos). Sin embargo conviene señalar que una limitación a este estudio es la utilización de muestreo consecutivo en lugar de un muestreo aleatorizado, lo que probablemente no permite generalizar los resultados de RCV a todos los pacientes hipertensos. Sin embargo, no era ese el objetivo perseguido, sino el de prestar una aproximación a la realidad de la práctica cotidiana en AP, que sí puede conseguirse por el diseño de este estudio.

El estudio DIORISC pone de manifiesto la diferencia existente entre la estratificación del RCV por el médico de AP y la realizada por un equipo centralizado con los datos remitidos por

aqué. ¿Cuál podría ser la explicación a la infraestimación de AP? Probablemente concurren varios factores: por una parte es probable un exceso de confianza en nuestros conocimientos que induzcan a consultar menos las tablas de estratificación del RCV de lo que es necesario. Por otra parte es posible la interconurrencia de un factor humano que se resista a clasificar al paciente que está sentado en la consulta como un hipertenso de alto o muy alto riesgo tendiendo a subestimar la importancia de otros factores concomitantes.

En cuanto a la utilización de fármacos antihipertensivos, en nuestro estudio se observa un aumento de la utilización de todas las familias de fármacos a medida que aumenta el RCV, si bien las diferencias de utilización entre los grupos permanecen constantes, por lo que globalmente no se observa relación entre el RCV y la prescripción antihipertensiva. Estos hallazgos sugieren que generalmente los objetivos de la medicación en HTA parecen estar dirigidos fundamentalmente a la reducción de las cifras de TA más que a un tratamiento específico según el perfil de RCV. Nuestros datos están en concordancia con los del estudio VERICA II. Sin embargo, en el estudio DIORISC sí se demostró un incremento estadísticamente significativo en la utilización de combinaciones fijas en los grupos de mayor RCV, probablemente reflejando una concienciación de la necesidad de control más estricto en dichos pacientes.

A la vista de los resultados podemos concluir que según nuestros datos más de la mitad (61 %) de los pacientes que acuden actualmente a una consulta de AP en el territorio nacional presentan un RCV alto o muy alto conforme a la estratificación de RCV propuesto por la OMS/SIH 1999, es decir, tienen más de un 20 % de probabilidad de padecer un evento cardiovascular grave en los próximos 10 años. Observamos además que incluso disponiendo de toda la información precisa para clasificar adecuadamente a los pacientes según su RCV, en AP se tiende a infraestimar el riesgo. Además dicho RCV no parece repercutir en la prescripción farmacológica antihipertensiva, si bien en los pacientes con mayor riesgo aumenta la utilización de combinaciones fijas. Estas conclusiones deben hacer reflexionar sobre las condiciones del manejo clínico actual del paciente hipertenso en AP.

Bibliografía

- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17: 151-83.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-45.
- Gil VF, Llisterri JL, Abellán, J, Merino J, en representación de los investigadores del estudio Mediterránea. Valoración del riesgo cardiovascular en hipertensos e hipercolesterolémicos españoles. Estudio Mediterránea. *Hipertensión* 2001; 18(abstracts):5.
- Sierra A, Ruilope LM, Coca A, Luque-Otero M, en representación del GEDEC (Grupo Español de Estudios Cardiovasculares). Relación entre el perfil de riesgo cardiovascular y la selección y utilización de los fármacos antihipertensivos. *Med Clin* 2000;115:41-5.
- Julius S. Five decades of antihypertensive treatment: the unresolved issues. *J Hypertens* 2000;18(Suppl):S3-S7.
- Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970;221:1143-52.
- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow Up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976-80.
- Australian National Blood Pressure Study. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980;1:1261-7.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, 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* 1999;340:677-84.
- Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester P. Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. For the STOP-Hypertension-2 Study Group. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L, Fagard R. Overview of the outcome trials in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13:859-63.
- Forette F, Lechowski L, Rigaud AS, Seux ML, Dessi F, Fortette B. Does the benefit of antihypertensive treatment outweigh the risk in very elderly hypertensive patients? *J Hypertens* 2000;18(Suppl):S9-S12.
- Dawner TR, Kannel WB. The Framingham study. An epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation* 1966;34:553-5.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1998;137:S65-73.
- Epstein M, Sowers J. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19:403-18.
- Bild D, Teutsch SM. The control of hypertension in persons diabetes: a public health approach. *Public Health Rev* 1987;10:522-9.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317:703-13.
- Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med*

- 1999;131:376-86.
22. Menotti A, Keys A, Blackburn H, et al, for the Seven Countries Study Research Group. Comparison of multivariate predictive power of mayor risk factor for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25 year follow-up. *Cardiovasc Risk* 1996;3:69-75.
 23. Hoogen P, Feskens E, Nagelkerke N, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
 24. Kromhout D. Serum cholesterol in cross-cultural perspective. The Seven Countries Study. *Acta Cardiol* 1999;54:151-8.
 25. Visscher T, Seidell J, Menotti A, Blackburn H, Nissinen A, Feskens EJ, et al. For the Seven Countries Study Research Group. Underweight and Overweight in relation to mortality among men aged 40-59 and 50-59 years. *Am J Epidemiol* 2000; 151:660-6.
 26. Kromhout D, Bloemberg B, Feskens E, Menotti A, Nissinen A. For the Seven Countries Study Research Group. Saturated fat, vitamin C and smoking predict long term population all-caused mortality rates in the Seven Countries Study. *Inter J Epidemiol* 2000;29:260-5.
 27. Ramsay LE, Williams B, Johnson GD, MacGregor G, Poston L, Potter J, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the third working party of the British Hypertension Society. *J Hum Hypertens* 1999;13:569-92.
 28. Ebrahim S, Smith GD. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease. *BMJ* 1997;314: 1666-74.
 29. Pelletier KR. Clinical and cost outcomes of multifactorial, cardiovascular risk management interventions in worksites: a comprehensive review and analysis. *J Occup Environ Med* 1997;39:1154-69.
 30. Kaplan N. A cardioprotective approach to the management of hypertension. *J Hypertens* 2000;18(Suppl):S29-S31.
 31. Campo C, Castellanos C, Gil B, Herrera J, Martell N, Martínez I, et al. Por el grupo CLUE. Control de la hipertensión arterial en las Unidades de Hipertensión. El estudio CLUE. *Hipertensión* 2001;18(abstracts):108.