

## Prevención de la enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos: ¿qué hay de nuevo?

J.L. Llisterri Caro<sup>a</sup> y V. Barrios Alonso<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Coordinador Área Científica Cardiovascular de SEMERGEN. Grupo de Hipertensión Arterial de SEMERGEN. Médico de Familia. Centro de Salud Joaquín Benlloch. Valencia. España.

<sup>b</sup>Grupo de Hipertensión Arterial de SEMERGEN. Instituto de Enfermedades del Corazón. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema socio-sanitario de primera magnitud que afecta en la actualidad a una población superior a los 200 millones de personas en todo el mundo. Es una enfermedad crónica, de rápido crecimiento, responsable de trastornos neurológicos, vasculares y microvasculares. Según recomiendan las guías de práctica clínica, la estrategia terapéutica en prevención primaria en la DM se debe de realizar sobre la base de un enfoque integral y multifactorial. El impacto del tratamiento integral en el paciente diabético ya ha sido valorado en algún estudio, en el que se ha observado que el tratamiento conjunto de la DM, hipertensión arterial (HTA) e hiperlipidemia, con objetivos de control estrictos y la administración de ácido acetilsalicílico, reduce significativamente las complicaciones vasculares de la enfermedad. Un reciente estudio muestra que una estrategia antihipertensiva basada en la combinación fija de perindopril-indapamida, comparada con placebo, consigue una reducción significativa de eventos cardiovasculares en una población diabética de alto riesgo cardiovascular ya tratada con otros fármacos para su DM, HTA, dislipidemia y/o enfermedad cardiovascular.

*Palabras clave:* diabetes, prevención, enfermedad cardiovascular.

Diabetes mellitus (DM) is a social-health care problem of high importance that currently affects a population of more than 200 million persons worldwide. It is a chronic, rapidly growing disease that is responsible for neurological, vascular and microvascular disorders. According to the recommendation of the Practical Clinical Guide, the therapeutic strategy in primary prevention of DM should be made using an integral and multifactor approach. The impact of the integral treatment in the diabetic patient has already been evaluated in some study in which it was observed that the combined treatment of DM, arterial hypertension (AHT) and hyperlipidemia, with strict control objectives and the administration of acetylsalicylic acid, significantly reduces the vascular complications of the disease. A recent study shows that an antihypertensive strategy based on the fixed combination of perindopril-indapamide, compared with placebo, achieves a significant reduction in cardiovascular events in a high risk cardiovascular diabetic population already treated with other drugs for DM, AHT, dyslipidemia and/or cardiovascular disease.

*Key words:* diabetes, prevention, cardiovascular disease.

La diabetes mellitus (DM) es un poderoso factor de riesgo cardiovascular (FRCV), de incidencia creciente, que afecta en la actualidad a una población superior a los 200 millones de personas en todo el mundo<sup>1</sup>, calculándose que para el año 2030 ascienda hasta los 350 millones<sup>2</sup>. En España la prevalencia media actual se estima en el 6,2% para el intervalo de edad comprendido entre los 30 y 65

años<sup>3</sup>, aumentando progresivamente con la edad, de tal manera que en población mayor de 60 años alcanza al 15-20% de la misma<sup>4</sup>. La incidencia de la DM tipo 2 se estima en 8 casos por 100.000 habitantes y año y se calcula que para el periodo 2015-2016 la población con DM en España alcance la cifra de 3 millones de personas<sup>5</sup>.

Los pacientes diabéticos presentan habitualmente un aumento de los FRCV tradicionales, principalmente obesidad, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia, lo cual incrementa su probabilidad de sufrir un episodio macrovascular (muerte cardíaca, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva y arteriopatía periférica) y microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía)<sup>6</sup>.

Correspondencia: J.L. Llisterri Caro.  
C/ Tallafoch del Ferro, 11.  
46012 Valencia. España.  
Correo electrónico: jllisterri@medynet.com

Recibido el 07-11-07; aceptado para su publicación el 07-01-08.

La DM es una enfermedad habitualmente diagnosticada y tratada en Atención Primaria (AP), constituyendo uno de los principales motivos de consulta y también de gasto sanitario derivado del consumo de gran cantidad de recursos humanos, materiales y farmacológicos consecuencia directa de su alta prevalencia, frecuentes complicaciones e impacto en la calidad de vida de los pacientes. En el ámbito de la AP se ha analizado el coste de la atención sanitaria al paciente diabético tipo 2 y se ha observado que el gasto farmacéutico es superior a los gastos de hospitalización y ambulatorios en los pacientes sin complicaciones, sin embargo, cuando estas aparecen, los gastos de hospitalización superan con creces a los gastos farmacéuticos; además, la mayor contribución al gasto sanitario no se debe al consumo de fármacos antidiabéticos, sino que es causado por los medicamentos utilizados para tratar las complicaciones propias de la enfermedad<sup>7</sup>. Por ello parece razonable neutralizar los elevados costes de la enfermedad sobre la base de un mayor control de la misma y de los FRCV asociados, lo cual redundará en una disminución en la aparición de las complicaciones y de la hospitalización.

### **PAPEL DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES**

El médico de AP debe valorar adecuadamente el riesgo cardiovascular de sus pacientes y actuar de acuerdo con el mismo y con las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC)<sup>8-10</sup>. En la DM el objetivo fundamental del tratamiento es reducir la morbilidad cardiovascular asociada a la enfermedad. Para ello, debe actuarse tanto sobre el mal control metabólico como sobre el conjunto de factores de riesgo modificables y condiciones clínicas asociadas que presente cada paciente. El médico de AP puede y debe comenzar la estrategia terapéutica de prevención primaria basada en un enfoque integral multifactorial y multifarmacológico en el que entren en consideración, además de los fármacos antidiabéticos, otros que han demostrado reducir las complicaciones vasculares de la enfermedad. En el seguimiento de los pacientes compete al médico de familia valorar periódicamente la consecución de los objetivos de control recomendados por las GPC<sup>8-10</sup>, con especial atención al cumplimiento de estilos de vida saludables, estricto control glucémico, control de la presión arterial (PA), de lípidos, etc. La Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>8</sup> recomienda que los objetivos a alcanzar y mantener en la población diabética para el control glucémico óptimo sean para la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) inferior al 7%, glucemia basal y preprandial entre 90-130 mg/dl y valores inferiores a 180 mg/dl para la glucemia posprandial. Para la HTA el control óptimo de PA supone mantener valores inferiores a 130/80 mmHg y el buen control lipídico precisa mantener el colesterol LDL (c-LDL) por debajo de 100 mg/dl en prevención primaria, el colesterol HDL (c-HDL) por encima de 40 mg/dl en varones y de 50 mg/dl en mujeres, y los triglicéridos por debajo de 150 mg/dl. Para alcanzar estos objetivos y reducir las complicaciones vasculares, e incluso su progresión, va

a ser necesaria una estrategia polifarmacológica individualizada sustentada en la administración de fármacos que han demostrado en diversos estudios disminuir la morbilidad cardiovascular asociada a la DM.

### **TRATAMIENTO ACTUAL INDICADO PARA LOS PACIENTES DIABÉTICOS**

Los cambios en el estilo de vida deben presidir el tratamiento de los pacientes diabéticos con un programa efectivo que integre la dieta y el ejercicio físico. Dado que la mayoría de pacientes presenta sobrepeso, es crucial controlar el contenido calórico proporcionando un plan nutricional individualizado.

El estudio UKPDS<sup>11,12</sup> aportó evidencias incuestionables en relación al control glucémico y la disminución de las complicaciones microvasculares cuando la HbA<sub>1c</sub> fue inferior o igual al 7%. Por cada punto de descenso de la misma se obtuvo una reducción del riesgo de complicación microvascular del 25% y una disminución del 18% en el riesgo de infarto agudo de miocardio. Además, ninguno de los fármacos utilizados aumentó la mortalidad ni el riesgo de eventos cardiovasculares.

El tratamiento farmacológico oral con antidiabéticos se basa en la utilización de fármacos que actúan sobre el déficit de secreción de insulina (sulfonilureas, glinidas), la resistencia a esta en los tejidos hepático, muscular y adiposo (metformina, tiazolidinodionas), y en los inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosea y miglitol). Como es sabido, el tratamiento con monoterapia sólo consigue el control adecuado en el 30-40% de los casos, por lo cual la terapia combinada con fármacos de mecanismo de acción diferente es una necesidad habitual. De las diferentes combinaciones, el tratamiento con sulfonilureas más metformina es el más frecuente en la práctica diaria, el más recomendado y el de mayor potencia hipoglucemiante<sup>13</sup>. Una estrategia terapéutica cada vez más utilizada es el tratamiento combinado con tres fármacos orales, lo cual puede constituir una alternativa a la insulinoterapia convencional cuando hay dificultades para la aceptación de esta<sup>9</sup>. Respecto a la insulina, las GPC<sup>8-10</sup> proponen empezar su administración cuando el valor de HbA<sub>1c</sub> supere el 7-7,5% a pesar de estar tratado con dosis altas de fármacos por vía oral. Cuando un paciente está recibiendo dos o más fármacos orales, se recomienda mantener metformina y suspender el resto<sup>13</sup>.

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de HTA<sup>14,15</sup>, en la población diabética es aconsejable la consecución de objetivos de PA más bajos. Sabemos por el estudio UKPDS<sup>16</sup> que en esta población el control más estricto de la PA, independientemente del control glucémico, disminuye la morbilidad cardiovascular, incluso en mayor medida que el propio control metabólico. Otros estudios<sup>17-20</sup> sugieren también una mayor protección con el descenso más intenso de la PA en estos pacientes.

Las directrices de las Sociedades Europeas de HTA y Cardiología (ESH/ESC)<sup>15</sup> recomiendan en la DM que para la reducción de la PA pueden utilizarse todos los fármacos que sean efectivos y bien tolerados, pero muy a menudo es preciso combinar dos o más de ellos para alcanzar objeti-

vos de control. Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina deben ser los fármacos de primera elección en monoterapia y formar parte de las combinaciones cuando estas sean necesarias, situación habitual en estos pacientes, como se ha comentado.

La administración de estatinas debe considerarse en todos los diabéticos tipo 2 con el objetivo de alcanzar concentraciones séricas de c-LDL inferiores a 100 mg/dl. El estudio CARDS<sup>21</sup> fue un estudio de prevención primaria que avala esta recomendación, al haber observado que el tratamiento con atorvastatina en pacientes con DM sin concentraciones altas de c-LDL y con otros FRCV añadidos implicaba una reducción del riesgo del primer evento cardiovascular, incluida la enfermedad cerebrovascular. Los fibratos serían fármacos de primera elección en caso de que la concentración de triglicéridos sea muy alta, y el tratamiento combinado de estatinas y fibratos cuando sea preciso modificar las tres fracciones lipoproteicas o de estatinas y ezetimiba para facilitar la consecución de los objetivos de descenso del c-LDL.

El tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas es una de las medidas más eficaces y baratas de prevención cardiovascular en los pacientes diabéticos<sup>22-25</sup>. Basándose en múltiples evidencias se recomienda el uso de AAS en todos los diabéticos con enfermedad cardiovascular y en los que no la presentan pero tienen un alto riesgo de padecerla. La ADA<sup>8</sup> recomienda considerar el tratamiento con AAS a dosis de 75-160 mg/día en los pacientes con DM tipo 2 de más de 40 años de edad y riesgo cardiovascular elevado (con historia familiar de enfermedad coronaria, cualquier otro factor de riesgo, micro o macroalbuminuria u obesidad), que no presenten contraindicaciones para su uso.

El impacto del tratamiento integral y multifarmacológico en el paciente diabético ya ha sido valorado en el estudio STENO-2<sup>26</sup>, en el cual el tratamiento conjunto de la HTA, de la DM y de la hiperlipidemia, con objetivos de control estrictos y la administración de AAS, redujo significativamente las complicaciones macrovasculares y algunas de las microvasculares, en comparación con un grupo control con objetivos e intervención menos estricto.

Sobre la base de estos hallazgos las GPC<sup>8-10</sup> recomiendan el abordaje terapéutico multifactorial iniciado precozmente. Para ello se debe intentar conseguir un adecuado control metabólico y de PA, administrar fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, AAS y estatinas.

Parece razonable pensar que otras intervenciones multifactoriales basadas en un control todavía más estricto de la PA y de la glucosa generen más efectos beneficiosos cardiovasculares. Actualmente se encuentra en marcha el estudio ACCORD ([www.accord-trial.org](http://www.accord-trial.org)), que intentará responder a estas cuestiones comparando una estrategia de control más estricto frente a otro menos estricto. Asimismo, recientemente se ha publicado en la revista *The Lancet* el estudio ADVANCE<sup>27</sup>, que aporta información relevante para la práctica clínica sobre los beneficios protectores adicionales de un mayor descenso de la PA en el paciente diabético, independientemente de que sea hipertenso.

## NUEVAS APORTACIONES A LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

En el estudio ADVANCE<sup>27</sup> se evidencia que una estrategia antihipertensiva basada en una combinación fija de perindopril-indapamida, comparada con placebo, consigue una reducción considerable de eventos cardiovasculares en una población diabética mayor de 55 años de alto riesgo cardiovascular (32% presentaba antecedentes de enfermedad macrovascular). El 32% era normotenso y el 41% de los pacientes aleatorizados tenía un PA inferior a 140/90 mmHg. A la inclusión los pacientes presentaban un promedio de PA de 145/81 mmHg y al finalizar el estudio de 136/73 mmHg en la rama de intervención y de 140/73 mmHg en la de placebo. Las diferencias medias de PA entre los grupos aleatorizados durante el seguimiento fueron de 5,6 mmHg para la PA sistólica y de 2,2 para la PA diastólica. Tras una media de 4,3 años de seguimiento, el tratamiento con un comprimido diario de una combinación fija de 2 mg de perindopril + 0,625 mg de indapamida, aumentando la dosis a los tres meses a un comprimido de la combinación de 4 mg de perindopril + 1,25 mg de indapamida, consiguió un 14% de reducción de la mortalidad total (número necesario para tratar [NNT] = 79), 18% de reducción de muertes cardiovasculares (NNT = 125), 9% de reducción de eventos vasculares mayores (NNT = 66), 14% de reducción de eventos coronarios totales (NNT = 75) y 21% de reducción de eventos renales (NNT = 20). Estos resultados muestran que una reducción mayor de la PA en pacientes de alto riesgo confiere una protección más elevada frente a la aparición de complicaciones vasculares. Las diferencias de PA observadas en ambas ramas de tratamiento pueden no ser la única causa de los efectos observados, y podrían indicar que en determinados pacientes es posible conseguir un beneficio adicional que va más allá del mero descenso de la PA y que puede estar relacionado con ciertos efectos específicos de algunos fármacos. Este aspecto ha sido corroborado en ensayos clínicos recientes que han comparado diversas estrategias terapéuticas<sup>28-31</sup>.

Dado que en AP se atiende a la mayoría de los pacientes diabéticos, este estudio hace plausible la propuesta de tratar a esta población con la combinación perindopril-indapamida, incluso en los pacientes que presentan valores iniciales de PA considerados como no elevados y que ya estén tratados con otros fármacos para su HTA y/o enfermedad cardiovascular (estatinas, AAS, antidiabéticos, etc.). Por consiguiente la adición de esta combinación al tratamiento convencional de la diabetes proporciona beneficios relevantes en la prevención cardiovascular.

Desde el punto de vista de la salud pública, y siempre de acuerdo con los resultados publicados en *The Lancet*, la extrapolación de los mismos a todos los diabéticos de nuestro país puede implicar importantes beneficios cardiovasculares en la población diabética. Si partimos de la base de que la población mayor de 55 años en España alcanza los doce millones de personas según datos del Instituto Nacional de Estadística (1 julio 2007), y estimamos

una prevalencia aproximada de DM tipo 2 en esta población del 10%<sup>4</sup>, la población total susceptible de intervención supondría 1.200.000 diabéticos. Si se pusiese en marcha una campaña de intervención con la combinación perindopril-indapamida en esta población, los eventos que se evitarían en un periodo de 5 años de tratamiento serían: 15.000 muertes totales, 18.000 eventos vasculares, 9.600 muertes cardiovasculares, 16.000 eventos coronarios, 60.000 eventos renales, 48.000 nuevas microalbuminurias.

Por lo tanto, después de conocer los resultados del estudio ADVANCE<sup>27</sup>, habría que considerar la adición de la combinación perindopril-indapamida en todos los pacientes diabéticos con las características de los incluidos en el estudio<sup>27</sup>. Las futuras GPC, sin duda, se harán eco de estos hallazgos y contemplarán añadir esta combinación en los pacientes diabéticos con el fin de reducir las complicaciones relacionadas con la enfermedad, independientemente de que padezcan o no HTA.

## CONCLUSIONES

La DM es una enfermedad asociada a un riesgo cardiovascular muy elevado que precisa de diferentes intervenciones para reducir la frecuente aparición de enfermedad cardiovascular en esta población. Las medidas de control estricto de la glucemia, de la PA, de los valores lipídicos y la reducción del estado protrombótico, han demostrado inequívocamente la eficacia en la reducción de las complicaciones relacionadas con la enfermedad. De especial interés son las enseñanzas del estudio STENO-2<sup>26</sup> sobre la conveniencia de realizar un abordaje integral, multifactorial y multifarmacológico en el paciente diabético tipo 2, al evidenciarse con esta estrategia importantes consecuencias favorables para la prevención cardiovascular.

Por su parte el estudio ADVANCE<sup>27</sup> nos ha enseñado que la disminución de la PA en población diabética desde valores de 145/81 mmHg hasta 136/73 mmHg, con una estrategia basada en la combinación fija de perindopril-indapamida, disminuye la mortalidad total y las complicaciones cardiovasculares de la DM. Estos beneficios hay que imputarlos a la adición de la combinación que fue añadida a la estrategia terapéutica multifactorial convencional en la diabetes. Los resultados del estudio ADVANCE<sup>27</sup> añaden más evidencia al beneficio de reducir la PA en el paciente diabético y a la necesidad de iniciar el tratamiento cuanto antes, intentando alcanzar cifras de PA lo más bajas posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28:2130-5.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;21:1047-53.
3. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
4. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance

- test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43:33-40.
5. Fundación para la Diabetes. La diabetes en números (consultado 02/12/2007). Disponible en: <http://www.fundaciondiabetes.org/>
6. Parving HH. Diabetic hypertensive patients. Is this group in need of particular care and attention? *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 2:B76-9.
7. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit*. 2002;16:511-20.
8. American Diabetes Association. Summary of Revisions for the 2007 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 1:S4-41.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1711-21.
10. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23:579-93.
11. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-52.
12. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-64.
13. Goday A, Franch J, Mata M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:187-97.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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;289:2560-72.
15. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
16. United Kingdom 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.
17. 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.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Menard J, et al; for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
19. Curb JD, Pressel MS, 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 hypertension. *JAMA*. 1996;276:1886-92.
20. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, et al; for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:511-9.
21. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
22. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129-35.
23. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA*. 1992;268:1292-300.
24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.

25. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 Update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation*. 2002;106:388-91.
26. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.
27. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
28. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
29. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective, randomized, controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
30. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
31. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007;369:1431-9.