

Ridurre il rischio cardiovascolare nel diabetico: messaggi dallo studio ADVANCE

Reducing cardiovascular risk in diabetes: insights from the ADVANCE study

Giuliano Pinna *

Responsabile FADOI, Area ipertensione

KEY WORDS

Perindopril
Indapamide
ADVANCE
Diabetes
Hypertension

Summary **BACKGROUND** Blood pressure is an important determinant of the risks of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. That's why guidelines recommend intensive lowering of blood pressure in those patients. The ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) study has been recently introduced. It assessed the effects of such an approach on vascular disease using a fixed combination of the ACE-inhibitor perindopril, and the diuretic indapamide, in a population of patients with type 2 diabetes and a broad range of blood pressure values. **METHODS** After a 6-week active run-in period, 11,140 patients with type 2 diabetes were randomised to treatment with a fixed combination of perindopril and indapamide or matching placebo, in addition to current therapy. Primary end-points: major macrovascular and microvascular events, defined as death from cardiovascular disease, non-fatal stroke or non-fatal myocardial infarction, and new or worsening renal or diabetic eye disease. The macrovascular and microvascular composites were analysed jointly and separately. **RESULTS** To the end of the follow-up a meaningful reduction of the deaths has been obtained, both for cardiovascular causes and for macro and microvascular events, examined in together (in the total) (separately significance has not turned out). The best result has been obtained in the reduction of the renal events. **DISCUSSION AND CONCLUSIONS** The authors conclude that routine administration of a fixed combination of perindopril and indapamide to patients with type 2 diabetes and with a good controlled blood pressure, was well tolerated and reduced the risks of major vascular events, including death, but it remains the doubt if these results have been obtained because of the better pressure control or are specific of this preconstructed association.

Introduzione: perché lo studio ADVANCE

Si è calcolato che nel 2000 ci fossero nel mondo 171 milioni di diabetici, ma si stima che nel 2030 ce ne saranno 366 milioni, e l'incremento colpirà tutti i Paesi [1]. La maggior parte di tali pazienti morirà per complicanze micro e macrovascolari.

Per contro, nel mondo, 7,1 milioni di persone muoiono prematuramente per ipertensione arteriosa (IA), mentre è provato che il suo trattamento abbassa il rischio di stroke del 40% e di infarto miocardico acuto (IMA) del 15% [2]. È anche noto che ipertensione e diabete si potenziano vicendevolmente: il 60-80% dei diabetici ha una pressione arteriosa (PA) > 130/85 mmHg [3] e la mortalità dipendente dal diabete si è dimostrata in stretta relazione con

l'aumento dei valori pressori, ancor più che con l'aumento dei valori della stessa glicemia ($p < 0,001$) [4].

Nel diabetico, quindi, tenere la PA in range si rende ancora più necessario che nel non diabetico: l'UKPDS [4] ha dimostrato che, in una popolazione diabetica, una riduzione di 10 mmHg della pressione arteriosa sistolica (PAS) è associata a una riduzione del 12% di infarto del miocardio e che una terapia più aggressiva riduce le complicazioni cardiache, renali e oculari ancor più dell'abbassamento della glicemia. Pertanto, la terapia intensiva dovrebbe essere iniziata, nei pazienti ad alto rischio, già con valori considerati intorno alla normalità. Ciò vale sia per la PAS sia per la pressione arteriosa diastolica (PAD): una subanalisi di 1.500 pazienti diabetici dello studio HOT ha dimostrato che quanti raggiungevano un target di PAD ≤ 80 mmHg avevano il 51% di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai soggetti che raggiungevano un target di 90 mmHg [5]. Lo studio IDNT ha evidenziato che i pazienti che avevano raggiunto una PAS ≤ 130 mmHg

* Corrispondenza:

Giuliano Pinna, via Bertola 86, 10122 Torino,
e-mail: giuliano.pinna@gmail.com

mostravano un minor rischio relativo di sviluppare scompenso cardiaco e insufficienza renale rispetto a coloro che avevano raggiunto una PAS \leq 140 mmHg [6,7].

Sulla base di queste e altre evidenze [8] le linee guida – le ultime in ordine di tempo, del 2007, sono quelle della European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) [9] – stabiliscono per la popolazione diabetica ipertesa un target di valori pressori più basso rispetto a quello della popolazione non diabetica.

In un tale contesto si inserisce lo studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*). Anzitutto i suoi estensori si pongono una domanda: se abbassare la pressione in un paziente diabetico iperteso è vitale, in un paziente diabetico non iperteso si riscontrano benefici (e se si riscontrano, quali sono) nell'abbassare ulteriormente la pressione? Questo non solo in relazione alla compromissione delle grandi arterie, ma anche e particolarmente alle manifestazioni microangiopatiche del rene e della retina. È un problema importante, perché le strategie tradizionali stabiliscono valori pressori e obiettivi terapeutici arbitrari per iniziare il trattamento e per dosare i farmaci nei diabetici. In pratica, pazienti con valori che ancora non rientrano nella classica definizione di ipertensione rischiano di essere esclusi dal trattamento, mentre per loro quei valori costituiscono un fattore di rischio di malattia vascolare.

Inoltre, un problema non risolto è quello del cattivo controllo della pressione: nello studio ASCOT [10] solo il 30% dei pazienti diabetici ha raggiunto il target pressorio $<$ 130/80 mmHg in confronto al 60% (definito come $<$ 140/90 mmHg) dei non diabetici, e in uno studio francese la situazione è persino peggiore: il target viene raggiunto solo nel 16% dei casi a fronte di un 30%, già non entusiasmante, dei non diabetici [11,12]. Dati ancora più sconfortanti si riscontrano nella pratica clinica: nello studio ForLife solo il 3% di ipertesi diabetici raggiunge il target $<$ 130/80 mmHg [13]. È evidente, quindi, che per ottenere un buon controllo della PA, intesa come $<$ 140/90 mmHg e a maggior ragione $<$ 130/80 mmHg, non basta la monoterapia. Per esempio, nello studio ASCOT-BPLA [10] 9 pazienti su 10 dovevano assumere due o più farmaci antipertensivi per raggiungere i valori di 140/90 mmHg.

Tutte le categorie di farmaci sono utili per ridurre il rischio di cerebropatie e cardiopatia coronarica [14], ma quelle che agiscono sul Sistema Renina Angiotensina Aldosterone (SRAA) sembrano più efficaci nel prevenire l'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica [15-17].

Nonostante le evidenze, questi messaggi sembrano sottovalutati nelle strategie tradizionali, che, come si è detto, non tendono a iniziare il trattamento nei diabetici se i valori pressori sono intorno alla normalità: eppure un simile comportamento si rivela molto più impegnativo nel tempo in termini di impiego di energie e quindi di costi (verifiche, visite ecc.), e il risultato finale è un cattivo controllo della pressione e, quel che è peggio, delle sue complicazioni [18-21].

In un tale contesto gli estensori dello studio ADVANCE propongono un approccio più semplice: aggiungere alla te-

rapia in atto un'associazione a dosaggio fisso di farmaci antipertensivi, *indipendentemente dai valori iniziali di pressione o dall'impiego di altri farmaci per ridurre i valori pressori* (in pratica l'associazione è stata prescritta anche a diabetici non ipertesi) [22]. I farmaci impiegati sono stati il perindopril e l'indapamide ai dosaggi iniziali di 2 e 0,625 mg, rispettivamente, e in seguito a dosaggi raddoppiati. Oltre all'obiettivo di abbassare il più possibile i valori pressori, lo studio si prefiggeva di esaminare l'outcome di un controllo intensivo della glicemia attraverso l'utilizzo della gliclazide a rilascio modificato (RM), volto al raggiungimento di un valore di emoglobina glicata (HbA1C) \leq 6,5% rispetto al trattamento standard. Di questo, tuttavia, non parleremo nel presente articolo, perché al momento attuale i risultati non sono stati ancora pubblicati.

Lo studio ADVANCE: sintesi della metodica e dei risultati

Lo studio è stato condotto in collaborazione da 215 Centri distribuiti in 20 Paesi e ha analizzato una popolazione ad alto rischio di età $>$ 55 anni. È lo studio più ampio in questo senso ed è importante notare che nessuno dei criteri di inclusione riguardava la pressione arteriosa.

Dopo un periodo di run-in di 6 settimane con trattamento attivo, 11.140 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati alla combinazione fissa perindopril/indapamide (2 + 0,625 mg) o al placebo corrispondente, in aggiunta alla terapia in atto. Dopo 3 mesi la dose di perindopril/indapamide è stata raddoppiata (4 + 1,25 mg). Questo dosaggio è stato mantenuto fino alla fine dello studio, che è durato 4,5 anni (range 3-6 anni). L'uso di trattamenti concomitanti era consentito con l'eccezione dei diuretici tiazidici e degli ACE-inibitori (solo il perindopril era consentito, a una dose massima di 4 mg, in modo da non superare nei pazienti randomizzati al trattamento attivo la dose massima consentita di 8 mg/die).

End-point primari (di tipo composito)

- Eventi macrovascolari (*morte per malattia cardiovascolare, ictus cerebrale non fatale o infarto miocardico non fatale*).
- Eventi microvascolari maggiori (*insorgenza o peggioramento di una nefropatia o di una malattia oculare diabetica*).

Gli end-point compositi microvascolari e macrovascolari sono stati analizzati sia congiuntamente sia separatamente.

End-point secondari

- Morte per tutte le cause.
- Morte per cause cardiovascolari.
- Eventi coronarici maggiori.
- Eventi coronarici totali.
- Eventi cerebrovascolari maggiori ed eventi cerebrovascolari totali.
- Scompenso cardiaco.

L'analisi è stata eseguita con approccio *intention-to-treat*.

I risultati dello studio sono stati presentati al meeting della European Society of Cardiology di Vienna nel settembre 2007. I risultati del braccio del glucosio dovrebbero essere presentati al congresso della European Association for the Study of Diabetes nel corso del 2008.

Risultati

Nella **Tab. 1** sono indicati i farmaci usati in combinazione con la terapia con perindopril/indapamide. Nella **Tab. 2** sono sintetizzati i risultati per alcuni degli outcome principali.

Discussione

Lo studio si era posto alcune domande.

- Può il beneficio ottenuto dall'abbassamento della pressione estendersi a tutte le pressioni, compresa la normotensione?
- Un trattamento del diabete più intensivo con gliclazide RM, tale da portare il valore di HbA1C allo 6,5% o anche meno, può ridurre il rischio delle complicazioni macro e microvascolari del diabete?
- Il beneficio di un più aggressivo controllo della pressione e del diabete può essere aggiuntivo?

Tabella 1 Farmaci assunti in combinazione con perindopril/indapamide

CCB	Statine	β-bloccanti	ASA
31%	28%	24%	47%

Legenda: CCB = calcio-antagonisti; ASA = acido acetilsalicilico.

In effetti, vi sono attualmente solo due strategie confermate per ridurre il rischio di eventi macrovascolari maggiori nel diabete tipo 2: abbassare la pressione [23] e il colesterolo [24]. Tuttavia, mentre per quest'ultima strategia si sono valutati tutti i valori di colesterolo, negli studi riguardanti la PA si sono valutati solo pazienti ipertesi, a eccezione dello studio ABCD [25] in cui, in un periodo di 5 anni di follow-up, un controllo intensivo in pazienti diabetici normotesi (PA < 128/75 vs 137/81 mmHg) ha dimostrato una diminuita progressione della nefropatia, della retinopatia diabetica e dello stroke.

Lo studio ADVANCE conferma i risultati dell'ABCD: nel gruppo in trattamento attivo vi è stata, rispetto al placebo, una differenza di 5,6 mmHg per la PAS e di 2,2 mmHg per la PAD, con una significatività per gli end-point primari (eventi macro e microvascolari), per le morti per cause cardiovascolari e per tutte le cause. Indubbiamente, al buon risultato delle morti per tutte le cause ha contribuito la diminuzione delle morti cardiovascolari. Proprio questi risultati, però, inducono un'osservazione: essi sono stati ottenuti perché nel gruppo in trattamento attivo si è avuto un maggiore abbassamento della pressione o per proprietà caratteristiche dell'associazione perindopril/indapamide? Certamente diverso sarebbe stato se i risultati fossero stati ottenuti con valori pressori simili.

La risposta è difficile: nello studio PROGRESS (13% di pazienti diabetici) i dati disaggregati hanno dimostrato che è stata la terapia di associazione (perindopril/indapamide) a ridurre gli eventi del 43% rispetto a un 5% della monoterapia con solo perindopril. E i risultati di uno studio cinese (PATS) [26] indicano che, in pazienti con storia di stroke o attacchi ischemici transitori, la riduzione della PA di 5/2 mmHg con la sola indapamide diminuisce l'incidenza dello stroke del 29%. Ciò confermerebbe che non esiste un

Tabella 2 Risultati per alcuni degli outcome più importanti

• <i>Dopo run-in in aperto (6 settimane)</i> in cui è stata aggiunta l'associazione perindopril/indapamide (2 + 0,625 mg)			
PAS	-8 mmHg	PAD	-3 mmHg
• <i>Dopo follow-up medio di 4,3 anni</i> differenza media tra i due gruppi (associazione/placebo)			
PAS	-5,6 mmHg (IC al 95%: 5,2-6,0)	p	< 0,0001
PAD	-2,2 mmHg (IC al 95%: 2,0-2,4)	p	< 0,0001
• <i>RR (%) trattamento attivo vs placebo</i>			
Morte per cause cardiovascolari	-18 (IC al 95%: 2-32)	p	= 0,027
Morte per tutte le cause	-14 (IC al 95%: 2-25)	p	= 0,025
Morte per cause non cardiovascolari	-8 (IC al 95%: 12-24)	p	= 0,41 NS
Eventi macro e microvascolari esaminati insieme	-9 (IC al 95%: 0-17)	p	= 0,041
Eventi macro e microvascolari esaminati separatamente		p	= 0,16 NS
Eventi coronarici totali	-14 (IC al 95%: 2-24%)	p	= 0,020
Eventi renali	-21 (IC al 95%: 15-27)	p	= < 0,0001
Eventi cerebrovascolari totali e retinici	-6 (IC al 95%: 10-20)	p	= 0,42 NS
• <i>Estrapolazioni</i>			
– 1 paziente ogni 20 (IC al 95%: 15-30) assegnati al trattamento attivo eviterebbe l'insorgenza di un evento renale (prevalentemente lo sviluppo di una nuova albuminuria)			
– 1 paziente ogni 66 assegnati al trattamento attivo eviterebbe l'insorgenza di almeno un evento vascolare nei 5 anni successivi			
– 1 paziente ogni 79 assegnati al trattamento attivo eviterebbe il decesso			

Legenda: PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica; IC = intervallo di confidenza; RR = rischio relativo; NS = non significativo.

comportamento specifico legato alla molecola e che quel che conta è la riduzione della PA.

Anche lo studio EUROPA [27], che ha dimostrato l'efficacia di 8 mg di perindopril nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti a basso rischio (di cui l'11% diabetici) ma con coronaropatia stabile, nel braccio assegnato al perindopril ha evidenziato una differenza di 5/2 mmHg rispetto al placebo.

Un'altra osservazione è doverosa: siamo sicuri che il periodo di run-in, in cui tutti hanno effettuato la terapia con perindopril/indapamide e in cui la PA si è abbassata da 145/81 a 137/78 mmHg e poi, anche nel braccio assegnato al placebo, non è mai risalita ai valori iniziali (140/73 mmHg alla fine dello studio), non abbia influito sull'esito?

Per contro, a favore di un effetto farmaco-specifico abbiamo i risultati dello studio HOPE [28], che ha analizzato pazienti ad alto rischio e ha evidenziato una riduzione degli end-point primari (morte cardiovascolare, infarto del miocardio o stroke) del 22% con l'uso del ramipril. È pur vero che anche in questo studio la PA si è ridotta di 3,3/1,2 mmHg, ma i benefici riscontrati sono stati circa tre volte superiori rispetto a quanto atteso dalla riduzione pressoria. E nello studio LIFE il losartan si è dimostrato più efficace dell'atenololo nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause in pazienti con ipertensione, diabete, ipertrofia ventricolare sinistra, indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori, che è stata simile nei due bracci [29].

È assai probabile, quindi, che conti soprattutto la riduzione della PA *di per sé*, ma esiste un effetto specifico dei farmaci che agiscono sul SRAA nel prevenire la comparsa e la progressione della nefropatia diabetica (IDNT, IRMA2) [6,7,30]. Novità dello studio ADVANCE è che tale vantaggio sembra potersi estendere anche alla mortalità per cause cardiovascolari e per tutte le cause.

I presupposti per rispondere positivamente anche alla seconda e alla terza domanda poste inizialmente sono buoni, ma questo braccio dello studio verrà pubblicato nel corso del 2008; è importante, comunque, sottolineare che al termine del follow-up non si sono rilevate differenze significative nei livelli glicemici tra i due gruppi.

Gli autori insistono sulla buona tollerabilità del trattamento: dopo il follow-up medio di 4,3 anni l'aderenza al trattamento attivo era del 73%, solo un punto in meno rispetto all'aderenza del gruppo placebo, e nel run-in di 6 settimane, in cui tutti i pazienti erano stati sottoposti a trattamento attivo, soltanto il 3,6% interrompeva la terapia. Evidentemente questa terapia può essere somministrata a lungo termine con scarsi controlli e, quindi, con risparmio di gestione.

Non è emersa alcuna evidenza che gli effetti del trattamento in studio fossero differenti in funzione dei valori iniziali di pressione arteriosa o dell'impiego concomitante di altre terapie alla situazione basale, pertanto si può desumere che i benefici assoluti della terapia dipendano dal futuro rischio di complicanze vascolari presentato da ogni singolo paziente, più che dai soli valori pressori iniziali.

Ed è proprio questo il punto che viene enfatizzato dagli sperimentatori dello studio: sono risultati che depongono a favore della somministrazione del trattamento non sulla base di valori soglia arbitrari di PA, bensì sulla scorta di una valutazione del rischio vascolare, che appare aumentato nei pazienti con diabete di tipo 2 anche in assenza di ipertensione.

Conclusioni

Lo studio ADVANCE ha costituito un notevole progresso nel trattamento del paziente iperteso diabetico, soprattutto perché ci ha dimostrato che anche pazienti con valori pressori non elevati traggono un vantaggio dalla terapia con l'associazione fissa perindopril/indapamide.

È noto che i farmaci che agiscono sul SRAA sono più efficaci delle altre classi di farmaci nel prevenire la comparsa e la progressione della nefropatia diabetica, ma per la prima volta tali vantaggi sono stati evidenziati anche in termini di mortalità, e non solo di nefroprotezione. Inoltre questa terapia è stata molto ben tollerata, con una percentuale di interruzioni simile a quella verificatasi nel gruppo placebo.

Il problema che rimane irrisolto è se detti vantaggi siano dovuti a un abbassamento della PA di per sé o, invece, se siano farmaco-specifici. E questo lo studio non l'ha risolto in modo inequivocabile.

Bibliografia

- [1] 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;27(5):1047-53.
- [2] Whitworth JA; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
- [3] Geiss LS, Rolka DB, Engelgau MM. Elevated blood pressure among US adults with diabetes, 1988-1994. *Am J Prev Med* 2002;22(1):42-8.
- [4] Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9.
- [5] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
- [6] Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3027-37.
- [7] Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan

- Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2170-9.
- [8] Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
- [9] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; 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). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
- [10] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, 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(9489):895-906.
- [11] Amar J. Patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25(Suppl 1):S3-6.
- [12] Haute Autorité de Santé. Clinical practice guidelines. Management of adults with essential hypertension – 2005 update. http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_272459
- [13] Mancia G, Ambrosioni E, Rosei EA, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M; ForLife study group. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005;23(8):1575-81.
- [14] Turnbull F, Neal B, Algert C, et al; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1410-9.
- [15] Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, Craig JC. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4 Suppl 2):S153-5.
- [16] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
- [17] Rossing K, Christensen PK, Andersen S, Hovind P, Hansen HP, Parving HH; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study. Comparative effects of Irbesartan on ambulatory and office blood pressure: a substudy of ambulatory blood pressure from the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria study. *Diabetes Care* 2003;26(3):569-74.
- [18] Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007;25(6):1205-13.
- [19] Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007;49(1):69-75.
- [20] Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43(1):10-7.
- [21] Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002;20(8):1461-4.
- [22] Patel A; 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(9590):829-40.
- [23] 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(7160):703-13.
- [24] Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2005-16.
- [25] Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-97.
- [26] PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108(9):710-7.
- [27] Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.
- [28] Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001;358(9299):2130-1.
- [29] Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al; LIFE Study Group. 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(9311):1004-10.
- [30] Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.