



TRATAMIENTO EN EL HIPERTENSO DIABÉTICO. ACTUALIZACIÓN

Dra. N. Martell Clarós

Jefe de Sección. Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

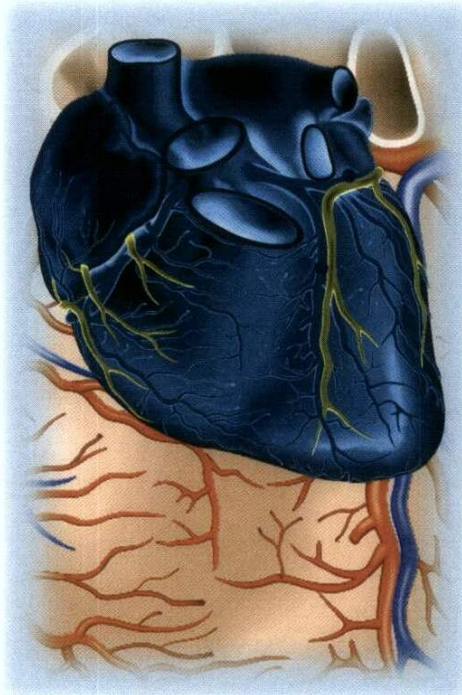
Hipertensión arterial (HTA) y diabetes, especialmente la diabetes tipo 2 (DM), son dos situaciones clínicas que se encuentran asociadas con gran frecuencia y que incrementan notablemente el riesgo cardiovascular. La evidencia disponible nos ha demostrado que, en la diabetes mellitus tipo 2, la reducción de la PA tiene un notable efecto en la protección cardiovascular, con independencia del fármaco o los fármacos utilizados (1, 2).

Vamos a ver, brevemente, hasta qué cifras hemos de reducir la presión en estos pacientes, cuándo es conveniente iniciar el tratamiento antihipertensivo en el diabético, y el criterio de selección del tratamiento farmacológico. Todas estas cuestiones han sido reevaluadas en la última revisión de la guía europea para el manejo de la hipertensión de la Sociedad Europea de Hipertensión (3) (Tabla I-Página 16).

CIFRAS OBJETIVO EN EL HIPERTENSO DIABÉTICO

La reducción de los niveles de PA en los hipertensos diabéticos es la variable con mayor peso en la reducción de los eventos cardiovasculares, como lo han demostrado diversos estudios controlados con placebo que han dado resultados positivos utilizando diuréticos (a menudo en combinación con bloqueadores beta), antagonistas del calcio e IECA. Esto permite llegar a la conclusión de que, incluso en la diabetes mellitus, el efecto beneficioso cardiovascular tiene su origen en gran parte en la reducción de la PA en sí.

El estudio UKPDS (4) demostró que un control "estricto" de la presión arterial (PA) frente a un control menos estricto, se asociaba a una reducción del 44% en los ictus, del 32% en muertes de causa diabética, y del 37% de incidentes microvasculares en diabéticos tipo 2. En este estudio se entendía por control estricto la reducción de presiones arteriales finales hasta 144/82 mmHg y el grupo de intervención menos estricta alcanzó unas presiones arteriales al terminar el estudio de 154/87 mmHg.



En un análisis *post-hoc* del ensayo HOT (5) se vio que la incidencia menor en episodios era la que se producía con valores de PA aproximadamente de 138/83 mmHg. Aunque hay ensayos aleatorizados que han mostrado el efecto beneficioso de la reducción de la PA diastólica hasta valores muy próximos a 80 mmHg (5, 6, 7, 8), hay muy pocos datos

sobre los efectos favorables de establecer un objetivo de PA sistólica < 130 mmHg. En este sentido, disponemos sólo de alguna evidencia derivada de los estudios ABCD (7, 9) realizados en pacientes hipertensos o normotensos con diabetes. Llevar la PA sistólica a 132 y 128 mmHg, respectivamente, se asoció a una menor incidencia de mortalidad total e ictus, en comparación con los grupos que alcanzaron PA sistólica de 138 y 137 mmHg, respectivamente, y por otra parte, en un estudio observacional prospectivo enmarcado en el programa UKPDS se ha observado una relación significativa entre la PA sistólica durante el seguimiento y la incidencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares en pacientes diabéticos, con un incremento continuo de las complicaciones para valores > 120 mmHg (10).



Tratamiento en el hipertenso diabético. Actualización

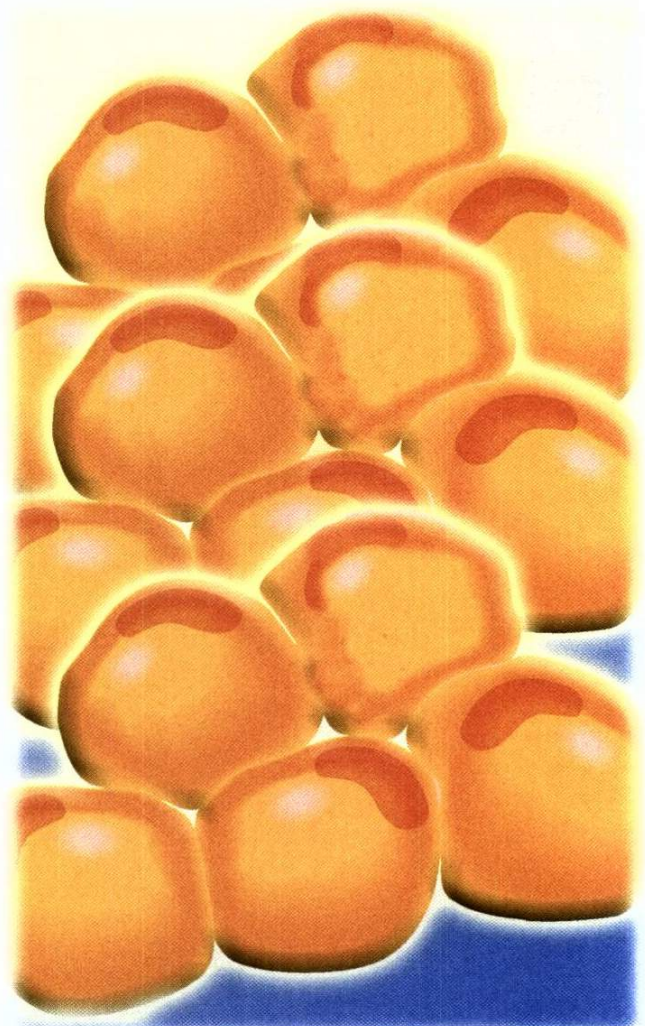
**Tabla I****TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO
EN DIABÉTICOS**

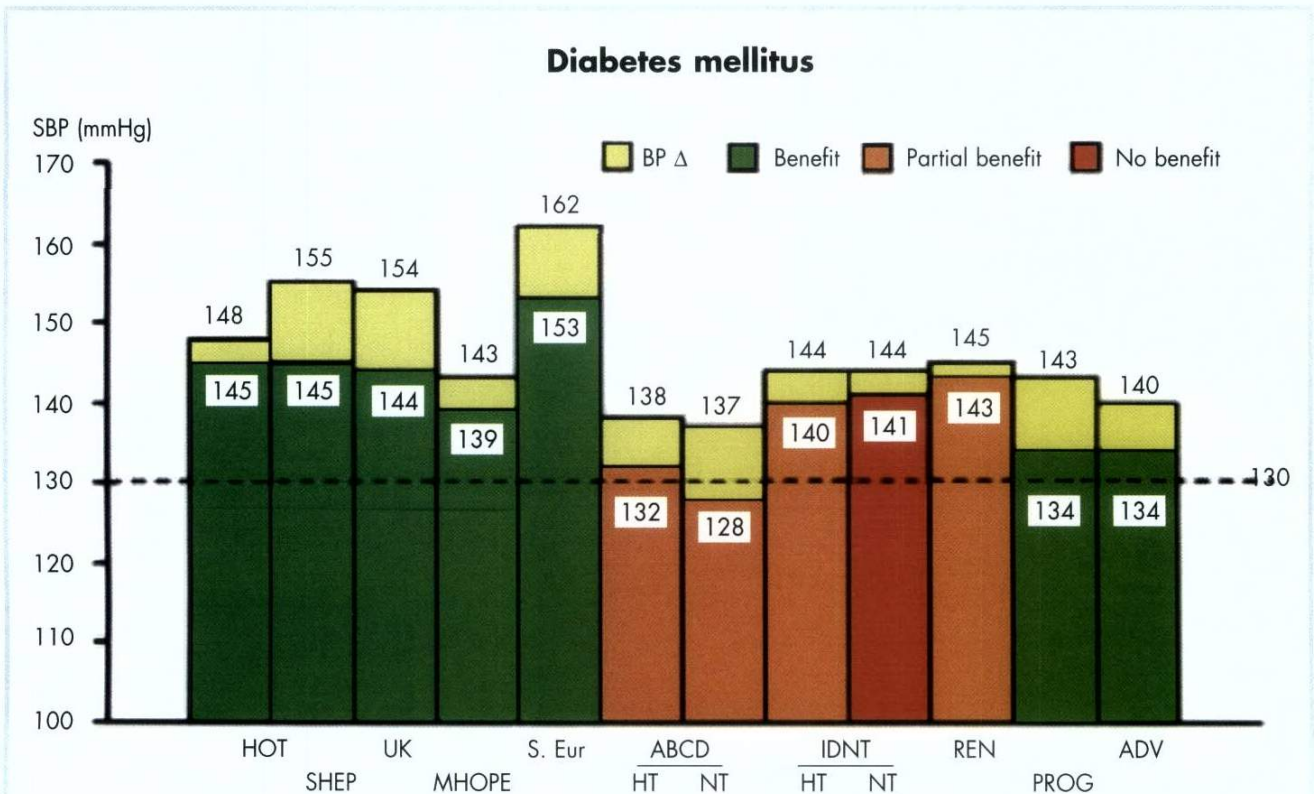
- 1) En diabéticos, el tratamiento antihipertensivo debería siempre iniciarse cuando la PA es de 140/90 mmHg o mayor. El inicio del tratamiento en el rango normal alto no es *actualmente* apoyado por los resultados de la evidencia de los estudios. No obstante, puede ser recomendado particularmente cuando está presente la microalbuminuria, por la evidencia de su favorable efecto sobre la regresión y progresión de este signo de daño orgánico.
- 2) El objetivo tradicionalmente recomendado en diabetes, menor de 130/80 mmHg, tampoco es apoyado por los resultados de la evidencia de los ensayos, y además han sido muy difíciles de conseguir en la mayoría de los pacientes. Así, parece lógico recomendar una reducción razonable de PA sin indicación de un objetivo que no está demostrado.
- 3) Los metaanálisis de los ensayos disponibles muestran que en diabetes, todas las clases de antihipertensivos protegen de las complicaciones CV, probablemente debido al efecto protector del descenso de PA por sí mismo. Pueden así, ser considerados todos para el tratamiento.
- 4) En diabetes, el tratamiento combinado suele ser necesario para una bajada efectiva de PA. Siempre debería incluirse un bloqueante de los receptores de renina-angiotensina debido a la evidencia de su superior efecto protector sobre el inicio o la progresión de nefropatía.
- 5) En hipertenso diabéticos, el ajuste del control de glucosa (HbA1C hasta 6,5%) es beneficioso, particularmente en las complicaciones microvasculares. Pruebas recientes sugieren que la combinación efectiva de un buen control de PA y glucosa incrementa la protección, sobre todo en los riñones.
- 6) El control ajustado de la glucosa no debería ser abrupto y los pacientes deberían ser seguidos estrechamente debido al incremento del riesgo de episodios hipoglucémicos severos.
- 7) Las complicaciones microvasculares de la diabetes en diferentes órganos son distintamente afectados por el tratamiento. Los antihipertensivos ejercen un mayor efecto protector sobre las complicaciones renales, mientras que las evidencias de un efecto similar a nivel ocular o neuronal son menos consistentes.

De: Mancia G, et al. Reappraisal of European guidelines on hipertensión management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009, 27:2121-2158.

En conclusión, no existe evidencia para reducir la PA sistólica por debajo de 130 mmHg en diabéticos (11). Esto, añadido a la dificultad reconocida de conseguir PAS menores de 130 mmHg (12), ha llevado al posicionamiento de que el umbral comúnmente aplicado a todos los hipertenso para bajar la PAS con límite en 140 mmHg, es aplicable también para los diabéticos (Figura 1).

***La reducción de los niveles de PA
en los hipertenso diabéticos
es la variable con mayor peso
en la reducción
de los eventos cardiovasculares***





El color amarillo indica diferencias entre grupos de PAS conseguida. El verde, rojo y naranja indican, respectivamente, estudios con beneficios significativos de tratamiento más activo, sin beneficios significativos y ensayos con beneficios significativos de tratamiento más activo limitado a algún objetivo secundario.

Abreviaturas son los estudios siguientes: SHEP: SHEP; S.Eur; Syst-Eur; HOT: HOT; MHOPE; MICROHOPE; ABCD: ABCD (HT: hipertensivos; NT: normotensos); IDNT: IDNT (IR, irbesartan; AM, amlodipino); REN: RENAAL; PROG: PROGRESS; ADV: ADVANCE. Adaptada de: Mancia G, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009, 27:2121-2158.

Figura 1. PAS conseguida en pacientes aleatorizados a tratamiento más activo (parte inferior de histogramas) o menos activos (parte superior) en ensayos de HTA y diabetes.

CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO

Más complicada es la decisión sobre el inicio de terapia farmacológica cuando los pacientes diabéticos presentan valores de PA rango normal alto. Por una parte, puesto que no hay evidencias incontestables de iniciar el tratamiento en estos niveles de PA, se podría optar por no iniciarlo en estos estadios, pero por otra, si pensamos en la evolución natural de la hipertensión, especialmente en los diabéticos, sí que tenemos datos sólidos en cuanto a la prevención de la progresión o regresión de la afectación de los órganos diana, sobre todo en cuanto a la microalbuminuria, que es especialmente predictora de un mayor riesgo de evolución de estos pacientes a enfermedad renal terminal y también predictora de eventos cardiovasculares (13).

Mucho más importante que elegir los fármacos es obtener el control de las presiones del paciente

Esta última afirmación se basa en los resultados del estudio ADVANCE, en el que se pusieron de manifiesto los efectos beneficiosos del tratamiento sobre la albuminuria y proteinuria en niveles de PA en rango de normotensión, aunque ésta fue considerada cuando los pacientes tenían la PA controlada por el uso previo de otros antihipertensivos (14). Este estudio aumenta la evidencia de que los antihipertensivos ejercen un efecto de prevención primaria sobre la nefropatía diabética (15, 16, 17).



Tratamiento en el hipertenso diabético. Actualización

**CRITERIOS DE SELECCIÓN
DEL TRATAMIENTO**

Mucho más importante que elegir los fármacos es obtener el control de las presiones del paciente, puesto que esto se acompaña de una mayor reducción de los incidentes cardiovasculares y en muy pocos pacientes se podrá realizar con monoterapia, siendo necesario en la mayoría la administración de más de un fármaco.

En cuanto a qué antihipertensivo usar preferentemente en diabetes, la guía 2007 basa su recomendación en cualquier agente capaz de bajar eficazmente la PA desde la evidencia de un amplio metaanálisis que mostró equivalencias de los antihipertensivos pertenecientes a varias clases en la prevención de resultados CV en diabetes (18).

***Los estudios de intervención
no demuestran con claridad
que ningún grupo farmacológico
sea superior a otro
en la prevención
de la morbimortalidad cardiovascular
en los hipertensos diabéticos***

Respecto a los llamados fármacos "clásicos" en el tratamiento de la hipertensión arterial, diuréticos y betabloqueantes, hay que decir que sus efectos a dosis plena sobre los factores de riesgo metabólicos son desfavorables, tal vez porque aumentan la insulinoresistencia que se encuentra en el 50% de los hipertensos, y en la inmensa mayoría de los hipertensos con diabetes tipo 2.

Existe una amplia evidencia de que el tratamiento con estos fármacos en grandes grupos de hipertensos se asocia a un incremento de la incidencia de diabetes mellitus (19,20).



En el UKPDS, los tratados con atenolol, comparados con los tratados con captopril, tenían un peor control de la diabetes (mayores concentraciones de HbA1c).

Y, por último, en los ensayos en grandes grupos de hipertensos no diabéticos la incidencia de diabetes durante el seguimiento en los tratados con diuréticos/betabloqueantes tiende a ser mayor que la de los tratados con los nuevos antihipertensivos, tanto calcioantagonistas como inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (21).

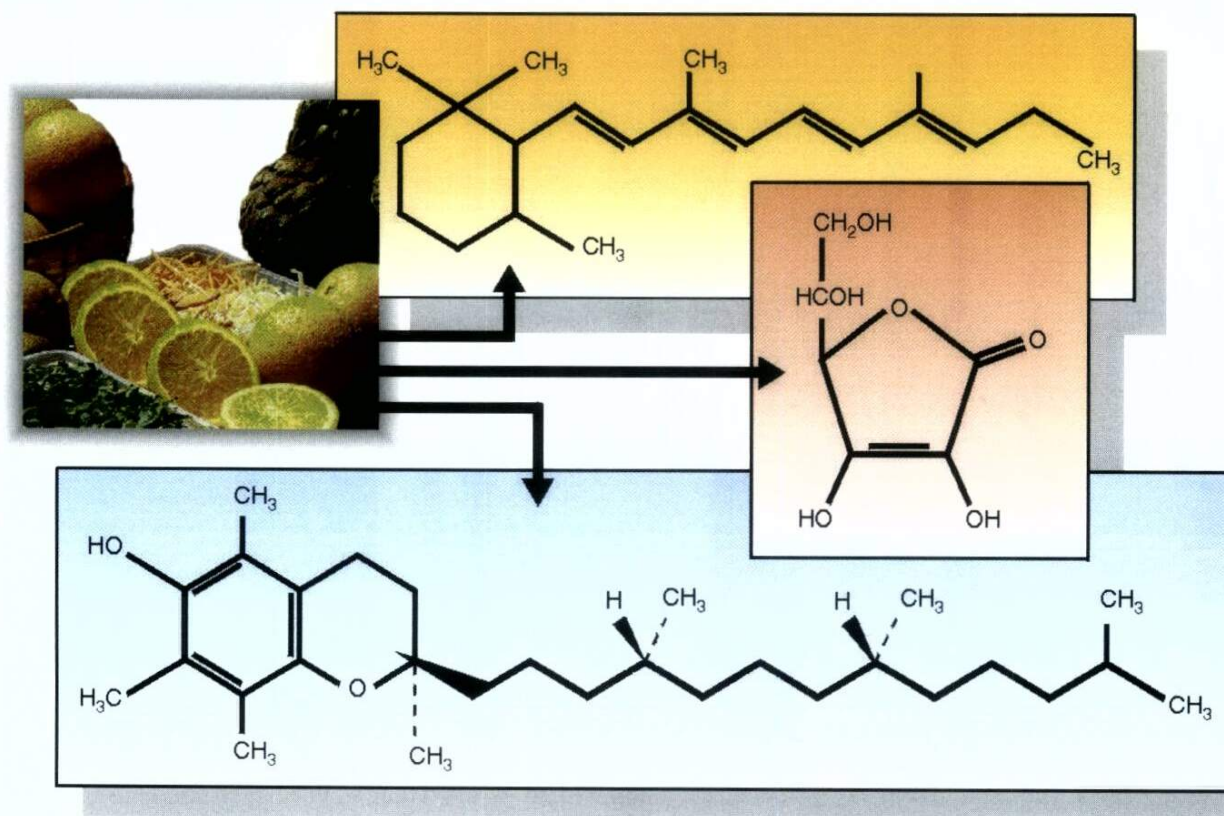
Pese a ello, la administración de un diurético es necesaria cuando la función renal está afectada y para obtener el control de los pacientes es casi siempre necesario incluir un diurético a dosis bajas en el esquema terapéutico con el que se controle al paciente.

Los estudios de intervención no demuestran con claridad que ningún grupo farmacológico sea superior a otro en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular en los hipertensos diabéticos.

También la guía de 2007 recomienda el uso de combinaciones de fármacos que incluyan un bloqueante del sistema renina-angiotensina debido a su particular efectividad en la excreción de proteínas renales y la preservación de la función renal a largo plazo.



Tratamiento en el hipertenso diabético. Actualización



Un estudio amplio realizado en diabéticos, el estudio ADVANCE (22), que usó la combinación de un diurético, indapamida, y un IECA, perindopril, añadidos a antihipertensivos preexistentes, produjeron algún descenso posterior de PA asociado con una significativa aunque modesta reducción (9%) en el objetivo combinado de complicaciones macro y microvasculares, una significativa reducción (14%) en mortalidad por todas las causas y una también significativa (21%) reducción de resultados sobre la afectación renal (proteinuria, microalbuminuria, la duplicación de la creatinina sérica, la llegada a diálisis y el trasplante renal).

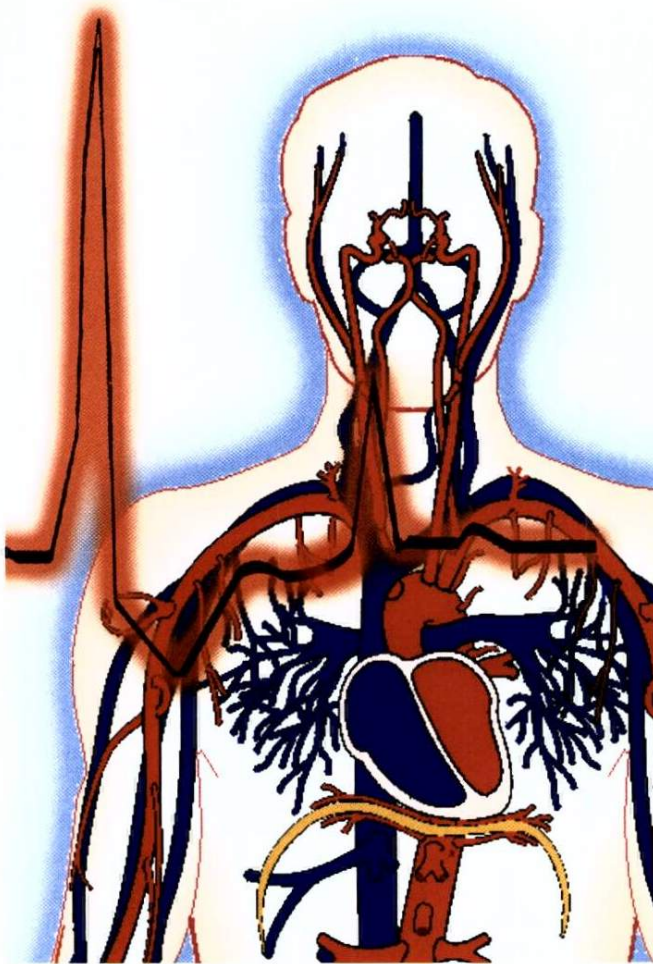
El estudio ACCOMPLISH, incluyó un 60% de diabéticos entre los más de 11.000 pacientes reclutados. En él se compara un IECA, benazepril, asociado a un calcioantagonista, amlodipino, o a un diurético, hidroclorotiazida, y los resultados demuestran superioridad de la combinación IECA/CA (23).

Aunque las complicaciones microvasculares dependientes de la diabetes están todas relacionadas con la PA en un amplio rango de valores (24), el tratamiento antihipertensivo parece afectarlo de diferente forma. La reducción de PA tiene un pronunciado efecto protector en las complicaciones renales, sin embargo, no parece afectar sustancialmente a la neuropatía (25).

Los datos sobre las estrategias del descenso de PA en la protección de la retinopatía no son concluyentes. Hace algunos años, el estudio UKPDS (26) informó de una reducción de incidencia de varios tipos de lesiones oculares (e intervenciones oculares) en diabéticos tipo 2 hipertensos con control estricto de la PA frente a aquellos con control menos estricto, fortaleciendo las conclusiones favorables señaladas por pequeños estudios realizados previamente (27, 28, 29). Sin embargo, en el estudio ADVANCE, la reducción de PA con una combinación de IECA/diurético no ha dado como resultado un efecto significativo beneficioso en las complicaciones oculares en hipertensos diabéticos tipo 2 (22, 30), y datos igualmente no concluyentes han resultado del ensayo DIRECT en normotensos diabéticos tipo 2 en los que la PA fue reducida por un ARAII (31).

Es interesante la inconsistencia entre estudios antiguos y recientes sobre el efecto del ajuste del control de glucosa en las complicaciones oculares, con informes favorables del UKPDS (32) y algunos negativos del ADVANCE [22].

También, en los diabéticos tipo 2 del ADVANCE la reducción de excreción urinaria de proteínas se ha visto muy relacionada con los resultados primarios del estudio (eventos macro y microvasculares) (33).



***En el paciente diabético
es bastante frecuente
la hipertensión sistólica aislada,
por la pérdida de elasticidad
de las grandes arterias,
que tiene una significación pronóstica
incluso superior a las elevaciones
de la presión diastólica***

En el paciente diabético es bastante frecuente la hipertensión sistólica aislada, por la pérdida de elasticidad de las grandes arterias, que tiene una significación pronóstica incluso superior a las elevaciones de la presión diastólica. Aunque no realizados específicamente en el hipertenso diabético, disponemos de estudios que demuestran que tanto regímenes terapéuticos basados en diuréticos (9) como en calcioantagonistas del tipo de las dihidropiridinas (8) reducen la morbimortalidad en este tipo de hipertensión, y todavía más en los diabéticos, por lo que tales fármacos deben considerarse en estas situaciones. 

En cuanto a la combinación IECA+ARA II, en el estudio ONTARGET se ha mostrado que la combinación de dosis completas del IECA ramipril y el ARAII telmisartán, aun reduciendo la PA unos pocos mmHg más que la terapia con ramipril o telmisartán y el progreso de proteinuria en pequeña aunque significativa magnitud, se acompañó de una mayor incidencia de consecuencias renales (generalmente diálisis aguda y el doble de creatinina sérica) y no de reducciones significativas de los eventos CV (34, 35). Aunque hay que decir que sólo una minoría de pacientes (el 4%) del ONTARGET tenían aumento de proteinuria basal y que el empeoramiento de las consecuencias renales ocurrieron generalmente en pacientes sin micro o macroalbuminuria basal (36). Por tanto, los pacientes del ONTARGET no son comparables con las cohortes de nefropatía más severa de otros estudios en los que fue generalmente investigado el papel de la excreción de proteína en la predicción de enfermedad renal terminal. Cuando se estudiaron los efectos del telmisartán frente a placebo en el estudio TRANSCEND (37), se encontraron diferencias no significativas en el filtrado glomerular en la enfermedad renal terminal (38).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;165:1410-1419. MA.
2. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. Acta Diabetol 2005;42(Suppl 1):S17-S25.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahm KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HAJ, Van Zwieten PA, Viigimaa A and Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009; 27:2121-2158).
4. 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.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahm 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. Lancet 1998;351:1755-1762.



6. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086-1097.
7. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2): B54-B64.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703-713.
9. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086-1097.
10. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321:412-429.
11. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923-934.
12. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20:1461-1464.
13. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:281-287.
14. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Harrap S, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Glasziou P, Grobbee DE, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:883-892.
15. 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; 61:1086-1097.
16. Viberti G, Wheelton NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106:672-678.
17. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1241-1248.
18. 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; 165:1410-1419.
19. Bengtsson C, Bhlome G, Lapidus L. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes?. *Br Med J* 1984;289:1495-1497.
20. Skarfors ET, Lithell H, Selinus I, Aberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men?. *Br Med J* 1989; 298: 1147-1151.
21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
22. 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; 370:829-840.
23. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417-2428.
24. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412-419.
25. Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: University Press; 1999. pp. 378-386.
26. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1631-1640.
27. 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; 61:1086-1097.
28. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX: Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:237-243.
29. 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; 348:383-393.
30. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, McG Thom SA, Grobbee DE, Stolk RP, on behalf of the AdRem project team and ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:2027-2036.
31. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjölie AK, DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372:1394-1402.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.
33. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813-1821.
34. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-553.
35. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland J, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
36. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547-553.
37. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-1183.
38. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Probstfield JL, Avezum A, Cardona-Munoz E, Dagenais GR, Diaz R, Fodor G, Maillon JM, Ryde n L, Yu CM, Teo KK, Yusuf S, TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: -10.