



Artículo de revisión

Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

Sandra I Rodríguez-Carranza,* Carlos A Aguilar-Salinas*

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Correspondencia:
Sandra I Rodríguez-Carranza
Vasco de Quiroga Núm. 15
Col. Sección XVI
Delegación Tlalpan
14000. México, D.F.
Teléfono 5-6-55-45-23
Fax 55-13-38-91
E-mail: sandraili@yahoo.com

Fecha de recepción: 21-Julio-2006
Fecha de aceptación: 25-Julio-2006

Resumen

La asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares y es responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia renal crónica y de morbilidad cardiovascular. Se sabe que el tratamiento oportuno y eficaz de la hipertensión arterial protege la función renal y disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares; asimismo, que el control farmacológico de la presión arterial en el paciente diabético se puede lograr con inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos, inhibidores del sistema nervioso simpático, o con bloqueadores de los canales de calcio, teniendo algunos de ellos beneficios adicionales a la reducción de presión arterial. Diversos estudios revelan que la reducción de la presión arterial a cifras < 130/80 mmHg es el factor principal para disminuir las complicaciones micro y macrovasculares de los diabéticos hipertensos, ya que mejora la excreción urinaria de albúmina, la función endotelial y disminuye la actividad inflamatoria, independientemente del fármaco utilizado. Se concluye que el tratamiento antihipertensivo del paciente diabético debe considerar como esencial el control satisfactorio de la presión arterial, estar dirigido a prevenir el daño en órganos blanco y tener en cuenta el nivel económico del paciente. La combinación inicial más costo-efectiva es la de un IECA y un diurético, o un IECA y un β -bloqueador selectivo, los cuales brindan protección cardiovascular y renal apropiadas.

Palabras clave: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, antihipertensivos.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(2): 59-72.

Abstract

The association of hypertension and type 2 diabetes mellitus increases the risk of micro and macrovascular complications and it accounts for the vast majority of end-stage renal disease and cardiovascular morbimortality. It is known that a suitable and effective high blood pressure treatment preserves kidney function and decreases cardiovascular risk. Pharmacological blood pressure control in diabetic patient can be achieved with renin-angiotensin system blockers, diuretics, sympatic nerve system inhibitors or calcium-channel blockers, some of them with additional benefits beyond blood pressure reduction. Many studies revealed that tight blood pressure control (< 130/80 mmHg) is the most important factor to reduce micro and macrovascular complications in the diabetic hypertensive patient, because it reduces urinary albumin clearance, inflammatory activity and improves endothelial function, independently of treatment type. We conclude that antihypertensive treatment in diabetic patients must take into account, first, an appropriate blood pressure control, be directed to prevent or diminish target organ damage and consider patient's financial status. The inicial most cost-effective choice is an ACEI plus a diuretic, or ACEI plus a β -blocker, both providing a good cardiovascular and renal protection.

Key words: Hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive drugs.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(2): 59-72.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una asociación que se observa frecuentemente en la práctica médica (más del 60% de pacientes diabéticos son hipertensos). La combinación de estas enfermedades aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto agudo del miocardio, eventos vasculares cerebrales y enfermedad vascular periférica),¹ de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía), y de casos de insuficiencia renal crónica terminal. Se estima que cada año 2% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 desarrollan microalbuminuria, 2.8% progresan de micro a macroalbuminuria y 2.3% progresan de macroalbuminuria a insuficiencia renal crónica terminal.² También se incrementa la mortalidad asociada a la coexistencia de ambas enfermedades, siendo el riesgo de muerte por enfermedad coronaria tres veces mayor. Más del 80% de los diabéticos mueren por complicaciones cardiovasculares.³⁻⁵ La enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos es multifactorial y, además de los factores de riesgo clásicos (hipertensión, dislipidemia y obesidad), el aumento en la excreción urinaria de albúmina, la disfunción endotelial y la inflamación crónica son procesos interrelacionados que se desarrollan de manera paralela, progresan con el tiempo y están fuertemente asociados y de forma independiente con el riesgo de muerte.⁶

En nuestro país, la DM es la causa más común de muerte y se estima que en el año 2005 cerca de 11.7 millones de mexicanos tendrán DM.⁷ La prevalencia de esta enfermedad ha aumentado de un 6.7 a un 8.2%, lo que representa un aumento del 22% en un período de 7 años (de 1993 al 2000). En los próximos años esta incidencia puede ser mayor, considerando que el 75% de la población mexicana es menor de 40 años de edad. Los estudios epidemiológicos también revelan que más de la mitad de los diabéticos tienen hipertensión arterial, siendo el hallazgo más frecuente la coexistencia de hipertensión sistólica y diastólica.⁷ Esto, junto con otros factores de riesgo, como prevalencia alta de tabaquismo y dislipidemia, hacen que nuestra población sea un grupo con alta tasa de mortalidad relacionada a DM. Además, la mayoría de pacientes en el grupo de diabéticos menores de 40 años de edad tienen sobrepeso u obesidad y características propias de un síndrome metabólico.^{7,8}

En cuanto al tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente diabético se ha demostrado que el control de las cifras altas de presión arterial es más efectivo que el control de la glucemia para prevenir las complicaciones macrovasculares de esta enfermedad.^{3,9-11} Asimismo, que la reducción oportuna y agresiva de la presión arterial a cifras por debajo de 130/80 mmHg es lo más recomendable, ya que se disminuye significativamente el riesgo

de complicaciones (micro y macrovasculares) y mejora el estado salud de los pacientes.^{12,13} Sin embargo, sólo un poco más del 50% de los pacientes hipertensos reciben tratamiento y, de éstos, sólo 10-30% tienen niveles de presión arterial por debajo de 140/90.^{3,11} Por lo anterior, es pertinente precisar cuál es el mejor tratamiento antihipertensivo en los diabéticos hipertensos, teniendo en cuenta que se tienen disponibles una gran variedad de antihipertensivos altamente eficaces, que reducen la presión arterial a través de diferentes mecanismos, y que se distinguen por sus indicaciones, riesgos y costos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO

No se conoce el mecanismo subyacente al aumento en la sensibilidad de los pacientes diabéticos a la hipertensión, sólo se postula que puede involucrar alteraciones en la autorregulación, o reducción en la caída nocturna de la presión arterial.¹⁴ En contraste, si están bien identificados los factores que contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial en el paciente diabético; entre ellos se encuentran: nefropatía diabética, hiperinsulinemia, aumento en la expresión génica del angiotensinógeno, expansión del volumen extracelular, y aumento en la rigidez vascular; factores que aquí se revisan muy brevemente.

a) Nefropatía diabética. La nefropatía diabética parece tener un papel muy importante en la patogénesis de la hipertensión arterial en los pacientes con DM tipo 2. La presión arterial y la nefropatía están claramente relacionadas y se ha demostrado que los factores familiares y genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de esta complicación.⁵ Algunos autores señalan que la hipertensión arterial en los diabéticos es sólo secundaria a nefropatía diabética,^{15,16} mientras que otros argumentan que es la predisposición genética la que contribuye al desarrollo de la nefropatía.^{17,18} Lo que es indiscutible es que la presión arterial elevada es tanto una causa como una consecuencia de enfermedad renal.

El sistema renina-angiotensina sistémico e intrarrenal puede activarse aun en etapas tempranas de la diabetes y la elevación de angiotensina II está directamente involucrada en el daño renal a través de sus efectos hemodinámicos, estrés oxidativo, inducción de factores proinflamatorios y fibróticos y efectos celulares proliferativos. La hipertensión contribuye a la nefropatía al aumentar la presión intraglomerular, causando hiperfiltración y daño hemodinámico.^{19,20} Por otro lado, la mayor prevalencia de albuminuria en pacientes diabéticos que tienen presión arterial elevada antes del inicio de la DM sugiere

re que la hipertensión en la diabetes no es sólo secundaria a nefropatía diabética.²¹ Además, los pacientes diabéticos tienen alteraciones en la autorregulación renal de la tasa de filtración glomerular y en aquéllos con proteinuria, los niveles de presión arterial sistémica están elevados y son transmitidos al glomérulo de manera más eficiente. Existe cada vez más evidencia de que la microalbuminuria, además de ser un marcador de la enfermedad, también es un factor de riesgo importante y modificable para el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética.²² Lo anterior es altamente consistente con estudios clínicos que revelan que los pacientes diabéticos hipertensos con proteinuria, pierden la función renal más rápidamente que aquéllos sin proteinuria. Además, la proteinuria activa una gran cantidad de vías de daño celular que promueven glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial.²³

- b) Hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia, debida a resistencia a la insulina en la DM tipo 2, puede aumentar la presión arterial sistémica. No se tiene explicación para este hecho. Se ha especulado que la hiperinsulinemia *per se* (la cual se asocia con resistencia a la insulina y obesidad) puede modular la presión arterial al aumentar el tono vascular simpático o al reducir la excreción renal de sodio.²⁴ La infusión de insulina en sujetos normales disminuye la presión arterial al inducir vasodilatación.
- c) Aumento en la expresión génica del angiotensinógeno. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) tiene un papel importante en la regulación de la presión arterial. El angiotensinógeno es transformado por la renina y, subsecuentemente, por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a angiotensina II, un vasoconstrictor potente y modulador de la presión arterial. Se ha señalado que la sobreactividad del gen de angiotensinógeno tiene relación con el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial, lo cual permite suponer que el aumento en la actividad del sistema RAS contribuye al desarrollo de hipertensión arterial. La estrecha correlación entre los niveles circulantes de angiotensinógeno y peso corporal, y la sensibilidad a insulina²⁴ sugiere una participación importante del angiotensinógeno en la obesidad y en la hipertensión, y se ha demostrado que la glucosa induce la expresión genética de angiotensinógeno en tejido adiposo y en hígado, y que la obesidad y la resistencia a la insulina se asocian con resistencia al efecto de la insulina para suprimir la expresión genética de angiotensinógeno hepático y en adipocitos.²⁴ Así, la mayor prevalencia de hipertensión arterial en sujetos con obesidad y/o diabetes mellitus puede estar dada por este fenómeno.²⁴
- d) Expansión de volumen extracelular. La retención de sodio y la expansión de volumen extracelular pueden

ser inducidos tanto por la insulina como por la hiperglucemia, ya que el exceso de glucosa filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal por medio de un co-transportador sodio-glucosa, lo cual produce un aumento paralelo en la reabsorción de sodio.²⁵

- e) Aumento de la rigidez vascular. Esto puede ser consecuencia de aumento en la glicación de proteínas y, en un estadio más avanzado, de ateromatosis.²⁶ Los pacientes con DM tienen una disminución en la distensibilidad arterial, la cual puede contribuir al aumento en la presión sistólica.²⁶

Finalmente, es importante recordar que la hipertensión arterial es un componente del síndrome metabólico. La obesidad, en particular la obesidad abdominal, se asocia con resistencia a los efectos de la insulina en la utilización periférica de glucosa y ácidos grasos, lo cual conduce frecuentemente a DM tipo 2. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia asociada, la hiperglucemia, y las citocinas de los adipocitos, pueden también conducir a disfunción endotelial vascular, a un perfil de lípidos anormal, y a hipertensión e inflamación vascular, todo lo cual promueve el desarrollo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular. La coexistencia de factores de riesgo metabólico, tanto para la DM tipo 2 como para la enfermedad cardiovascular (obesidad abdominal, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión), sugieren la existencia de un "síndrome metabólico".²⁷⁻²⁹ Recientemente se ha generado cierta controversia con relación a la definición de "síndrome metabólico" y su importancia. Si bien no existe duda de que ciertos factores de riesgo cardiovascular tienden a agruparse, se ha llegado a la conclusión de que el síndrome metabólico ha sido definido de manera imprecisa, que no hay certeza en relación a su patogénesis y que su valor como marcador de riesgo cardiovascular es cuestionable. Sin embargo, se debe hacer énfasis en que los médicos deben evaluar y tratar todos los factores de riesgo cardiovascular sin importar si un paciente cumple o no los criterios para el diagnóstico de "síndrome metabólico", y que el encontrar uno de estos factores de riesgo debe conducir a la búsqueda exhaustiva de los demás factores.²⁹

DEFINICIÓN Y EVALUACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO

En el paciente diabético las cifras de presión arterial 130/80 se consideran como el punto de corte para definir la presencia de hipertensión arterial, ya que se ha observado un aumento en el riesgo cardiovascular asociado con estos niveles en esta población. Las guías recientes de la JNC-VII (*Cuadro I*) simplifican la clasificación de la hipertensión arterial e identifican a una nueva población

Cuadro I. Esquema del JNC VII para la clasificación de la presión arterial.

Categoría	Presión arterial (mmHg)	
	Sistólica	Diastólica
Normal	< 120	< 80
Pre-hipertensión	120-139	80-89
Hipertensión arterial estadio I	140-159	90-99
Hipertensión arterial estadio II	≥ 160	≥ 100

de pacientes “prehipertensos”, que son aquéllos con una presión arterial sistólica entre 120 y 139 mmHg, o una presión arterial diastólica entre 80 y 89 mmHg. Dichas guías también establecen la importancia de identificar a este grupo como una población de alto riesgo para desarrollar hipertensión arterial, y el valor de instituir cambios en el estilo de vida cuando se encuentran estos niveles de presión arterial. Además, hacen recomendaciones para un tratamiento combinado más temprano y agresivo cuando la presión arterial es más de 20/10 mmHg por arriba de la meta,³⁰ señalando que en los diabéticos hipertensos se debe mantener una presión arterial menor a 130/80.³¹

Para la evaluación del paciente diabético hipertenso es muy importante la medición precisa de la presión arterial, prefiriéndose el método auscultatorio. Se recomiendan los siguientes tipos de mediciones: a) medición de la presión arterial en el consultorio, después de cinco minutos de reposo, con el paciente sentado en una silla y realizando dos mediciones con una diferencia de cinco minutos entre una y otra, con un esfigmomanómetro de mercurio y con un mango de tamaño apropiado para el brazo del paciente. Siempre hay que confirmar la medición en el brazo contralateral y colocar el brazo al nivel del corazón, utilizando la primera y quinta fase de los sonidos de Korotkoff; b) medición ambulatoria de la presión arterial de 24 horas para evaluar la “hipertensión de bata blanca” y para detectar la ausencia de “caída nocturna” (10-20% de disminución en presión arterial durante el sueño). En este caso se deberán ajustar las metas de tratamiento disminuyéndolas en 10/5 mmHg; y c) autochequeo por parte del paciente. Es útil para determinar la respuesta al tratamiento y la adherencia al mismo, así como para evaluar la “hipertensión de bata blanca”.³¹

Además, debido a que los pacientes diabéticos tienen mayor propensión a manifestar cambios posturales, las mediciones de la presión arterial deben ser realizadas tanto en la posición supina como de pie. Se define hipotensión postural como la disminución en la presión arterial sistólica de más de 20 mmHg asociada a síntomas y signos ortostáticos, como mareo/vértigo, náusea o diafo-

resis. Habitualmente, cuando existe neuropatía autonómica, no se presenta el aumento compensatorio del pulso (más de 15 latidos por minuto) que ocurre con la disminución de la presión arterial. En la hipertensión arterial asociada con DM también puede observarse una elevación desproporcionada de la presión arterial sistólica y una ausencia de la caída nocturna de presión arterial y frecuencia cardíaca. Esto puede ser debido a disautonomía, que se caracteriza por una menor actividad parasimpática y puede producir muerte súbita en este tipo de pacientes.²⁰

Cabe mencionar dos patologías que frecuentemente se relacionan con la hipertensión arterial, que pueden presentarse en los pacientes diabéticos y que deberán evaluarse: la apnea obstructiva del sueño (AOS) y el hipotiroidismo. En relación a la primera, se tiene cada vez más evidencia de la relación causal que existe entre AOS e hipertensión arterial, además de que la AOS puede ser causa de que los pacientes hipertensos no respondan satisfactoriamente al tratamiento antihipertensivo combinado. El diagnóstico se realiza mediante una polisomnografía nocturna y el tratamiento más común y eficaz de este síndrome es una presión positiva continua de la vía aérea (CPAP). Se debe sospechar su presencia en pacientes que ronquen y tengan somnolencia diurna y en aquéllos con hipertensión inexplicable o arritmias.^{32,33} En relación al hipotiroidismo, se ha encontrado una prevalencia del 0.2% al 13.4% en pacientes con DM, siendo mayor en mujeres mayores de 60 años.³⁴ Las hormonas tiroideas tienen un papel en la homeostasis de la presión arterial y la presión arterial diastólica puede variar directamente con los niveles de TSH en todo el espectro de enfermedades tiroideas. La restauración del eutiroidismo con el tratamiento a base de hormonas tiroideas produce una disminución substancial en las presiones sistólica y diastólica.^{35,36}

El examen físico de los pacientes diabéticos hipertensos deberá incluir, en cada consulta, peso, talla, examen de fondo de ojo, y evaluación cuidadosa de la circulación arterial. Los exámenes iniciales de laboratorio deben incluir: creatinina sérica, electrolitos séricos, hemoglobina glucosilada, perfil de lípidos, TSH, T4, y excreción urinaria de albúmina.⁵ La medición de la excreción urinaria de albúmina y la depuración de creatinina en orina de 24 horas deberá repetirse cada año con el fin de detectar posible daño renal e iniciar un tratamiento de manera oportuna y, con ello, disminuir la progresión del daño renal y/o cardiovascular. Cuando se detecta microalbuminuria es necesario descartar factores contribuyentes como: descontrol glucémico, infección de vías urinarias, ejercicio intenso, menstruación o descarga vaginal, hematuria y enfermedad aguda con fiebre; asimismo, se requiere realizar al menos 3 mediciones para confirmar el diagnósti-

co, ya que existe una variabilidad intraindividual considerable de la excreción urinaria de albúmina, sin que se conozca la causa.³⁷

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La hipertensión arterial es más difícil de controlar en el paciente diabético y, frecuentemente, es necesario administrar varios medicamentos antihipertensivos para lograr la meta de tratamiento ($< 130/80$ y $< 125/75$ en pacientes con proteinuria mayor a 1 g/día.^{3,20,39} El lograr metas específicas de niveles de tensión arterial es sólo una parte del tratamiento, también es fundamental alcanzar estos niveles utilizando fármacos que hayan demostrado eficacia para disminuir los riesgos cardiovascular y renal de la asociación hipertensión arterial-DM y, además, tener en cuenta la capacidad económica del paciente.

No farmacológico

Es bien sabido que la restricción moderada en la ingesta de sodio (de 4,600 mg a 2,300 mg por día) suele ser una medida efectiva para disminuir la presión arterial en pacientes con hipertensión arterial esencial, pero no se tiene información del efecto de la restricción de sodio en pacientes hipertensos diabéticos. La disminución del peso corporal y el ejercicio, además de la suspensión del tabaquismo y de la ingesta de alcohol, deben ser consideradas como medidas efectivas en el manejo inicial de la hipertensión leve a moderada en el paciente diabético.¹ El realizar actividad física moderadamente intensa (30-45 minutos de caminata vigorosa de 3-5 días a la semana) disminuye la presión arterial y es recomendado en el Sexto Reporte del JNCVI. En aquellos pacientes mayores de 35 años que vayan a iniciar un programa de ejercicio vigoroso se deberá realizar una prueba de esfuerzo o algún otro estudio no-invasivo para investigar cardiopatía isquémica.³¹

Farmacológico

Los resultados de numerosos estudios revelan que la disminución de la presión arterial alta preserva la función renal en los pacientes diabéticos³⁸ y que el tratamiento oportuno y eficaz con fármacos antihipertensivos disminuye significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y renales.¹ Sin embargo, la eficacia relativa de los diferentes tipos de antihipertensivos disponibles es motivo de controversia. Algunos estudios sugieren un beneficio especial desde el punto de vista de protección cardiovascular y renal con el uso de inhibidores del siste-

ma renina-angiotensina (IECA y BRA),⁴⁰ mientras que otros revelan equivalencia de las distintas clases de antihipertensivos, enfatizando que la reducción de la tensión arterial a cifras $< 130/80$ mmHg es el factor principal para disminuir las complicaciones micro y macrovasculares del paciente diabético hipertenso, y que el tratamiento antihipertensivo eficaz, agresivo, disminuye la excreción urinaria de albúmina, la actividad inflamatoria y mejora la función endotelial, independientemente del tratamiento utilizado.^{4,23,41-43}

La elección del (los) fármaco (s) para el tratamiento inicial más apropiado del paciente hipertenso diabético no es tarea sencilla. En lo general, la información disponible indica que no hay fármacos que sean claramente superiores a otros y que la reducción de la presión arterial a niveles adecuados ($< 130/80$ mmHg) suele requerir de la administración simultánea de varios antihipertensivos, en promedio 3. Además, se debe tener en cuenta que los estudios clínicos concluyentes requieren del estudio de miles de pacientes para poder detectar ventajas o desventajas de algún antihipertensivo sobre otro, y que la mayoría de los ensayos clínicos disponibles han sido hechos en poblaciones pequeñas; por lo tanto, sus datos no son enteramente confiables.

En los siguientes párrafos se presenta un análisis detallado del mecanismo de acción de los diferentes grupos de fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y se refieren sus efectos renoprotectores y cardioprotectores en el paciente diabético, así como algunas de sus ventajas y desventajas. No se incluyó a los bloqueadores α , ya que no se ha demostrado ningún beneficio renal ni cardiovascular en esta población, e incluso se ha documentado aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva.⁵

Inhibidores del sistema renina-angiotensina

El elemento más importante del sistema renina-angiotensina es la angiotensina II, péptido formado por la acción de la renina sobre el precursor angiotensinógeno y de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) sobre el intermediario angiotensina I. La angiotensina II es un producto endógeno con acciones prohipertensivas que incluyen: aumento de la resistencia periférica (vasoconstricción), liberación de aldosterona y reabsorción renal de sodio. Estos efectos se llevan a cabo mediante su unión a receptores específicos, AT_1 y AT_2 , siendo los primeros los que están más involucrados con sus efectos fisiológicos. A largo plazo, la angiotensina II induce remodelación cardíaca y vascular. Se puede reducir el funcionamiento del sistema renina-angiotensina disminuyendo la formación de angiotensina II por inhibición de la ECA (inhibidores de la ECA, como captopril, enalapril, ramipril) o blo-

queando los receptores AT_1 con antagonistas específicos (bloqueadores) de los receptores de angiotensina (BRA), como losartán, candesartán, valsartán. Ambas acciones determinan baja de la presión arterial, pero se acompañan de consecuencias diferentes. Los IECA suprimen el sistema renina-angiotensina-aldosterona pero no son capaces de bloquear la producción de angiotensina II por vías no mediadas por la ECA. Además, la ECA no es una enzima específica, y su inhibición disminuye la degradación de la bradicinina, lo cual puede amplificar el efecto vasodilatador de este péptido e inducir los efectos colaterales clásicos de este tipo de fármacos. Puede formarse angiotensina II a través de vías independientes de la ECA, como la vía de la quimasa, conduciendo a una inhibición incompleta de la formación de angiotensina II.⁴⁴ Este bloqueo incompleto puede explicar el hecho de que los niveles de angiotensina II se normalizan después de un tratamiento crónico con IECA; a este fenómeno se le denomina "escape de los IECA".

Los BRA parecen tener algunas ventajas sobre los IECA, ya que al unirse a los receptores AT_1 dan lugar a un bloqueo más completo de la angiotensina II. Un beneficio adicional se deriva de su acción sobre los receptores AT_2 , lo cual puede contribuir a prevenir efectos hipertróficos de la angiotensina II y proteger a diversos órganos; también parecen antagonizar algunos de los efectos desfavorables de la angiotensina II mediados por el receptor AT_1 .⁴⁵⁻⁴⁷ La eficacia antihipertensiva de los BRA es similar a la observada con los IECA; sin embargo, su ventaja es un perfil menor de efectos secundarios, en particular una menor incidencia de tos.

Los IECA han mostrado ser útiles para disminuir la progresión de la nefropatía en pacientes con DM tipo 2 normo o hipertensos con microalbuminuria.²⁰ Se postula que el mecanismo de los IECA para preservar la función renal incluye: reducción de la presión arterial, disminución de la permeabilidad de la membrana a la albúmina, de la expansión de la matriz mesangial y de la presión intraglomerular. En conjunto, estas propiedades favorecen la reducción en la proteinuria.⁴⁸ Sin embargo, en los pacientes con nefropatía avanzada no se ha demostrado que el control estricto de la presión arterial sea efectivo en disminuir el deterioro de la función renal; tampoco que los IECA tengan un papel nefroprotector específico en este estadio de neuropatía.⁴⁹

Por otro lado, hay que tomar en cuenta que la eficacia de los IECA en el tratamiento de la nefropatía diabética puede estar influenciada por la variación genética del locus del gen de la enzima convertidora de angiotensina. Específicamente, un polimorfismo llamado Ins/Del, que resulta de la inserción/deleción de una secuencia de 287 pares de bases en el intrón 16 y que es responsable de la mitad de la variación de los niveles de la enzima cita-

da. Los estudios de agrupación familiar han mostrado de manera consistente que la susceptibilidad genética tiene un papel muy importante en la nefropatía diabética. Por lo anterior, existen subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse más del tratamiento con IECA que otros; por ejemplo, los caucásicos con el genotipo II responden más favorablemente en términos de disminución de albuminuria que los portadores del alelo D.⁵⁰

El beneficio de los BRA en la nefropatía diabética se ha observado tanto para prevención secundaria (evitar el desarrollo de proteinuria clínica en pacientes con microalbuminuria) como en terciaria (retrasar la progresión de nefropatía establecida a insuficiencia renal crónica terminal). En el estudio IRMA, que evaluó el efecto de irbesartán para prevenir el desarrollo de proteinuria clínica en pacientes con DM tipo 2, hipertensión y microalbuminuria, se encontró una mayor regresión a normoalbuminuria en aquellos pacientes tratados con la dosis más alta de irbesartán (300 mg al día). También se ha encontrado que en pacientes con DM tipo 2 y nefropatía establecida (macroalbuminuria) estos fármacos tienen un papel nefroprotector importante (estudios IDNT y RENAAL), efecto que va más allá del atribuible a los cambios en la presión arterial.^{51,52}

Por otro lado, algunos estudios recientes sugieren que el uso de IECA y de BRA brinda protección cardiovascular en los pacientes diabéticos hipertensos superior a los tratamientos convencionales (diuréticos, beta-bloqueadores, calcio-antagonistas), y que reduce la mortalidad por causas cardiovasculares y/o la incidencia de eventos vasculares.^{3,40,53-58} Sin embargo, los resultados de otros estudios no confirman esta superioridad.^{3,59-64} Tampoco hay evidencia suficiente sobre la aparente superioridad del bloqueo dual con IECA y BRA *versus* dosis máxima de BRA en la progresión de la nefropatía diabética. Los estudios a corto plazo han mostrado una mejor respuesta anti-proteinúrica con las combinaciones de IECA-BRA, tanto a dosis moderadas como a dosis altas, observándose un aumento en la actividad de la renina plasmática, lo que sugiere un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (R-A-A) con la terapia combinada. Sin embargo, no se ha comparado la terapia combinada *versus* dosis máximas, o al doble de la máxima dosis de antihipertensivo de cada agente por separado. Su principal desventaja es el costo elevado.^{44,54,65}

En conclusión, los IECA y los BRA son medicamentos antihipertensivos eficaces que, además, brindan prevención secundaria de nefropatía diabética y producen efectos no relacionados con la disminución en la presión arterial. Los BRA tienen la ventaja de tener menos efectos adversos, son eficaces tanto en prevención secundaria como en terciaria, pero tienen la desventaja de que se requieren dosis altas y son costosos. En cuanto a protec-

ción cardiovascular ambos tipos de fármacos son eficaces, pero no se ha demostrado su superioridad en relación a otros antihipertensivos. Ya que los IECA reducen significativamente las complicaciones micro y macrovasculares, se les puede considerar como terapia de primera elección en la mayoría de pacientes diabéticos; sin olvidar que, en general, se requiere el empleo simultáneo de otros medicamentos (particularmente diuréticos o β -bloqueadores) para lograr la meta terapéutica de una presión arterial < 130/80 mmHg.¹

Diuréticos

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida y la clortalidona, son fármacos que actúan inhibiendo el co-transportador de sodio y cloro en el túbulo renal distal, disminuyendo la reabsorción de estos iones y aumentando su excreción. Este grupo de diuréticos tiene propiedades antihipertensivas bien definidas aun cuando su mecanismo de acción antihipertensiva no está suficientemente aclarado. Se ha demostrado que bajan la presión arterial porque disminuyen, inicialmente, el volumen plasmático y se postula que, a largo plazo, reducen la resistencia periférica total.³ Como es bien sabido, el tratamiento con diuréticos tiazídicos a dosis equivalentes a 25-50 mg de hidroclorotiazida puede producir hipokalemia, hiponatremia, depleción de volumen, hipercalcemia e hiperuricemia, y el uso de clortalidona produce un aumento leve en los niveles de glucosa. En pacientes no diabéticos, aumentan el riesgo de DM tipo 2. Sin embargo, estos efectos metabólicos no han aumentado la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos ni en no diabéticos. Además, el uso de dosis bajas evita que estos efectos metabólicos sean significativos.^{66,67}

El efecto de los diuréticos tiazídicos sobre la progresión de nefropatía diabética temprana o avanzada no ha sido evaluado en ensayos controlados ni en estudios en grandes poblaciones;⁵ por lo tanto, la información no es concluyente. En los estudios clínicos con muestras pequeñas se ha observado que estos diuréticos producen una disminución, tanto en la presión arterial como en la proteinuria, semejante a la observada con los IECA.⁶⁷⁻⁷⁰ El estudio SHEP indica que este tipo de diuréticos retrasa el desarrollo de proteinuria en pacientes diabéticos hipertensos.^{3,71} También se ha encontrado que la indapamida (un diurético relacionado con los diuréticos tiazídicos) tiene equivalencia con enalapril para disminuir la microalbuminuria, además de disminuir de manera efectiva la presión arterial en pacientes diabéticos hipertensos.⁷²

La eficacia de los diuréticos tiazídicos para disminuir los eventos vasculares cerebrales y la insuficiencia cardíaca congestiva sí está bien demostrada,^{20,63,68} así como su capacidad para reducir la morbilidad cardiovascular

en pacientes de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada.⁷³ También se ha demostrado que los pacientes diabéticos que reciben dosis bajas de clortalidona se benefician más que los no diabéticos.³ Otros estudios comparativos no muestran diferencias entre tres tipos diferentes antihipertensivos (IECA, calcio-antagonistas, diuréticos) con relación a la incidencia de eventos cardiovasculares; también han revelado una menor eficacia antihipertensiva de los IECA y una mayor incidencia de diabetes en el grupo de pacientes que recibió un diurético tiazídico.^{4,41}

La espironolactona es un diurético del grupo denominado ahorradores de potasio. Se trata de un fármaco antagonista que compite con la aldosterona, un mineralocorticoide, por receptores intracelulares específicos ubicados en las células de los túbulos distales. Por este mecanismo interfiere con los efectos fisiológicos de la aldosterona y, en consecuencia, reduce la absorción de sodio en los túbulos colectores, lo que resulta en un aumento de la excreción de sodio y agua. El efecto diurético de este tipo de fármacos es limitado. Ya que la aldosterona estimula la secreción de potasio, la acción antagónica de la espironolactona favorece la retención de este catión, acción que puede ocasionar hiperkalemia y acidosis metabólica. La espironolactona también puede bloquear el efecto de la aldosterona en el músculo liso arteriolar. Al igual que con los diuréticos tiazídicos, el efecto antihipertensivo de la espironolactona parece atribuirse a disminución de la resistencia periférica total.

Por otro lado, y como ya se mencionó, la angiotensina II es el principal mediador de los efectos fisiopatológicos del sistema renina-angiotensina-aldosterona; asimismo, que los IECA y los BRA tienen efectos protectores en los pacientes con nefropatía diabética. Ambos tipos de fármacos suprimen, inicialmente, a la aldosterona plasmática. Se sabe que, eventualmente, las concentraciones plasmáticas de aldosterona pueden regresar a los niveles "pretratamiento" (fenómeno de escape de la aldosterona o escape de los IECA). Este fenómeno se presenta hasta en el 40% de pacientes con DM tipo 2 con nefropatía temprana.^{49,74} La importancia clínica de lo anterior se hace evidente porque se aumenta la proteinuria y se produce una declinación más rápida de la función renal. En estos pacientes, las dosis bajas de espironolactona (25 mg/día), junto con un IECA, disminuyen de manera significativa la excreción urinaria de albúmina y reducen la masa ventricular izquierda, sin producir cambios en la presión arterial o en los niveles de potasio.^{49,74} En los pacientes que ya están recibiendo dosis máximas de un IECA, o un BRA, la administración de dosis bajas de espironolactona produce un efecto renoprotector y cardioprotector adicional, aun en pacientes con albuminuria en rangos nefróticos. Cuando se utilizan dosis máximas de IECA o de BRA, o en pacientes con función renal disminuida, existe el riesgo de

hiperkalemia, que es claramente dosis-dependiente. Por tal motivo, se deben evitar las dosis altas de espironolactona, así como la administración de esta mezcla en pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 mL/min y se deben vigilar los niveles de potasio. Todos estos datos señalan que el bloqueo de la aldosterona puede representar un tratamiento óptimo en pacientes diabéticos con micro o macroalbuminuria que presentan el fenómeno de "escape de aldosterona" durante el tratamiento con IECA y que no se benefician de los efectos antiproteinúricos máximos de la inhibición de la ECA, además de proveer efectos cardioprotectores adicionales.^{49,74}

En conclusión, se puede señalar que el uso de diuréticos tiazídicos tiene como ventajas la disminución en la tasa de progresión a insuficiencia renal crónica o del deterioro de la función renal, y una probable disminución en proteinuria. Otro tipo de diuréticos, como la indapamida y la espironolactona, reducen la proteinuria de manera equivalente a los IECA (enalapril), y pueden utilizarse en conjunción con éstos, o, en el caso de espironolactona, como opción en pacientes con "fenómeno de escape". Está bien demostrada su eficacia en cuanto a protección cardiovascular y de eventos vasculares cerebrales. Los diuréticos tienen como ventaja una eficacia antihipertensiva mayor que los IECA; sin embargo, su desventaja es producir alteraciones metabólicas (más casos nuevos de diabetes), por lo que es preferible utilizar dosis bajas.

Inhibidores del sistema nervioso simpático

En este grupo destacan los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (β -bloqueadores), los cuales producen sus efectos porque compiten con el mediador adrenérgico a nivel de sus receptores. Los β -bloqueadores no-selectivos inhiben tanto los receptores β_1 como los β_2 (propranolol), mientras que los β -bloqueadores selectivos inhiben predominantemente a los receptores β_1 (atenolol, metoprolol, carvedilol). El efecto principal de los β -bloqueadores adrenérgicos es la disminución del gasto cardíaco. Se supone que, a largo plazo, esta condición hemodinámica se acompaña de reducción de la resistencia periférica para adecuarla al gasto cardíaco disminuido. Por otro lado, este bloqueo también afecta a los receptores beta de las células yuxtaglomerulares del riñón, cuyo bloqueo reduce la liberación de renina, lo cual constituye un mecanismo antihipertensivo adicional. Ambos receptores son de tipo β_1 , por lo que los antagonistas selectivos para este subtipo, como el metoprolol, son los más indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los β -bloqueadores pueden producir algunos efectos metabólicos desfavorables: aumento de la intolerancia a la glucosa y de los triglicéridos, y disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Sin embargo, esto no es contrain-

dicación para su uso en pacientes diabéticos hipertensos y, con algunos β -bloqueadores, como el carvedilol, se ha demostrado que mejoran el metabolismo de lípidos y glucosa, y disminuyen los niveles de insulina.^{3,75,76} El uso de β -bloqueadores no selectivos parece estar asociado con disminución en las respuestas de las hormonas contrarreguladoras a la hipoglucemia, particularmente en pacientes que utilizan insulina,⁴² aun cuando no se ha encontrado evidencia de un aumento en la incidencia de episodios de hipoglucemia.⁴² Sin embargo, en aquellos pacientes que utilizan insulina y que tienen antecedentes de hipoglucemia severa es mejor no utilizar estos fármacos. En otro tipo de pacientes diabéticos, como aquéllos con un infarto del miocardio reciente, el beneficio de la administración de β -bloqueadores no-selectivos supera con mucho los riesgos.⁵

Los beta-bloqueadores selectivos, como el atenolol, disminuyen la proteinuria de manera similar a los IECA y se han reportado efectos equivalentes entre atenolol y lisinopril en la disminución de la tasa de filtración glomerular en pacientes con DM tipo 2 y neuropatía.^{5,20,77} También se ha reportado que el carvedilol disminuye la microalbuminuria y mejora la función renal.^{3,20,78,79}

Otros estudios⁴² han revelado que el tratamiento con atenolol reduce la incidencia de eventos vasculares cerebrales, de falla cardíaca, de infarto del miocardio, enfermedad microvascular, y la mortalidad total de manera semejante al captopril, un IECA. Los β -bloqueadores también han mostrado eficacia en pacientes con infarto del miocardio, disminuyendo la mortalidad en un 25%, y en pacientes con angor pectoris, en quienes disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno.⁵ Además, en los pacientes diabéticos que reciben tratamiento con diuréticos y β -bloqueadores se observa disminución en la incidencia de enfermedad cardiovascular o eventos cardiovasculares totales, cuantitativamente similar o mayor a la de los pacientes sin DM.⁷⁶ Esta reducción del riesgo se observa cuando son utilizados como fármacos únicos o en combinación con diuréticos.

En conclusión, la información disponible muestra que el tratamiento con β -bloqueadores disminuye la proteinuria y mejora la tasa de filtración glomerular. El efecto cardioprotector y sobre la enfermedad vascular cerebral es similar a los IECA (captopril). Asimismo, que estos fármacos disminuyen la mortalidad en pacientes con infarto agudo al miocardio. Su principal desventaja son los efectos metabólicos desfavorables (aumento de triglicéridos, intolerancia a la glucosa, disminución de HDL), excepto con el carvedilol.

Bloqueadores de los canales de calcio

Los calcio-antagonistas son fármacos que, al unirse a la subunidad α_1 , inhiben el flujo de calcio a través de los

canales de calcio dependientes de voltaje que están unidos a la membrana celular, lo cual reduce los niveles intracelulares de calcio. Como resultado de este bloqueo, se produce vasodilatación arterial, reducción de la resistencia periférica e hipotensión. Como también se afectan los canales del músculo cardíaco, producen efectos cronotrópicos, inotrópicos y dromotrópicos negativos. Por su estructura química, los bloqueadores de los canales de calcio se subdividen en 3 clases, cuyos miembros ocupan distintos dominios de la citada subunidad α_1 y tienen efectos hemodinámicos diferentes: 1) las dihidropiridinas (amlodipina, nisoldipina, nifedipina), cuyo efecto principal es la vasodilatación y que producen relativamente pocos efectos sobre el inotropismo cardíaco y la conducción atrioventricular; 2) las benzodiazepinas (diltiazem), que tienen efectos vasodilatadores moderados y efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos moderados; y 3) las fenilalquilaminas (verapamil), que tienen efectos vasculares y cardíacos similares al diltiazem. Las dos últimas dos clases se conocen como no-dihidropiridinas. Los bloqueadores de los canales de calcio no afectan el metabolismo de carbohidratos y tienen pocos efectos secundarios.

En cuanto a los efectos renoprotectores de las dihidropiridinas, los resultados no son concluyentes. Algunos estudios revelan protección equivalente a los IECA,^{5,80,81} mientras que otros señalan que son claramente inferiores a este tipo de fármacos en cuanto a disminuir la progresión de nefropatía.⁸²⁻⁸⁴ También se ha reportado que la nifedipina aumenta la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética, pero los efectos a largo plazo sobre la función renal no se han estudiado.^{5,85} En contraste, los resultados con las no-dihidropiridinas sí son consistentes; han mostrado que este tipo de fármacos proporcionan protección renal,^{5,20} y que sus efectos son aditivos para disminuir la albuminuria cuando se combinan con algún IECA.²⁰

Los estudios realizados con calcio-antagonistas del grupo de las dihidropiridinas muestran resultados discordantes en cuanto a su efecto sobre las complicaciones cardiovasculares. Algunos de ellos revelan una reducción significativa del riesgo de eventos vasculares cerebrales y eventos cardiovasculares mayores en aproximadamente 30-40% de los pacientes, particularmente en individuos de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada,⁶³ mientras que otros indican que el uso de nisoldipina o amlodipina aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares al compararlos con los IECA.^{5,86-89} Otros estudios (HOT, el Sist.-Eur, el JMIC-B, el STOP 2, INSIGHT, ALLHAT) revelan tasas similares de mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio no-fatal, y eventos cardiovasculares (incluyendo eventos vasculares cerebrales) con calcio-antagonistas dihidropiridinas al compararlas con diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores y/o IECA.^{41,53,90,91} Sin

embargo, también se reporta aumento en la tasa de falla cardíaca con el uso de amlodipina en comparación con clortalidona, tanto en pacientes diabéticos como no-diabéticos (ALLHAT).

En un estudio multicéntrico prospectivo reciente, que incluyó más de 19,000 pacientes (ASCOT) y en el cual se comparó un régimen basado en amlodipina vs otro basado en atenolol, se concluyó que el tratamiento basado en amlodipina previene más eventos cardiovasculares que el tratamiento basado en atenolol. Sin embargo, estos resultados deberán tomarse con precaución debido a que el estudio se suspendió antes de que el desenlace primario alcanzara significancia estadística, y el grupo de amlodipina tuvo una presión arterial menor (gradiente de 2.7 mmHg de presión sistólica), diferencia suficiente para explicar las diferencias. Por otro lado, la dosis de atenolol se aumentó hasta 100 mg por día, dosis que puede aumentar los efectos metabólicos desfavorables. Otro punto en contra de los resultados de este dicho es que, en el grupo de régimen basado en atenolol se agregó más frecuentemente un tercer fármaco antihipertensivo (doxazosina), lo cual pudo haber influido en los resultados que benefician al régimen con amlodipina.⁹²⁻⁹⁴ Por el contrario, los estudios con calcio-antagonistas no-dihidropiridinas han mostrado la equivalencia de estos fármacos con otros antihipertensivos en cuanto a su capacidad cardioprotectora.^{41,95}

La interpretación de estos resultados es difícil debido a las diferencias farmacocinéticas entre los diferentes grupos ya señalados, también es difícil juzgar la efectividad de estos medicamentos como monoterapia en la reducción de eventos cardiovasculares, ya que en estos estudios también se utilizaron beta-bloqueadores o IECA para lograr las metas de tratamiento. Un meta-análisis realizado en el año 2000 sugiere que los bloqueadores de los canales de calcio, tanto dihidropiridinas como no-dihidropiridinas, son equivalentes a los IECA, beta-bloqueadores y diuréticos para disminuir eventos vasculares cerebrales, pero menos efectivos para disminuir la incidencia de infarto del miocardio y eventos coronarios mayores. La mortalidad por todas las causas fue equivalente en todos los grupos. Estos hallazgos parecen no estar influenciados por la presencia o ausencia de DM.^{5,63,96} En un meta-análisis más reciente, llevado a cabo por el Grupo de Colaboración de Estudios para el Tratamiento Antihipertensivo,⁶⁴ no se encontraron diferencias en eventos cardiovasculares mayores, muertes cardiovasculares y mortalidad total al comparar IECA, calcio-antagonistas o diuréticos/ β -bloqueadores, aunque hubo cierta evidencia de que los pacientes diabéticos se benefician más con aquellos tratamientos con los que logran niveles menores de tensión arterial que los no diabéticos. A pesar de estos hallazgos, la evidencia no es suficientemente con-

fiable para precisar el riesgo/beneficio en pacientes con diferentes tipos de riesgo para eventos vasculares cerebrales o enfermedad coronaria.

Con fundamento en esta información, se puede señalar que los calcioantagonistas son inferiores a otros tipos de medicamentos antihipertensivos como terapia de primera línea para disminuir el riesgo de las principales complicaciones de la hipertensión arterial y, por lo tanto, deberán usarse como medicamentos de segunda o tercera línea.^{4,96} Su uso es pertinente en casos con hipertensión arterial severa. En pacientes con angor pectoris se ha demostrado una disminución modesta en la progresión de la aterosclerosis coronaria y carotídea al compararse con placebo o atenolol, efecto independiente de la disminución en la presión arterial.⁹⁷⁻⁹⁹

En conclusión, los calcio-antagonistas no-dihidropiridinas (diltiazem, verapamil) tienen efecto nefroprotector en pacientes con nefropatía diabética establecida. Las dihidropiridinas parecen ser menos efectivas que los IECA y β -bloqueadores en cuanto a los efectos cardioprotectores¹ y equivalentes para protección de eventos vasculares cerebrales; mientras que las no-dihidropiridinas parecen disminuir eventos coronarios. Estos medicamentos son apropiados para utilizarse junto con IECA y β -bloqueadores, pero no se recomiendan como fármacos antihipertensivos de primera línea en pacientes diabéticos.

CONCLUSIONES

1. En el paciente diabético hipertenso, todos los antihipertensivos (IECA, BRA, β -bloqueadores, diuréticos y calcio-antagonistas del grupo no-dihidropiridinas) son capaces de reducir, en mayor o menor medida, los eventos adversos cardiovasculares y renales. La información disponible indica equivalencia de los diferentes tipos de antihipertensivos.^{41,43,63,64}
2. El factor más importante para disminuir las complicaciones cardiovasculares y renales del paciente diabético hipertenso es el control estricto de la presión arterial; en promedio, se requieren 3 antihipertensivos para lograrlo.
3. El tratamiento antihipertensivo en el paciente diabético debe considerar como esencial el control adecuado de la presión arterial (TA < 130/80), estar dirigido a prevenir o disminuir el daño a órganos blanco (corazón, riñón) y tener en cuenta el nivel económico del paciente. Es más importante el control de la presión arterial que el debate sobre el mejor antihipertensivo para este grupo de pacientes.
4. Finalmente, para tratamiento inicial del paciente diabético hipertenso se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

- a. En pacientes sin microalbuminuria, utilizar un IECA, un diurético tiazídico a dosis bajas, o un β -bloqueador. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la respuesta. En esta fase, el control de la presión arterial a cifras (< 130/80), además del control de otros factores de riesgo (hiperglucemia, dislipidemia, etcétera) es lo más importante para prevenir la aparición del daño renal.
- b. En pacientes con microalbuminuria, prescribir un IECA, un β -bloqueador, o un diurético del tipo de indapamida o espironolactona. En esta fase, además del control estricto de la presión arterial, son útiles los efectos adicionales como disminución de la permeabilidad de la membrana a la albúmina, de la expansión de la matriz mesangial y de la presión intraglomerular producidos por los IECA, sin olvidar que los β -bloqueadores y los diuréticos mencionados han demostrado utilidad equivalente para disminuir la microalbuminuria.
- c. En pacientes con macroalbuminuria, considerar el uso de los BRA, ya que son eficaces para la prevención terciaria (progresión de macroalbuminuria a insuficiencia renal crónico-terminal). No olvidar que se requieren dosis altas, que su efecto antihipertensivo es limitado, y que su costo es elevado.
- d. En pacientes con angor pectoris, incluir en el tratamiento un β -bloqueador o un calcioantagonista por sus efectos antianginosos y, posiblemente, de tipo antiateroesclerótico
- e. En pacientes con antecedentes de infarto del miocardio, considerar el inicio con un β -bloqueador o un IECA, ya que su eficacia para prevenir otros eventos cardiovasculares está comprobada.
- f. Utilizar calcioantagonistas sólo como fármacos de segunda o tercera elección, cuando los tratamientos anteriores no logran el control satisfactorio de la presión arterial, o cuando producen efectos adversos. No utilizarlos como monoterapia.
- g. Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes diabéticos hipertensos requieren el uso simultáneo de varios antihipertensivos para lograr un control estricto de la presión arterial, se puede concluir diciendo que, actualmente, la terapia combinada más costo-efectiva es la de un IECA y un diurético tiazídico, o la de un IECA más un beta-bloqueador, los cuales están disponibles en su forma genérica. La dosis deberá irse aumentando de forma activa de acuerdo a la respuesta (se recomienda realizar ajustes cada dos semanas) y valorar agregar otro medicamento en un lapso de dos a tres meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: S80-S82.
2. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-232.
3. Deedwania PC. Diabetes and hypertension, the deadly duet: importance, therapeutic strategy, and selection of drug therapy. *Cardiol Clin* 2005; 23: 139-152.
4. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; 138: 593-602.
5. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-147.
6. Varughese GI, Lip GYH. Hypertension in patients with type-II diabetes: relation to urinary albumin excretion, endothelial function and inflammation. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 421-424.
7. Aguilar-Salinas C, Velázquez Monroy O, Gómez Pérez FJ, González Chávez A, Lara Esqueda A, Molina Cuevas V, Rull Rodrigo JA, Tapia Conyer R; Encuesta Nacional de Salud 2000 Group. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico, results from a large population-based nation wide survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 2021-2026.
8. Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez PFJ, García E, Valles V, Ríos TJM, Franco A, Olaiz G, Sepúlveda J, Rull JA. Prevalence and characteristics of early onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med* 2002; 113: 569-574.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J* 2000; 321: 405-412.
10. Srikanth S, Deedwania P. Comprehensive risk reduction of cardiovascular risk factors in the diabetic patient: an integrated approach. *Cardiol Clin* 2005; 23: 193-210.
11. Berlowitz DR, Ash AA, Hickey EC, Glickman M, Friedman R, Kader B. Hypertension management in patients with diabetes. The need for more aggressive therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 355-359.
12. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas T, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *Brit Med J* 1998; 12(317): 720-726.
14. 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.
15. Deckert T, Fedt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.
16. Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39: 245-249.
17. Viberti CG, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *BMJ* 1987; 295: 515-517.
18. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 140-145.
19. Dobesh PP. Managing hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 1140-1149.
20. Whaley-Connell A, Sowers JR. Hypertension management in type 2 diabetes mellitus: recommendations of the Joint National Committee VII. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 63-75.
21. Knowler WC, Nelson RG, Pettitt DJ. Diabetes, hypertension and kidney disease in Pima Indians. *The Kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Edited by Carl Erik Mogensen, Kluwer Academic Publishers, 3rd edition, 1997, USA.
22. Atkins R, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PH, 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 Kid Dis* 2005; 45: 281-287.
23. Flack JM, Peters R, Shafi T, Alrfai H, Nasser SA, Crook E. Prevention of hypertension and its complications: theoretical basis and guidelines for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S92-S98.
24. Gabriely I, Man Yang X, Cases JA, Hui Ma X, Rossetti L, Barzilai N. Hyperglycemia modulate angiotensinogen gene expression. *AJP-Regulatory Integrative Comp Physiol* 2001; 281: R795-R802.
25. Mogensen CE, Neldman S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-1444.
26. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002; 25: 95-100.
27. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
28. Lindsay RS, Pedersen SB. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 63-68.
29. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European As-

- sociation for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-2299.
30. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10.
 31. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, minimal care. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 579-593.
 32. Wieber SJ. The cardiac consequences of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2005; 72: 10-12.
 33. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJO. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004; 59: 1084-1094.
 34. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12: 622-627.
 35. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 513-520.
 36. Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1996-2000.
 37. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lockheegaard H, Jorgensen P, Nielsen B, Larsen S. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 758-762.
 38. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med* 2004; 116: 30S-38S.
 39. Schmieder RE. Optimizing therapeutic strategies to achieve renal and cardiovascular risk reduction in diabetic patients with angiotensin receptor blockers. *J Hypertens* 2005; 23: 905-911.
 40. Barnett AH. Inhibition of the renin-angiotensin system in diabetic patients-beyond HOPE. *Brit J Cardiol* 2004; 11: 123-127.
 41. Ong HT. Choice of antihypertensive drug in the diabetic patient. *Medscape General Medicine* 2005; 7: 1-8.
 42. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
 43. Schram MT, van Ittersum FJ, Spoelstra-de Man A, van Dijk RA, Schalkwijk CG, Ijzerman RG, Twisk JW, Stehouwer CD. Aggressive antihypertensive therapy based on hydrochlorothiazide, candesartan or lisinopril as initial choice in hypertensive type 2 diabetic individuals: effects on albumin excretion, endothelial function and inflammation in a double blind randomized clinical trial. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 429-437.
 44. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving H-H. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. A randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-2274.
 45. Cao Z, Bonnet F, Candido R, Nesteroff SP, Burns WC, Kawachi H, Shimizu F, Carey RM, Gasparo M, Cooper ME. Angiotensin type 2 receptor antagonism confers renal protection in a rat model of progressive renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1773-1787.
 46. Cao Z, Kelly DJ, Cox A, Casley D, Forbes JM, Martinello P, Dean R, Gilbert RE, Cooper ME. Angiotensin type 2 receptor is expressed in the adult rat kidney and promotes cellular proliferation and apoptosis. *Kidney Int* 2000; 58: 2437-2451.
 47. Wolf G, Ziyadeh FN, Thaïss F, Tomaszewski J, Caron RJ, Wenzel U, Zahner G, Helmchen U, Stahl RA. Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells: role of the angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1047-1058.
 48. Mann JFE, Gerstein HC, Yi Q-L, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 641-647.
 49. Deferrari G, Ravera M, Berruti V, Leoncini G, Deferrari L. Optimizing therapy in the diabetic patient with renal disease: antihypertensive treatment. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S6-S11.
 50. Ng DPK, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 1008-1016.
 51. Deferrari G, Ravera M, Deferrari L, Vettoretti S, Ratto E, Parodi D. Renal and cardiovascular protection in type 2 diabetes mellitus: angiotensin II receptor blockers. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S224-S229.
 52. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snappin SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
 53. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Marlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension; the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
 54. Weir MR. Angiotensin II receptor blockers: the importance of dose in cardiovascular and renal risk reduction. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 315-323.
 55. Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, Luft FC, Sharma AM. Mature adipocytes inhibit *in vitro* differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes* 2002; 51: 1699-1707.
 56. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; (Epub ahead of print).
 57. Piechowski-Jozwiak B, Bogousslavsky J. Antihypertensive and lipid lowering treatment in stroke prevention: current state and future. *Acta Neurol Belg* 2005; 105: 57-61.
 58. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kieldsen SE, Kristiansson K,

- Lederballe-Pedersen O, Nieminem MS, Amvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman K, Snappin S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
59. 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. *Brit Med J* 2000; 321: 412-419.
 60. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18(11): 1671-1675.
 61. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Tia T, Zaragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.
 62. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A; A VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
 63. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
 64. 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. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-1419.
 65. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-1961.
 66. Passmore, AP, Whitehead, EM, Crawford, V, McVeigh GE, Johnston GD. The antihypertensive and metabolic effects of low and conventional dose cyclopentiazide in type II diabetics with hypertension. *Q J Med* 1991; 81: 919-928.
 67. Harper, R, Ennis, CN, Heaney, AP, Sheridan B, Gormley M, Atkinson AB, Johnston GD, Bell PM. A comparison of the effects of low- and conventional-dose thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 853-859.
 68. Whelton PK, Barsilay J, Cushman WC, Davis BR, Illamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE, Moloo J, Nwachuku C, Panebianco D, Panish DC, Pressel S, Simmons OL, Thadani U; ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165: 1401-1409.
 69. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Whelton PK, Barsilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Sakiyayen M, Stanford C, Walwarth C, Ward H, Weigmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic. *Arch Intern Med* 2005; 165: 936-946.
 70. Lacourciere Y, Nadeau A, Poirier L, Tancrede G. Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics: three year analysis. *Hypertension* 1993; 21: 786-794.
 71. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Carmen G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J. 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: 1886-1892.
 72. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldaña MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior O, Ruiz M, Hermansen K, Tuohimileto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-1622.
 73. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
 74. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. A randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2106-2112.
 75. Jacob S, Henriksen EJ. Metabolic properties of vasodilating β -blockers: management and considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 690-698.
 76. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KN, Bells DS; GEMINIS Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.
 77. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182-1188.
 78. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 955-959.

79. Fassbinder W, Quarder O, Waltz A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicenter, randomized study. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 519-520.
80. Pinol C, Cobos A, Cases A, Esmatges E, Soler J, Closas J, Pascual R, Planas J. Nitrendipine and enalapril in the treatment of diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S85-S87.
81. Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo G, Maioli M, Carraro A, Tonola G, Fresu P, Cernigai AM, Fioretto P, Nosadini R. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-222.
82. Yasuda G, Ando D, Hirawa N, Umemura S, Tochikubo O. Effects of losartan and amlodipine on urinary albumin excretion and ambulatory blood pressure in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1862-1868.
83. Lewis EJ. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2002; 15: 123S-128S.
84. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
85. Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group: comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Brit Med J* 1991; 302: 210-216.
86. 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: B54-B64.
87. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff 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: 645-654.
88. Tatti P, Paahron M, Byington RP, DiMauro P, Strollo G, Strollo F. Outcome results of fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
89. Schrier RS, Estacio RA. Additional follow-up from the ABCD Trial in patients with type 2 diabetes and hypertension [letter]. *N Engl J Med* 2000; 343: 1969.
90. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Jimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosada S, Kawai C. Nifedipine Retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) Subgroup Analysis. *Hypertens Res* 2004; 27: 449-456.
91. Tuomilehto J. Preventing cardiovascular disease in hypertensive patients with type 2 diabetes: is there a superior antihypertensive therapy? *J Hypertens* 2000; 18: 1553-1556.
92. Phizackerley DG. ASCOT: a tale of two treatment regimens: don't lose your head over ASCOT. *BMJ* 2005; 331: 1022.
93. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergen J; 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
94. Williams B. ASCOT Hold on to your horses. *Br J Cardiol* 2005; 12: 336-338.
95. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancía G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakins GL, Cohen JD; Armley WW; INVEST Investigators. A calcium-antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
96. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, Furberg CD. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000; 356: 1949-1954.
97. Waters D, Lesperance J, Francetich M, Causey D, Theroux P, Chiang YK, Hudon G, Lemarbre L, Reitman M, Joyal M. A controlled clinical trial to assess the effect of a calcium channel blocker upon the progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 82: 1940-1953.
98. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Manani GB, Miller ME, Riley W for the PREVENT trial. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-1510.
99. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancía G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-2427.