

Hipertensión arterial y diabetes. Avances terapéuticos

Arterial hypertension and diabetes. Therapeutic advances

V. Giner*, J. Redón*, J. Ocharan**, B. Aurrekoetxea***

*Hospital Clínico de Valencia. Valencia.

**Hospital de Galdakao. Bizkaia.

***Hospital de Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz

RESUMEN

La importancia de la asociación entre la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus es evidente y por ello, se realiza una revisión de la literatura biomédica de dicho tema. Los grandes ensayos clínicos demuestran el beneficio derivado del estricto control tensional en la diabetes mellitus. El efecto del control de las cifras tensionales sobre la patología microvascular es comparable al obtenido con el control glucémico estricto, y superior a éste al considerar la morbilidad macrovascular. Los beneficios derivados del control tensional estricto y la reducción de los valores de presión arterial óptima a 130/85 mmHg son analizados en este manuscrito. Para finalizar, se revisan los diferentes fármacos antihipertensivos y las nuevas perspectivas en el tratamiento del hipertensivo diabético. **PALABRAS CLAVE:** Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Valor de presión arterial óptimo. Tratamiento. Fármacos.

SUMMARY

The importance of the association between the arterial hypertension and the diabetes mellitus is evident, and for that reason, a revision of the biomedical literature of this subject is made. The great clinical tests demonstrate to the benefit derived from the strict tensional controls in the diabetes mellitus. The effect of the control of the tensional numbers on the microvascular pathology is comparable to obtained with the control glucemic strict, and superior to this one when considering the macrovascular morbidity. The benefits derived from strict the tensional control and the reduction of the values of optimal arterial pressure to 130-85 mmHg are analyzed in this manuscript. In order to finalize, the different antihypertensive drugs and the new perspective in the treatment from the diabetic hypertensive patient are reviewed. **KEY WORDS:** Arterial hypertension. Diabetes mellitus. Optimal arterial pressure. Treatment. Drugs.

LABURPENEA

Hipertentsio arterialaren (HTA) eta diabetes mellitusaren arteko loturaren garrantzia begien bistakoa denez, gaiaren inguruko literatura biomedikoaren berrikuspenean etengabekoa da. Saiakuntza klinikoek agerian utzi dute tentsioa zorrotz kontrolatzeak diabetes mellitusaren tratamenduan duen onura. Tentsioa kontrolatzeak patologia mikrobaskularrean eragiten duen efektua kontrol gluzemiko zorrotzarekin lortzen denarekin aldera daiteke, eta azken hori baino handiagoa da erikortasun makrobaskularra kontsideratuz gero. Idatzi honetan, tentsioa zorrotz kontrolatzeak eta tentsio arterial optimoaren balioak 130/85 mmHg-ra murrizteak eragiten dituzten onurak azalduko ditugu. Halaber, botika anti hipertentsiboak eta hipertentsio diabetikoaren tratamenduaren inguruko berrikuntzak aztertuko ditugu. **HITZ GAKOAK:** Hipertentsio arteriala. Diabetes mellitusa. Tentsio arterial optimoaren balioa. Tratamendua. Botikak.

Correspondencia:
Dr. Vicente Giner Galvañ
Unidad de HTA
Servicio de Medicina Interna
Hospital Clínico de Valencia
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia
Tel.-Fax: 96 386 26 47

INTRODUCCION

Primero, comentaremos que dentro de los componentes de la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial viene determinado no sólo por el nivel de la presión arterial sino también por la presencia o ausencia de lesión en los órganos diana u otros factores de riesgo como fumar, dislipemia y diabetes mellitus tal como se refleja en la tabla A.

Todos sabemos pero siempre debemos iniciar el tratamiento de la HTA en la DM con la modificación del estilo de vida para la prevención y control de la hipertensión arterial, como son: perder peso si existe sobrepeso, eliminar el consumo de alcohol o limitar a no más de 30 ml de etanol (p ej 720 ml de cerveza, 300 ml de vino, o 60 ml de whisky) al día, o 15 ml de etanol al día para las mujeres, aumentar la actividad física aeróbica (35-45 minutos la mayoría de los días de la semana), reducir el consumo de sodio a no más de 100 ml al día (2,4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio), mantener un consumo adecuado de calcio y magnesio para la salud en general y dejar de fumar y reducir la inges-

TABLA A

Componentes de la estratificación de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial

1. PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO

- Tabaco
- Dislipemia
- Diabetes mellitus
- Edad superior a 60 años
- Historia familiar de enfermedades cardiovasculares: mujeres de menos de 65 años u hombres de menos de 55 años

2. LESION DE ORGANOS DIANA/ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES CLINICAS

- Enfermedades cardíacas
 - Hipertrofia de ventrículo izquierdo
 - Angina de pecho/infarto de miocardio anterior
 - Revascularización coronaria anterior
 - Insuficiencia cardíaca
- Apoplejía o accidente cerebral transitorio
- Nefropatía
- Enfermedad arterial periférica
- Retinopatía

tión de grasas saturadas y colesterol para una completa salud cardiovascular.

Debemos dentro de los pacientes con diabetes mellitus, detectar la evidencia de una disfunción autónoma e hipotensión ortostática, para lo cual deberíamos medir la presión arterial en posición supina, sentado y de pie en todos los pacientes con diabetes mellitus.

El control de la presión arterial ambulatoria automatizada puede ser de una gran ayuda.

Pacientes con diabetes mellitus

La hipertensión arterial y la diabetes es evidente que están relacionados.

La hipertensión arterial no sólo es dos veces más frecuente en las personas que tienen diabetes, sino que las personas hipertensas tienen una probabilidad superior al doble de presentar diabetes que las normotensas.

Para detectar la evidencia de una disfunción autónoma e hipotensión ortostática, debería medirse la tensión arterial en posición supina, sentado y de pie en todos los pacientes con diabetes mellitus.

La diabetes tipo 2 se asocia con un riesgo aumentado de morbilidad cardiovascular que es aproximadamente el doble en hombres y el cuádruple en mujeres. La hipertensión en los diabéticos contribuye a: arteriopatía coronaria, accidente vascular cerebral, vasculopatía periférica, enfermedad renal terminal y retinopatía diabética.

Debería iniciarse una terapia con fármacos antihipertensivos junto con modificaciones en el estilo de vida, en especial pérdida de peso, para reducir la tensión arterial por debajo de 130/85 mmHg.

Los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados apoyan el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo sobre la morbilidad cardiovascular en los pacientes con diabetes. Existe una evidencia creciente de que el control de la presión arterial puede prevenir o reducir la progresión de la enfermedad renal, una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes.

Tratamiento: ¿Fármacos en general?

Son preferibles los inhibidores de la ECA, alfabloqueantes, antagonistas del calcio y diuréticos debido a menores efectos adversos sobre la homeostasis de la glucosa, perfil de lípidos y función renal. Aunque los betabloqueantes pueden tener efectos adversos sobre el flujo sanguíneo periférico, prolongar la hipoglucemia, los pacientes con diabetes que siguen un tratamiento con diuréticos y betabloqueantes experimentan una reducción similar o mayor de enfermedad coronaria y de eventos cardiovasculares comparados con las personas no diabéticas. En pacientes con nefropatía

diabética, se prefieren los inhibidores de la ECA. Si éstos están contraindicados o no se toleran bien, puede considerarse el uso de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. También se ha observado protección renal con el uso de antagonistas del calcio.

Está creciendo la evidencia de que las pautas con medicación múltiple son necesarias, con frecuencia, para conseguir los objetivos de presión arterial en los pacientes hipertensivos con diabetes. El tratamiento que combina los efectos complementarios de 2 tipos diferentes de fármacos incrementa la actividad antihipertensiva que se observa con cada uno de ellos por separado: además, los resultados de diversos ensayos clínicos muestran que los efectos secundarios se pueden minimizar cuando se emplean dosis más bajas de los fármacos combinados.

*Dr. Julen Ocharan y
Dra. Begoña Aurrekoetxea*

CONFERENCIA ACADEMICA HOSPITAL DE TXAGORRITXU

La importancia de la asociación entre hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) va más allá de la mera coexistencia de dos entidades altamente prevalentes en nuestra sociedad. La asociación presenta una base fisiopatológica que la explica y cuyo efecto sinérgico negativo hace de esta fracción de población un colectivo de elevado riesgo cardiovascular que obliga a una intervención temprana y decidida (1).

Los últimos años han sido el de los grandes ensayos terapéuticos en el campo de la hipertensión, y de ellos derivan evidencias que han ayudado a delimitar las premisas del tratamiento del paciente diabético como mayor novedad terapéutica, si bien queda por establecer la evidencia de beneficio obtenido con los antihipertensivos de

más reciente introducción: los ARA II. La reciente aparición de fármacos insulinosensibilizadores con las primeras evidencias de efectos cardiovasculares beneficiosos asociados a su toma cifran en estos perspectivas futuras a considerar.

Asociación HTA-DM y riesgo cardiovascular

La DM es responsable de una mayor morbilidad cardiovascular "per se" de forma independiente de la presencia de otros factores de riesgo (Figura 1), de tal forma que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en la diabetes mellitus (2). Entre los diabéticos dos terceras partes de la mortalidad global es de origen coronario, lo que supone una incidencia cuatro veces superior a la observada en la población general, mientras que el 70% de hospitalizaciones lo son por procesos cardiovasculares (3).

La prevalencia de HTA en la población diabética es doble que en la población general, con una prevalencia aproximada de un 25% y un 50% en la DM1 y 2 respectivamente (4, 5). La HTA es responsable de hasta un 75% de las complicaciones cardiovasculares y renales asociadas a la DM (6) además de contribuir a la lesión microangiopática renal (7), retiniana (8) y neuropática (9). Si bien el impacto que la HTA presenta en la DM1 y la DM2 es comparable, la fisiopatología de la asociación es diferente (10) (Figura 2). La mayoría de DM1 presentan inicialmente valores tensionales dentro de la normalidad, observándose aumento tensional progresivo paralelo al desarrollo de nefropatía diabética, ya en fases tardías en la evolución de la metabolopatía. En la DM 2 la HTA es frecuente en el momento del diagnóstico, suele tratarse de una HTA esencial a menudo enmarcada en el contexto de otros elementos constitutivos del síndrome X metabólico, y cuando se asocia a nefropatía, en un mayor porcentaje se

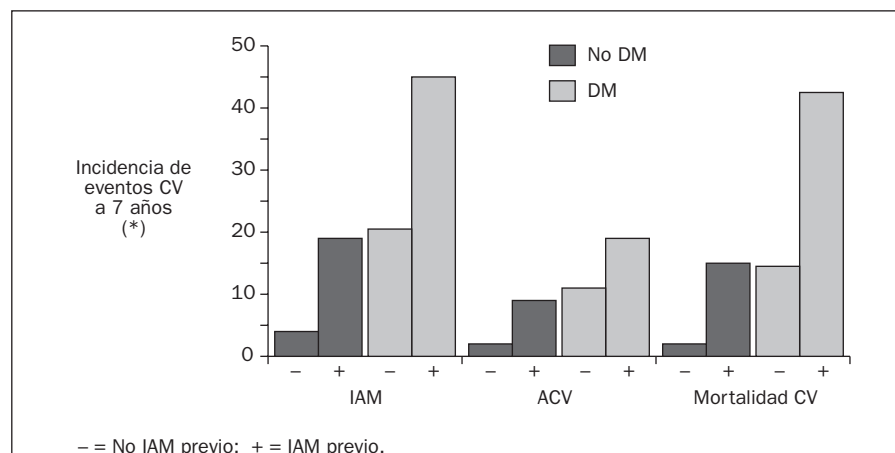


Figura 1: Efecto cardiovascular de la Diabetes Mellitus.
IAM: Infarto Agudo de Miocardio. ACV: Accidente Cerebral Vascular (2).

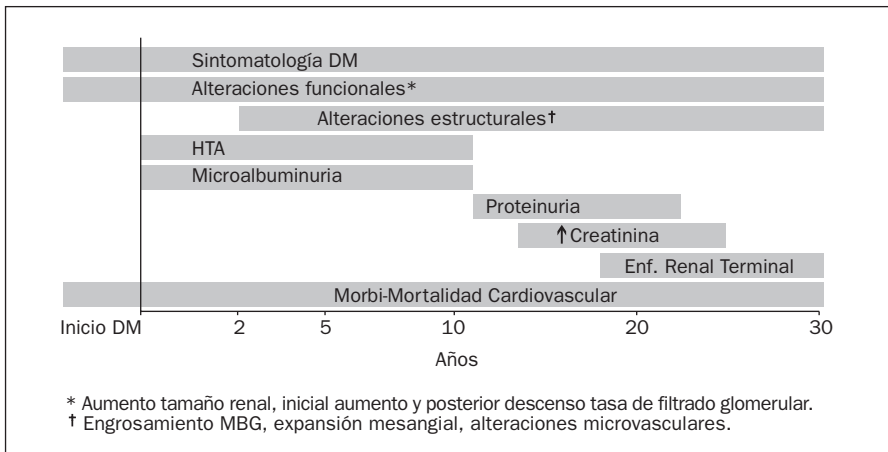


Figura 2: Diabetes Mellitus, enfermedad renal y morbimortalidad cardiovascular asociadas. Curso evolutivo.

observan etiologías diferentes a la diabética.

La hipertensión asociada a la diabetes se caracteriza por un estado de hipervolemia y aumento de resistencias vasculares periféricas ambas consecuencia del hiperinsulinismo e hiperglucemia crónicos (Figura 3). Las concentraciones aumentadas de insulina plasmática inducen un aumento de la reabsorción renal de sodio en los túbulos proximal y distal renales, lo que explica el carácter sal-sensible de la HTA del diabético, también provoca estimulación del sistema nervioso simpático así como aumento del calcio libre citoplasmático y activación del intercambiador $\text{Na}^+\text{-H}^+$. De forma paralela, la hiperglucemia provoca activación del cotransporte $\text{Na}^+\text{-Glucosa}$ independiente de insulina en el túbulo renal proximal, además de tener efecto tóxico directo sobre el endotelio. El estado de insulino-resistencia explica igualmente el daño vascular aumentado en la diabetes mellitus (Figura 4) ya que la hiperinsulinemia provoca un estado de hipercoagulabilidad, lo que añadido a su capacidad para inducir proliferación celular y esterifica-

ción más captación de las moléculas de LDL configuran un ambiente plenamente aterogénico. A la consecución de este escenario contribuye la hiperglucemia a través de su efecto tóxico endotelial, directo y mediado por los productos de la glucosilación no enzimática, sobre el endotelio (11-19).

La existencia de un estado de insulino-resistencia en la DM e HTA son la justifi-

cación fisiopatológica de la asociación entre ambas entidades a la vez que explica el efecto deletéreo cardiovascular de las mismas y el sinergismo de su presencia simultánea (Figura 5), constituyendo así el paciente hipertenso con DM un paciente de alto riesgo, de los que se exigirá una terapéutica precoz y más intensiva (22) tal y como se refleja en las recomendaciones de las principales guías de manejo del paciente hipertenso (Tabla 1).

TABLA 1

Recomendaciones para el tratamiento del hipertenso diabético (23)

Reducir morbi-mortalidad CV y total mediante control individualizado de los valores de PA.
La existencia de DM o nefropatía sitúa al paciente en el grupo de muy alto riesgo CV.
Valores tensionales a alcanzar:
Población general: <140/90 mm Hg
Diabetes Mellitus: <130/85 mm Hg
Insuficiencia renal
+ proteinuria ≤ 1 g/día: <130/85 mm Hg
+ proteinuria > 1 g/día: <125/75 mm Hg

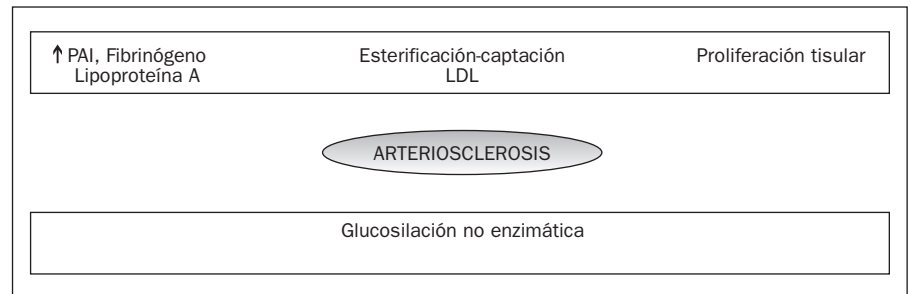


Figura 4: Riesgo cardiovascular aumentado en la población diabética. Base fisiopatológica.

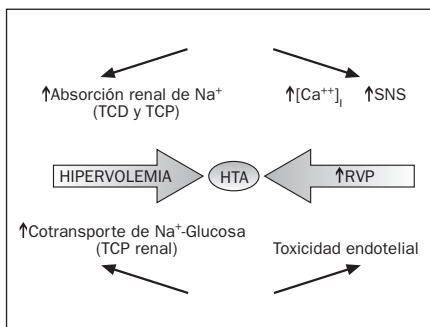


Figura 3: Fisiopatología de la asociación entre diabetes mellitus y HTA.

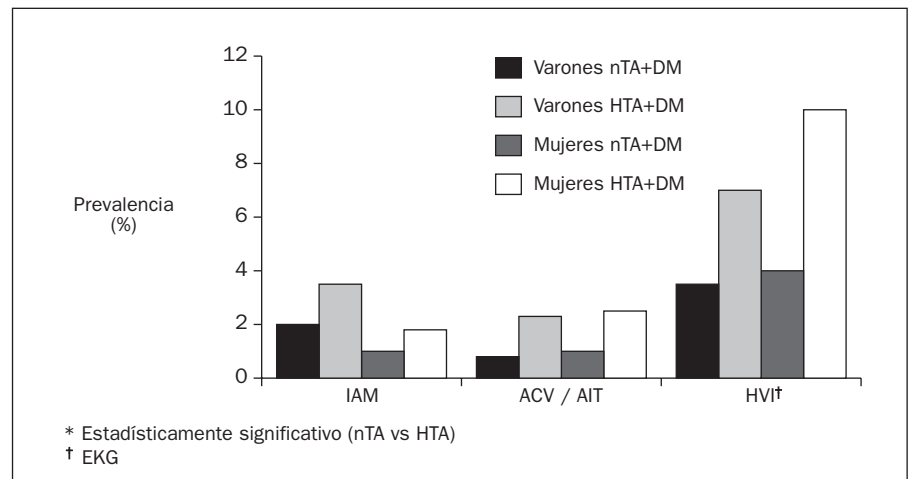


Figura 5: Efecto cardiovascular sinérgico entre HTA y DM (21).

nTA: Normotensos. HTA: Hipertensos. DM: Diabéticos tipo 2. IAM: Infarto agudo de miocardio. ACV/AIT: Accidente cerebral vascular / Accidente isquémico transitorio. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Beneficio de la intervención terapéutica en el hipertenso diabético

Hasta hace pocos años, la mayoría de la literatura sobre HTA y DM se focalizaba en el estudio de la nefropatía diabética y microalbuminuria, abundando los estudios que analizaban su reversión mediante fármacos antihipertensivos. Los escasos estudios sobre el impacto de variables de morbimortalidad cardiovascular eran de pequeño tamaño, transversales, no aleatorizados, con un escaso período de seguimiento y las más de las veces observacionales. Ha sido en la década de los noventa cuando se han publicado los resultados de grandes ensayos clínicos cuyas conclusiones, avaladas por su calidad metodológica, han ayudado a clarificar el papel del control tensional en la diabetes. De ellos, sólo el UKPDS fue específicamente dirigido a población hipertenso diabética, sin embargo el porcentaje de diabéticos incluidos en el HOT, SHEP, Syst-EUR, HOPE, STOP-2, INSIGHT y NORDIL, han permitido análisis posteriores de este subgrupo.

El UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) se inició en 1977 y finalizó en 1997 incluyendo un total de 5102 diabéticos tipo 2 de nuevo diagnóstico en 23 centros de Inglaterra, Escocia e Irlanda del Norte. El UKPDS se diseñó para responder a la pregunta de si el control glucémico estricto se acompañaba de una disminución de la morbimortalidad asociada a la DM2. En vista de la elevada prevalencia de HTA en la población reclutada (38%), en 1987 se añadió un subestudio denominado *Hypertension in Diabetes Study* para testar el efecto que sobre estas mismas variables ejercía el control tensional estricto (24). En el *Hypertension in Diabetes Study* 1148 pacientes con HTA esencial se adscribieron aleatoriamente a control tensional estricto (PAS/PAD <150/85 mmHg, n 758) o moderado (PAS/PAD <180/105 mmHg, n 390). Para alcanzar estos valores los pacientes del grupo de control estricto fueron tratados de forma aleatorizada con captopril 25-50mg/12h o atenolol 50-100mg/24h pudiendo añadirse otros fármacos, mientras que en el grupo de control moderado podía emplearse cualquier antihipertensivo intentando evitar el uso de IECA o betabloqueantes. Se obtuvo una mayor reducción tensional en el grupo de control estricto (10 y 5 mmHg para PAS y PAD respectivamente) tras un seguimiento medio de 8,4 años. En los informes UKPDS 38 (25) y UKPDS 39 (26) se mostraron los resultados del *Hypertension in Diabetes Study*. Al igual que el control glucémico estricto, el control tensional estricto provocó una significativa disminución de las complicaciones crónicas de la diabetes, pero a diferencia de lo observado con el control glucémico, el beneficio se extendió tanto a las complicaciones microvasculares como macrovas-

culares. La reducción observada en la variable compuesta "morbilidad cardiovascular" (IAM, muerte súbita, AVC más vasculopatía periférica) fue del 34% (p 0,019), siendo prominente la reducción alcanzada en los AVC. También se obtuvo una significativa disminución de la mortalidad relacionada con la diabetes, si bien no se modificaba la mortalidad total. El efecto fue superior al obtenido con el control glucémico estricto en todas las variables analizadas (Tabla 2), estimándose que el trata-

TABLA 2
Estudio UKPDS. Efectos comparativos del control glucémico y tensional estrictos

	RIESGO	P
CONTROL GLUCÉMICO ERICTO (HbA1c 7.0% vs 7.9%)		
Eventos relacionados con DM	-12%	0.029
Muertes por DM	-10%	0.340
Eventos microvasculares	-25%	0.010
CONTROL TENSIONAL ERICTO (Captopril vs Atenolol: 144/82 vs 154/87 mm Hg)		
Eventos relacionados con DM	-24%	0.005
Mortalidad por DM	-32%	0.019
ACV	-44%	0.013
Eventos microvasculares	-37%	0.009

miento de 6,1 diabéticos hipertenso durante diez años conseguiría la evitación de un evento relacionado con la diabetes, mientras que la misma medida en 15 diabéticos hipertenso conduciría a la evitación de una muerte siendo los efectos independientes del grupo farmacológico empleado (26).

El estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) (27) planteó si una reducción tensional más allá de los valores habitualmente propugnados (<140/90 mmHg) tendrían algún tipo de beneficio en la población hipertenso. Se estudiaron 18790 hipertenso entre 50 y 80 años de edad reclutados entre Octubre de 1992 y Agosto de 1997 en 26 países de Europa, Asia, América del Norte y Sudamérica a los que se siguió durante un período medio de 3,8 años. Todos los pacientes eran hipertenso con PAD 100-115 mmHg (PAD media 105mmHg). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos en función del valor de PAD a alcanzar: ≤90 mmHg, ≤85mmHg, ≤80mmHg. Para alcanzar los valores tensionales predeterminados todos los pacientes iniciaron tratamiento con felodipino 5mg/día al que de forma escalonada se podía añadir IECA o beta bloqueante, doblar la dosis inicial de felodipino, doblar la dosis inicial del IECA o beta bloqueante añadido y en un paso final añadir diurético a la pauta previa. La muestra contó con un 8% de DM2 (n 1501), de los cuales fueron asignados 501 al grupo con PAD objetivo ≤90 mmHg, 501 al grupo con PAD objetivo ≤85 mmHg, y 499 al

grupo con PAD objetivo ≤80 mmHg. Para el total de la muestra hubo una mayor reducción de eventos cardiovasculares en el grupo asignado a valores de PAD inferiores a 80mmHg respecto al asignado a valores inferiores a 90mmHg, si bien la diferencia sólo tuvo significación estadística para la variable IAM. Este mismo análisis aplicado al grupo de diabéticos demostró una significativa reducción en la incidencia de morbilidad macrovascular a costa de un efecto beneficioso máximo en eventos coronarios, así como de la mortalidad de este origen y tendencia a la reducción de la mortalidad total. Destaca el mayor beneficio que se obtiene en todas las variables en la población diabética respecto a la totalidad de la muestra. El beneficio fue proporcional a la reducción tensional alcanzada (Figura 6), estimándose que el máximo beneficio sobre morbilidad y mortalidad cardiovasculares se alcanzaría con valores PAS/PAD de 138,8/86,5mmHg y 138,5/82,6 mmHg respectivamente, estimándose en 5-10/1000 hipertenso los eventos evitados tras un año de tratamiento.

El *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) (28) estudió el efecto que sobre la incidencia de accidentes cerebrales vasculares podía tener el control de la HTA sistólica aislada en ancianos. Se siguieron por un período medio de 4,5 años a 4736 individuos de más de 60 años de edad con PAS 160-220mmHg y PAD<90mmHg reclutados en 16 centros de Estados Unidos entre 1985 y 1988. Para cada paciente se establecieron unos valores de PAS a alcanzar en función de los valores basales: en los pacientes con valores PAS≥180mmHg se debía llegar a valores <160mmHg, mientras que en aquellos con PAS 160-179mmHg debía alcanzarse una reducción de al menos 20mmHg. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento farmacológico o con placebo. El tratamiento farmacológico contemplaba como primer paso el uso de clortalidona 12,5mg/día, que podía aumentarse al doble de dosis en caso de no alcanzarse la PAS objetivo, añadir atenolol 25mg/día o en caso de contraindicación reserpina 0,05mg/día, pudiendo doblar las dosis iniciales más adelante. Si a pesar de todo no se alcanzaba el objetivo terapéutico, tanto para el grupo de tratamiento activo como para el placebo se contemplaba la adición de cualquier otro fármaco antihipertensivo en régimen abierto. Hubo una significativa reducción (34%) en la tasa de eventos vasculares cerebrales, eventos cardiovasculares totales (32%) y mortalidad total (13%) si bien esta última no significativa. Estos efectos acontecieron en relación a una reducción de PAS de 26 mmHg y PAD de 9 mmHg comparando el grupo de tratamiento activo con el placebo. Un 12,5% de participantes fueron diabéticos tipo 2. Un segundo informe (29) comparó el grupo de

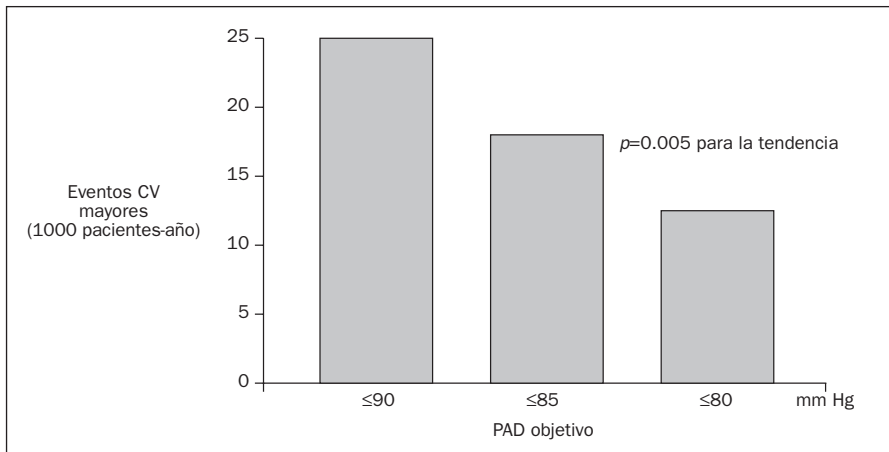


Figura 6: Efecto de la reducción tensional en la población de hipertensos diabéticos del estudio HOT (27).

pacientes diabéticos con los no diabéticos. A pesar de la menor reducción tensional obtenida entre los diabéticos, se objetivó una significativa reducción de los eventos cardiovasculares totales (34%) a partir de una reducción marcada en la incidencia de eventos coronarios así como una mayor reducción de la mortalidad total, si bien sin significación estadística esta última (Tabla 3). Teniendo en cuenta la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en la población diabética la reducción del riesgo absoluto respecto al grupo de no diabéticos sería el doble: tras cinco años de tratamiento se lograrían evitar 101 eventos por cada 1000 hipertensos diabéticos y 51 por cada 1000 hipertensos no diabéticos.

El Syst-EUR (*Systolic Hypertension in Europe Trial*) (30) abordó la misma cuestión del SHEP únicamente modificando el tratamiento basal. Se incluyeron pacientes mayores de 60 años con hipertensión arterial aislada reclutados en 198 centros de 23 países europeos entre los años 1989 y 1997. Se definió como hipertensión arterial sistólica aislada PAS en sedestación entre 160 y 219 mmHg o PAS ≥ 140 mmHg en bipedestación además de PAD inferior a 95 mmHg, si bien en 1996 se decidió esta-

blecer el valor máximo de presión arterial sistólica en 200 mmHg. Para alcanzar el objetivo de disminución de al menos 20 mmHg de los valores basales de PAS o valores inferiores a 150 mmHg se asignó de forma aleatorizada al paciente a recibir tratamiento farmacológico o placebo. El tratamiento farmacológico incluyó la toma de nitrendipino 10-40 mg/día con la posibilidad de combinarlo o sustituirlo por enalapril 5-20 mg/día o hidroclorotiazida 12,5-25 mg/día. Se estudiaron 4695 sujetos durante un período medio de dos años, obteniéndose una reducción media al final del estudio de 10,1 y 4,5 mmHg en los valores de PAS y PAD respecto al grupo placebo. Hubo una reducción significativa en la incidencia de AVC (42%, 34% incluyendo los accidentes isquémicos transitorios) así como de los eventos cardíacos (26%) y patología cardiovascular global (31%). No hubo reducciones significativas en las tasas de mortalidad cardiovascular (27%, $p = 0,07$) ni total (14%, $p = 0,22$). El 10,5% ($n = 492$) de participantes presentaba diabetes mellitus tipo 2. En Marzo de 1999 se publicó un comparativo entre diabéticos y no diabéticos (31). Las reducciones de PAS y PAD al comparar con el grupo placebo no

presentaron diferencias significativas al final del estudio entre diabéticos y no diabéticos, si bien en el grupo de diabéticos se comprobó una reducción significativa en la tasa de eventos cardiovasculares totales (Reducción 69% $p = 0,002$), accidentes vasculares cerebrales (Reducción 73% $p = 0,02$), morbilidad cardíaca (Reducción 63% $p = 0,02$) así como disminución significativa de la mortalidad cardiovascular (Reducción 76% $p = 0,01$) y no significativa de la total al comparar con placebo. Para Todas las variables consideradas la reducción del riesgo fue mayor para pacientes diabéticos de forma significativa (Figura 7). De nuevo, la mayor incidencia de eventos en la población diabética justifica un mayor beneficio absoluto, calculándose que el tratamiento antihipertensivo de 1000 diabéticos con hipertensión sistólica aislada se traduciría en la prevención de 178 eventos cardiovasculares comparado con los 39 evitables en la población no diabética tras cinco años de tratamiento antihipertensivo.

En el *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE) (32) se evaluó el efecto de ramipril en pacientes con alto riesgo cardiovascular sin hipertrofia ventricular izquierda ni insuficiencia cardíaca conocidas. Se incluyeron pacientes (hipertensos y normotensos) a partir de 55 años de edad con evidencia de daño cardiovascular o diabetes y un segundo factor de riesgo cardiovascular añadido a los que se asignaron de forma aleatorizada a tratamiento con ramipril 10 mg/día o placebo. El estudio fue realizado en 267 centros hospitalarios de Europa Occidental y América del Norte, Central y del Sur. Se inició en 1993 siendo interrumpido a principios de 1999 a raíz del segundo análisis interno que demostró diferencias significativas a favor del grupo tratado con ramipril. Fueron estudiados 9297 pacientes, entre ellos 4355 (46,8%) hipertensos y 3577 (38,5%) diabéticos. Para la totalidad de la muestra se registró una significativa reducción de la mortalidad cardiovascular (RR 0,75, $p < 0,001$), IAM (RR 0,80, $p < 0,001$),

TABLA 3
Efectos del control de la HTA sistólica aislada sobre eventos cardiovasculares en el estudio SHEP (29). Comparativo entre hipertensos diabéticos y no diabéticos

REDUCCIÓN RIESGO	NO DM	DM
Mortalidad total	-15	-26
Morbilidad macrovascular [†]	-34*	-34*
Morbilidad coronaria [‡]	-19*	-56*
IAM	-23	-54*
ACV	-38*	-22

* Efecto estadísticamente significativo.

[†] IAM fatales y no fatales, muerte súbita cardíaca, muerte cardíaca precoz, by-pass coronario, angioplastia coronaria, ACV fatales y no fatales, AIT, aneurisma de Ao, endarterectomía uia.

[‡] IAM fatales y no fatales, muerte súbita cardíaca, muerte cardíaca precoz, by-pass coronario, angioplastia coronaria.

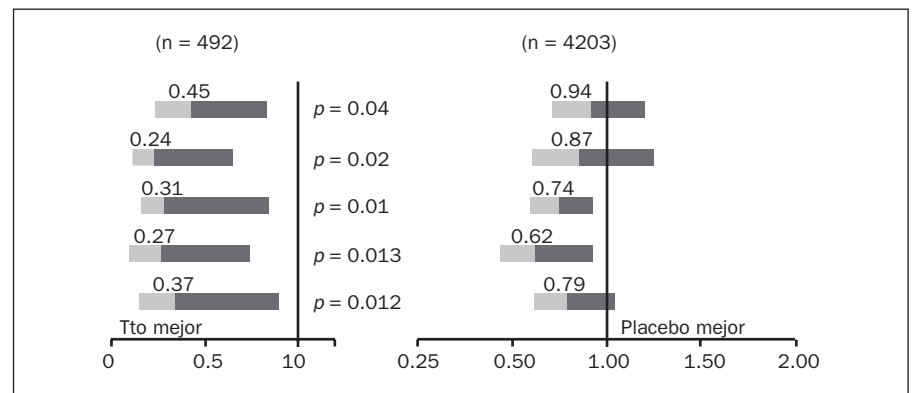


Figura 7: Efecto del control tensional obtenido en el estudio Syst-EUR (31). Comparativo entre hipertensos diabéticos no diabéticos.

AVC (RR 0,69, $p < 0,001$) y mortalidad total (RR 0,78, $p < 0,001$) a favor de aquellos pacientes tratados con ramipril, además de una reducción significativa en la incidencia de complicaciones derivadas de la diabetes (Reducción 16%, $p 0,03$) y de la tasa de aparición de nuevos casos de DM2 (Reducción 32%, $p 0,002$). Estos efectos fueron más pronunciados al comparar el efecto sobre la variable compuesta primaria en pacientes diabéticos respecto no diabéticos (Reducciones 19,8% versus 16,5%) e hipertensos respecto normotensos (Reducciones 19,4% versus 16,3%). Hubo un análisis pormenorizado del subgrupo de 3577 diabéticos tipo 1 y 2 (38% del total) en el llamado Micro-HOPE (*Microalbuminuria and Cardiovascular Outcomes-HOPE*) (33) en el que se comprobaron efectos beneficiosos significativos para la totalidad de variables (Tabla 4)

TABLA 4
Efectos del tratamiento antihipertensivo en diabéticos tipo 1 y 2 incluidos en el estudio Micro-HOPE (33)

EFECTOS SOBRE RIESGO	
Mortalidad total	-25%*
Mortalidad CV	-37%*
Morbilidad macrovascular †	-25%*
IAM	-22%*
ACV	-33%*

* Estadísticamente significativo.

† IAM, AVC, mortalidad cardiovascular.

(reducciones del riesgo alrededor del 25%) sin diferencias entre DM tipo 1 y 2, presencia o ausencia de microalbuminuria o terapia hipoglucemiante concomitante. En el STOP 2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*) (34) se compararon la terapia convencional (atenolol, metoprolol, pindolol, hidroclorotiazida más amiloride) con los antihipertensivos modernos (enalapril, lisinopril, felodipino, isradipino) en una muestra de 6614 hipertensos (PAS ≥ 180 mmHg y/o PAD ≥ 105 mmHg) con edades entre 70 y 84 años seguidos por un período medio de cinco años. No se observaron diferencias en la reducción tensional obtenida ni en la reducción de la incidencia de mortalidad total y cardiovascular, morbilidad cardiovascular, IAM o AVC así como de nuevos casos de DM. El estudio sólo encontró diferencias significativas a favor de los IECA respecto de los calcio antagonistas en la incidencia de IAM (RR 0,77, $p=0,018$) e insuficiencia cardíaca (RR 0,78, $p=0,025$). Los resultados obtenidos entre los 719 (10,5% de la muestra total) sujetos con DM 2 ($n=719$) son coincidentes con los obtenidos para la muestra total. Similares conclusiones se obtuvieron con los estudios INSIGHT (35) y NORDIL (36). El INSIGHT comparó el trata-

miento con nifedipino GITS respecto al tratamiento convencional con hidroclorotiazida más amiloride en 6321 hipertensos con un factor de riesgo cardiovascular añadido. El estudio incluyó 1302 diabéticos tipo 1 y 2. Se comprobó efectos sobre morbilidad similar para ambas terapéuticas, destacando la mayor incidencia de nuevos casos de DM en el grupo tratado con diuréticos (4,3% vs 5,6%, $p=0,02$), así como una mayor necesidad de fármacos antihipertensivos entre diabéticos. Finalmente, el NORDIL obtuvo iguales resultados al comparar tratamiento antihipertensivo basado en la administración de diltiazem en formulación retardada frente a terapia convencional con diuréticos y betabloqueantes en 10881 hipertensos, 13 % de ellos diabéticos tipo 2.

Recomendaciones terapéuticas

Queda fuera de duda el beneficio derivado del control tensional del hipertenso diabético consecuencia del mayor riesgo CV relativo y absoluto de este segmento poblacional. Pero ¿Con qué tratarlos?. Los estudios actuales no cuentan con la suficiente potencia estadística para responder a esta cuestión, no obstante, a la espera de resultados de grandes ensayos actualmente en marcha como el ALLHAT (37) (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), podemos trazar algunas recomendaciones. De entre los fármacos convencionales, el SHEP arroja información al respecto del tratamiento diurético (clortalidona), mientras que la información sobre el uso de betabloqueantes proviene fundamentalmente del UKPDS (atenolol). El SHEP (38) comparó el grupo de pacientes que en algún momento había recibido tratamiento con atenolol (757/32% del total de la muestra) o reserpina ($n 193/8\%$ del total de la muestra) respecto de aquellos que no los recibieron comprobándose que no existía beneficio añadido a la toma en monoterapia de clortalidona para ninguna de las variables del estudio. En contra de lo apuntado por algunos estudios mayoritariamente observacionales, que atribuyen a los diuréticos efectos deletéreos en función de alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas a las que los diabéticos serían especialmente susceptibles, en el presente ensayo se registró para el total de la muestra una tasa similar de efectos secundarios en el grupo de tratamiento activo (21,6%) y placebo (20,1%). De los 758 pacientes asignados a control tensional estricto en el UKPDS, 400 siguieron tratamiento con captopril y 358 con atenolol (26). La reducción tensional alcanzada fue comparable así como la proporción de pacientes que requirieron terapia combinada, siendo nifedipino GITS el fármaco más frecuentemente asociado.

Ambas pautas terapéuticas mostraron efectos comparables sobre las variables de morbimortalidad por diabetes y cardiovasculares. Hubo menor cumplimiento del tratamiento en el grupo de atenolol (35% vs 22% persona/año) siendo más frecuente la aparición de impotencia sexual (2% vs 0%), broncoespasmo (6% vs 0%) y claudicación de extremidades inferiores (4% vs 0%) en este grupo, y la tos (4% vs 0%) en el grupo tratado con captopril. Si bien los valores de hemoglobina glucosilada no variaron significativamente entre ambos grupos al final del estudio ($8,4 \pm 1,5\%$ para captopril y $8,3 \pm 1,7\%$ para atenolol), en el grupo de atenolol fue mayor el número de pacientes que necesitaron incrementar el tratamiento antidiabético (71% vs 81% $p 0,029$). También hubo mayor ganancia de peso ($1,6 \pm 9,1$ Kg vs $3,4 \pm 8,0$ $p 0,020$) en el grupo tratado con atenolol aunque sin diferencias en parámetros lipídicos entre fármacos.

De entre las nuevas familias de antihipertensivos sólo calcio antagonistas e IECA han sido valoradas en los grandes ensayos. Las evidencias acumuladas parecen confirmar los efectos beneficiosos de los IECA postulados en estudios preliminares, justificando su preponderancia en el tratamiento antihipertensivo en presencia de diabetes mellitus. Como ya se ha comentado, el UKPDS demostró la eficacia de captopril (25, 26). Los datos sobre ramipril aportados por el Micro-HOPE (33) confirman los hallazgos del UKPDS e informa de una menor incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus en relación con la toma de ramipril. Estos y otros datos permiten afirmar que los IECA presentan frente a la terapia convencional con diuréticos y betabloqueantes un efecto especialmente beneficioso en la población diabética merced a su impacto sobre variables metabólicas, lo que se traduce en un menor perfil de secundarismos.

Los datos más conflictivos son los informados al respecto de los calcio antagonistas. Algunos autores han planteado la posibilidad de que, a pesar de su efecto antihipertensivo, provoquen un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, efecto negativo al que sería especialmente sensible la población diabética (39). El único estudio comparativo con placebo es el Syst-EUR (31), que no halló diferencias al comparar el empleo en monoterapia o en terapia combinada de nitrendipino. Ello unido a que el beneficio fuera evidente a los seis meses de seguimiento, cuando la mayoría de pacientes estaba en monoterapia, indica que nitrendipino es un fármaco eficaz en el tratamiento del hipertenso diabético. El HOT (27) empleó felodipino, otro calcioantagonista de vida media prolongada, como fármaco principal. Los autores llaman la atención sobre la baja tasa de eventos registrados para la totalidad de la

muestra en comparación con lo registrado en la literatura, concluyendo que puesto que el 78% de pacientes tomaba felodipino al final del estudio, cabe atribuir estos resultados a la toma del calcio antagonista, aunque reconociendo las limitaciones de esta afirmación ante la ausencia de un grupo placebo. Los datos aportados por los estudios STOP-2 con felodipino e isradipino (34), INSIGHT con nifedipino GITS (35) y NORDIL con diltiazem en formulación retardada (36), llegan a las mismas conclusiones.

En todos los ensayos la mayoría de participantes requirió para alcanzar los objetivos tensionales prefijados el empleo de terapias antihipertensivas combinadas (Porcentajes alrededor del 60% en el UKPDS, 45-50% en el HOT y Syst-EUR, 54% en el SHEP, 46% en el STOP-2, 69 % en el INSIGHT, 50% en el NORDIL) (Figura 8). El empleo de politerapia plantea varias cuestiones, entre ellas el de si el empleo de varios fármacos simultáneos no podría acompañarse de un aumento de los efectos secundarios, pregunta a la cual con la información disponible podemos responder negativamente, aunque con reservas dado que no existen estudios comparativos específicos. Cabe plantearse también si el coste económico derivado del empleo de un mayor número de fármacos se justifica. El UKPDS 40 (40) aborda específicamente la cuestión de la eficiencia del control tensional estricto en el paciente diabético concluyendo que la relación coste-beneficio es favorable al demostrar que, si bien el coste del tratamiento empleado para alcanzar un control tensional estricto es significativamente mayor, el ahorro en hospitalizaciones y tratamientos específicos por morbi-mortalidad macro y microvascular hace que el coste final sea menor.

Demostrado el beneficio sanitario y económico del empleo de politerapia farmacológica para alcanzar un control tensional estricto en la población diabética cabe plantearse cuál sería, de haberla, la terapia ideal. A grandes rasgos parece que todos

los antihipertensivos son beneficiosos y que el beneficio es proporcional a la reducción tensional alcanzada e independiente del grupo farmacológico empleado, punto de vista avalado por los estudios UKPDS (25, 26) y HOT (27). No obstante, y a la espera de grandes ensayos comparativos con suficiente potencia estadística, podemos esbozar con la información actualmente disponible, algunas recomendaciones. En función de su efecto superior sobre variables cardíacas y sus efectos metabólicos positivos, los IECA serían los fármacos de elección en el tratamiento del hipertenso diabético. Por extensión, y a falta de ensayos parece lógico extender esta recomendación a los ARA II. El empleo de diuréticos a dosis bajas y betabloqueantes también es aceptable, si bien sus efectos metabólicos negativos obligarán a extremar la vigilancia en el diabético, extremo este último no detectado con el empleo de calcio antagonistas, cuyo uso, a la espera de más estudios debiera desaconsejarse en monoterapia. Como en la mitad de pacientes no será suficiente la monoterapia, necesitaremos la asociación de fármacos. Con las reservas que impone la ausencia de estudios especialmente diseñados para la comparación de diferentes regímenes terapéuticos, la información, escasa como hemos dicho, refrenda el empleo de la combinación entre IECA y calcio antagonistas de vida media larga. Sobre el resto de combinaciones carecemos de información, si bien desde un punto de vista fisiopatológico sería razonable la asociación de IECA más diurético ante el carácter sal sensible de la HTA del paciente diabético.

Perspectivas futuras

Los grandes ensayos clínicos demuestran el beneficio derivado del estricto control tensional en la diabetes mellitus. El efecto del control de las cifras tensionales sobre la patología microvascular es comparable al obtenido con el control glucémico

estricto, y superior a este al considerar la morbilidad macrovascular. No contamos con estudios con suficiente potencia estadística para extraer conclusiones sobre mortalidad, si bien la información con que contamos sugiere reducciones tanto en la mortalidad relacionada con la diabetes y cardiovascular como en la total.

El beneficio derivado del control tensional estricto en la población hipertenso diabética es significativamente mayor al obtenido en la población hipertenso no diabética. En los diabéticos se comprueba una relación directa entre el beneficio y las cifras tensionales alcanzadas, lo que justifica la consecución de reducciones tensionales mayores que las recomendadas para la población hipertenso general, estimándose como valores de presión arterial óptima 130/85 mmHg. Para alcanzar este objetivo la mitad de diabéticos hipertenso necesitará el empleo de varios fármacos antihipertensivos. A pesar del coste económico derivado de la politerapia, dado el mayor riesgo absoluto de este grupo poblacional la medida se demuestra eficiente. Hasta disponer de nuevos ensayos parece recomendable el tratamiento antihipertensivo basado en el empleo de IECAs asociados o no a otros fármacos, fundamentalmente calcioantagonistas de vida media larga y probablemente diuréticos.

La consecución de ensayos comparativos entre regímenes farmacológicos diferentes con la suficiente potencia estadística acabarán de perfilar algunas dudas existentes. Es esperable la pronta publicación de los resultados de un metaanálisis comparativo entre terapia antihipertensiva convencional y moderna auspiciado por la OMS-ISH (41), que contempla un apartado específico para el hipertenso diabético. Al igual que se está haciendo actualmente con ibesartán (42) son esperables estudios con otros ARAII que confirmen su potencial efecto beneficioso. Por último, la aparición de las tiazolidinedionas, nuevos fármacos insulinosensibilizadores recientemente aprobados para el tratamiento de la DM tipo 2 y la descripción de efectos beneficiosos sobre HTA, dislipidemia y otras variables cardiovasculares de forma independiente de su efecto hipoglucemiante (Tabla 5), abre nuevas

TABLA 5
Efectos cardiovasculares beneficiosos descritos para las tiazolidinedionas en humanos (43)

- ~ Triglicéridos (Tro, Ros), ~HDL (Tro, Ros, Pio), LDL menos aterogénica (Tro, Pio).
- ~ PA (Tro, Ros).
- ~VD dependiente de endotelio (Tro).
- ~ Engrosamiento íntima vasculat (Tro).
- ~ PAI 1 (Tro).

Tro: Troglitazona. Ros: Rosiglitazona. Pio: Pioglitazona.

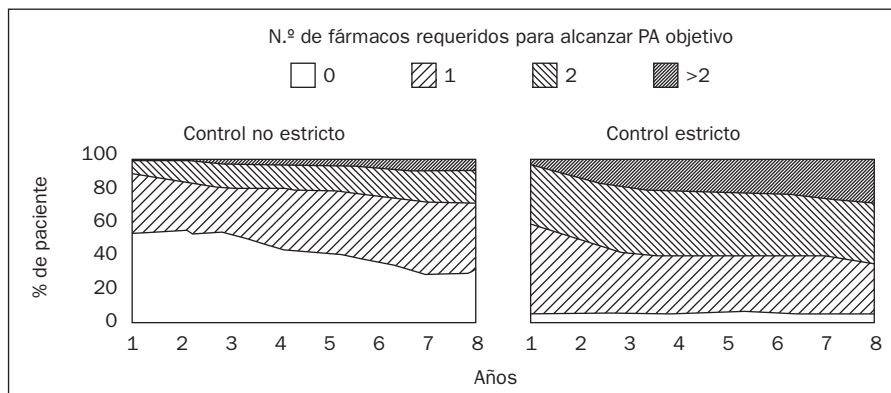


Figura 8: Requerimientos farmacológicos para la cohorte de participantes en el UKPDS-Blood Pressure Control Study (26).

perspectivas en el tratamiento del hipertenso diabético y de aquel hipertenso donde existan diversas alteraciones relacionadas con el síndrome X metabólico (43).

Referencias bibliográficas

- Redón J, Giner V. Protección cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. En: Redón J, Coca A. Avances en Hipertensión Arterial. Medicina Clínica Monografías. Medicina Clínica (Barc) 2000; 1 (1): 39-45.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.3.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
- Garber AJ. Effective treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1992; 15 (10):715-719.
- Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, Boavida J, Ferriss JB, Karamanos B, Kempler P, Michel G, Roglic G, Fuller JH. Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe: the EURODIAB Complications Study. *Diabet Med* 1999; 16 (1):41-48.
- Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardio-vascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309-317.
- Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions. *J Hypertens* 1997;15(supl 2):S55-S62.
- Chatuverdi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keikes M, Castellari A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998;351:28-31.
- The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normalalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349:28-31.
- Forrest K Y-Z, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. A Prospective study. *Diabetes* 1997; 46:665-670.
- Ritz E, Keller C, Bergis K, Strojek K. Pathogenesis and course of renal disease in IDDM/NIDDM. Differences and similarities. *Am J Hypertens* 1997; 10 (9) suppl 2: 202S-207S.
- Rocchini AP, Katch V, Kresilis D, et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989; 14:367-374.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-357.
- Levy J, Zemel MB, Sowers JR. Role of cellular calcium metabolism in abnormalities in glucose metabolism and diabetic hypertension. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 6A):7-16.
- Canessa M, Falkner B, Hulman S. Red blood cell Na⁺/H⁺ exchanger (EXC) activity is elevated in young hypertensive blacks. *Hypertension* 1991;18:378.
- Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992;19:403-418.
- Lorenzi M, Cagliero E, Toledo S. Glucose toxicity for human endothelial cells in culture: Delayed replication, disturbed cell cycle and accelerated death. *Diabetes* 1985;34:621-627.
- Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension is related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990;227:273-278.
- Oppenheimer MJ, Sundquist K, Bierman EL. Down-regulation of high density lipoprotein receptor in human fibroblasts by insulin and IGF-1. *Diabetes* 1989;38:117-122.
- King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin-like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985;75:1028-1036.
- The Hypertension in Diabetes Study Group (HDS). Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993a;11:309-317.
- Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. *Lancet* 1998; 317:693-694.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-246.
- Hypertension in diabetes Study IV. Therapeutic requirements to maintain tight blood pressure control. *Diabetologia* 1991;34:877-890.
- 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: 703-713.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-720.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
- Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-1892.
- Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-1892.
- Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764. (Erratas: *Lancet* 1997;350:1636).
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-684.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and the Micro-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-58.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-1756.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Interventions as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9227): 366-72.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356(9227):359-65.
- Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, JT Wright, Cushman WC. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). *J Hypertens* 1996;9:342-360.
- Kostis JB, Berge KG, Davis BR, Hawkins M, Probstfield J. Effect of atenolol and reserpine on selected events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Am J Hypertens* 1995;8:1147-1153.
- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341:1447-57.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes:UKPDS 40. *BMJ* 1998;317:720-726.
- 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;355:1955-64.
- Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(4):487-97.
- Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca V. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.