

La hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2

E. Bragulat Baur y A. de la Sierra Iserte

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clínico de Barcelona

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 son dos de las enfermedades que con mayor frecuencia inciden en el mundo occidental. La hipertensión en los individuos diabéticos incrementa el riesgo y acelera el curso de las enfermedades cardíacas, la enfermedad vascular periférica, el accidente vascular cerebral, la retinopatía y la nefropatía.

El presente artículo pretende revisar de forma sumariada las relaciones existentes entre ambos procesos patológicos, con especial énfasis en los mecanismos patogenéticos comunes, entre los que destacan el papel de la resistencia a la insulina, de las alteraciones en el metabolismo iónico y del eje renina-angiotensina. Además se revisan las opciones terapéuticas que pueden incidir en el manejo de ambas enfermedades, tanto desde la perspectiva del manejo farmacológico, como de los distintos fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial en el enfermo diabético tipo 2.

Epidemiología

La diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial (HTA) son dos de las enfermedades de mayor prevalencia en la sociedad occidental y en ambos casos su frecuencia se incrementa con la edad^{1,2}.

Si bien la diabetes se asocia a un considerable aumento del riesgo cardiovascular³⁻⁷, la coexistencia de HTA incrementa la morbimortalidad asociada al aumentar la probabilidad del padecimiento y acelerar el curso de todas las complicaciones vasculares (enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal terminal y retinopatía)². Se estima que entre un 35 % y un 75 % de las complicaciones del paciente diabético son atribuibles a la presencia de HTA⁸. En contraste, la normotensión es un hallazgo habitual en los pacientes diabéticos con una mayor supervivencia⁹.

La prevalencia de la HTA en la población diabética tipo 2 es de aproximadamente el doble de la que acontece en los individuos no diabéticos¹⁰ (fig. 1). Por ello, la coexistencia de ambas enfermedades contribuye de forma sustancial a la mortalidad global de los países industrializados, tratándose de un problema sanitario que exige no sólo un reconocimiento precoz, sino también una respuesta terapéutica enérgica.

Existen diferencias sustanciales en el origen de la HTA entre la diabetes tipo 1, antes conocida como insulino dependiente (DMID) y la tipo 2, antes llamada diabetes no insulino dependiente (DMNID). Así, mientras la nefropatía diabética aparece como la causa más común de HTA en

los pacientes con diabetes tipo 1, en los sujetos con diabetes tipo 2 la HTA suele aparecer con funcionalismo renal normal, asociándose a obesidad y edad avanzada. Se estima que en un 30 % de los pacientes con diabetes tipo 2 se detecta HTA en el momento del diagnóstico, siendo la HTA esencial la forma más frecuente¹⁰. La detección de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 horas) comporta la aparición de nefropatía diabética en un 25 % de pacientes diabéticos tipo 2,

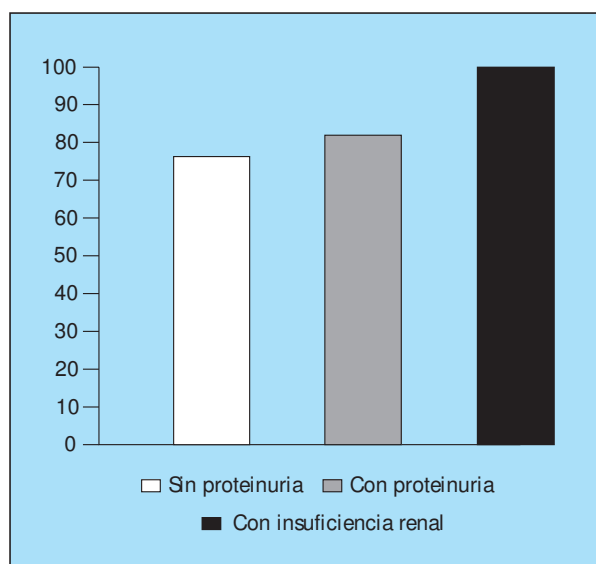


Fig. 1. Prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en función del grado de afectación renal.

ocasionando un aumento paralelo de la presión arterial. Así, se estima que tras 15 años de evolución de la diabetes desarrollarán nefropatía uno de cada cinco pacientes (20 %-30 %) con diabetes tipo 2^{1, 11}.

En la diabetes tipo 2 el ascenso progresivo de las cifras de presión arterial, junto a la presencia de microalbuminuria persistente, el descenso del aclaramiento de creatinina y el aumento de la resistencia vascular renal han sido todos ellos considerados como marcadores de nefropatía incipiente y de mortalidad temprana¹²⁻¹⁴.

Hipertensión y enfermedad vascular en la diabetes

La presencia de HTA en pacientes diabéticos aumenta de forma apreciable el desarrollo de enfermedad macro y microvascular^{3, 15}. En este sentido se ha documentado una mayor incidencia de enfermedad coronaria⁵, accidente vascular cerebral¹⁶, enfermedad vascular periférica¹⁷, insuficiencia renal terminal¹⁸ y aceleración de la retinopatía diabética¹⁵. Diabetes y HTA son ambos factores de riesgo mayores e independientes de arteriosclerosis y cardiopatía isquémica, por lo que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos es de aproximadamente el doble en presencia de HTA³⁻⁷.

Ambas entidades desempeñan un papel fundamental en la génesis de la patología vascular y son responsables tanto del daño a nivel endotelial como en la célula muscular lisa vascular. En condiciones normales el endotelio protege a la musculatura lisa adyacente de noxas circulantes, mediante la producción local de sustancias vasoactivas que regulan el tono y el crecimiento vascular. La elevación de la presión arterial altera tanto la función como la estructura vascular, interactuando en las funciones autocrinas y paracrinas de los vasos sanguíneos. El daño resultante, producto de la disfunción endotelial, ha sido documentado tanto *in vivo* como *in vitro* en individuos con ambas patologías^{19, 20}.

Estas alteraciones fisiopatológicas tienen su traducción en la incidencia de las dos principales afecciones cardiovasculares: la cardiopatía isquémica y el accidente vascular cerebral. Así, en el estudio Framingham la mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) se presentó con una incidencia superior al doble en la población diabética en comparación con la no diabética²¹. Los factores que potencialmente contribuyeron a su desarrollo fueron, además de la HTA, el grado de control metabólico, las alteraciones en el funcionalismo plaquetar, las anomalías en los lípidos circulantes y la obesidad (tabla 1).

TABLA 1
Mecanismos implicados en la patogenia de la enfermedad vascular del paciente con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión

Aumento de la adhesión y agregación plaquetar
Alteraciones de la coagulación
Alteraciones de las lipoproteínas
Disfunción endotelial
Aumento de la contractilidad vascular y del factor de crecimiento dependiente de insulina (IGF-1)
Alteraciones de la pared vascular mediadas por la hiperglucemia crónica

Los pacientes diabéticos e hipertensos presentan además una incidencia mucho mayor de ictus y de episodios de isquemia cerebral transitoria respecto al resto de sujetos sin dichas patologías. La *National Stroke Association*²² publica una relación de factores de riesgo potencialmente modificables para el ictus, en los que la hipertensión multiplica por seis el riesgo de padecer un evento isquémico cerebral y tiene una prevalencia del 35 %. Por su parte, la diabetes aumenta el mismo riesgo entre dos y cuatro veces, con una prevalencia del 4 % al 6 %.

Mecanismos implicados en la enfermedad vascular del paciente hipertenso diabético

Resistencia a la insulina

Durante los últimos años ha ido adquiriendo mayor importancia el papel que pueden desempeñar la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia en el aumento del riesgo vascular en estos sujetos, aunque los factores que intentan explicar dicha relación son, hoy por hoy, meramente especulativos^{23, 24}. Igualmente, y desde un punto de vista epidemiológico, se considera que debe existir un nexo de unión entre los citados trastornos de la insulina con la diabetes y la HTA. Se sabe que la insulinoresistencia y/o el hiperinsulinismo están estrechamente ligados a niveles plasmáticos elevados de triglicéridos y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como descensos en el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL)²⁵. También se han documentado alteraciones en la fibrinólisis²⁶, con el hallazgo de una correlación entre los niveles plasmáticos de insulina con los de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)²⁷ (tabla 2). Sin embargo, los mecanismos que se postulan para explicar la elevación de la presión arterial en el hiperinsulinismo son variados. La hiperinsulinemia puede incrementar las cifras tensionales

TABLA 2
Alteraciones de las lipoproteínas
y de la coagulación en pacientes con diabetes
mellitus tipo 2 e hipertensión

Elevación de los niveles plasmáticos de colesterol VLDL y colesterol LDL
Descenso de los niveles plasmáticos de colesterol HDL
Incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos
Incremento de la oxidación lipoproteica
Incremento de la glucosilación lipoproteica
Descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa
Incremento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)
Descenso de la actividad fibrinolítica
Descensos de los niveles de angiotensina II, proteínas C y S

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

mediante la activación del sistema nervioso simpático, estimulación del remodelado del lecho vascular periférico, aumento de la reabsorción renal de agua y sodio y, finalmente, modificación del flujo de cationes a través de las membranas celulares, con la sensibilización de estas últimas a la acción de las sustancias pre-soras.

Se ha demostrado que la insulina causa reabsorción de sodio tanto en el túbulo proximal como en el distal²⁸. Los estudios de Rocchini et al^{29, 30} sugieren que los adolescentes obesos presentan una mayor sensibilidad a la retención salina como consecuencia del hiperinsulinismo. Esta sensibilidad a la sal puede atenuarse mediante la reducción de peso, con la consiguiente disminución en los niveles de insulina. No obstante, otras investigaciones en adultos obesos^{31, 32} han demostrado que la reducción de peso se acompaña de descensos tensionales, aun cuando se mantenga la ingesta de sal. Además, Hall et al³³ indujeron hiperinsulinemia en perros, mediante infusión continua, sin lograr inducir HTA a pesar de ocasionar retención salina.

Se ha sugerido también que en los individuos hipertensos sin diabetes ni obesidad y en los obesos e insulinoresistentes la hiperinsulinemia podría elevar la presión arterial estimulando el sistema nervioso simpático³⁴⁻³⁷. Sin embargo, la administración aguda o subaguda de insulina en infusión continua, que es capaz de provocar una hiperinsulinemia fisiológica, ocasiona un descenso en la resistencia vascular periférica a pesar de incrementar la actividad del sistema simpático³⁸. Además, la administración de insulina causa hipotensión en ausencia de una respuesta compensatoria del sistema simpático³⁹, del mismo modo que la ingesta de

glucosa asociada a hiperinsulinemia provoca descensos de la presión arterial⁴⁰.

En resumen, parece claro que la hiperinsulinemia *per se* no causa hipertensión de manera aguda, a pesar de sus relativos efectos agudos o subagudos sobre el sistema nervioso simpático, quedando por dilucidar si la hiperinsulinemia mantenida podría desempeñar algún papel en la patogenia de la hipertensión de los pacientes con diabetes tipo 2. No obstante, para poder explicar la elevada prevalencia de los trastornos de la insulina en estas patologías se ha sugerido que el descenso de la sensibilidad a la insulina en la HTA puede deberse a alteraciones en la musculatura esquelética en relación con rarefacción vascular. Así, en un estudio clásico, Lillioja et al⁴¹ realizaron biopsias musculares a 64 sujetos sanos, a la vez que determinaban la sensibilidad a la insulina mediante la técnica del *clamp* euglucémico. Estos autores observaron que la captación de glucosa inducida por insulina se correlacionaba con la densidad capilar y con el porcentaje de fibras tipo I o lentas. Estas fibras contienen mioglobina (fibras rojas) y presentan una baja capacidad glucolítica, elevada oxidación y una rica capilaridad. Las fibras rojas se caracterizan también por elevada fijación y sensibilidad a la insulina, así como por una mayor captación basal de glucosa. Por el contrario, las fibras tipo II o rápidas (fibras blancas) presentan una elevada glucosilación, baja capacidad oxidativa y relativa pobre capilaridad. También tienen una menor captación y sensibilidad a la insulina, así como una menor captación de glucosa. Quedaba así demostrado que el concepto de sensibilidad a la insulina estaba íntegramente relacionado con el flujo sanguíneo de la musculatura esquelética y parcialmente con el tipo de fibra muscular. Existen evidencias de que el ejercicio físico, capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina, incrementa las fibras tipo I y aumenta el cociente capilar/fibra⁴². La importancia de la densidad capilar en la musculatura esquelética queda evidenciada por el hecho de que la distribución de la glucosa es determinante para su captación por el músculo esquelético.

Finalmente se cree también que el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a la diabetes mellitus podría originarse en un período pre-diabético⁴³. Durante el mismo la glucemia sería normal o estaría mínimamente elevada, presentando defectos en la tolerancia a la glucosa oral. Algunos de estos pacientes con defectos en la tolerancia oral a la glucosa son hiperinsulinémicos y hasta un 30 % de ellos desarrollarán diabetes mellitus tipo 2. Ello indica que elevaciones de la insulina o la insulinoresistencia pueden incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular en la población normoglucémica⁴³.

Microalbuminuria

Además de su importancia como marcador de nefropatía incipiente, la existencia de una excreción urinaria de albúmina entre 30 y 300 mg/24 h también se ha relacionado como un marcador de peor pronóstico desde el punto de vista de las enfermedades cardiovasculares⁴⁴. Esta relación ha sido documentada en hipertensos con o sin hiperglucemia e incluso en normotensos^{45, 46}. Agrawal et al⁴⁷ estudiaron la prevalencia de microalbuminuria en más de 10.000 hipertensos no diabéticos y observaron que ésta era mayor en hombres (32 %) que en mujeres (28 %) y que se hallaba asociada a una incidencia mayor de enfermedad cardiovascular e hipertrofia ventricular izquierda. Los pacientes con microalbuminuria tuvieron un mayor número de eventos cardiovasculares en su evolución. Este estudio determinó también que la microalbuminuria tiende a aumentar con la edad, así como con la intensidad y duración de la HTA, se asocia con niveles más elevados de creatinina plasmática y es más común en pacientes con dislipidemia. Por ello, se acepta que la determinación de la microalbuminuria permite identificar a aquellos pacientes hipertensos con mayor riesgo cardiovascular. Estos hechos también han sido demostrados en población general de edad avanzada⁴⁵.

Otros autores han sugerido que la microalbuminuria sería un marcador precoz de intolerancia a los hidratos de carbono entre los pacientes que la padecen de forma que precedería a la aparición de diabetes tipo 2 o, lo que es lo mismo, constituiría un estado prediabético⁴⁸. En cualquier caso, serán necesarios nuevos estudios para aumentar los conocimientos que correlacionen la microalbuminuria con otros marcadores de riesgo cardiovascular.

Metabolismo iónico

Las anomalías en el transporte iónico transmembrana descritas en pacientes y animales hipertensos han ayudado a la comprensión fisiopatológica del proceso que conduce al incremento del tono contráctil de la fibra muscular lisa vascular. Diversos estudios han demostrado que tanto la glucosa como la insulina son capaces de producir modificaciones en dichos sistemas de transporte y/o en la concentración intracelular de sodio y calcio. Así, la hiperglucemia ocasiona una hiperfiltración de la glucosa que estimula el cotransporte Na^+ -glucosa en el túbulo proximal⁴⁹. Este proceso es insulino-independiente y rápidamente operativo, de manera que son precisos pocos días de hiperglucemia para originar un aumento en la actividad de dicho transportador y generar un incremento en

la concentración intracelular de sodio en el túbulo proximal. Esta retención resultante de sodio, causada por la hiperglucemia, puede explicar el aumento del recambio total de Na^+ que se produce en el paciente diabético hipertenso. En ratas insulinopénicas⁵⁰ e insulinoresistentes⁵¹ existe una exagerada respuesta vasoconstrictora vascular frente a diversos agonistas. Aunque las razones para esta anómala contractilidad vascular del estado diabético no son claras, se han postulado diferentes mecanismos. Uno de ellos hace referencia a alteraciones del transporte catiónico en la célula muscular del vaso sanguíneo, que resulta en un incremento del calcio libre citoplasmático y determina una mayor respuesta contráctil⁵². La insulina desempeña una importante función en la regulación de dos bombas de membrana: la bomba de calcio y la $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$. Las deficiencias de insulina o la insulinoresistencia originan un descenso en la actividad de ambas y consecuentemente un aumento en la concentración de calcio libre citosólico. Este fenómeno ha sido observado en pacientes diabéticos, así como también en diabéticos tipo 2 con HTA^{53, 54}. Aumentos en la concentración de calcio libre han sido también documentados en células del músculo esquelético, medulares y eritrocitarias, asociándose a una reducción de la actividad de la $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$ en modelos de ratas diabéticas y obesas^{52, 55}.

Existe otra bomba celular de membrana que también ve alterada su función en relación con la insulina. En concreto, la que intercambia sodio por protones y que se estimula por niveles fisiológicos de insulina. Canessa et al⁵⁶ demostraron que en individuos hipertensos moderados de raza negra la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia, determinados mediante la técnica del *clamp* euglucémico, se asociaba a una elevación de la actividad eritrocitaria de dicho intercambiador, comparados con normotensos e hipertensos sin hiperinsulinemia e insulinoresistencia. Es conocido que la regulación del intercambiador Na^+/H^+ se halla íntimamente ligada con los niveles de calcio intracelular. Así, el resultado de esta alteración del intercambiador Na^+/H^+ , con el consiguiente incremento del calcio intracelular, podría ser una explicación para el aumento del tono contráctil de la fibra muscular lisa vascular asociada con la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia. Además, las anomalías del intercambiador Na^+/H^+ ocasionarían una alcalinización intracelular que, a su vez, estimularía la síntesis proteica y la proliferación vascular para finalmente generar remodelado vascular, hiperplasia y acelerar la arteriosclerosis^{57, 58}.

Por tanto, la hiperinsulinemia que acompaña a la insulinoresistencia y a la administración exó-

gena de insulina puede contribuir a la alteración del intercambiador Na^+/H^+ , incrementar el calcio en el interior de las células musculares de los vasos sanguíneos, modificar la reactividad vascular y acelerar en definitiva la aterosclerosis.

Hiperglucemia

La hiperglucemia crónica contribuye también a la génesis de la HTA a través de diferentes mecanismos. Además del ya comentado efecto hipertensivo que condiciona, mediante la retención de Na^+ y el incremento en el recambio del mismo⁵⁹, las concentraciones elevadas de glucosa, tienen un efecto tóxico directo⁶⁰ (independiente de la osmolaridad) sobre las células del endotelio vascular. Ello promueve un desequilibrio entre la producción de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras derivadas del endotelio con el consiguiente efecto sobre la célula muscular lisa vascular que resulta en una mayor vasoconstricción, hiperplasia y remodelado, fenómenos todos ellos favorecedores de la arteriosclerosis.

La hiperglucemia induce asimismo sobreexpresión de fibronectina y de colágeno tipo IV en cultivos de células vasculares endoteliales humanas⁶¹, contribuyendo a la disfunción endotelial. La fibronectina es una glucoproteína que desempeña un papel crítico en las interacciones de la fibra muscular lisa o de la célula mesangial con la matriz extracelular, favoreciendo la enfermedad vascular y renal del diabético, al aumentar el grosor tanto de la pared vascular como de las membranas basales glomerulares y produciendo hiperplasia mesangial.

Existen evidencias de que la hiperglucemia acelera la formación de productos finales no enzimáticos de la glucosilación, que guarda relación con complicaciones vasculares⁶². El grado de acumulación es proporcional al tiempo integral en el que las cifras de glucemia han permanecido elevadas. Vlassara et al⁶³ han identificado un receptor de membrana asociado a macrófagos que se une específicamente a este tipo de proteínas e induce la síntesis del factor de necrosis tumoral (TNF α) y de la interleucina-1⁶⁴. Estas citoquinas estimularían mitógenos que favorecen el crecimiento y la agregación plaquetar, promoviendo la formación de trombos en la superficie de la célula endotelial⁶⁵ e induciendo factores procoagulantes.

Todos estos cambios trombóticos favorecen, además, la liberación de factores del crecimiento derivados de las plaquetas y del endotelio, sugiriendo en definitiva que probablemente la diabetes contribuya a desarrollar un estado procoagulante.

Sistema renina-angiotensina

El papel del sistema renina-angiotensina en la patogenia de la HTA del paciente diabético continúa siendo controvertido. La actividad de la renina plasmática (ARP) suele ser normal en la mayoría de los diabéticos sin evidencias clínicas de complicación microvascular⁶⁶. Sin embargo, cuando existe evidencia de nefropatía o retinopatía, los diversos estudios han mostrado resultados contradictorios probablemente por la dificultad que existe para controlar variables como la edad y/o la dieta.

Los niveles de angiotensina II pueden no estar disminuidos aunque la ARP se halle disminuida. Ello se debe al incremento de la enzima convertidora de la angiotensina como reflejo del daño microvascular en retina y riñón, ocasionando un efecto tanto sobre la proteinuria como sobre el movimiento de macromoléculas mesangiales. Asimismo, parecen existir evidencias de que la angiotensina II, a través de diferentes acciones, podría ser un determinante a nivel local en la progresión de la insuficiencia renal.

Manejo de la hipertensión en el enfermo diabético

El objetivo terapéutico principal en el paciente diabético debe ir encaminado a reducir tanto la mortalidad como las complicaciones asociadas a la elevación de las cifras de presión arterial. De ahí que buena parte de los esfuerzos se hayan dirigido a frenar la progresión de la nefropatía diabética, así como a reducir la morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular⁶⁷.

En primer lugar, en la evaluación del paciente hipertenso diabético hay que tener presente la repercusión existente a nivel de los diferentes órganos diana antes de adoptar alguna medida terapéutica. Del mismo modo, el diagnóstico de HTA debe realizarse tras diversas determinaciones de la presión arterial, siendo especialmente útil la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas, para documentar diferentes situaciones patológicas como la ausencia del descenso tensiográfico nocturno, típico de los diabéticos con disautonomía o nefropatía, la hipotensión ortostática e incluso la HTA resistente.

Las cifras óptimas de presión arterial que deben ser el objetivo durante el tratamiento antihipertensivo en enfermos diabéticos se sitúan claramente por debajo del resto de la población hipertenso^{67, 68}. Este objetivo terapéutico ha demostrado ser más eficaz que el estricto control glucémico en la prevención del riesgo cardiovascular. El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) ha

objetivado que el tratamiento energético de la presión arterial (144/82 mmHg) en diabéticos durante nueve años reduce de manera significativa el riesgo de muerte relacionado con la diabetes en hasta un 32 %, la enfermedad microvascular en un 37 %, así como cualquier otra complicación relacionada con la diabetes en un 24 %⁶⁹. Por el contrario, el control glucémico estricto sólo redujo el riesgo de enfermedad microvascular en un 25 %, así como cualquier otra complicación relacionada con la diabetes en un 12 % (tabla 3).

Los datos del estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) también han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular cuando el descenso medio de la presión arterial se sitúa en torno a 138,5/82,6 mmHg en comparación con aquellos pacientes en los que se fue menos agresivo en la reducción de la presión arterial (tabla 4). De especial relevancia son los resultados en el subgrupo de pacientes diabéticos e hipertensos en los que se obtuvo una reducción de hasta un 51 % en los eventos cardiovasculares mayores cuando se logró descender la presión arterial diastólica ≤ 80 mmHg en comparación con aquellos pacientes que alcanzaron una presión arterial diastólica ≤ 90 mmHg⁷⁰.

En concordancia con estos datos, el *Joint National Committee* en su sexto informe (JNC-VI)⁷¹ recomienda un descenso de la presión arterial hasta niveles de 130/85 mmHg que en los casos de insuficiencia renal y proteinuria manifiesta de 1 g/24 h alcanzan hasta 125/75 mmHg, con la finalidad de reducir tanto el riesgo de mortalidad cardiovascular como frenar la pro-

TABLA 3
Estudio UKPDS. Riesgo relativo (RR)
de complicaciones relacionadas con la diabetes
obtenido mediante el control de la presión arterial
y de la glucemia

OBJETIVO CLÍNICO	RR PARA CONTROL RIGUROSO DE LA PA (IC 95 %)	RR PARA INTENSO CONTROL GLUCÉMICO (IC 95 %)
Cualquier objetivo relacionado con la diabetes	0,76 (0,62-0,92)	0,88 (0,79-0,99)
Muerte relacionada con la diabetes	0,68 (0,49-0,94)	0,90 (0,73-1,11)
Cualquier causa de mortalidad	0,82 (0,63-1,08)	0,94 (0,80-1,11)
Infarto de miocardio	0,79 (0,59-1,07)	0,84 (0,71-1,00)
Accidente vascular cerebral	0,56 (0,35-0,89)	1,11 (0,81-1,51)
Enfermedad microvascular	0,63 (0,44-0,89)	0,75 (0,60-0,93)

PA: presión arterial; IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %.

TABLA 4
Estudio HOT. Eventos por 1.000 pacientes/año
en pacientes hipertensos con diabetes mellitus
según el objetivo terapéutico (n = 1.501)

OBJETIVO TERAPEÚTICO	EVENTOS CV MAYORES	IAM	AVC	MUERTES CV	MUERTES TOTALES
≤ 90 mmHg (n = 501)	24,4	7,5	9,1	11,1	15,9
≤ 85 mmHg (n = 501)	18,6	4,3	7	11,2	15,5
≤ 80 mmHg (n = 499)	11,9	3,7	6,4	3,7	9

CV: cardiovasculares; IAM: infarto agudo de miocardio; AVC: accidente vasculocerebral.

gresión de la enfermedad renal. En esta línea, los resultados de estos últimos estudios sugieren que es más importante el descenso de la presión arterial que el fármaco que se emplee para lograr dicho objetivo.

Existen, no obstante, toda una serie de medidas previas que pueden resultar eficaces tanto en hipertensos moderados como en aquellos que requieran tratamiento farmacológico (fig. 2). Estas suponen la modificación de ciertos hábitos de vida como son: la dieta, la restricción salina, la reducción del sobrepeso, el ejercicio físico y la abstención del hábito tabáquico. Ello puede permitir además la reducción en la dosificación de fármacos antihipertensivos, con la consiguiente disminución de efectos secundarios en enfermos que acostumbran a estar politratados. La *American Diabetes Association* recomienda que la dieta sea baja en grasas y calorías, equilibrada en carbohidratos y fibra soluble, reduciendo de manera moderada la ingesta proteica (0,8 g/kg/día)⁶⁷. Así, el aporte de calorías diarias debería estar repartido de la siguiente forma: menos de un 30 % a grasas (con menos de un 10 % de grasas saturadas), un 50 %-60 % de hidratos de carbono y el 10 %-15 % restante a proteínas. Igualmente se recomienda restringir moderadamente la ingesta de sal (2,3 g de Na⁺ o aproximadamente 6 g de ClNa⁺), lo que puede permitir, en ocasiones, reducir las cifras sistólicas desproporcionadamente elevadas en estos pacientes.

La reducción del peso corporal en los individuos obesos permite no sólo controlar las cifras tensionales, sino también mejorar la tolerancia oral a la glucosa⁷². Ello es posible gracias a la reducción de los niveles de insulina y de la hiperactivación del sistema nervioso simpático, junto a una corrección del metabolismo catiónico celular y la resistencia vascular. Adelgazar, en situación de sobrepeso, comporta una reducción del colesterol LDL y de los triglicé-

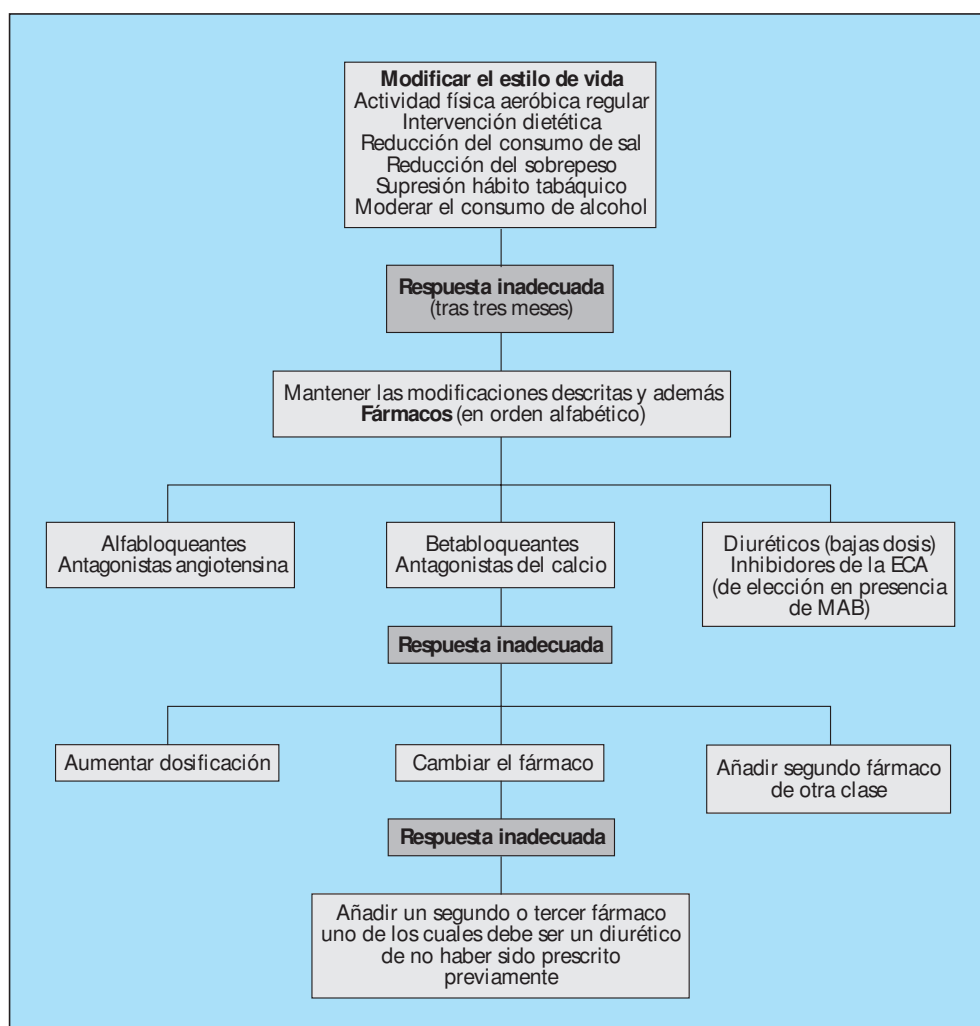


Fig. 2. Esquema terapéutico de la hipertensión en individuos diabéticos. El objetivo del mismo pretende mantener las cifras de presión arterial por debajo de 130/85 mmHg. ECA: enzima de conversión de la angiotensina; MAB: microalbuminuria.

dos, aumentando los niveles de colesterol HDL. La reducción de peso corporal en obesos disminuye también la respuesta insulínica a la administración de glucosa. Los beneficios derivados del tratamiento hipolipemiante en sujetos con diabetes también han sido puestos de manifiesto en estudios de intervención. Así, el *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S)⁷³, el *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS)⁷⁴ y el *Cholesterol and Recurrent Events Study* (CARE)⁷⁵, entre otros, han demostrado una reducción de las complicaciones cardiovasculares, especialmente en prevención secundaria, en pacientes diabéticos mediante el tratamiento con estatinas.

Finalmente, el ejercicio físico moderado, practicado de forma regular, y en especial el aeróbico, mejora el perfil tanto glucémico como lipídico, ayudando en la reducción del peso corporal. Todas estas recomendaciones, junto a la abstención en el hábito tabáquico y un consumo de alcohol moderado, suponen un primer

eslabón en la cadena terapéutica, que resulta tanto o más importante que el farmacológico que describiremos a continuación.

Tratamiento farmacológico

Una vez que las medidas previas se hayan mostrando insuficientes para controlar las cifras tensionales, estará indicado iniciar el tratamiento farmacológico, siendo la monoterapia la primera recomendación a tener en cuenta. Especial mención merece la presencia de microalbuminuria, no sólo por su condición de marcador precoz de nefropatía (tabla 5), sino también por tratarse de un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica. Su detección obliga a realizar un tratamiento enérgico independientemente de cuáles sean las cifras de presión arterial.

Si bien el tratamiento farmacológico debe individualizarse para cada tipo de paciente, ningún fármaco ha mostrado una clara superioridad so-

TABLA 5
Predictores de nefropatía en la diabetes mellitus tipo 2

Factores genéticos
Elevación de la presión arterial
Tabaquismo
Hiper glucemia
Historia familiar de nefropatía
Historia familiar de eventos cardiovasculares
Hipertensión familiar
¿Bajo peso al nacer?
Sexo masculino
Edad avanzada
Microangiopatía (retinopatía)
Macroangiopatía (enfermedad coronaria, enfermedad arteriooclusiva)

bre los demás en el control de las cifras tensio-
nales.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) protegen hemodinámica-
mente del daño glomerular al disminuir la pre-
sión capilar glomerular y la glomeruloesclerosis.
Dos metaanálisis recientes han demostrado que
los IECA poseen un efecto renoprotector^{76, 77}.
Además, un estudio prospectivo en sujetos dia-
béticos tipo 2 normotensos y con microalbumi-
nuria ha puesto de manifiesto una disminución
en la progresión de la proteinuria al ser tratados
con un IECA⁷⁸. Igualmente, el empleo de IECA
parece prevenir la aparición de microalbumi-
nuria⁷⁹, si bien esta afirmación todavía precisa
de más estudios. Parece claro que en pacientes
hipertensos con diabetes tipo 2 y microalbumi-
nurias el tratamiento con IECA disminuye esta
última o al menos previene su progresión.

Otra ventaja añadida de los IECA viene marca-
da por la ausencia de efectos sobre los niveles
lipídicos y el control glucémico. No obstante,
también conviene tener presente la posibilidad
de acelerar la progresión de la insuficiencia re-
nal, particularmente en aquellos individuos con
estenosis bilateral de la arteria renal. La hiper-
potasemia, tanto por hipoaldosteronismo hipo-
reninémico⁶⁷ como en aquellos enfermos con
descensos importantes en el filtrado glomerular,
debe tenerse igualmente presente al emplear
estos fármacos.

El papel de los antagonistas del calcio en la ne-
fropatía diabética continúa siendo controverti-
do⁸⁰. Los IECA continúan siendo superiores a
los antagonistas del calcio cuando se comparan
sus efectos sobre la microalbuminuria; no obs-
tante, estudios realizados con antagonistas del
calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y vera-
pamil) han demostrado descensos significativos
en la excreción de albúmina similares a los lo-
grados con IECA^{80, 81}.

En pacientes afectados de DMNID con nefropatía
establecida los diferentes estudios han mostra-
do una eficacia similar entre antagonistas del
calcio e IECA tanto en la reducción de la pre-
sión arterial como en el deterioro de la función
renal. Un reciente trabajo de Bakris et al⁸⁰ ha
mostrado una eficacia superior tanto de lisino-
pril como de los antagonistas del calcio no
dihidropiridínicos (diltiazem y verapamil) frente
a atenolol en atenuar el descenso del filtrado
glomerular como en la reducción de la protei-
nuria.

También ha resultado polémico el papel de los
antagonistas del calcio en relación con las
complicaciones cardiovasculares en estas pato-
logías. Así, el estudio Syst-Eur (*Systolic Hyper-
tension in Europe*)⁸² comparó el efecto del tra-
tamiento con nitrendipino con el de placebo en
pacientes mayores de 60 años afectados de hiper-
tensión sistólica aislada. Un subgrupo de estos
pacientes (492) presentaban, además, diabetes
tipo 2. Después de dos años de seguimiento, el
grupo de pacientes diabéticos presentó una re-
ducción significativa tanto de la mortalidad car-
diovascular (70 %; $p = 0,01$) como de mortali-
dad global (41 %; $p = 0,09$) en comparación
con los hipertensos no diabéticos (16 % y 8 %, respectivamente). Estos efectos beneficiosos en
los pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión
se lograron con nitrendipino en monoterapia
(55,6 %) o en combinación (43,3 %). Sin em-
bargo, otros trabajos han mostrado resultados
opuestos cuando se analiza su perfil de seguri-
dad vascular. Así, el estudio ABCD (*Appropria-
te Blood Pressure Control in Diabetes*)⁸³ se di-
señó para comparar los efectos del control
estricto de la presión arterial diastólica (< 75
mmHg) frente a un objetivo menos severo (pre-
sión arterial diastólica entre 80-90 mmHg).
Después de cinco años de seguimiento, el co-
mité de seguridad detuvo el mismo, tras detec-
tar el doble de infartos agudos de miocardio
tanto fatales como no fatales en el grupo que
recibía nisoldipino en comparación con aque-
llos asignados al grupo terapéutico con enala-
pril. En esta línea, el estudio FACET (*Fosinopril
Amlodipine Cardiovascular Events Trial*)⁸⁴ ha
comparado el efecto de fosinopril frente a am-
lodipino sobre el control metabólico y los
eventos cardiovasculares en diabéticos tipo 2 e
hipertensos. Tras 2,5 años de seguimiento ob-
servaron un mayor número de eventos cardio-
vasculares en el grupo tratado con antagonistas
del calcio (19,1 % de 141 pacientes) en compa-
ración con el grupo tratado con IECA (7,6 % de
131 pacientes). En relación con sus efectos so-
bre el perfil metabólico no se observaron dife-
rencias entre ambos fármacos. Cabe resaltar
que la combinación de ambos fármacos mostró
tan sólo un 3,7 % (108 pacientes) de eventos

cardiovasculares. Estos resultados sugieren que los antagonistas del calcio son inferiores a los IECA en relación con las complicaciones cardíacas, sin que hasta el momento se conozcan con exactitud los mecanismos por los cuales se les atribuye este mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, hay que ser prudente en estas afirmaciones, puesto que, como hemos comentado, en el estudio Syst-Eur el empleo de un antagonista del calcio (nitrendipino) en ancianos con HTA redujo en mayor medida el riesgo tanto de muerte como de eventos cardiovasculares entre la población que, además, era diabética que en aquella normoglucémica.

Los diuréticos tiazídicos también se han empleado a dosis bajas en el tratamiento de la hipertensión en individuos diabéticos⁶⁷, tras haberse demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. En concreto, el estudio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*)⁶⁵ ha confirmado la eficacia de clortalidona (12,5-25 mg/día) comparada con placebo, en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en ancianos con diabetes tipo 2 e hipertensión sistólica aislada (fig. 3). Así, con la misma eficacia antihipertensiva, la enfermedad cardiovascular se redujo en un 34 %, siendo especialmente relevante el descenso de la enfermedad coronaria en el subgrupo de enfermos hipertensos diabéticos. En cambio, no se apreciaron diferencias en la incidencia del accidente vascular cerebral ni en la mortalidad global total.

Además, con dosis de 25 mg de hidroclorotiazida o clortalidona, sus efectos adversos sobre el metabolismo de los carbohidratos, la hipopota-

semia y la hipomagnesemia son infrecuentes. Como ya hemos mencionado, estos enfermos presentan una expansión volumétrica, por lo que el tratamiento con diuréticos puede ser necesario. También pueden desempeñar un papel si se asocian a IECA, lográndose un sinergismo en el descenso tensional y minimizándose los efectos secundarios metabólicos.

Se ha desaconsejado el uso de betabloqueantes en este tipo de pacientes. Por un lado ejercen una acción indeseable sobre el metabolismo tanto lipídico como glucídico, pudiendo además interferir la sintomatología catecolaminica que alerta la hipoglucemia. Otro inconveniente añadido de los betabloqueantes es el de reducir el flujo vascular periférico, empeorando tanto la claudicación como el vasoespasmismo en estos enfermos, que habitualmente ya tienen alterado el sistema vascular periférico⁶⁷. Finalmente, la asociación de estos fármacos con diuréticos puede agravar los efectos de la hiperglucemia. Por todo ello, parece que, de no existir cardiopatía isquémica asociada, este grupo farmacológico no debiera considerarse como de primera línea en el tratamiento de la hipertensión en el diabético.

Esta falta de recomendación tan categórica contrasta con el estudio UKPDS 39 (atenolol frente a captopril)⁶⁶ llevado a cabo en hipertensos con diabetes tipo 2. Después de nueve años, y tras un control estricto de la presión arterial, no se observaron diferencias entre ambos fármacos en la eficacia antihipertensiva, en la incidencia de complicaciones macro o microvasculares, ni tampoco en la mortalidad global. Igualmente, no se objetivaron diferencias entre ambos fármacos en la progresión de la albuminuria, de la creatinina ni variaciones del perfil lipídico. En cambio, en un subanálisis del estudio CAPP (*Captopril Prevention Project*)⁶⁷, los pacientes diabéticos e hipertensos que recibieron captopril presentaron menos eventos cardiovasculares (61 %; $p = 0,019$), resaltando el descenso en la incidencia de infartos agudos de miocardio (66 %; $p = 0,002$), tanto fatales como no fatales, en comparación con la terapia clásica (básicamente diuréticos y betabloqueantes). Los alfabloqueantes son un grupo de fármacos que también se han recomendado para el tratamiento del hipertenso diabético. Su eficacia, ausencia de efecto sobre el metabolismo glucídico y neutro o positivo sobre el lipídico los hacen aconsejables en estos enfermos⁶⁸. No existe, además, evidencia clínica documentada de que empeoren la hipotensión ortostática del diabético.

Por último, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II tienen desde un punto de vista teórico un perfil similar al de los IECA. Estudios llevados a cabo en animales de experi-

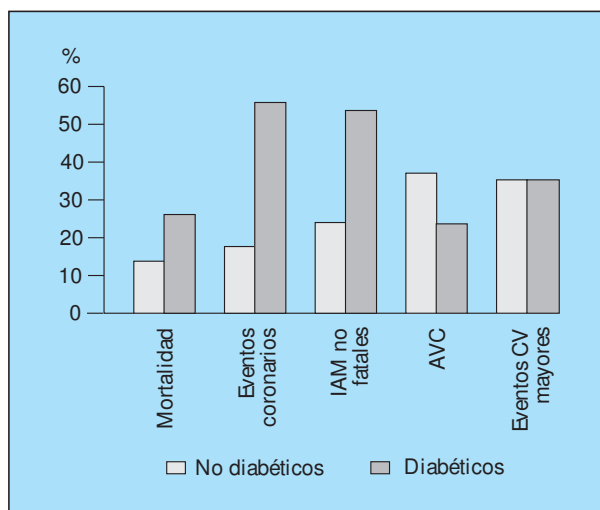


Fig. 3. Estudio SHEP. Reducción del riesgo relativo tras cinco años de los objetivos terapéuticos mediante tratamiento activo frente a placebo en pacientes diabéticos ($n = 583$) y no diabéticos ($n = 4.149$). IAM: infarto agudo de miocardio; AVC: accidente vascular cerebral; CV: cardiovascular.

mentación les otorgan beneficios hemodinámicos similares a los de los IECA⁸⁹. Igualmente, estudios a corto plazo en sujetos hipertensos diabéticos han demostrado su eficacia hipotensora junto a efectos renoprotectores⁹⁰. Sin embargo, todavía no disponemos de suficiente información acerca del papel que pueden desempeñar en esta patología.

Bibliografía

1. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy. *Hypertension* 1995; 26:869-879.
2. Fuller JH. Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 1985; 2:113-117.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation* 1979; 59:8-13.
4. Fuller JH, Shiley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet* 1980; 1:1.373-1.376.
5. Pan WH, Cedres LB, Liu K, Dyer A, Schoenberger JA, Shekelle RB, et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and woman. *Am J Epidemiol* 1986; 123:504-516.
6. Butler WJ, Ostrander LD Jr, Carman WJ, Lamphier DE. Mortality from coronary heart disease in the Tecumseh study, long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and other risk factors. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 541-547.
7. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke, the Honolulu heart program. *JAMA* 1987; 257:949-952.
8. Bild D, Teutsch SM. The control of hypertension in persons diabetes: A public health approach *Public Health Rep* 1987; 102:522-529.
9. Borch-Johnson K, Nissen RN, Nerup J. Blood pressure after 40 years of insulin-dependent diabetes. *Nephron* 1985; 4: 11-12.
10. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension: blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989; 149:1.942-1.945.
11. Consensus Statement. Proceedings from the International Workshop on Preventing the Kidney Disease of Diabetes Mellitus: Public Health Perspectives. *Am J Kidney Dis* 1989; 13:2-6.
12. Christensen CK, Mogensen CE. The course of incipient diabetic nephropathy: studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Med* 1985; 2:97-102.
13. Mogensen CE. Diabetes mellitus and the kidney. *Kidney Int* 1982; 21:673-675.
14. Viberti G, Bending JJ. Early diabetic nephropathy: detection and prevention. *Adv Nephrol* 1988; 17:101-112.
15. Knowler WC, Bennett PJ, Ballentine EJ. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. *N Engl J Med* 1980; 302:645-650.
16. Sowers JR, Levy J, Zemel MB. Hypertension and diabetes. *Med Clin North Am* 1988; 72:1.399-1.414.
17. Janka HU, Standle E, Mehnert H. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relationship to cardiovascular risk factors: screening with doppler ultrasonic techniques. *Diabetes care* 1980; 3:207-213.
18. O'Hare JA, Ferriss JB, Twomey B. Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcapillary escape rate of albumin in diabetes. *Diabetologia* 1983; 25:260-266.
19. Lamping KG, Dole WP. Acute hypertension selectively potentiates constrictor responses of large coronary arteries to serotonin by altering endothelial function *in vivo*. *Circ Res* 1987; 61:904-913.
20. Chobanian AV. 1989 Corcoran lecture: Adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. *Hypertension* 1990; 15 (part 2):666-674.
21. García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23:105-111.
22. National Stroke Association. Stroke prevention: the importance of risk factors. *Stroke Clinical Updates* 1991; 1:17-20.
23. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19:205-210.
24. Cambien F, Warnet JM, Eschwege E, Jacqueson A, Richard JL, Rosselin G. Body mass, blood pressure, glucose and lipids: does plasma insulin explain their relationship? *Arteriosclerosis* 1987; 7:197-202.
25. Modan M, Halkin H, Lusky A, Segal P, Fuchs Z, Chetrit A. Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL, and HDL levels. *Arteriosclerosis* 1988; 8:227-236.
26. Landin K, Stigendal L, Eriksson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn L, et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990; 39:1.044-1.048.
27. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990; 227:273-278.
28. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effects of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55:845-855.
29. Rocchini AP, Katch V, Kresilis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989; 14:367-374.
30. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321 (suppl 9):580-585.
31. Tuck ML, Sowers JR, Domfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981; 304:930-933.
32. Sowers JR, Nyby M, Stern N, Beck F, Baron S, Catunian RA, et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* 1982; 4:686-691.
33. Hall JE, Coleman TG, Mizelle HC. Does chronic insulinemia cause hypertension? *Am J Hypertens* 1989; 2:171-173.
34. Fournier AM, Gadia MT, Kubrusly DB, Skyler JS, Sosenko JM. Blood pressure, insulin, and glycemia in nondiabetic subjects. *Am J Med* 1986; 80:861-864.
35. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:419-423.
36. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei I, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-357.
37. Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, et al. Close correlation of intraabdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 1990; 16:484-490.
38. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Snkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87:2.246-2.252.
39. Mathias CJ, daCosta DF, Fosbraey P, Christesen NJ, Bunmister R. Hypotensive and sedative effects of insulin in autonomic failure. *Br Med J* 1987; 295:161-163.
40. Jansen RWMM, Penthermen BJM, van Lier HTJ, Hoefnagels WH. Blood pressure reduction after oral glucose loading and its relation to age, blood pressure and insulin. *Am J Cardiol* 1987; 60:1.087-1.091.
41. Lillioja S, Young AA, Culter CL. Skeletal muscle capillary

- density and fiber type are possible determinants of *in vivo* insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80:415-424.
42. Julius S, Gutbrandsson T, Jamerson K, Shahab ST, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9:983-986.
43. Sowers JR, Standley PR, Ram JL, Jacober S, Simpson L, Rose K. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6:260S-270S.
44. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356-360.
45. Damsgaard EM, Froland A, Jørgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of increase of mortality in elderly people. *Br Med J* 1990; 300:297-301.
46. Ritz E, Nowicki M, Fliser D, Horner D, Klimm HP. Proteinuria and hypertension. *Kidney International* 1994; 46 (suppl 47):S76-80.
47. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertension* 1996; 14:223-228.
48. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä K, Laasko M. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994; 43:552-557.
49. Harris RC, Brenner BM, Seifert JL. Sodium-hydrogen exchange and glucose transport in renal microvillus membrane vessels from rats with diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1987; 77:724-733.
50. Reddy S, Shehin S, Sowers JR, Dardas G, Zemel M. Aortic ^{45}Ca flux and blood pressure regulation in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Vasc Med Biol* 1990; 22:81-85.
51. Zemel MB, Reddy S, Shehin SE, Lockette W, Sowers JR. Vascular reactivity in Zucker obese rats: Role of insulin resistance. *J Vasc Med Biol* 1990; 2:81-85.
52. 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.
53. Shafer W, Priessen J, Mannhold R, Gries AF. Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase activity of human red blood cells in healthy and diabetic volunteers. *Klin Wochenschr* 1987; 65:17-21.
54. Bedford-Johnson BA, Sowers JR, Zemel PC, Luft FC, Zemel MB. Increased sodium-lithium countertransport in black non-insulin-dependent diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 1990; 3:563-565.
55. Levy J, Sowers JR, Zemel MB. Abnormal Ca^{2+} -ATPase activity in erythrocytes of non insulin-dependent diabetic rats. *Horm Metab Res* 1990; 22:138-142.
56. Canessa M, Falkner B, Hulman S. Red blood cell Na^+/H^+ exchanger (EXC) activity is elevated in young hypertensive blacks. *Hypertension* 1991; 18:378.
57. Aviv A, Livne A. The Na^+/H^+ antiport, cytosolic free Ca^{2+} and essential hypertension: A hypothesis. *Am J Hypertens* 1988; 1:410-413.
58. Berk BC, Brock JA, Webb RC, Taubman MB, Atkinson WJ, Gimbrone MA, et al. Epidermal growth factor a vascular smooth muscle mitogen, induces rat aortic contraction. *J Clin Invest* 1985; 75:1.083-1.086.
59. Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes care* 1991; 14:220-232.
60. 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.
61. Roy S, Sala R, Cagliero E, Lorenzi M. Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: Phenomenon with a memory. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:404-408.
62. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318 (suppl 20): 1.315-1.321.
63. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Novel macrophage receptor for glucose-modified proteins is distinct from previously described scavenger receptors. *N Engl J Med* 1986; 164:1.301-1.309.
64. Vlassara H, Brownlee M, Manaque K, Pasagian A, Cerami A. Cachectin/TNF and IL-2 synthesis and secretion are induced by glucose modified protein binding to a high affinity macrophage receptor. *Science* 1988; 240 (suppl 4.858): 1.546-1.548.
65. Le J, Vileck J. Tumor necrosis factor and interleukin-1. Cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest* 1987; 56:234-248.
66. O'Hare JA, Ferriss JB, Brady D, Twomey B, O'Sullivan DJ. Exchangeable sodium and renin in hypertensive diabetic patients with and without nephropathy. *Hypertension* 1985; 7 (suppl II):II-43-II-48.
67. The National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23:145-148.
68. Bennet PH, Haffner S, Kasiske BL, Keane WF, Mogensen CE, Parving H, et al. Diabetic renal disease recommendations. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:107-112.
69. 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.
70. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1.755-1.762.
71. Joint National Committee. Sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2.413-2.446.
72. Jacobs DB, Sowers JR, Hmeidan A, Niyogi T, Simpson L, Standley PR. Effects on weight reduction on cellular cation metabolism and vascular resistance. *Hypertension* 1993; 21:308-314.
73. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A sub-group analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20:614-620.
74. West of Scotland Prevention Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97:1.440-1.445.
75. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1.001-1.009.
76. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118:129-138.
77. Weidmann P, Boehlen LM, De Courten M. Effect of different antihypertensive drugs on diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:582-584.
78. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:577-581.
79. 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.
80. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50:1.641-1.650.
81. Lejmert T, Lubrich-Birkner I, Dreyling K, Scholmeyer P. Effect of captopril and diltiazem on proteinuria: A cross-over

- double-blind study (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1996; 1:322.
82. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt C, et al for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677-684.
83. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-652.
84. Tatti P, Pahor M, Byington RP, di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:597-603.
85. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage P, Applegate WB, Black H, et al for the Systolic Hypertension in the Elderly Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276:1.886-1.892.
86. 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.
87. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-616.
88. Mehler PS, Schrier RW. Antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Blood Pres Res* 1997; 20:74-81.
89. Remuzzi A, Perico N, Amuchastegui CS, Malanchini B, Mazerska M, Battaglia C, et al. Short- and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:40-49.
90. Phol M, Cooper M, Ulrey J, Pauls J, Rohde R. Safety and efficacy of irbesartan in hypertensive type II diabetics. *Am J Hypertens* 1997; 10:105^a.