

Tratamiento de la hipertensión en los pacientes diabéticos

Xavier Hermes Toros

Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT). Cardiología. Universidade de São Paulo. São Paulo. Brasil.

Introducción

En la última década, el reconocimiento de que los diabéticos tienen más predisposición para desarrollar enfermedades cardiovasculares (infarto de miocárdico, ictus y enfermedad arterial periférica) fue fundamental.

La constatación que de cada 3 pacientes diabéticos 2 mueren por estas causas, principalmente de infarto, llevó a una decisión importante: los principales factores de riesgo modificables –hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo y la presencia de sobrepeso y/u obesidad– tan frecuentes en los pacientes diabéticos, deben controlarse de forma rigurosa, con lo que se puede generar una reducción destacada en la mortalidad elevada de estos pacientes¹.

A pesar de que esta revisión aborda específicamente, con más énfasis, el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes diabéticos, los otros factores de riesgo que prevalecen en este grupo no deben olvidarse. La reducción de riesgo cardiovascular depende del control de todos estos factores.

Estudios en todo el mundo han demostrado que no somos tan efectivos como deberíamos ser con el control de la presión arterial (PA) en pacientes diabéticos. Sin embargo, estudios más recientes indican estrategias capaces de mejorar el alcance de las metas de tratamiento, actualmente más rígidas, con valores de PA más bajos que los adoptados años atrás.

Definición y extensión del problema

La hipertensión arterial es la causa de aproxima-

damente el 50% de las enfermedades cardiovasculares y el subgrupo de pacientes diabéticos es el que experimenta un impacto más destacado. Algunos estudios apuntan que el 20-60% de los pacientes con diabetes tienen hipertensión arterial, y los más afectados son la gente mayor y las personas obesas. La Organización Mundial de la Salud, en su World Health Report 2002², estableció que si no mejoran las medidas de control, en 2020 se perderá el 25% en años de vida saludable de forma global a causa de la enfermedad cardiovascular, especialmente en los pacientes con diabetes mellitus.

El riesgo cardiovascular se amplía por la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y su diagnóstico puede conferir un riesgo 2-4 veces mayor. Los pacientes diabéticos sin historia previa de infarto de miocardio tienen un riesgo de mortalidad equivalente a los pacientes no diabéticos que tuvieron un infarto previo, lo que otorga a la DM2 la condición de riesgo cardiovascular alto³.

Cuando se comparan con hipertensos separados, los hipertensos diabéticos tienen un riesgo 2 veces mayor de presentar episodios cardiovasculares y 5-6 veces más de evolucionar en fases avanzadas de la enfermedad renal y de presentar complicaciones microvasculares de retinopatía y de neuropatía. Así, la mayoría de las directrices para el tratamiento de la hipertensión arterial recomienda, para estos pacientes, que la PA se reduzca, como mínimo, a valores inferiores a 130/80 mmHg, y si presentan proteinuria > 1 g/24 h, inferiores a 125/75 mmHg⁴.

Prevención de la diabetes en pacientes hipertensos

En este contexto, se deben implementar medidas para prevenir el desarrollo de DM2, cuando sea posible, mediante correcciones apropiadas al estilo de vida en portadores de factores de riesgo y, en especial, en la hipertensión arterial, donde es importante realizar una selección cuidadosa de los fármacos an-

Correspondencia: Dr. X. Hermes Toros.
Servicio de Cardiología.
Universidad de São Paulo. São Paulo.
Santos. Brasil.
Correo electrónico: hermes.xavier@litoral.com.br

Recibido el 16-1-2008 y aceptado el 2-7-2008.

tihipertensivos indicados para pacientes hipertensos con perfil o síndrome metabólico. En estudios y observaciones se ha demostrado que el riesgo de desarrollar DM2, en pacientes con hiperglucemia inducida por fármacos, es en verdad igual al de los pacientes portadores de hiperglucemia primaria, previa al inicio del seguimiento en estos estudios⁵.

En una revisión sistemática reciente, Padwal y Laupacis⁶ relataron que la incidencia de DM2 no se alteró y/o aumentó durante el tratamiento antihipertensivo con fármacos más antiguos y/o convencionales, como los diuréticos tiacídicos y los bloqueadores beta, a la vez que no se alteró ni/o disminuyó en los regímenes de tratamiento con los fármacos más nuevos, o con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) y los bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II (BRA). En los principales estudios aleatorizados en hipertensión, se demostraron los efectos de las diferentes estrategias de tratamiento antihipertensivo en la incidencia de nuevos casos de DM2 (tabla 1).

Sabemos que los fármacos antihipertensivos tienen efectos diferentes en el metabolismo de la glucosa; sin embargo, hasta el momento, no se reconocen claramente si estas diferencias son específicas del fármaco, si están relacionadas a efectos de clase terapéutica o, igualmente, si son temporales o permanentes. Así, el tratamiento con determinado agente antihipertensivo podría acelerar la aparición de hiperglucemia en pacientes con diabetes latente, o incluso disfrazar estados prediabéticos mediante efectos hipoglucemiantes⁷.

Tratamiento de la hipertensión en la diabetes

Según las guías internacionales⁴, todos los agentes antihipertensivos pueden utilizarse en pacientes diabéticos, y la mayoría de las veces es necesario el tratamiento combinado con 2-3 fármacos para que se alcancen las metas de tratamiento. El uso temprano de las asociaciones de medicamentos puede ser útil para reducir de forma más eficiente los valores de PA, incluso con más rapidez, lo cual tendrá reflejos positivos en la adhesión de los pacientes al tratamiento.

Actualmente, cuando se elige el antihipertensivo, deben tenerse en cuenta las características de cada fármaco; así, a continuación describiremos las clases terapéuticas de más interés clínico y sus efectos potenciales en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes diabéticos.

Principales clases terapéuticas y sus características

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Los IECA (tabla 2) promueven mejorías en la sensibilidad a la insulina y en el control de glucosas de pacientes diabéticos y, en diversos estudios, redujeron la incidencia de nuevos casos de diabetes en pacientes hipertensos tratados^{9,10,12,14,17}. Los mecanismos por los cuales los IECA mejorarían la sensibilidad a la insulina se deben a la actividad mayor de los transportadores celulares de glucosa, los GLUT-4, que inducen un aporte más efectivo de glucosa a los músculos esqueléticos²³, y también a la activación de la hexocina-

Tabla 1. Efecto de los fármacos antihipertensivos en el riesgo de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2

Estudio	Tratamiento	Duración (años)	Riesgo relativo	p
CHARM ⁸	BRA frente a placebo	3,1	0,78	0,02
HOPE ⁹	IECA frente a placebo	4,5	0,66	< 0,001
PEACE ¹⁰	IECA frente a placebo	4,8	0,83	0,01
SCOPE ¹¹	BRA frente a placebo	3,7	0,81	0,09
ALLHAT ¹²	IECA frente a diurético	4	0,70	< 0,001
ALPINE ¹³	BRA frente a diurético	1	0,13	0,030
CAPP ¹⁴	IECA frente a bloqueadores beta + diurético	6,1	0,86	0,039
LIFE ^{15,16}	BRA frente a bloqueadores beta	4,8	0,75	< 0,001
STOP-2 ¹⁷	IECA frente a bloqueadores beta + diurético	4	0,96	0,77
ALLHAT ¹²	BCC frente a diurético	4	0,84	0,04
INSIGHT ¹⁸	BCC frente a diurético	3	0,77	0,02
INVEST ¹⁹	BCC frente a bloqueadores beta	2,7	0,85	0,004
NORDIL ²⁰	BCC frente a bloqueadores beta + diurético	4,5	0,87	0,14
STOP-2 ¹⁷	BCC frente a bloqueadores beta + diurético	4	0,97	0,83
ASCOT ²¹	BCC frente a bloqueadores beta + diurético	5,5	0,70	0,001
STOP-2 ¹⁷	IECA frente a BCC	4	0,98	0,91
VALUE ²²	BRA frente a BCC	4,2	0,77	< 0,0001

BCC: bloqueadores de los canales del calcio; BRA: bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Adaptada de la European Society of Hypertension⁷.

Tabla 2. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina disponibles⁴

Fármaco	Posología (mg)		N.º de tomas/día
	Dosis mínima	Dosis máxima	
Benazepril	5	20	1
Captopril	25	150	2-3
Cilazapril	2,5	5	1
Delapril	15	30	1-2
Enalapril	5	40	1-2
Fosinopril	10	20	1
Lisinopril	5	20	1
Perindopril	4	8	1
Quinapril	10	20	1
Ramipril	2,5	10	1
Trandolapril	2	4	1

Tabla 3. Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II disponibles⁴

Fármaco	Posología (mg)		N.º de tomas/día
	Dosis mínima	Dosis máxima	
Candesartán	80	16	1
Irbersartán	150	300	1
Losartán	25	100	1
Olmesartán	20	40	1
Telmisartán	40	80	1-2
Valsartán	80	160	1

sa, una de las principales enzimas de la vía metabólica de la glucosa²⁴. Otros posibles mecanismos son: mejora del flujo sanguíneo para el tejido muscular esquelético y adiposo, mediante la activación de receptores de superficie de la bradicinina; y la reducción de la hipopotasemia, un efecto directo de la insulina en los valores de potasio, con lo que se preserva la respuesta secretora de las células beta a la glucosa, que está deprimida durante la hipopotasemia²⁵.

Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II

La clase de los BRA (tabla 3) ha demostrado efectos positivos en acciones de la insulina y potenciales beneficios protectores a los pacientes con riesgo alto de desarrollar diabetes^{11,15,16,22}, aunque los mecanismos no permanezcan totalmente claros. Algunas de las hipótesis siguen el mismo raciocinio aplicado a los IECA y, alternatively, el efecto de estos fármacos puede que se deba a acciones directas en el páncreas, con la estimulación de la secreción de insulina por las células beta.

Bloqueadores de los canales de calcio

Las acciones de vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo periférico pueden explicar la mejora

Tabla 4. Bloqueadores de los canales de calcio disponibles⁴

Fármaco	Posología (mg)		N.º de tomas/día
	Dosis mínima	Dosis máxima	
Verapamil Retard*	120	480	1-2
Diltiazem AP, SR ou CD*	Diversas posologías y presentaciones		
Anlodipino	2,5	10	1
Felodipino	5	20	1-2
Isradipina	2,5	20	2
Lacidipina	2	8	1
Nifedipino	30	60	1
Otros*			
Nifedipino Retard*	20	40	2
Nisoldipino	5	40	1-2
Nitrendipino	10	40	2-3
Carnidipino	10	30	1
Manidipino	10	20	1

*Formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada o controlada.

en la sensibilidad a la insulina observada con los BCC (tabla 4). Para reforzar esta hipótesis, en algunos estudios se ha demostrado una reducción significativa de nuevos casos de diabetes en hipertensos tratados con BCC en monoterapia o en tratamiento combinado con IECA^{12,17-19,21,22}.

Diuréticos

Entre los diuréticos (tabla 5), los tiazídicos y sus similares son los preferidos, junto con los antihipertensivos, pero parecen tener efectos dependientes de la dosis desfavorables en el perfil de glucosa, y las dosis elevadas de estos fármacos presentan, comprobadamente, efectos metabólicos adversos¹². Sin embargo, pequeñas dosis pueden ser metabólicamente neutras. Son muchos los mecanismos por los cuales los tiazídicos pueden empeorar el control de la glucosa, como por ejemplo estimular la secreción de renina y angiotensina II, provocar hipopotasemia y la reducción consecuente en la producción de insulina por el páncreas, mejor comprendida por las observaciones de que la adición de potasio en pacientes en uso de tiazídicos atenúa la intolerancia a la glucosa en estos individuos, y aunque la combinación con IECA confiere un riesgo menor de nuevos casos de diabetes en estos pacientes²⁶. Los diuréticos del asa se reservan para situaciones de hipertensión asociada a la insuficiencia renal y en insuficiencia cardíaca con retención de volumen. Los diuréticos ahorradores de potasio presentan eficacia diurética pequeña, y sobre todo, cuando se asocian a los tiazídicos, pueden disminuir la hipopotasemia potencialmente inducida por éstos.

Tabla 5. Diuréticos disponibles⁴

Fármaco	Posología (mg)		N.º de tomas/día
	Dosis mínima	Dosis máxima	
<i>Tiacídicos</i>			
Clortalidona	12,5	25	1
Hidroclorotiacida	12,5	25	1
Indapamida	2,5	—	1
Indapamida SR ^a	1,5	—	1
<i>Asa</i>			
Bumetamida	0,5	^b	1-2
Furosemida	20	^b	1-2
Piretamida	6	12	1
<i>Ahorrador de potasio</i>			
Amilorida ^b	2,5	10	1
Espirinolactona	25	100	1-2
Triantereno ^b	50	100	1

^aFormulaciones farmacéuticas de liberación prolongada o controlada.^bFármacos comercializados en combinación con otros antihipertensivos.**Tabla 6. Bloqueadores beta disponibles⁴**

Fármaco	Posología (mg)		N.º de tomas/día
	Dosis mínima	Dosis máxima	
Atenolol	25	100	1
Bisoprolol	2,5	10	1
Metoprolol/ metoprolol (ZOK) ^a	25	200	1
Nadolol	1	20	1-2
Propranolol/ propranolol (LA) ^a	40/25	240/100	2-3/1-2
Pindolol	2,5	10	1-2
Carvedilol ^b	12,5	50	1-2

^aFormulaciones farmacéuticas de liberación prolongada o controlada.^bFármacos comercializados en combinación con otros antihipertensivos.

Bloqueadores beta

Los mecanismos por los cuales los bloqueadores betaadrenérgicos (tabla 6) pueden inducir potenciales afectaciones metabólicas incluyen aumento de peso, alteraciones en la liberación de insulina, reducción de la primera fase (rápida) de la secreción de insulina, y, probablemente, reducción del flujo sanguíneo resultante del aumento de la resistencia vascular periférica inducida por esos fármacos²⁷.

En relación con la eficacia, las clases ya presentadas, cuando se utilizan en monoterapia, no son tan eficientes en el control rígido de la presión y en el alcance de las metas establecidas actualmente para pacientes hipertensos diabéticos. En la mayoría de los casos, es necesario el tratamiento combinado con 2, 3 o más fármacos. En la tabla 7 se destacan las

Tabla 7. Principales combinaciones de antihipertensivos

IECA + bloqueador de los canales de calcio
IECA + diurético
Bloqueador de AT1 + bloqueador de los canales de calcio
Bloqueador de AT1 + diurético
Bloqueador beta + bloqueador de los canales de calcio
Bloqueador beta + diurético

IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

Adaptada de la European Society of Hypertension²⁸.

combinaciones de fármacos propuestas, que son de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial. Es importante señalar los potenciales efectos metabólicos favorables que las combinaciones sinérgicas pueden ofrecer a los pacientes con síndrome metabólico y a los diabéticos, especialmente.

Estudios clínicos aleatorizados que incluyeron a pacientes hipertensos diabéticos

En el United Kingdom Prospective Diabetes Control Study, se dividió a 1.148 pacientes hipertensos en 2 grupos: a) los pacientes regularmente tratados y con PA > 150/85 mmHg, y b) los pacientes sin tratamiento regular y con PA > 160/90 mmHg. Se les aleatorizó para 2 regímenes de tratamiento, con atenolol o captopril, con el objeto de conseguir control arterial más rígido (PA < 150/85 mmHg) o menos rígido (PA < 180/105 mmHg). Los resultados demostraron que los diabéticos que alcanzaron un control más intenso (PA < 142/82 mmHg) presentaron reducciones del 24% en todos los resultados relacionados con la DM; del 32% en muertes relacionadas con la DM; del 44% en accidente cerebrovascular (ACV); del 37% en enfermedad microvascular; del 34% en progreso de retinopatía, y del 56% en insuficiencia cardíaca. La diferencia en la PA entre los 2 grupos fue de 10/5 mmHg. No hubo diferencias significativas en el control arterial entre los 2 fármacos utilizados, aunque los pacientes tratados con atenolol experimentaron un aumento de peso y una necesidad de un número mayor de hipoglucemiantes orales²⁹.

En un análisis posterior a los resultados se demostró que para cada 10 mmHg disminuidos en la PA sistólica media había una reducción en el riesgo de complicaciones de la DM del 12%; de muertes relacionadas con la DM del 15%; de infarto miocárdico del 11%, y de puntos finales microvasculares del 13%. El riesgo más bajo se atribuyó a los que alcanzaron valores de PA sistólica < 120 mmHg³⁰.

En el estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT) se investigó la intensidad del tratamiento antihipertensivo con un BCC, felodipino, como estrategia inicial en 18.790 pacientes hipertensos, con edad media de 61,5 años y PA media de 170/105, de los

cuales 1.501 eran diabéticos. En este subgrupo, la incidencia de episodios cardiovasculares se redujo de 24,4, 18,6 y 11,9 episodios para cada 100 pacientes/año, para dos tercios de pacientes diabéticos que alcanzaron PA diastólica de 84, 82 y 81 mmHg, respectivamente, estableciendo para estos valores de PA diastólica un número de 20 pacientes a ser tratados (NNT) durante 5 años para prevenir un episodio cardiovascular. Debemos resaltar que en el HOT, para controlar la PA diastólica inferior a 80 mmHg, fue necesario aplicar tratamiento combinado con 2 o más fármacos en el 74% de los pacientes³¹.

En el estudio SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program), el tratamiento antihipertensivo basado en una dosis baja de diurético, clortalidona 12,5-25 mg, seguidos de atenolol 25-50 mg o reserpina 0,05-0,10 mg, en caso necesario, demostró ser efectivo en la reducción de complicaciones cardiovasculares y en pacientes diabéticos portadores de hipertensión sistólica aislada³². De la misma forma, en el estudio Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), se comparó nitrendipino, un BCC, con placebo en ancianos con hipertensión sistólica aislada. En el subgrupo con DM2, el tratamiento durante 5 años de seguimiento previno 178 episodios cardiovasculares en cada 1.000 pacientes tratados, con un NNT de 6 pacientes³³.

El CAPPP (Captopril Prevention Project) comparó los efectos de un IECA con diurético/bloqueador beta en pacientes hipertensos, de los cuales 572 eran diabéticos al inicio del estudio. La incidencia de episodios cardiovasculares y de nuevos casos de DM fue menor en el grupo tratado con captopril en comparación con el tratado con diurético/bloqueador beta¹⁴.

En el estudio STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), la mortalidad cardiovascular en pacientes de más de 70 años, 719 diabéticos, no fue diferente para los regímenes de tratamiento con diurético/bloqueador beta, IECA o BCC¹⁷.

En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) y en el subestudio MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes), se incluyó a pacientes diabéticos sin hipertensión arterial, con historia de episodio cardiovascular previo o, por lo menos, otro factor de riesgo cardiovascular, y se eligieron para recibir ramipril o placebo. El grupo tratado presentó reducción del riesgo de infarto de miocardio en un 22%; de ACV en un 33%; de muerte cardiovascular en un 37%, y de mortalidad total en un 24%³⁴. El HOPE, a pesar de no ser un estudio de hipertensión arterial, añadió aspectos importantes a favor de la reducción de riesgo cardiovascular en DM2, mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina.

En el estudio LIFE (Losartan Intervention for End-

point Reduction), se eligió a un subgrupo de 1.195 pacientes diabéticos, hipertensos y portadores de hipertrofia ventricular izquierda (HVE), para tratamiento con losartán o atenolol. El tratamiento con BRA fue más efectivo para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, presentando un riesgo relativo de 0,63 e 0,61, respectivamente, para estos resultados^{15,16}.

En el estudio ALLHAT (Lowering Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), se escogió al subgrupo diabético, de 12.063 pacientes, para tratamiento con clortalidona, anlodipino o lisinopril, sin que se observaran diferencias en el resultado primario del estudio, o mortalidad cardiovascular¹². Se observó un resultado similar en el subanálisis del estudio INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), en el que se comparó nifedipino de liberación prolongada con bloqueador beta/diurético tiacídico en 1.302 diabéticos¹⁸.

Los estudios han demostrado que, a pesar de que la superposición de la hipertensión arterial con la DM signifique una multiplicación del riesgo, el control efectivo de los valores de PA puede reducir las complicaciones macrovasculares y microvasculares, así como disminuir la mortalidad de estos pacientes³⁵.

Conclusión

En resumen, los pacientes hipertensos y diabéticos deben ser tratados de forma radical si presentan PA \geq 140/90 mmHg, y se debe observar como meta de presión PA < 130/80 mmHg, como mínimo. Estos pacientes, normalmente necesitan un tratamiento combinado con 2 o más fármacos para alcanzar las metas de tratamiento, especialmente la PA sistólica. Aunque no haya un consenso para un fármaco de elección para los hipertensos con DM2, los IECA demostraron protección cardiovascular y metabólica, y algunos BRA, nefroprotección, por lo que deben considerarse ambos.

Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los estudios apoyen la premisa de que el control de presión per se es más importante que las propiedades individuales específicas de cada fármaco, por lo menos en la mayoría de los casos, creemos que el tratamiento mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina es la opción apropiada, así como uno de los fármacos elegidos para usarlo en el tratamiento combinado para los pacientes hipertensos diabéticos o con tolerancia disminuida a la glucosa.

Bibliografía

1. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Treatment of hypertension in adult patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002; 25:134-7.

2. Mutangadura GB. World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life (WHO). Geneva: World Health Organization; 2002.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
4. Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia 2006. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89.
5. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
6. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2004;27:247-55.
7. Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancia G. Update on Hypertension Management, European Society of Hypertension Scientific Newsletter. 2006;7:27.
8. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelsson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
9. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The HOPE Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
10. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. ACE inhibition in stable coronary artery disease: PEACE study. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-68.
11. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: ALLHAT. *JAMA*. 2002;288:2981-97.
13. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of ALPINE study. *J Hypertens*. 2003; 21:1563-74.
14. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of ACE inhibitor compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: CAPPP randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
15. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the LIFE reduction in hypertension study: a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
16. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the LIFE reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20:1879-86.
17. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the STOP-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-6.
18. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the INSIGHT study. *Lancet*. 2000;356:366-72.
19. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. INVEST: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
20. 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 NORDIL study. *Lancet*. 2000;356:359-65.
21. Dahlöf B, Sever P, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:895-906.
22. Julikus S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based in valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
23. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by ACE inhibition. *J Cell Physiol*. 2003;196:171-9.
24. Jacob S, Henriksen EJ, Fogt DL, Dietze GJ. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism*. 1996;45:535-41.
25. Ferrannini E, Seghieri G, Muscelli E. Insulin and renin-angiotensin-aldosterone system: influence of ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24 Suppl 3:S61-9.
26. Shmiss A, Carroll J, Peleg E, Grossman E, Rosenthal T. The effect of enalapril with or without hydrochlorothiazide on insulin sensitivity and other metabolic abnormalities of hypertensive patients with NIDDM. *Am J Hypertens*. 1995;8:276-81.
27. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens*. 1998;11:1258-65.
28. Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancia G. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: update on hypertension management: prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24:2478-82.
29. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ*. 1998;317:713-20.
30. UKPDS Group. Prospective observational study of systolic pressure. *BMJ*. 2000;321:412-9.
31. 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;351:1755-62.
32. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA*. 1996;276:1886-92.
33. 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;340:677-84.
34. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
35. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1751-62.