

## *Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones*

### **TREATMENT OF HYPERTENSION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Hypertension is a highly prevalent complication in patients with type 2 diabetes mellitus and is a major risk factor for the development of cardiovascular disease. Reducing blood pressure to less than 130/80 mm Hg decreases cardiovascular and renal morbidity and mortality more than control of other associated complications. To obtain this blood pressure level, most patients need no less than 2 or 3 antihypertensive drugs. Treatment of hypertension in diabetic patients includes lifestyle changes, as well as antihypertensive agents and control of other potential cardiovascular and renal risk factors. The first line pharmacologic treatment of hypertension includes angiotensin converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers. The second step includes diuretics and calcium channel blockers. Other useful drugs are beta-blockers, alpha-blockers and central alpha-agonists. Knowledge of the physiopathology of hypertension in type 2 diabetic patients, and of the mechanisms of action of the different antihypertensive drugs allows appropriate treatment of this frequent complication in diabetic patients, with well established beneficial effects on morbidity and mortality.

*Key words:* High blood pressure. Diabetes mellitus. Goals. Hyperkalemia. Kidney failure.

## **Tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2**

J.L. GORRIZ TERUEL, L.M. PALLARDÓ MATEU  
Y S. BELTRÁN CATALÁN

*Grupo Español para el Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB). Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.*

La hipertensión arterial es una complicación con una prevalencia en la diabetes mellitus tipo 2 muy alta, y supone un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. El control estricto de la presión arterial hasta cifras menores de 130/80 mmHg reduce la morbilidad cardiovascular y renal en mayor grado que el control del resto de las complicaciones. Para conseguir este nivel se requieren, al menos, 2 o 3 fármacos en la mayoría de los pacientes. El tratamiento de la hipertensión arterial en el diabético se basa en la realización de medidas higienicodietéticas o cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico y control del resto de los factores de riesgo cardiovascular. Para el tratamiento farmacológico, los fármacos de elección son los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II). En el siguiente escalón terapéutico se sitúan los diuréticos y antagonistas del calcio. Otros fármacos que se pueden utilizar son los bloqueadores beta, los bloqueadores alfa y los agentes de acción central. El conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2, así como los distintos fármacos que utilizar, es importante para un tratamiento óptimo de esta frecuente complicación, con claros beneficios en la morbilidad de los diabéticos.

---

*Palabras clave:* Hipertensión arterial. Diabetes mellitus. Objetivos. Hiperpotasemia. Deterioro renal.

### **PREVALENCIA**

La prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es 1,5-2 veces superior que en pacientes no diabéticos. Por otra parte, los hipertensos tienen un riesgo 2,5 veces superior de desarrollar diabetes mellitus tipo 2<sup>1</sup>.

De esta forma, entre un 50 y un 60% de los diabéticos son hipertensos, porcentaje que aumenta con la edad y con la presencia de nefropatía. En los pacientes con DM2 con microalbuminuria, la prevalencia de HTA es del 90% y en pacientes con macroalbuminuria, del 93%<sup>2</sup>. En el estudio DIAPA<sup>3</sup>, realizado en pacientes diabéticos de diferentes centros de salud de toda la geografía española, se observó una prevalencia de HTA conocida del 66,7%. Además, del total de diabéticos sin HTA conocida, un 52% tenía cifras de presión arterial (PA) por encima de 130/85 mmHg, lo que nos da una idea de la importancia de la HTA en la DM2.

---

Correspondencia: Dr. J.L. Gorri. Teruel.  
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset.  
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.  
Correo electrónico: jlgorriz@ono.com

## SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la diabetes mellitus, tanto macrovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) como microvasculares (nefropatía, retinopatía y neuropatía). El 75% de las complicaciones macrovasculares que se presentan en los diabéticos son debidas a las HTA<sup>1</sup>. El tratamiento de la HTA reduce dicho riesgo vascular en la DM2<sup>4</sup>.

## PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Son múltiples los factores que influyen de manera simultánea en el desarrollo de HTA en la DM2 y, probablemente, la influencia de cada uno de ellos varía en cada paciente. Además de la presencia de nefropatía, los factores fundamentales que condicionan una elevación de la presión arterial en la DM2 se relacionan con 2 aspectos básicos en la génesis de la HTA: un aumento del volumen extracelular y un incremento de las resistencias vasculares periféricas. En el primero actuarían los efectos derivados del hiperinsulinismo y la hiperglucemia, y en el segundo, los derivados de la activación simpática y la rigidez arterial. Por ello, el tratamiento de la HTA en la DM2 deberá ir dirigido a tratar de evitar y mejorar dichos mecanismos patogénicos por medio de medidas higienicodietéticas y, si es necesario, fármacos.

### Nefropatía

Las alteraciones hemodinámicas y metabólicas que acompañan a la DM2 derivan en un incremento de presión intraglomerular, y condicionan una proliferación de matriz y celularidad mesangial, un incremento del grosor de la pared del capilar y la consiguiente esclerosis glomerular que caracterizan a la nefropatía diabética<sup>5</sup>.

### Hiperinsulinemia

La hiperinsulinemia, ya sea por resistencia a la insulina o por su administración exógena, favorecería el incremento de la presión arterial mediante la activación del sistema nervioso simpático y favoreciendo la retención de sodio<sup>6</sup>.

### Retención de sodio y expansión de volumen

La HTA en la DM2 se asocia a un incremento del sodio corporal total. En la hiperfiltración y primeras fases de la nefropatía, la hiperglucemia por un mecanismo dependiente de la insulina actúa en el túbulo proximal renal y produce un incremento de la reabsorción de sodio. Esta sobrecarga salina incrementa la presión arterial, y puede revertir o mejorar este efecto con la restricción de sal. Por otra parte, la hiperglucemia crónica favorece el paso de agua libre del espacio intracelular al extracelular y contribuye a una expansión de la volemia<sup>6</sup>.

### Incremento de la reactividad vascular y la rigidez arterial

La hiperglucemia mantenida puede contribuir al incremento de la rigidez arterial y favorecer una serie de cambios vasculares. En dichos cambios influye la toxicidad directa de la hiperglucemia en las células endoteliales, inducción de fibrosis por sobreexpresión de fibronectina y colágeno, y acumulación de productos de glucosilación avanzada en la pared del vaso, incrementando su rigidez<sup>6</sup>. A todo ello se

añade el estado de vasoconstricción, incrementado en la arteriosclerosis acelerada característica de la vasculatura diabética. Este estado de rigidez vascular contribuye a que predomine el componente sistólico o PA sistólica en la HTA del paciente con DM2, de más difícil tratamiento y control.

## CIFRAS OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL

El objetivo del tratamiento del diabético tipo 2 con HTA es reducir el riesgo vascular global, y tratar de evitar o retrazar la aparición de complicaciones cardiovasculares. Por ello, el enfoque terapéutico no debe estar dirigido solamente a tratar la HTA, sino a un abordaje multifactorial de todos los factores que puedan desempeñar un papel patogénico en dichas complicaciones.

En los últimos años, aunque existe una mayor concienciación en el abordaje multifactorial del riesgo vascular en el paciente diabético, todavía se está muy lejos de lograr un control óptimo de éste. En un reciente análisis del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) se mostró que solamente el 37% de los diabéticos presentaba una hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ) < 7%, el 35,8% mostró cifras de PA < 130/80 mmHg, el 51,8% presentaba cifras de colesterol < 200 mg/dl y, finalmente, sólo el 7,3% tenía control óptimo de la  $\text{HbA}_{1c}$ , la PA y el colesterol<sup>7</sup>.

Esto indica que todavía queda mucho por hacer, y es necesario establecer unas estrategias más adecuadas para un mejor y más intenso tratamiento de los distintos factores de riesgo vascular en el paciente diabético. Profundizar en el conocimiento de las distintas opciones terapéuticas en el tratamiento de la HTA en la DM2 debe contribuir a un óptimo control de ésta, así como a perder infundados temores que han rodeado el uso de determinados fármacos en este tipo de pacientes.

### ¿Por qué 130/80 mmHg?

La relación entre la PA y el riesgo cardiovascular es continua. Cuanto mayor sea la reducción de la presión arterial en los pacientes diabéticos, menor será el riesgo (fig. 1). Los análisis epidemiológicos han mostrado que cualquier elevación de la PA por encima de 115/75 mmHg están asociados a un aumento en las complicaciones cardiovasculares y la mortalidad en los pacientes con DM2.

En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>8</sup> se mostró que un descenso de tan sólo 10 mmHg en la PA sistólica se asociaba a una reducción de un 12% en el riesgo de presentar un episodio cardiovascular. Tanto este estudio como el ABCD<sup>9</sup> mostraron que, a partir de una PA mayor de 130 mmHg, el riesgo cardiovascular aumenta de una forma significativa. Por otra parte, en el subgrupo de diabéticos del estudio HOT, los pacientes con una PA diastólica inferior a 80 mmHg presentaban menos episodios cardiovasculares<sup>10</sup>.

Basado en los anteriores estudios, el informe del Joint National Committee 7 (7 JNC)<sup>11</sup>, la Guía Europea de HTA<sup>12</sup>, el documento de la Asociación Americana de Diabetes<sup>13</sup> y la Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la HTA en España<sup>14</sup> establecen como objetivo diana en los pacientes con DM una presión arterial inferior a 130/80 mmHg, y en pacientes con proteinuria > 1 g/día las cifras objetivo son 125/75 mmHg<sup>12</sup>. Así, este umbral ha demostrado ser más efectivo para la prevención cardiovascular y renal.

No obstante, los pacientes incluidos en los ensayos clínicos raramente han conseguido llegar a los objetivos terapéu-

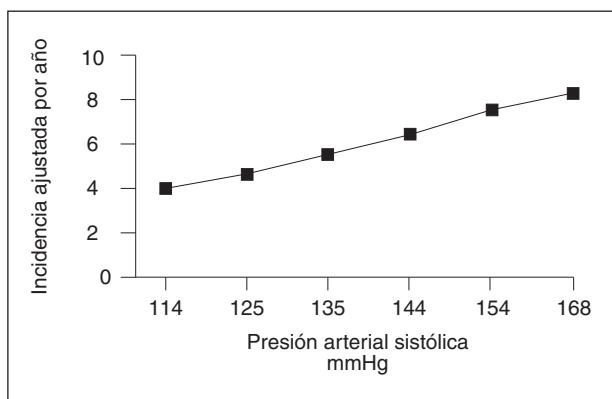


Fig. 1. La relación entre presión arterial y episodios cardiovasculares en la diabetes mellitus tipo 2 es continua, tal y como se muestra en la gráfica correspondiente a datos del estudio UKPDS. Cuanto mayor sea la reducción de presión arterial, menor será el riesgo. El menor riesgo ocurre con una presión arterial sistólica menor de 120 mmHg. En la gráfica se expresan los valores de presión arterial ajustados por edad, sexo y raza.

Eventos cardiovasculares: infarto de miocardio, muerte súbita, angina, ictus, enfermedad renal, enfermedad vascular periférica, amputación, muerte por hipoglucemias, insuficiencia cardíaca o retinopatía.

Adaptada de Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321: 412-6.

ticos establecidos en las guías. Aunque es controvertido obtener una respuesta definitiva únicamente basándose en los anteriores estudios, las guías son de ayuda, con sus recomendaciones, para establecer unos objetivos de carácter práctico en el tratamiento de la HTA en estos pacientes.

El estudio UKPDS<sup>8</sup> demostró que el control de la PA ofrece más ventajas en la prevención de episodios cardiovasculares que el control glucémico. Mínimos descensos en la PA, especialmente en la sistólica, ejercían un importante beneficio sobre las complicaciones cardíacas, vasculares y renales. Pero no sólo el tratamiento antihipertensivo ofrecía más ventajas que el control glucémico, sino que además los beneficios cardiovasculares derivados de su control se detectaban antes<sup>15</sup> (fig. 2).

## MEDIDAS HIGIENICODIETÉTICAS

Estas medidas se han comentado en un capítulo previo de esta monografía. No obstante, es de capital importancia dedicar tiempo a explicar a los pacientes la trascendencia de llevarlas a cabo, por el beneficio que de ello se deriva. Estas medidas, por sí mismas y de forma aislada, no logran conse-

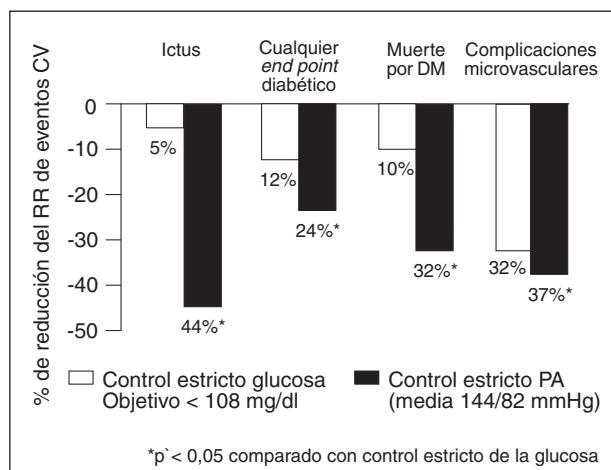


Fig. 2. Comparación del efecto del control estricto de la glucemia ( $HbA_{1c}$ : 7%) (valor conseguido: 8,2%) frente al control estricto de la presión arterial (< 150/85 mmHg) (conseguido: 142/82 mmHg). La reducción de la presión arterial contribuyó en mayor grado a reducir las complicaciones cardiovasculares de la diabetes mellitus (Estudio UKPDS). CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus;  $HbA_{1c}$ : hemoglobina glucosilada; PA: presión arterial; RR: riesgo relativo.

guir las cifras objetivo de PA del paciente diabético, pero permiten reducir los requerimientos farmacológicos además de contribuir a prevenir otras complicaciones. Estas medidas se enumeran en la tabla 1.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### ¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento farmacológico?

El primer paso es confirmar el diagnóstico de HTA mediante las mediciones adecuadas y repetidas<sup>14</sup>. Una vez diagnosticada la HTA, se decidirá si iniciar medidas higienico-dietéticas y cambios en el estilo de vida de manera aislada o simultáneamente con tratamiento farmacológico (tabla 2).

Cuando se haya decidido iniciar tratamiento farmacológico, se deberá considerar el tratamiento antihipertensivo como parte del tratamiento integral del riesgo cardiovascular y de protección renal. La respuesta al tratamiento se comprobará en unas 3-4 semanas. Si el paciente presenta HTA estadio 3 (> 180/110 mmHg) o riesgo muy alto, este período se puede acortar porque el paciente se puede beneficiar de un control precoz de la PA. Se utilizarán, a ser posible, fármacos de acción prolongada, eficaces durante 24 h y que permitan la dosis única diaria.

**TABLA 1. Medidas no farmacológicas para el control de la presión arterial en la diabetes mellitus**

|   |
|---|
| Cese del hábito tabáquico   |
| Evitar el exceso de peso (muy importante)   |
| Ejercicio físico regular (caminar a paso ligero y con calzado adecuado al menos 45-60 min diarios, 5 días por semana)   |
| Dieta adecuada con restricción de la sal (< 6 g/día)  |
| Restricción en la ingesta de alcohol (2 bebidas diarias en varones o una en mujeres) (copa de vino, cerveza)  |
| Otras medidas complementarias: control estricto de la glucemia ( $HbA_{1c}$ < 7%), control de la dislipemia (LDL < 100 mg/dl, HDL > 40 mg/dl), reducción de la microalbuminuria < 30 mg/g o al mínimo, antiagregación plaquetaria |

$HbA_{1c}$ : hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

**TABLA 2. Inicio de tratamiento en pacientes con diabetes según niveles de presión arterial**

| PA sistólica (mmHg) | PA diastólica (mmHg) | Actitud  |
|---------------------|----------------------|--|
| < 130               | < 80                 | Objetivo en diabetes mellitus  |
| 130-139             | 80-89                | Sólo cambios en el estilo de vida (durante 3 meses)  |
| ≥ 140               | ≥ 90                 | Si tras 3 meses no hay control HTA, iniciar tratamiento farmacológico<br>Cambios en estilo de vida + tratamiento farmacológico desde el inicio |

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

No obstante, todavía existe una importante distancia entre el porcentaje de pacientes tratados y aquellos con un valor recomendado por las guías. Para evitar este problema es necesario tener en cuenta algunos aspectos. En primer lugar, el control de la HTA es más difícil en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos, debido a las características fisiopatológicas previamente mencionadas. En segundo lugar, no existe una curva «J» para la mortalidad relacionada con el control de la PA en los pacientes diabéticos, excepto en aquellos con enfermedad coronaria. En éstos, la reducción excesiva de la PA diastólica (< 60 mmHg) puede comprometer la perfusión coronaria (en diástole), y puede ejercer efectos nocivos en la morbilidad coronaria. No se recomienda reducir la PA sistólica por debajo de 110 mmHg<sup>4</sup>. Por último, en los pacientes de edad avanzada, especialmente en aquellos con cifras de presión arterial más elevadas y no tratados previamente, se intentará conseguir los objetivos de una forma progresiva en el tiempo (en el transcurso de varias semanas o un máximo de 2-4 meses), para evitar una hipotensión significativa. Muchas veces el nivel a partir del cual hay que bajar la PA es aquel que el paciente tolere, para ir aproximándose de forma progresiva al objetivo ideal de PA en la DM2. De esta forma, excepto en estas últimas 2 situaciones, hay que tener en cuenta que un control temprano de la PA se asocia a un mayor beneficio en el riesgo cardiovascular.

Para conseguir los valores de PA recomendados en las guías se requieren al menos 2 fármacos en la mayoría de los pacientes. En una reciente revisión, el 60-75% de los diabéticos hipertensos requirió 2 o más fármacos para el control de la PA<sup>16</sup>. En pacientes con cifras de PA > 20 mmHg sobre el nivel objetivo de PA sistólica o > 10 mmHg sobre el de la PA diastólica se deberá iniciar el tratamiento con una combinación de 2 fármacos, por su superior efectividad, sin temer a producir exceso de control de la PA (7 JNC)<sup>11</sup>. Algunos estudios han demostrado que con la administración de una combinación de fármacos administrados en el mismo comprimido se logra un mejor cumplimiento que con la misma combinación, pero en comprimidos diferentes<sup>17</sup>. Por ello, la estrategia de la combinación utilizando un solo comprimido puede ser adecuada para iniciar el tratamiento antihipertensivo.

Otro aspecto que se debe considerar es evitar la inercia clínica, situación en la que el médico, debido a diversas razones, no inicia o no intensifica el tratamiento antihipertensivo cuando está indicado. Entre otras razones, pueden enumerarse el desconocimiento de las guías clínicas, el desacuerdo con ellas, la falta de conocimiento del problema o prestar más atención a otros problemas del diabético, menoscipiendo la importancia del control de la PA que, como anteriormente se ha comentado, tiene un efecto pronóstico mayor incluso que el control de la glucemia. El papel de los profesionales de enfermería en la consulta del paciente diabético es fundamental para ayudar al control de la PA, estimulando en la realización de las medidas no farmacológicas, ayudando en el cumplimiento terapéutico del paciente polimedicado y realizando una rutina de colaboración en el control y el seguimiento de la PA del paciente,

mediante la instrucción para la automedida de la PA en el domicilio.

El tratamiento precoz de la HTA es muy importante en el diabético, ya que logra una mayor prevención de las complicaciones cardiovasculares, minimiza la progresión a retinopatía y neuropatía, y probablemente ejerce un efecto benéfico, al evitar una mayor rigidez vascular condicionada por la HTA no tratada.

#### **Grupos farmacológicos en el tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2**

Hay diferentes familias de fármacos que pueden usarse en el tratamiento de la HTA en el paciente diabético. Aunque todos los grupos farmacológicos han demostrado tener un beneficio potencial en el tratamiento de la HTA en la DM2 y en la morbilidad, los fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA), IECA y ARA-II ejercen un beneficio adicional, al disminuir la albúminuria, retrasar la progresión de la enfermedad renal, mejorar el riesgo en la enfermedad cardiovascular y por sus efectos beneficiosos en la resistencia a la insulina y la reducción de diabetes de novo. Todo ello hace que sea el grupo farmacológico de elección para inicio en los pacientes hipertensos diabéticos.

La nefropatía diabética ha sido la complicación de la DM2 de la que se ha realizado un mayor número de grandes ensayos clínicos aleatorizados. La presencia de nefropatía es uno de los aspectos que se deben considerar antes de iniciar el tratamiento antihipertensivo.

#### **Bloqueadores del sistema renina angiotensina-aldosterona (IECA-ARA-II)**

El papel renoprotector de los IECA-ARA-II se ha mostrado en múltiples ensayos clínicos, en los cuales dicho efecto ha sido independiente del grado de control de la presión arterial, ya que el grupo control debía presentar el mismo nivel de PA (tabla 3).

1. En relación con la prevención primaria (pacientes normoalbuminúricos), el estudio BENEDICT<sup>18</sup> demostró que el trandolapril, tanto en monoterapia como asociado a verapamilo, fue capaz de disminuir la tasa de aparición de microalbúminuria en pacientes diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos (cociente albúmina/creatinina en orina < 30 mg/g).

2. En la nefropatía diabética incipiente (cociente albúmina/creatinina en orina entre 30-300 mg/g):

– En el subestudio MICRO-HOPE<sup>19</sup>, el tratamiento de un IECA (ramipril) frente a placebo redujo en un 24% el riesgo de progresión de microalbúminuria.

– El estudio IRMA-2<sup>20</sup> comparó la eficacia de irbesartán frente a placebo para prevenir el paso de microalbúminuria o nefropatía incipiente a nefropatía establecida en diabéticos tipo 2. El irbesartán, en dosis de 300 mg, consiguió reducir el riesgo relativo de aparición de proteinuria en un 70%.

– El estudio MARVAL<sup>21</sup> demostró que el valsartán, comparado con amlodipino, era capaz de reducir la microalbuminuria y revertirla en un 30% de los diabéticos tipo 2 hasta normoalbuminuria.

– El estudio DETAILED<sup>22</sup> comparó el efecto renoprotector de telmisartán frente a enalapril en diabéticos tipo 2 con diferentes grados de albuminuria (11-999 µg/min equivalente a 15-299 mg/g) midiendo el filtrado glomerular por isótopos radiactivos, mostrando una similar eficacia renoprotectora tanto de un IECA como un ARA-II.

3. En nefropatía diabética establecida, los estudios IDNT<sup>23</sup> y RENAAL<sup>24</sup> han demostrado un claro beneficio de los ARA-II en términos de renoprotección (IDNT: irbesartán frente a amlodipino frente a placebo para el mismo grado de control de la PA en pacientes con nefropatía diabética establecida; RENAAL: losartán 50-100 mg/día frente a placebo para el mismo grado de control de la PA). Los beneficios sobre la protección renal fueron independientes del grado de control de la PA.

Un análisis *post hoc* del RENAAL<sup>25</sup> mostró que el factor de riesgo más relevante para la progresión de la nefropatía fue el mayor grado de proteinuria tanto al inicio del estudio como a los 6 meses de tratamiento. Por ello, uno de los objetivos adicionales del tratamiento de la HTA en el paciente diabético es intentar conseguir la máxima reducción de la proteinuria. Para estos pacientes, la proteinuria es como las deudas. «Cuanto menos, mejor».

La elección entre IECA y ARA-II no se puede hacer basándose en estudios, ya que no hay análisis comparativos en diabéticos, salvo el estudio DETAILED<sup>22</sup>, que mostró la misma eficacia en ambos. Los ARA-II son fármacos con una excelente tolerancia sin presentar algunos efectos adversos de los IECA (p. ej., la tos), y ello puede influir en su elección. Existen vías enzimáticas alternativas que actúan en la producción de angiotensina II, como las quimasas producidas en el miocardio, y esta vía no está bloqueada por los IECA. El bloqueo directo del receptor de la angiotensina II evita su activación por otros posibles mecanismos. Los bloqueadores del SRAA tienen, por otra parte, un perfil positivo en el metabolismo hidrocarbonado, al mejorar la sensibilidad a la insulina.

Todos estos argumentos establecen la indicación de fármacos que bloquen el SRAA como primera opción de tratamiento en la HTA del diabético.

### Diuréticos

Aunque los diuréticos producen alteraciones metabólicas en el paciente diabético, su administración a dosis bajas se ha seguido de una reducción de los episodios cardiovasculares<sup>26</sup>. La restricción de sal y los diuréticos contribuyen al control de la HTA en el paciente diabético a través de una disminución del capital de sodio corporal y del volumen extracelular. El mecanismo por el que los diuréticos favorecen la aparición de hiperglucemia parece estar relacionado con la reducción de la conversión de proinsulina a insulina en presencia de hipopotasemia o por una inhibición directa del diurético sobre la secreción de insulina por el páncreas.

Los efectos metabólicos dependen del tipo de diurético y de las dosis administradas. La mayoría de los estudios con diuréticos se ha realizado con clortalidona, cuya biodisponibilidad es similar a la hidroclorotiazida, pero la vida media es de 48 h y una mayor relación dosis/respuesta, lo que hace que la clortalidona sea un diurético mucho más potente y con más efectos secundarios que la hidroclorotiazida. La administración de dosis bajas de hidroclorotiazida (12,5-25 mg) puede evitar el desarrollo de hipopotasemia y otras alteraciones metabólicas asociadas (dislipemia e hiperuri-

cemia)<sup>11</sup>. La adición de un diurético mejora la eficacia antihipertensiva de los IECA o ARA-II y su administración conjunta reduce el riesgo de hipopotasemia inducida por aquéllos.

Por todo ello, y dado que la gran mayoría de los hipertensos diabéticos necesita más de un fármaco para el control óptimo de la presión arterial, la combinación en un solo comprimido de un bloqueador del SRAA y un diurético<sup>4</sup>, preferiblemente a dosis baja (12,5 mg/día), constituye el tratamiento de elección en el diabético hipertenso.

En el caso de que el paciente no realice una dieta hiposódica puede ser necesario aumentar la dosis de la hidroclorotiazida a 25 mg/día, a sabiendas de que puede acentuar los efectos secundarios metabólicos citados. No obstante, el beneficio de una mayor reducción de la PA con 25 mg de hidroclorotiazida contrarresta con mucha ventaja los posibles efectos metabólicos derivados de su administración.

En pacientes con glucosa anómala en ayunas (no diabéticas) o con presencia de componentes del llamado síndrome metabólico (obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] bajas) o con factores predisponentes (sedentarismo, carga genética de diabetes mellitus de mal pronóstico), en los que interesa minimizar las alteraciones metabólicas derivadas del tratamiento farmacológico, el segundo fármaco de elección será un antagonista de los canales del calcio. Recientemente, el estudio STAR<sup>27</sup> ha demostrado que, en pacientes hipertensos con glucosa anómala en ayunas, la administración de una combinación de un IECA (trandolapril) con una antagonista del calcio (verapamilo) en dosis fija reduce el riesgo de aparición de diabetes de novo comparado con una combinación de losartán e hidroclorotiazida.

Por otra parte, en los pacientes con una creatinina sérica superior a 1,5-1,7 mg/dl o con un filtrado glomerular inferior a 30-40 ml/min, se deben utilizar diuréticos de asa (furosemida o torasemida).

### Antagonistas de los canales del calcio

Este grupo farmacológico se encuentra entre los antihipertensivos más eficaces, especialmente si se quiere alcanzar el objetivo de 130/80 mmHg. Para conseguir dicha cifra de PA, el 65% de los pacientes requiere 2 o más fármacos<sup>28</sup>. En el estudio RENAAL<sup>24</sup>, el 80% de los pacientes en ambos grupos recibía antagonistas del calcio para conseguir el control de la PA. Son, por tanto, los fármacos de segundo o tercer escalón en el tratamiento de la HTA en el diabético. Una de las limitaciones es que un significativo porcentaje de pacientes, hasta el 20%, desarrolla edema maleolar. Este efecto secundario es menos frecuente con antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo)<sup>29</sup> y con antagonistas del calcio de nueva generación (manidipino, barnidipino y lercandipino). Por otra parte, parece que este efecto secundario también es menos frecuente cuando se administra de forma conjunta con un bloqueador del SRAA. Esto puede deberse a que la venodilatación inducida por el bloqueador del SRAA disminuye el secuestro de líquido intersticial en el lecho capilar inducido por la vasodilatación arteriolar del antagonista del calcio.

### Bloqueadores beta

A pesar de que ejercen unos claros efectos negativos en el metabolismo hidrocarbonado, especialmente asociados a diuréticos, los bloqueadores beta han demostrado reducir la morbilidad en pacientes con DM<sup>28</sup>. No obstante, en el estudio LIFE<sup>30</sup>, un ARA-II (losartán) mostró mayor beneficio en los episodios cardiovasculares que el atenolol. Los

**TABLA 3. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Primer escalón</b>  | IECA o ARA-II; empezar por dosis bajas e ir aumentándolas progresivamente hasta la dosis máxima tolerada y suficiente para conseguir un control óptimo de la presión arterial y la microalbuminuria. En los pacientes con riesgo de desarrollar deterioro renal, realizar control de creatinina y potasio a los 7-14 días del inicio del tratamiento      |
| <b>Segundo escalón</b> | Diuréticos: tiazídicos (12,5-25 mg/día). Con creatinina > 1,5 mg/dl o filtrado glomerular estimado < 30-40 ml/min, utilizar diuréticos de asa (furosemida, torasemida). Si PA > 20 mmHg sobre el objetivo de la PA sistólica o > 10 mmHg de la diastólica se deberá iniciar tratamiento con una combinación de dos fármacos (IECA o ARA-II con diurético) |
| <b>Tercer escalón</b>  | Antagonistas del calcio o bloqueadores beta, preferiblemente cardioselectivos. En cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, de elección bloqueadores beta   |
| <b>Cuarto escalón</b>  | Antagonistas del calcio o bloqueadores beta, si no se han usado antes<br>Otras alternativas: bloqueadores alfa y agentes de acción central (moxonidina)<br>Control simultáneo del resto de factores de riesgo cardiovascular  |

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina; PA: presión arterial.

bloqueadores beta presentan otros problemas relevantes en el diabético, como el enmascaramiento de las crisis hipoglucémicas y la posible exacerbación de la enfermedad vascular periférica, altamente prevalente en estos pacientes. Los efectos secundarios y su tolerancia dependerán, entre otros aspectos, de su cardioselectividad.

Los bloqueadores beta son de indicación inequívoca en pacientes con cardiopatía isquémica o con insuficiencia cardíaca (asociados a IECA o ARA-II y diuréticos). Los bloqueadores beta más usados son el atenolol, el bisoprolol, el metoprolol, el nebivolol y el carvedilol. En la insuficiencia cardíaca se recomienda iniciar con dosis bajas e ir incrementándolas progresivamente. El metoprolol tiene la ventaja sobre atenolol de que un porcentaje importante se metaboliza fuera del riñón. Por ello, se puede utilizar en pacientes con disminución del filtrado glomerular sin problemas de acumulación.

El carvedilol es un fármaco que combina un efecto bloqueador beta no selectivo y antagonista alfaadrenérgico, con algunas ventajas sobre los bloqueadores beta clásicos, especialmente en cuanto a tolerancia y ausencia de efectos perjudiciales en el metabolismo hidrocarbonado. Se recomienda iniciar a dosis bajas (6,25 mg/12 h) e ir incrementándolas progresivamente.

#### Otros fármacos

Con frecuencia no se logra un control óptimo de la PA, a pesar de administrar 3 o 4 fármacos. Los fármacos que se deben considerar en el siguiente escalón son los bloqueadores alfa. Entre ellos, el más usado es la doxazosina, que es eficaz en el control de la PA, además de presentar un excelente perfil metabólico y mejorar la resistencia a la insulina. También ejerce un efecto beneficioso en varones con hipertrrofia benigna de próstata. Se recomienda su administración por la noche. Su forma de presentación de liberación retardada evita el efecto secundario más relevante de este fármaco, que es la hipotensión ortostática. Se debe tener cierta precaución cuando se administre en pacientes con insuficiencia cardíaca que no reciben diuréticos, ya que en el brazo de pacientes con doxazosina del estudio ALLHAT<sup>28</sup> se detectó una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca. Se recomienda asociar diuréticos previamente para evitar este efecto.

Otros fármacos que se pueden utilizar son los agentes de acción central, como la moxonidina, que actúan sobre los receptores imidazólicos que modulan la actividad del sistema nervioso simpático, en vez de actuar directamente sobre éste, reduciendo las resistencias vasculares periféricas. No

tiene efecto perjudicial en el metabolismo hidrocarbonato. Entre sus efectos secundarios destaca la sedación y la sequedad de boca en un 2-5% de los pacientes.

#### Doble bloqueo (IECA-ARA-II)

Dada la importancia del bloqueo del SRAA, la patogenia de las complicaciones cardiovasculares y la HTA en el paciente diabético, se ha sugerido que la combinación de ambos fármacos puede ser beneficiosa en estos pacientes. Los resultados que se obtengan del estudio ON TARGET informarán acerca de la capacidad de esta estrategia en la prevención de la morbilidad en pacientes de alto riesgo, como los diabéticos. Por el momento, está indicado este tratamiento para reducir la proteinuria, en HTA refractaria, como cuarto o quinto escalón y en insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica, siempre que se tolere el incremento del número de fármacos antihipertensivos.

#### Precauciones en el manejo de IECA-ARA-II

Tras el inicio del tratamiento con fármacos que bloquen el SRAA, se deben tener algunas precauciones, especialmente relacionadas con el posible deterioro en la función renal y el desarrollo de hipertotasemia. Estas precauciones no tienen por qué ser universales, sino en aquellos que tengan factores de riesgo para desarrollarlas.

#### Deterioro renal tras IECA-ARA-II

En el paciente diabético se pierde precozmente la capacidad autorreguladora del flujo vascular intrarrenal, con lo que la PA sistémica se transmite al capilar glomerular que debe soportar presiones de filtración muy superiores a las fisiológicas. Con la administración de IECA y/o ARA-II se produce un efecto deseado renoprotector de disminución de la presión en el capilar glomerular derivada de la mayor expresión de receptores de angiotensina II en la arteriola eferente respecto de la aferente. Esta caída en la presión hidrostática en el capilar glomerular puede seguirse de un deterioro del filtrado glomerular (fig. 3). Las circunstancias que incrementan el riesgo de deterioro de la función renal en el paciente diabético tratado con IECA o ARA-II son aquéllas en las que o bien existe una insuficiencia previa evidente o latente, debida a una pérdida de masa nefronal, en especial con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min, o bien existe un flujo vascular renal disminuido derivado del uso de diuréticos, pérdidas extrarrenales, insuficiencia cardíaca con bajo gasto o compromiso en la arteria renal

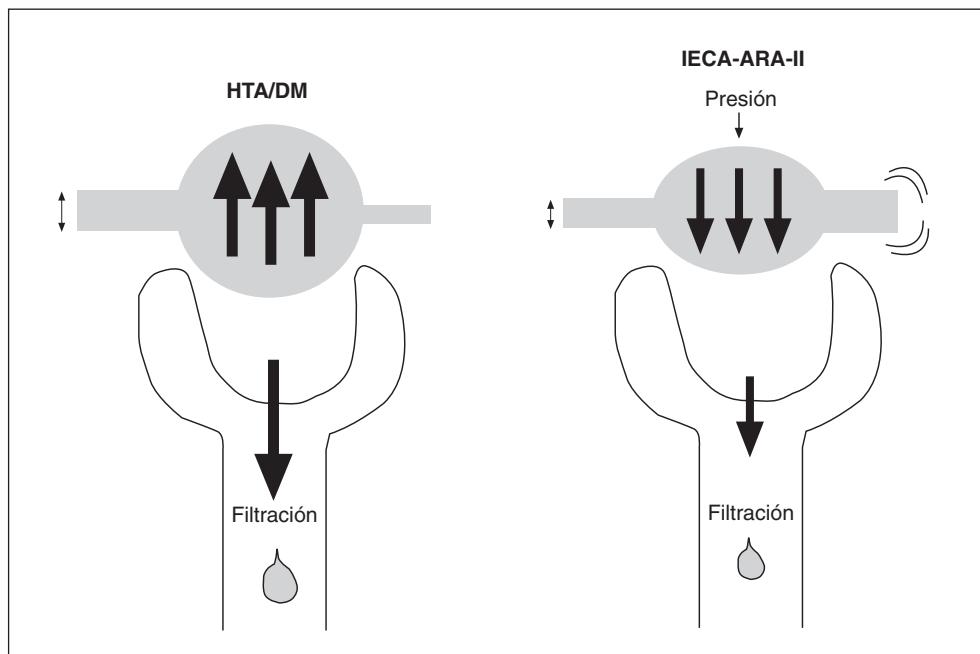


Fig. 3. Mecanismo de acción de los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la diabetes mellitus se pierde el mecanismo de protección de vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente, generándose un incremento de presión en el glomérulo. Los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina-antagonistas de los receptores de la angiotensina II dilatan la arteriola eferente reduciendo la presión intraglomerular (véase texto).

(p. ej., ateromatosis de un deterioro del filtrado glomerular) (fig. 3).

En los pacientes con alguno de estos factores potencialmente reversibles se deberán tratar antes de la administración de IECA-ARA-II. Idealmente, estos fármacos deberían introducirse de manera gradual y en dosis crecientes para evitar el efecto comentado. En pacientes sin los citados factores de riesgo para desarrollar deterioro renal y que presenten un potasio basal normal no es imprescindible realizar un control analítico tras el inicio del tratamiento. Por el contrario, en aquellos que muestren factores de riesgo, como insuficiencia renal, hiperpotasemia basal o presenten hipotensión tras la primera dosis del fármaco, es recomendable realizar un control de función renal y potasio a los 7-14 días de haber iniciado el tratamiento.

La detección de discretos deterioros del filtrado glomerular, con incrementos de la creatinina sérica inferiores al 25-30%, tras iniciar el tratamiento con IECA o ARA-II no debe suponer motivo de retirada ya que puede ser simplemente expresión de la pretendida disminución de la presión de filtración en el capilar glomerular, y se ha relacionado con un mejor pronóstico a medio y largo plazo. En el Collaborative Study Group Trial of Captopril en diabetes tipo 1, los pacientes que presentaron insuficiencia renal basal con mayor deterioro renal tras la administración de IECA mostraron un mayor beneficio en la progresión posterior de la nefropatía<sup>31</sup>.

#### Riesgo de hiperpotasemia tras IECA-ARA-II

El riñón normal está capacitado para eliminar todo el potasio que se le oferte, y la hiperpotasemia ocurrirá en pacientes con insuficiencia renal (dificultad para eliminar el potasio) o por alteraciones en la distribución del potasio (intracelular o extracelular, como en la acidosis metabólica, o por insuficiencia suprarrenal).

Por ejemplo, si un paciente con función renal normal multiplica por 4 la ingesta de potasio, sólo se incrementará el potasio en sangre en 0,5 mEq/l, y la cifra de potasio sérico raramente llegará al nivel de 5 mEq/l. No obstante, existen 2 excepciones:

1. Los pacientes con creatinina «aparentemente normal» o insuficiencia renal oculta (p. ej., creatinina sérica 1,2-1,3 mg/dl) en los que el filtrado glomerular está descendido (< 60 ml/min), ya sea por edad del paciente o especialmente en mujeres o personas con poca masa muscular en las que la creatinina sérica no es el mejor marcador de función renal. En esta situación, la capacidad de excreción renal de potasio puede verse disminuida por el efecto antialdosterónico derivado de la toma de IECA-ARA-II, que puede agravarse si el paciente, además, ingiere una dieta rica en potasio o recibe otros fármacos, tales como los antiinflamatorios no esteroideos, que pueden interferir con el normal manejo de sodio y potasio por el riñón.

2. La presencia de un hipoaldosteronismo hiporeninémico. Esta situación es bastante común en pacientes afectados de nefropatía diabética y se ha relacionado con un déficit de aldosterona secundario a un defecto en la conversión de la prorrenina en renina<sup>32</sup>. Esta situación se puede agravar especialmente por la administración concomitante de fármacos como antiinflamatorios no esteroideos, IECA y ARA-II. La sospecha diagnóstica se basa en la clínica, en la ausencia de insuficiencia suprarrenal e insuficiencia renal y un gradiente transtubular de potasio < 5.

Los factores favorecedores de la hiperpotasemia son la edad avanzada, la diabetes mellitus con potasio basal elevado, la insuficiencia renal, la depleción de volumen, el uso de sales de potasio como suplemento, el tratamiento previo con IECA-ARA-II, los antiinflamatorios no esteroideos, la

espironolactona, amiloride, bloqueadores beta, altas dosis de los tratamientos previos, combinación de varios de los anteriores tratamientos e hipoperfusión tisular (ateromatosis generalizada)<sup>33</sup>.

Como en el caso de riesgo de deterioro en la función renal, cuando se administre un IECA-ARA-II en un paciente de riesgo para desarrollar hiperpotasemia, se recomienda realizar un control analítico a los 7 o 14 días de haber iniciado el tratamiento.

¿Qué hacer si el paciente presenta hiperpotasemia? Si la cifra de potasio es mayor de 5,5 mEq/l, habrá que plantear las siguientes medidas:

1. Restringir los alimentos con alto contenido en potasio (frutas, frutos secos, dátiles, higos secos, pasas, productos derivados del chocolate y los hongos). No tomar «sal de régimen», ya que es cloruro potásico. Los caldos concentrados (Avecrem® y similares), así como la leche en polvo, tienen alto contenido en sodio y potasio.

2. Si a pesar de las medidas aplicadas persiste la hiperpotasemia, se pueden utilizar diuréticos de asa (furosemida o torasemida) o añadir resinas captadoras de potasio (poliestireno sulfonato cálcico), 1 sobre de 15 g después de comida y cena, teniendo en cuenta que el sabor no es del gusto de todos los pacientes y que produce cierto grado de estreñimiento (dosis dependiente). Hay que corregir la acidosis metabólica si está presente.

3. Finalmente, si con todas las medidas presenta hiperpotasemia > 5,5 mEq/l, el paciente probablemente tendrá un hiperaldosteronismo hiperreninémico y ello impedirá el tratamiento con fármacos que bloquee el SRAA. Se utilizarán diuréticos, antagonistas del calcio, doxazosina o incluso bloqueadores beta (aunque tienen un efecto inhibidor de la renina, pero menos potente que los IECA-ARA-II): el objetivo es controlar igualmente la presión arterial (< 130/80 mmHg).

Por todo ello, la actitud correcta en el uso de IECA o ARA-II en el paciente con DM2 será reconocer las situaciones de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal o hiperpotasemia secundaria, y si se recurre a su administración someter al paciente a los controles necesarios para la detección precoz de estas alteraciones y proceder a su retirada.

En resumen, el control estricto de la PA hasta cifras menores de 130/80 mmHg en los pacientes con DM2 reduce la morbilidad cardiovascular y renal en mayor grado que el control del resto de las complicaciones. Para ello, es necesaria la asociación de más de un fármaco antihipertensivo. Esta actitud debe formar parte del abordaje multifactorial del control de los factores de riesgo en el paciente diabético. El conocimiento de la fisiopatología de la HTA en la DM2, así como los distintos fármacos que utilizar, ayudarán a un óptimo tratamiento de esta frecuente complicación con claros beneficios en la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2001;37:1053-9.
2. Tarnow L. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*. 1994;17:1247-51.
3. García Vallejo O, Lozano JV, Vegazo O, Jiménez Jiménez FJ, Llisterri Caro, JL, Redon J. Control de la presión arterial en pacientes diabéticos en atención primaria. Estudio DIAPA. *Med Clin (Barc)*. 2003;120: 529-34.
4. Management of hypertension in diabetes and chronic kidney disease. In National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007; 49 Suppl 2:S74-S87.
5. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney Int*. 1991;40:107-14.
6. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hipertensión. *Hypertension*. 1992;19:403-18.
7. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*. 2004;291:335-42.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: UKPDS 36. *BMJ*. 2000;321:412-9.
9. Schrier RW, Estacio R, Jeffers B. Appropriate blood pressure control in NIDM (ABCD) trial. *Diabetologia*. 1996;39:1646-54.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al, 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;351:1755-62.
11. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA*. 2003;289:2560-72.
12. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4- S42.
14. Marin R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M, en representación de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:24-34.
15. Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. British trial shows clear effects of treatment, especially blood pressure reduction. *BMJ*. 1998;317:693-4 .
16. Grossman E, Messerli FH, Goldbort H. High blood pressure and diabetes mellitus. Are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med*. 2000;160:2447-52.
17. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care*. 2000;9 Suppl 9:2-6.
18. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al, for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2004;351:1941-51.
19. Heart Outcomes prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular outcome on people with diabetes mellitus: results in the HOPE study and micro-HOPE study. *Lancet*. 2000;355:253-9.
20. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, on behalf of Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. For the Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl J Med*. 2001;345: 870-8.
21. Viberti G, Wheeldon NM for the MicroAlbuminuria reduction with Valsartan (MARVAL) Study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106:672-8.
22. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al, for the Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effects of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
24. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. RENAAL study investigators. *N Engl J Med*. 2001;345: 861-9.
25. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, Grunfeld JP. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL Study. *Kidney Int*. 2003;63:1499.
26. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA*. 1996;276:1886-92.
27. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, et al, on behalf of the STAR Investigators. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:2591-7.
28. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihyper-

- tensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393-405.
29. Pedrinelli R, Dell'Osso G, Mariani M, et al. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2001;15:455-61.
30. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-10.
31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
32. Lush DJ, King JA, Fray JC. Pathophysiology of low renin syndromes: Sites of renal secretory impairment and prorenin overexpression. *Kidney Int*. 1993;43:983-90.
33. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585-92.