

Hipertensión y Diabetes Mellitus: el tratamiento debería disminuir y mantener la presión arterial en cifras de 120/80 mm.Hg.

Dr. Carlos Zavala U.
Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes.

Resumen

Resumen

En los próximos 20 años la población diabética en el mundo se duplicará, llegando a los 300 millones. La hipertensión afecta al 20% de la población mundial y es una comorbilidad frecuente de la diabetes. Ambas patologías son factores independientes de riesgo cardiovascular y daño renal, pero al coexistir duplican las complicaciones cardiovasculares y quintuplican el desarrollo de insuficiencia renal avanzada (1, 3). En este artículo se revisa la epidemiología de la asociación de diabetes e hipertensión arterial y las bases para un tratamiento antihipertensivo adecuado.

En la diabetes, la hipertensión es dos veces más frecuente que en la población general. En la tipo 1, la hipertensión es secundaria a la nefropatía. En la tipo 2, en cambio, la hipertensión precede a la nefropatía y a veces a la diabetes; el 40% de los pacientes tiene hipertensión al efectuar el diagnóstico. En los hipertensos el riesgo de desarrollar diabetes es 2,4 veces mayor que en los normotensos (4).

Durante el año 2003 se completó en Chile la primera Encuesta Nacional de Salud (ENS 2003). La población adulta

se estimó en 10.918.803 individuos y el tamaño para la submuestra del estudio se calculó en 3.600 personas. En este grupo la prevalencia de hipertensión alcanzó a un 33,6%, la de diabetes a 4,2%, la de sobrepeso a 37,8%, la de obesidad a 21%, la de obesidad mórbida a 1,3% y el sedentarismo llegó a la cifra alarmante de 89,4% (5). El síndrome metabólico es un conglomerado de factores de riesgo cardiovascular asociado a obesidad y resistencia insulínica. Existen variados criterios diagnósticos (OMS, NCP-ATPIII). Utilizaremos los del NCP-ATPIII por su fácil aplicación. Éste incluye 5 variables: presión arterial igual o mayor a 130/85 mm.Hg., circunferencia de la cintura igual o mayor de 102 centímetros en el hombre y 88 centímetros en la mujer, triglicéridos igual o mayor a 150 mg/dl, HDL menor de 40 mg/dl en el hombre y 50 mg/dl en la mujer, glicemia en ayunas mayor de 110 mg /dl. (en la actualidad se considera una cifra igual o mayor a 100 mg/dl como anormal). Su presencia es indicador de diabetes y riesgo cardiovascular. En el estudio realizado por el Ministerio de Salud, la prevalencia llegó a 22,6% (5), una cifra elevada, similar al

22% que se registró en USA el año 2002 (6). La prevalencia aumenta en forma progresiva con la edad, de tal manera que a los 65 años subió a un 48% en el estudio en referencia.

El síndrome diabético cursa con alteraciones metabólicas y hemodinámicas de origen genético y adquirido que favorecen la asociación con hipertensión más allá de lo casual. Los diabéticos son más sensibles a la actividad vasoconstrictora de la angiotensina II, de la noradrenalina y la sal.

La hipertensión en la diabetes de tipo 2 es parte del síndrome cardiometabólico que comprende insulinoresistencia, obesidad central, dislipidemia (triglicéridos elevados, colesterol-HDL bajo, LDL aumentado), microalbuminuria, hipercoagulabilidad, tendencia a la inflamación, hipertrofia ventricular izquierda, hiperuricemia, y sensibilidad a la sal. La hiperglicemia disminuye la producción de óxido nítrico y aumenta el estrés oxidativo, generando un endotelio disfuncionante.

En la diabetes tipo 2 la nefropatía aparece generalmente años después de instalada la hipertensión. En la diabetes de tipo 1 es la nefropatía la que lleva a la hipertensión y los procesos fisiopatológicos son diferentes y su análisis va más allá de lo que esta revisión pretende.

La microalbuminuria es una expresión del endotelio disfuncionante, es un marcador temprano de nefropatía y de riesgo cardiovascular. En la diabetes tipo 1 aparece alrededor de los 5 a 10 años de evolución, puede ir acompañada de hipertensión y de falta de la caída fisiológica de la presión nocturna. En la diabetes tipo 2 la micro- y macroalbuminuria pueden estar presentes al diagnóstico o aparecer poco tiempo después, reflejando un diagnóstico de diabetes efectuado tardíamente (7, 8).

Respecto al diagnóstico, la medicina preventiva ha tenido un papel protagónico en los últimos años. El nuevo enfoque ha llevado a imponer e implementar estrategias diagnósticas y metas terapéuticas más exigentes. En la última década, los "valores máximos normales" para la glicemia, los lípidos sanguíneos y la presión arterial se han vuelto a reducir, ya que por encima de ellos la morbimortalidad aumenta. En relación a los valores de presión arterial se aprecia el mismo fenómeno. En los mayores de 18 años, el último informe del "Joint National Committee" (JNC- 7) considera presión arterial normal a cifras menores de 120/80 mm.Hg., ya que en diabetes el riesgo cardiovascular aumenta a partir de esta cifra. La diabetes tipo 2 y la hipertensión son afecciones crónicas de comienzo asintomático, y la pesquisa en los sujetos de mayor riesgo es la conducta más apropiada para un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. La presión arterial en los diabéticos debe quedar registrada en la primera consulta y en las siguientes, lo que permite su estratificación en presión arterial normal, prehipertensión o bien hipertensión grado 1 o 2. Es recomendable tomarla sentado y de pie para evaluar la hipotensión ortostática, secundaria a la neuropatía autonómica o asociada a fármacos hipotensores. La presencia de hipotensión ortostática dificulta el tratamiento. El monitoreo de 24 horas de la presión arterial en el enfermo diabético, permite observar la falta de la caída fisiológica nocturna de la presión y del pulso, que se asocian a microalbuminuria, como hemos señalado, y a una mayor masa del ventrículo izquierdo. Confirmado el diagnóstico de hipertensión, las cifras tensionales clasifican el grado de la misma, pero es indispensable indagar sobre la presencia de factores de

riesgo cardiovascular, el impacto que ha tenido la presión en los órganos blancos y las condiciones clínicas asociadas para decidir el tipo e intensidad del tratamiento (ver artículo Tratamiento de la Hipertensión Arterial).

El paciente diabético hipertenso debe ser evaluado con exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico y en forma periódica, incluyendo microalbuminuria, determinada mediante la relación albuminuria (mg/L) / creatinuria (g/L) en muestra matinal de orina. La relación es positiva para microalbuminuria si el cociente se encuentra entre 30 y 300 mg/g, y para macroalbuminuria, si es mayor de 300 mg/g. El valor de la relación revela en forma bien exacta la albuminuria de 24 horas. El nitrógeno ureico y la creatinina en plasma miden la función renal y los electrolitos plasmáticos son imprescindibles en el paciente tratado con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) y/o diuréticos por los cambios del potasio. El electrocardiograma de reposo, de esfuerzo y ecocardiograma, si el caso lo requiere, se indican para evaluar la hipertrofia ventricular izquierda y la cardiopatía isquémica, que es silente en un 25% de los diabéticos. La ecografía Doppler del sistema carotídeo- vertebral ha cobrando importancia por la relación que existe entre la ateromatosis de este territorio y el coronario. El fondo de ojos, rutinario al menos una vez al año, evalúa la retina en relación a los efectos de la diabetes y la hipertensión.

La hipertensión en diabetes puede ser parte del síndrome metabólico o secundaria a la nefropatía, o tener otras causas que la determinan o agravan. Por lo frecuente de la asociación de diabetes e hipertensión, se tiende a ser poco activo

en la búsqueda de otras causas de hipertensión. Sin embargo, ante un cambio de la presión con resistencia a la respuesta terapéutica, es aconsejable descartar otras causas de hipertensión como la renovascular, la mineralocorticoidea, hipertensión por fármacos, feocromocitoma y otras.

El objetivo fundamental del tratamiento de la hipertensión en diabetes es disminuir la mortalidad y morbilidad ocasionada por la micro y macroangiopatía diabética.

El tratamiento de la hipertensión en la diabetes plantea algunas interrogantes:

• **¿Reduce la mortalidad?**

En pacientes con diabetes de tipo 2, el control de la presión arterial (promedio 144/82 mm.Hg.) en el estudio del Reino Unido (UKPDS), redujo las muertes en 32%, en relación al grupo con control menos estricto (promedio 154/87 mm.Hg.). Un descenso de 10 mm.Hg. de presión sistólica redujo la mortalidad en un 15%, sin importar el agente hipotensor (2). Un análisis posterior permitió establecer que por cada 16,4 pacientes tratados por 10 años se previene una muerte (9). En el estudio HOT, en los diabéticos, cambios tan pequeños como 5 mm.Hg. disminuyeron la mortalidad cardiovascular. Los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes asignados a las cifras más bajas de presión diastólica, menores de 80 mm.Hg. (10). El estudio ABCD asignó pacientes a un tratamiento intensivo (presión diastólica 75 mm.Hg.) o control moderado (presión diastólica, 80 a 89 mm.Hg.). El grupo intensivo logró una presión de 132/78 mm.Hg. y 138/86 mm.Hg. el grupo moderado. Después de un seguimiento de cinco años, no hubo diferencias en la progresión de nefropatía, retinopatía y neuropatía entre los dos

grupos. Sin embargo, la mortalidad total fue de 5,5% en el grupo intensivo y prácticamente el doble, 10,7%, en el grupo de pacientes con control moderado de la presión arterial (11). En suma, diversos estudios demuestran una significativa reducción del riesgo de muerte con el control estricto de la presión arterial sistólica y diastólica en diabetes.

• **¿Cuál es el lugar de las medidas no farmacológicas?**

Los cambios de estilo de vida que incluyen dieta baja en sodio y en calorías para controlar el peso, actividad física, eliminación del tabaco y del abuso de alcohol han demostrado utilidad en la población general, y en diabetes y deben ser siempre utilizados, con y sin tratamiento farmacológico. Se recomienda disminuir el sodio a 2.300 mg. al día para bajar la presión arterial sistólica en 5 mm.Hg. y la presión arterial diastólica en 2 a 3 mm.Hg. mantener una ingesta adecuada de potasio. Bajar un kilo de peso reduce la presión en 1 mm.Hg. El alcohol aumenta la presión y aporta calorías en exceso, por lo tanto se recomienda limitar la ingesta a no más de 30g por día y para las mujeres y personas de peso bajo, la ingesta será limitada a menos de 20g al día. La prevención de la aterosclerosis implica además disminuir la ingesta de grasa saturada y colesterol (4, 14) (ver artículo Hipertensión Arterial. Tratamiento no farmacológico: estilos de vida saludable).

• **¿Los medicamentos antihipertensivos tienen algún efecto sobre las complicaciones microvasculares y la diabetes?**

En el estudio (UKPDS), un descenso de 10 mm.Hg. disminuyó en 13% las complicaciones microvasculares de la diabetes, sin considerar el fármaco uti-

lizado. En diabéticos normotensos, los IECA y los ARA retardan el desarrollo y la progresión de la nefropatía diabética, así las propiedades de estos fármacos van más allá del efecto hipotensor. La angiotensina en los tejidos tiene varios efectos, como aumentar el estrés oxidativo y la disfunción endotelial y además antagonizar el efecto postreceptor de la insulina para la utilización de glucosa en el músculo. Esta última acción se reduce con los bloqueadores del eje renina – angiotensina, lo que explicaría en parte el efecto antidiabético de estos fármacos, como se ha observado en ensayos clínicos como el HOT (10), LIFE (11) y VALUE (12), al mostrar en el seguimiento de los pacientes hipertensos, una menor aparición de diabetes.

• **¿Los medicamentos antihipertensivos tienen algún efecto sobre las complicaciones macrovasculares?**

El control de las complicaciones cardiovasculares continúa siendo un gran desafío en diabetes. La presión mayor a 120/75 mm.Hg. se asocia con aumento de eventos cardiovasculares y mortalidad en diabetes. La mortalidad post infarto al miocardio disminuye con los beta bloqueadores. Los IECA también tienen efectos favorables en la evolución cardiovascular, como lo demuestra el estudio MICRO-HOPE, por otros efectos que no estarían relacionados directamente con la disminución de presión arterial (13, 19). En el estudio ABCD los IECA tuvieron ventajas comparativas en relación a los bloqueadores de los canales de calcio (Ca bloq) dihidropiridínicos de efecto prolongado, en la disminución de los infartos del miocardio. Sin embargo, esta conclusión está basada en un objetivo secundario del trabajo. Los accidentes vasculares encefálicos (AVE) se asocia-

ron a hipertensión sistólica y fibrilación auricular en el UKPDS. En el mismo estudio el control más agresivo de la presión disminuyó en 44% el riesgo relativo de AVE fatales y no fatales. En el estudio Sist.-Eur realizado en hipertensión sistólica aislada, disminuyeron las muertes por AVE en diabéticos mayores tratados con nitrendipino (14). Los estudios demuestran que el control estricto de la presión arterial sistólica y diastólica trae beneficios al reducir la morbimortalidad cardiovascular en diabetes, hecho que aun no ha sido demostrado para el control estricto de la glicemia.

• **¿Con qué valores de presión se debería iniciar el tratamiento?**

Los diabéticos en la clasificación actual del JNC-7 constituyen un grupo de gran riesgo, equivalente a pacientes con infarto cardiaco, insuficiencia cardiaca, AVE o nefropatía crónica. Un riesgo tan alto obliga a intervenir en la etapa prehipertensiva, incluso con fármacos cuando las medidas no farmacológicas no logran la meta propuesta de presión, de 120/80 mm.Hg., siempre y cuando la intervención sea tolerada, especialmente en las personas de edad avanzada (10). Es posible disminuir los riesgos en diabetes 2 con una presión sistólica 120 o menor (9, 10-15). Aun no se ha demostrado que exista un umbral para el riesgo cardiovascular en la medida que la presión sistólica sube de 120, observándose que el riesgo aumenta junto con la presión.

• **¿Cuáles son los valores de presión que deberíamos alcanzar como meta?**

Los objetivos terapéuticos en diabetes son más estrictos que en la población general, como lo recomienda el JNC-7 y la Asociación Americana de Diabetes (12). La diabetes modifica las metas terapéuti-

cas del tratamiento hipotensor a cifras de 120/80 mm.Hg. o menores, siempre que sean tolerados por el paciente.

• **¿Qué drogas y en qué orden deben ser utilizadas?**

El tratamiento farmacológico de primera línea son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por su efecto cardioprotector y nefroprotector, y no alteran la glicemia ni los lípidos. Cuando se indican los IECA hay que tomar precauciones en presencia de insuficiencia renal, por la retención de K enfermedad renovascular, uso de medios de contraste yodado en diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos y en el embarazo. El otro grupo de fármacos que actúa sobre el sistema renina angiotensina (SRA) es el de los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA), y que cuentan con estudios suficientes para ser indicados en diabetes. Las propiedades son similares a los IECA en prevención de nefropatía en presencia de microalbuminuria, como se comprobó en el estudio IRMA-2 (irbesartan). En etapa de macroalbuminuria, tanto el estudio IDNT (irbesartan) como el RENAAAL (losartan), demostraron un retardo de progresión a insuficiencia renal. Los ARA se indican en general cuando los IECA no son tolerados por la tos o la aparición de edema angioneurótico. Aun no existen evidencias para preferir IECA o ARA en el tratamiento del hipertenso diabético (16), incluso en algunas oportunidades se indican asociados (17, 18). Los diuréticos tiazídicos se han empleado desde 1950 en el tratamiento de la hipertensión, los que aumentan la pérdida de sodio y agua por el riñón, reducen el espacio extracelular y tienen efecto vasodilatador arteriolar. Se les ha atribuido efectos metabólicos adversos sobre los lí-

pidos, al elevar el colesterol LDL y reducir el HDL, son hiperglicemiantes, dado que al producir hipokalemia disminuyen la secreción de insulina, y aumentan la resistencia insulínica en los tejidos periféricos. Las tiazidas (hidroclorotiazida y clortalidona) en dosis bajas entre 12,5 y 25 mg, como se plantea actualmente, no tienen estos efectos, prevaleciendo los beneficios, como la menor incidencia de accidentes vasculares cerebrales y regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, equivalente a la de los inhibidores de enzima convertidora (19). Los mejores resultados se obtienen en sujetos de edad avanzada, cuando se asocian a otros hipotensores. La gota es una contraindicación. Debido a las dosis bajas, las metas se logran asociándolos a IECA y ARA en primera línea. Si la filtración glomerular, estimada con el clearance de creatinina es menor de 30 ml/min, las tiazidas no tienen efecto natriurético suficiente y deben ser reemplazadas por diuréticos de asa como furosemida, bumetanida o torasemida, que aumentan la eliminación de agua y sal, son dilatadores venosos, tienen rendimiento en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y en insuficiencia renal.

Los beta bloqueadores se han utilizado por mucho tiempo y son reconocidos por sus efectos beneficiosos sobre la hipertensión y otras afecciones cardiovasculares. Tienen indicaciones precisas en el infarto del miocardio, potenciales en la insuficiencia cardiaca y cuando los otros fármacos no son tolerados. Pueden interferir con la secreción de insulina y disminuir la percepción de los síntomas de hipoglicemia y aumentar el peso. Pese a estas advertencias, han demostrado en el largo plazo beneficios significativos en el tratamiento de los diabéticos hipertensores. Hay contraindicaciones relativas

como la enfermedad vascular periférica y la dislipidemia y absolutas como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bloqueo cardíaco. Los más recomendables son los cardioselectivos, pero la selectividad se pierde al subir las dosis. Pertenecen a este grupo el atenolol, metoprolol y bisoprolol.

Los bloqueadores duales alfa y beta como el carvedilol y labetalol tienen actividad betabloqueadora y vasodilatadora periférica. El carvedilol se ha incorporando al tratamiento de la hipertensión en la diabetes asociado a IECA o ARA. No afecta la glicemia y no deteriora algunos componentes del síndrome metabólico como los beta bloqueadores (20).

Algunos estudios con bloqueadores de canales de calcio de tipo dihidropiridínicos han mostrado mayor morbilidad cardiovascular al ser comparados con IECA, sin embargo en otros ensayos como el HOT y el Systolic Hipertensión in Europe (Syst-Eur) (21, 22) donde se han combinado con IECA, beta bloqueadores y diuréticos no se ha observado lo mismo. En general los IECA y beta bloqueadores son superiores en términos de reducir los infartos cardíacos y la insuficiencia cardíaca. Los Ca bloq dihidropiridínicos no son drogas de primera línea, sino para adicionarlas a los anteriores en caso que las metas no se cumplan o cuando existe contraindicación para la indicación de IECA, ARA o beta bloqueadores. Otra indicación para Ca bloq dihidropiridínicos es la presencia de hipertensión sistólica.

Los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos como el verapamilo y el diltiazem reducen la excreción de albúmina urinaria, al dilatar la arteriola eferente y disminuir la presión intraglomerular, efecto no compartido por los Ca bloq dihidropiridínicos. Este grupo de

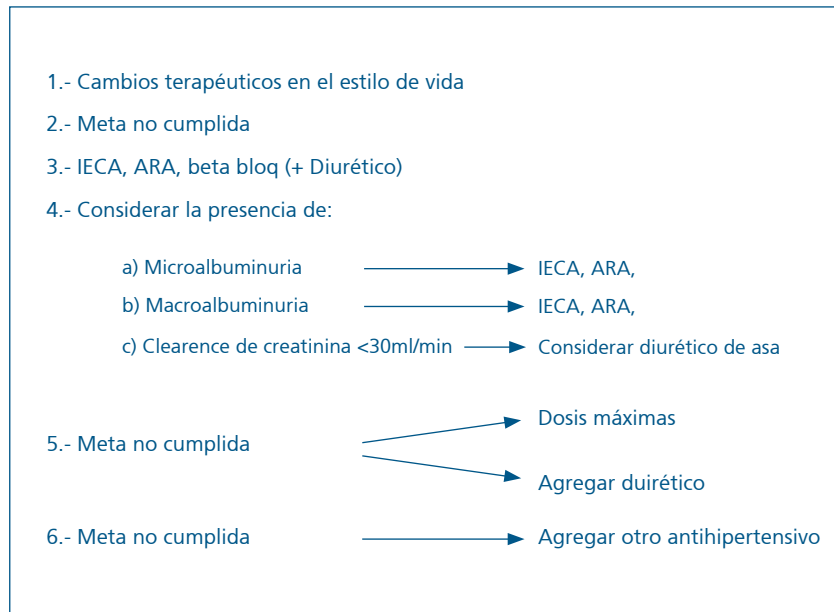


Figura 1: Esquema general de tratamiento antihipertensivo en el paciente diabético.

fármacos también disminuye los eventos coronarios.

Los Ca bloq no dihidropiridínicos se han utilizado como fármacos de 3ª línea, son útiles en la insuficiencia renal, en la hipertensión sistólica aislada y los de efecto prolongado cubren 24 horas controlando también la hipertensión nocturna. Está contraindicada la asociación con beta bloqueador por producir bloqueo cardíaco.

Los bloqueadores alfa como la doxazosina y prazosina no tienen efectos adversos sobre la glicemia ni los lípidos, sin embargo tienen riesgo por la hipotensión postural. En el estudio ALLHAT el brazo que utilizaba alfa bloqueadores se suspendió debido a una mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca. Son una opción como 3ª o 4ª droga.

En general, los pacientes terminan tratándose con esquemas farmacológicos de tres o más fármacos.

CONCLUSIONES

La hipertensión en diabetes es una comorbilidad frecuente que predispone a la aparición prematura y progresión de la nefropatía, retinopatía y complicaciones cardiovasculares, aumentando significativamente la morbilidad. La pesquisa de la hipertensión y el tratamiento agresivo demuestran beneficios, no sólo en la reducción de las complicaciones microangiopáticas, sino también en las cardiovasculares, lo que hasta hoy no se había conseguido con el control de la glicemia.

El reconocimiento de la participación del sistema renina angiotensina en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes y los beneficios de su bloqueo farmacológico ha traído también cambios sustantivos para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Del mismo modo lo ha sido el abordaje de los múltiples factores de riesgo mediante la aplicación

de medidas no farmacológicas como los cambios terapéuticos del estilo de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1> Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.

2> UKPDS 38 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS Study Group *British Medical Journal* 1998; 317: 703-13.

3> Asman G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10- years follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-15.

4> Arauz-Pacheco C., Parrot M.A., Ras-kin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25 (1):134-47).

5> <http://www.epi.minsal.cl/epi/html/in-ves/ENS/ENS.htm>

6> www.postgradmed.com/issues/2004/01_04/metabolic_foldout.pdf- 263k

7> MacFarlane I. La hipertensión en el paciente diabético. Una guía para el tratamiento. Current Medical Literature Ltd, 2001. E-mail:enquiries@curmedit.co.uk

8> Bakris G.L.,Williams M.,Dworkin L. et al; National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Com-

mittees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.

9> Vijan S., Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals,choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med.* 2003;138:593-02.

10> Simon A., Levenson J., Avanzini F., et al. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet.* 1998;352:571-75.

11> Lindholm L.H., Ibsen H., Borch-Johnsen K., et al for the Life study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-86.

12> Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H. et al. VALUE trial long term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2003;16:544-48.

13> Estacio R.O., Jeffers B.W., Gifford N., Schrier R.W. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. [PMID: 10860192] *Diabetes Care.* 2000;23 (suppl 2):54-64.

14> Hypertension Management in Adults With Diabetes American Diabetes Association *Diabetes Care* 2004;27:S65-S67.

15> Sowers J.R. Treatment of hypertension in patients with diabetes. *Arch Intern Med.*2004;164:1850-57.

16> Laverman G.D., Remuzi G., Ruggeneti P. Second GENOA meeting on hypertension, diabetes, and renal disea-

se. ACE Inhibition versus Angiotensin Receptor Blockade: Which is Better for Renal and Cardiovascular protection? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:

17> Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Angiotensin – receptor blockade versus converting – enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.

18> Dahlöf B., Penner K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Amm. J of Hypertension* 1992;5:95-110.

19> Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators* *Lancet* 2000; 355: 253-59.

20> Bakris G.L., Fonseca V, Kathali R.E., et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA.* 2004;292: 2227-36.

21> Toumilheto J., Rastente D., Birkenhager W.H., et al; Systolic Hypertension in Europe Trial investigator. Effects of calcium – channel blockade in older patients with diabetes an systolic hypertension. *N Engl J Med.*1999;340:677-84.

22> Adler A.I., Stratton I.M. , Neil H.A.W. et al Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study *BMJ* 2000;321:412-19.