



Sociedad Española de Medicina Interna

# **PROTOCOLOS**

## **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Coordinador

Pedro Armario García

# CAPÍTULO III

## Hipertensión arterial y síndrome metabólico

---

NIEVES MARTELL CLAROS  
*Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico San Carlos.  
Universidad Complutense. Madrid.*

### Introducción

Desde hace 2 décadas hay pruebas científicas de que en el hipertenso se produce la agrupación de factores de riesgo cardiovascular, especialmente dislipidemia<sup>1,2</sup> y diabetes mellitus<sup>3</sup>, en una proporción superior a la que se encuentra en los normotensos. Esto indica la presencia de mecanismos fisiopatológicos comunes a tales circunstancias clínicas. En el estudio CLUE<sup>4</sup>, realizado en más de 4.000 hipertensos estudiados en las unidades hospitalarias de hipertensión en España, la prevalencia de los factores de riesgo metabólicos fue del 22% de diabetes, el 35% de hipercolesterolemia y el 41% de obesidad. En esta muestra de pacientes, en su mayoría tratados, el 28,4% tenía 3 o más factores de riesgo asociados.

Una particular modalidad de agrupación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) es el denominado síndrome metabólico (SM) que, si bien resulta una entidad controvertida, parece suponer una especial aproximación, diferenciada de la enfermedad cardiovascular. El gran interés del SM reside en que su identificación es clave para la prevención de la diabetes mellitus 2 (DM2) y para prevenir la morbimortalidad cardiovascular (CV). Esta agrupación de FRCV puede estar presente no sólo en hiperten-

so, sino también en normotensos y, a veces, los valores de los factores de riesgo que lo caracterizan no determinan una intervención terapéutica por sí mismos, pero agrupados confieren una mayor probabilidad de diabetes y ponen al sujeto en riesgo CV.

### Concepto de síndrome metabólico

Esta agrupación de factores de riesgo fue denominada por Gerard Reaven en 1988 como síndrome X, quien consideró que su sustrato fisiopatológico era un incremento de la resistencia a la insulina (RI)<sup>5</sup>. Durante años esta constelación de factores de riesgo recibió diversos nombres (cuarteto de la muerte, síndrome de insulinoresistencia, dislipidemia aterogénica, síndrome dismetabólico). Hay varias definiciones del SM que se expresan en la tabla I, pero la más utilizada es la definición del NCEP-ATP III<sup>6</sup> que, además, es más robusta en la predicción del riesgo de enfermedad CV, con un valor predictivo positivo más alto que las otras.

### Prevalencia del síndrome metabólico

En Estados Unidos, su prevalencia es cercana al 25% y aumenta con la edad<sup>9</sup>. En España, en una muestra de 578 adultos en Canarias<sup>10</sup>, la prevalencia fue del 24,4%, y en Valencia<sup>11</sup>, en una muestra de 292 personas no diabéticas entre 25 y 65 años, fue del 31,8%.

Entre los hipertensos, la prevalencia de SM es del 34% en una población italiana con una edad media de 50 años<sup>12</sup> y aumenta en los hipertensos mal controlados<sup>13</sup>, tal vez por el incremento de la RI que se encuentra en la hipertensión refractaria<sup>14</sup>.

**Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico: OMS<sup>6</sup>, EGIR<sup>6</sup>, ATP-III<sup>7</sup>, IDF<sup>7</sup>**

OMS 1999	EGIR 1999	ATP-III 2005	IDF
DM, o alteración de la tolerancia a la glucosa, o IR	IR, o hiperinsulinemia únicamente (si no hay DM)		Obesidad central: PC: > 94 cm en varones o < > 80 cm en mujeres (europeos, para otras etnias hay otros valores)
Más: 2 o más de los factores siguientes: • Obesidad: IMC > 30 o CCC > 0,9 en varones o > 0,85 en mujeres • Dislipidemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl, o cHDL < 35 mg/dl en varones o < 40 mg/dl en mujeres • HTA: PA ≥ 140/90 mmHg o fármacos • MAU: excreción de albúmina ≥ 20 µg/min o albumina/creatinina > 30 mg/g	Más: 2 o más de los factores siguientes: • Obesidad central: PC ≥ 94 cm en varones o ≥ 80 cm en mujeres • Dislipidemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl, o cHDL < 40 mg/dl • HTA: PA ≥ 140/90 mmHg o fármacos • Glucemia en ayunas:	3 o más de los factores siguientes: • Obesidad central: PC > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres • Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento • cHDL bajo: < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento • HTA: PA ≥ 130/85 mmHg o fármacos • Glucemia en ayunas: ≥ 100 mg/dl o tratamiento	2 o más de los siguientes criterios: • Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento • cHDL bajo: < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento • HTA: PA ∑ ≥ 130/85 mmHg o fármacos • Glucemia en ayunas: ≥ 100 mg/dl o tratamiento

Nuestro grupo<sup>15</sup> estudió la prevalencia de SM en una muestra de 938 personas de la población natural de Aranda de Duero (Burgos) con edades comprendidas entre 35 y 75 años, que fue del 12% en normotensos y aumentó hasta el 29 y el 37% en los hipertensos sin y con tratamiento, respectivamente. Cuando se tuvieron en cuenta los componentes del SM, fue el índice de masa corporal  $> 28,8$  seguido de la glucemia  $\geq 110$  mg/dl los mejores predictores de la presencia de SM.

En el estudio VAS HTA<sup>16</sup>, realizado en pacientes hipertensos en atención primaria, la prevalencia de SM fue del 43,7%. En hipertensos de nuestra unidad de hipertensión arterial (HTA), en una muestra de 720 pacientes, la prevalencia del SM fue del 58,8%<sup>17</sup>.

### Significado clínico del síndrome metabólico

El SM está considerado como un importante factor de riesgo para la enfermedad CV, a través de 2 mecanismos diferentes: uno como factor predisponente al desarrollo de DM2, y otro como factor asociado a una mayor incidencia de eventos CV.

El SM se acompaña de un aumento del riesgo CV. En Finlandia<sup>18</sup>, el seguimiento durante 11 años de 1.209 varones no diabéticos demostró que la presencia de SM multiplicaba por 3,7 el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, por 3,5 el de muerte por causa CV y por 3,6 la mortalidad total. Y en un análisis de los sujetos incluidos en el NHANES III<sup>19</sup> también se ha encontrado un incremento del riesgo de infarto de miocardio e ictus entre personas de ambos sexos con SM.

Los datos del estudio de San Antonio<sup>20</sup>, con un seguimiento de 8 años, han mostrado que el riesgo de presentar DM fue 6 veces

superior entre los sujetos que presentaban SM y los que no lo presentaban, y tras ajustar por los factores de confusión, incluida la intolerancia a los hidratos de carbono, el riesgo era todavía 3 veces mayor y se incrementa según lo hace el índice de masa corporal.

Por lo tanto, la significación clínica del SM es muy importante y tiene mayor valor cuando se establece el diagnóstico sin que ninguno de sus componentes haya alcanzado valores de intervención farmacológica. Es en ese momento cuando las modificaciones del estilo de vida son cruciales, pues no hay ninguna recomendación específica farmacológica hasta el momento.

### Patogenia del síndrome metabólico

En la patogenia del SM ocupa un lugar fundamental la RI, con un papel crucial de la obesidad y la distribución abdominal de la grasa. El exceso de tejido adiposo resulta en un incremento de la circulación de ácidos grasos libres (que se acumulan en músculo y en hígado, y aumentan la RI), citocinas (como la proteína C reactiva y que expresan un estado proinflamatorio) y activador del plasminógeno I (PAI-I, expresión de un estado protrombótico), y en una reducción de los valores circulantes de adiponectina<sup>21</sup>. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) está activado en la obesidad y produce aumento de la retención de sodio y la expansión de volumen. Estos hechos se han relacionado con valores elevados de aldosterona en la obesidad, sobre todo en la abdominal<sup>22</sup>. El incremento de aldosterona puede ser debido a un factor aún no identificado (que podrían ser ácidos grasos libres), liberado del tejido adiposo, que estimula la síntesis de aldosterona<sup>23</sup>. La RI ocupa un lugar principal en la patogenia del SM. En el estudio Bruneck<sup>24</sup> se evaluó la RI mediante el HOMA (Homeos-

tasis Model Assessment) y se encontró insulinoresistencia en el 66% de los sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono, en el 84,2% de los sujetos con hipertrigliceridemia, en el 88% de los sujetos con valores bajos colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), en el 84% de los diabéticos tipo 2 y en el 58% de los hipertensos. La prevalencia de insulinoresistencia alcanzó el 95% en los sujetos que presentaban conjuntamente intolerancia a los hidratos de carbono o DM2, dislipidemia, hiperuricemia e hipertensión.

Mucho antes, Zavaroni et al<sup>25</sup> describieron que en sujetos con respuesta a la insulina elevada durante un test oral de tolerancia a la glucosa elevada se encontraban presiones arteriales, glucemia y concentraciones de triglicéridos más altas, y valores de cHDL más bajos que en los sujetos con una respuesta menor de insulina con el mismo test.

En el seguimiento del estudio de San Antonio, los sujetos que estaban en el cuartil superior de la distribución de la insulina basal, es decir, los que tenían una mayor RI, presentaron una mayor incidencia de hipertensión, DM2, hipertrigliceridemia y valores bajos de cHDL que los que estaban situados en el primer cuartil de la distribución de insulina<sup>26</sup>.

Nuestros resultados en la población del área de Aranda de Duero<sup>15</sup> muestran que tanto el valor absoluto de HOMA como la prevalencia de HOMA > 3,8, valor de corte para RI, son significativamente superiores en los sujetos con SM.

Para mantener la euglucemia en presencia de resistencia periférica a la insulina, la célula beta pancreática segrega más insulina, produciéndose hiperinsulinismo que puede conducir a un agotamiento funcional de la célula beta y al desarrollo de diabetes me-

litis. Por este mecanismo básico, la insulinoresistencia puede conducir a la diabetes.

### **Efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus**

Desde la década de 1980 está demostrado que los diuréticos y/o los bloqueadores beta podían aumentar la incidencia de diabetes mellitus<sup>27</sup>. En un estudio realizado en Suecia, la incidencia de diabetes en mujeres seguidas durante 12 años y tratadas con diuréticos, bloqueadores beta o ambos fue 3, 5 y 11 veces superior, respectivamente, que la de mujeres que no recibieron ningún fármaco.

Lithell et al<sup>28</sup> demostraron que los distintos antihipertensivos tenían efectos diferentes sobre la sensibilidad a la insulina, de tal forma que, mientras los diuréticos y los bloqueadores beta la reducen, los bloqueadores alfa, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) la incrementan.

En los estudios realizados en hipertensos en los que se comparó el tratamiento basado en diuréticos y bloqueadores beta con el basado en antagonistas del calcio, IECA y ARA II<sup>29</sup> se ha encontrado una reducción que oscila entre el 14 y el 32% en la incidencia de diabetes mellitus en los pacientes asignados a ser tratados con los segundos en comparación con los tratados con los fármacos más antiguos (tabla 2). Parte de tal diferencia puede explicarse por los efectos adversos de diuréticos y bloqueadores beta sobre la RI, pero también por efectos positivos de los nuevos fármacos, como demuestran los resultados de los estudios

Tabla 2. Incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus en seguimientos de grupos de pacientes tratados con diferentes pauta

Estudio	Seguimiento (años)	Nuevos casos (diuréticos, bloqueadores beta)	Nuevos casos (ACA, IECA, ARA II)	Riesgo relativo diuréticos, bloqueadores beta frente a otros
CAPPP <sup>30</sup>	6,1	380 (7%)	337 (6%)	14%
INSIGHT <sup>31</sup>	4,5	176 (5,6%)	136 (4,3%)	23%
LIFE <sup>32</sup>	4,8	319 (8%)	241 (25%)	25%
SCOPE <sup>33</sup>	3,7	130 (5,3%)	106 (4,3%)	23%
VALUE <sup>34</sup>	5	847 (16,4%) <sup>a</sup>	688 (13,1%) <sup>b</sup>	23%
INVEST <sup>35</sup>	2,7	176 (7,7%)	136 (6,6%)	24%
ALLHAT <sup>36</sup>	4,9	1769 (11,6%)	886 (9,8%) <sup>a</sup>	16%
ALLHAT <sup>37</sup>	4,9	1769 (11,6%)	733 (8,1%) <sup>c</sup>	31%
HOPE <sup>38</sup>	5	155 (5,4%) <sup>d</sup>	102 (3,6%)	34%
CHARM <sup>39</sup>	3	45 (3%) <sup>d</sup>	77 (5,1%)	40%

ACA: antagonistas del calcio; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

<sup>a</sup>Amlodipino. <sup>b</sup>ARA II. <sup>c</sup>IECA. <sup>d</sup>Placebo.

HOPE<sup>40</sup>, CHARM<sup>41</sup> y VALUE<sup>42</sup>. Esto indica que antagonizar la actividad del sistema renina-angiotensina tiene efectos positivos sobre la RI y el desarrollo de diabetes.

Esto queda corroborado por estudios diseñados con este propósito. En el estudio CROSS<sup>43</sup>, candesartán reducía la actividad simpática y aumentaba la sensibilidad a la insulina respecto a hidroclorotiacida. Y en el ALPINE<sup>44</sup>, en el que se compara a hipertensos tratados con hidroclorotiacida y atenolol frente a candesartán y felodipino, en el primer grupo las concentraciones de glucemia, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de baja

densidad (cLDL), apolipoproteína B, insulina basal e índice de insulinoresistencia (HOMA) fueron significativamente superiores que en el grupo tratado con el ARA II. Al final del seguimiento de un año, no sólo la prevalencia de SM era mayor en los tratados con el diurético, sino que en ellos la incidencia de diabetes había sido del 4%, mientras que en los tratados con el ARA II había sido del 0,5%.

La concordancia de todos estos resultados demuestra un importante efecto diferencial de los antihipertensivos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y, desde un punto de vista práctico, indica que no se deberían utilizar diuréticos y bloqueadores beta como fármacos de inicio en pacientes con síndrome metabólico, tal como recomienda la guía ESH-ESC de 2007.

### **Mecanismos por los que antagonizar la acción del sistema renina-angiotensina puede aumentar la sensibilidad a la insulina**

La reducción del estrés oxidativo podría ser una explicación de los efectos favorables de los IECA y los ARA II sobre la sensibilidad a la insulina y la menor incidencia de diabetes<sup>45</sup>, dado que la obesidad, la RI, la intolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes mellitus tienen en común un incremento del estrés oxidativo.

Cada vez se dispone de más pruebas científicas que indican la importancia del sistema renina-angiotensina del tejido adiposo en la patogenia de la RI y el SM. En animales se produce un incremento de la formación de angiotensinógeno y de angiotensina II cuando aumenta la ingesta calórica. Esta angiotensina II tiene un efecto antiadipogénico en los preadipocitos en humanos,

lo que impide la maduración de los adipocitos jóvenes sensibles a la insulina y mantiene los adipocitos viejos resistentes a ésta. Esto limita la capacidad de almacenar triglicéridos en las células adiposas, con lo que se acumulan en hepatocitos y células musculares. Los IECA y los ARA II romperían esta cadena de eventos y tendrían efectos favorables sobre la RI y el SM<sup>46</sup>.

### Bibliografía

1. McMahon SW, MacDonjald GJ, Balket RB, et al. Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women. *Atherosclerosis*. 1985;5:391-6.
2. Luque Otero M. Lípidos y presión arterial: juntos pero ¿no sincrónicos? *Med Clin (Barc)*. 1991;97:735-7.
3. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest*. 1985;75:809-17.
4. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, Garcia-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertensión*. 2004;43:1338-44.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
6. The European Group For The Study Of Insulin Resistansce [EGIR]. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-76.
7. Saely CH, Koch L, Schmid F et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care* 2006;29:901-7.
8. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
9. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in

- the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:427-36.
10. Álvarez Leona EE, Ribas Barbab L, Serra Majemc L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc).* 2003;120:172-4.
  11. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc).* 2001;117:530-3.
  12. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1817-22.
  13. Bog-Hansen E, Lindblad U, Gullberg B, Melander A, Rastam L. Metabolic disorders associated with uncontrolled hypertension. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5:379-87.
  14. Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, Lopez-Eady MD, Fernández Pinilla C, Avila M, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Pressure* 2003;12:149-54.
  15. Martell N, Mateo J, Fernández C, Fernández-Cruz A, Luque-Otero M. Metabolic syndrome and insulin resistance in newly diagnosed hypertensives, treated hypertensives and normotensives. *J Hypertens.* 2004;22 Suppl 2:A368.
  16. Álvarez Álvarez B, Luque Otero M, Martell Claros N, López Eady MD, en representación de los investigadores del estudio VAS-HTA. Alto riesgo cardiovascular por el inadecuado control de los factores de riesgo de hipertensos españoles en Atención Primaria en España. *Rev Clin Esp.* 2006;206:477-84.
  17. Martell N, Álvarez B, Fernández Cruz A. Influence of metabolic syndrome on risk stratification in hypertensive patients: differences between 2003 and 2007 ESH-ESC guidelines. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009. En prensa.
  18. Lakka HA, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomiheto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-16.
  19. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation.* 2004;109:42-6.

20. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3153-9.
21. Grundy SM, Bryan Brewer H, Cleeman Jr SC, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
22. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med*. 2001;79:21-9.
23. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE, et al. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;60:401-5.
24. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643-9.
25. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglia E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1989;320:702-6.
26. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41:715-22.
27. Bengtsson C, Bhlome G, Lapidus L. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ*. 1984;289:1495-7.
28. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*. 1991;14 Suppl 4:39-47.
29. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
30. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.

31. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164(22):2459-64.
32. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595-600.
33. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A, The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31-37
34. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049-2051.
35. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805-2816.
36. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
37. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165: 936-946.

38. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J, HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002;324:699-701.
39. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
40. 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 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-3.
41. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
42. Julius 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 on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-31.
43. Grassi G, Seravalle G, Dell'Òro R, Travano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensives individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*. 2003;21:1761-9.
44. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation. *ALPINE*. *J Hypertens*. 2003;12:63-74.
45. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:816-23.
46. Engeli S, Schling P, Gorzelnik K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Intern J Biochem Cell Biol*. 2003;35:807-25.