

PROTOSCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO VIII

Tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2

D. ABAD PÉREZ, D. REAL DE ASÚA Y C. SUÁREZ

*Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario La Princesa. Madrid*

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: PREVALENCIA, FISIOPATOLOGÍA E IMPACTO

Cada año, en los estudios de prevalencia de la DM de ámbito mundial se comprueba que las cifras continúan en aumento. Así, si en 1985 se estimaba una prevalencia en torno a los 30 millones de personas en todo el mundo, ya en 2000 esta cifra había crecido hasta unos 171 millones, y cabe esperar que el número de afectados se duplique para 2030. De hecho, según los cálculos de la International Diabetes Federation, cada 10 segundos se diagnostican dos nuevos casos de DM en el mundo¹, y en torno al 6% de las personas entre 20 y 79 años presentan DM. Las causas de este aumento tan alarmante no están claras, aunque se postulan varios motivos: a) envejecimiento de la población; b) dietas poco saludables; c) sobrepeso y d) sedentarismo.

En los países occidentales, alrededor del 85-95% de los diabéticos son de tipo 2; dentro de este grupo, en torno a un 70-80% presentará también HTA en algún momento de su vida², proporción que aumenta en presencia de daño renal. De hecho, en la DM1, donde la prevalencia de HTA se sitúa en torno al 30%³, ésta suele ser secundaria a la nefropatía subyacente y, por lo tanto, dependiente del volumen⁴; por el contrario, en la DM2, la HTA está más relacionada con la presencia de otros FRCV, como la propia hiperinsulinemia, característica de las primeras fases de la DM2. Esto se ha relacionado con un aumento tanto de la reabsorción renal de sodio como de la actividad nerviosa simpática^{5,6}; por otra parte, la propia RI podría causar una menor respuesta vasodilatadora frente a la insulina en el músculo⁷, así como una mayor vasoconstricción.

La interacción entre HTA y DM condiciona el peor pronóstico de estos pacientes. De hecho, los pacientes diabéticos presentan un riesgo cardiovascular total entre dos y siete veces por encima de la población general, del cual hasta un 75% sería atribuible a la propia HTA⁸. Por tanto, actualmente se considera a los pacientes diabéticos como de alto riesgo cardiovascular, al mismo nivel que los que ya han experimentado un evento previo, por lo que el tratamiento temprano de la HTA es esencial, tanto para prevenir la morbilidad cardiovascular como para minimizar la progresión de la microangiopatía. De hecho, el control estricto de la PA puede aportar incluso mayores beneficios que el control glucémico, como demostró el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), donde por cada 10 mmHg de elevación de la PA sistólica se produjo un incremento del 13% del riesgo de daño microvascular y de un 12% en el combinado de IAM y muerte por todas las causas⁹.

Por último, cabe remarcar que la ECV constituye la principal causa de muerte entre los pacientes diabéticos, con un 86% de los casos¹⁰. Puesto que son ya varios los estudios en los que se ha demostrado la efectividad de los tratamientos antihipertensi-

vos en la reducción de las complicaciones de la propia diabetes^{9,11}, se hace necesario enfrentarnos a este problema de una forma mucho más agresiva, tanto de cara al diagnóstico como en lo referido al tratamiento.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE DIABÉTICO CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL: ESTUDIO BÁSICO Y ESTUDIO RECOMENDADO

La medida de la PA debe formar parte de la exploración habitual de cualquier diabético¹². De hecho, desde hace unos años se sabe que el retraso en el diagnóstico y el control de la HTA produce un aumento significativo del riesgo cardiovascular del paciente como consecuencia del desarrollo y la progresión de la lesión del órgano diana (LOD)¹³.

Deben realizarse una buena historia clínica y una exploración general y neurológica. La exploración debe incluir la frecuencia cardíaca, el peso, la talla, el IMC, el perímetro abdominal y la medida de la PA. Esta última debe realizarse de forma estandarizada e incluir el cribado de hipotensión ortostática, puesto que es más frecuente que en la población no diabética, en especial en los pacientes con neuropatía autonómica establecida¹⁴; la medida de la PA tras 2 min de bipedestación debe realizarse tanto en la evaluación diagnóstica como en el seguimiento del tratamiento.

En cuanto a las pruebas complementarias que se deben realizar a los pacientes diabéticos e hipertensos, no hay recomendaciones claras que los diferencien de la población general. En la **Tabla I** se recogen las exploraciones habituales, recomendadas y opcionales según las últimas guías europeas de la SEH/SEC. En el caso del diabético hipertenso, dentro de las pruebas habituales se realizarán las siguientes:

- Analítica: con hemograma, valor de creatinina plasmática para estimación del filtrado glomerular; sodio y potasio, glucemia basal y HbA_{1c}, perfil lipídico (colesterol total, cHDL y cLDL y triglicéridos), excreción urinaria de albúmina, bien en orina de 24 h bien, como alternativa, en la orina de la mañana o de micción espontánea mediante el cociente albúmina/creatinina, y orina elemental con sedimento¹⁵.
- Electrocardiograma, como una de las pruebas con una mejor relación coste-efectividad para el estudio del LOD.
- Fondo de ojo¹⁵: aunque no está claramente establecida como obligatoria en los hipertensos¹⁴, sí lo está en los que además son diabéticos, dada la alta prevalencia de retinopatía diabética, posiblemente agravada en estos casos por la propia HTA.

Tabla 1. Estudios que se deben realizar en el hipertenso

Pruebas habituales	Pruebas recomendadas	Evaluación ampliada (dominio del especialista)
• Glucosa plasmática • Colesterol total • cHDL y cLDL • Triglicéridos (ayuno) • Ácido úrico • Creatinina • Potasio • Hemoglobina y hematocrito • FG (Cockroft/MDRD) • Análisis de orina • Microalbuminuria • ECG	• Ecocardiograma • Ecografía carotídea • Proteinuria cuantitativa (si la prueba con tira reactiva es positiva) • Índice tobillo-brazo • Fondo de ojo • SOG (si la glucosa > 100 mg/dl) • AMPA y MAPA • VOP (si está disponible)	HTA complicada: • Pruebas de función cerebral, cardíaca y renal • Buscar HTA secundaria: renina, aldosterona, corticoides, catecolaminas, arteriografía, ecografía renal, suprarrenal, TC, RM cerebral

AMPA: automedida domiciliaria de la presión arterial; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECG: electrocardiograma; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; MAPA: medida ambulatoria de la presión arterial; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada. Tomada de: J Hypertens. 2007;25:1105-87.

Dentro de las pruebas recomendadas en el paciente diabético, dos de ellas merecen especial atención. La primera es el ITB, sencilla, segura y barata, que permite establecer el diagnóstico de EAP y cuya realización está recomendada en este grupo de pacientes, con independencia de la presencia o la ausencia de síntomas, dada la asociación entre DM y EAP. La segunda es la medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA), cuya realización se recomienda actualmente a todo paciente hipertenso, tanto en el momento del diagnóstico como durante el tratamiento, ya que presenta varias ventajas sobre la medida de la PA clínica (mejor capacidad predictiva de complicaciones e información sobre el período nocturno), con las implicaciones pronósticas que ello comporta. Adicionalmente, hay que recordar que el grado de acuerdo para establecer el diagnóstico de control entre la PA casual y la MAPA es escaso, de forma que la PA clínica con cierta frecuencia conduce a falsos diagnósticos de mal control, pero también, aunque más raramente, de control óptimo.

En el paciente diabético, el control estricto de la PA, como se ha comentado previamente, alcanza una relevancia extrema, por lo que parece aconsejable confirmarlo por técnicas como la MAPA o, como alternativa, la automedida domiciliaria de la PA (AMPA). Además, una de las situaciones clínicas asociadas al patrón no *dipper* es la DM, por lo que el disponer de información del comportamiento de la PA durante la noche, en un intento de aplicar criterios de cronoterapia, puede ser muy relevante.

OBJETIVOS DE CONTROL

Desde 1997, en las diferentes guías se han recomendado unos objetivos de control de PA en el paciente diabético más estrictos que en el no diabético. A partir de entonces, en varios estudios se ha demostrado la posibilidad de disminuir de forma significativa los eventos macrovasculares y microvasculares, de manera que actualmente se ha establecido en 130/80 mmHg, al considerar a los diabéticos como de alto RCV.

Estas recomendaciones están basadas en varios ensayos clínicos clásicos en el tratamiento de la HTA y la DM. De mayor evidencia clínica (nivel 2), el HOT¹⁶ y el UKPDS⁹ sirvieron para establecer el valor de la PA diastólica (PAD) tras comprobar una reducción no sólo de los eventos macrovasculares y microvasculares, sino también de las complicaciones relacionadas con la DM, en los grupos de menor media (81 y 82 mmHg en HOT y UKPDS, respectivamente). Por el contrario, la recomendación para la PAS es de menor nivel de evidencia y está basada fundamentalmente en estudios de cohortes prospectivas¹⁷, con aumentos del riesgo cardiovascular a partir de PAS de 115 mmHg, si bien en la actualidad no se dispone de suficientes pruebas científicas para recomendar un límite máximo menor de 130 mmHg.

En cuanto a los objetivos de control del resto de los FRCV, habitualmente más ambiciosos que para los individuos de bajo riesgo, son los siguientes:

- **Lípidos.** Se basa fundamentalmente en el objetivo de cLDL: según el consenso del ATP III¹⁸, es necesario el uso de una estatina para reducirlo por debajo de los 100 mg/dl en los individuos de alto riesgo, incluidos los diabéticos. Incluso, en los diabéticos con un ECV previo, clasificados como de muy alto riesgo, el obje-

tivo serían los 70 mg/dl. En caso de no alcanzarse los objetivos terapéuticos con una estatina, será necesario valorar el uso de combinaciones.

Aunque menos relevante y, sobre todo, con menor evidencia científica, es deseable acercar los valores de triglicéridos, cHDL y colesterol total lo más posible a la normalidad. Por lo tanto, los triglicéridos deben ser < 150 mg/dl, el cHDL > 50 mg/dl en mujeres y de 40 mg/dl en varones, y el colesterol total, < 175 mg/dl. En cualquier caso, ninguno de éstos sería un objetivo primario y quedan supeditados al control del cLDL. Para ello se puede valorar el uso de niacina o gemfibrozilo.

En el tratamiento del diabético hipertenso es fundamental insistir en los cambios de los hábitos de vida, con pérdida de peso, en caso de que haya sobrepeso, y reducción de la ingesta de sal y grasas saturadas, además de aumento de la actividad física.

- HbA_{1c}. Si bien las guías más recientes para el tratamiento de la DM difieren en los valores máximos de HbA_{1c}, en ninguna de ellas se establecen criterios de control adicional para el caso de los hipertensos. Por lo tanto, el objetivo es común: < 7% según la ADA¹² y < 6,5% según la IDF.
- Resto de FRCV. No se han establecido diferentes objetivos en el tratamiento del resto de los FRCV entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos. Por tanto, las recomendaciones habituales (abandono del hábito tabáquico, pérdida de peso, moderación del consumo de alcohol, etc.) son también aplicables.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS

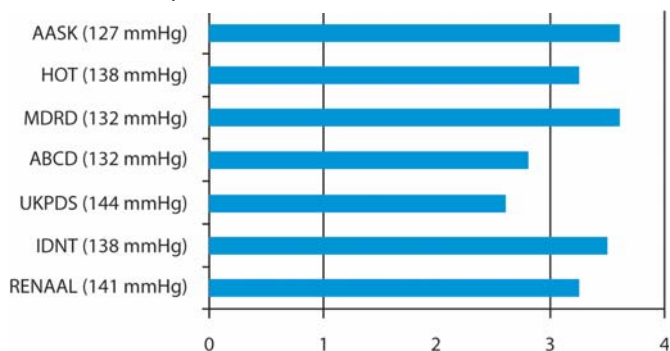
Dado que la presencia de HTA clasifica a los pacientes diabéticos como individuos de alto riesgo vascular, el tratamiento con antihipertensivos está indicado en todos los casos, con independencia de la gravedad de la HTA¹⁴. No se debe olvidar, sin embargo, que las medidas higiénico-dietéticas son también fundamentales. Deben incluir el estricto control ponderal, una dieta rica en frutas y verduras y baja en grasas y sal, la limitación de la ingesta de alcohol y la abstención absoluta de tabaco.

La elección del fármaco antihipertensivo es importante pero no determinante ya que, según la mayoría de los ensayos clínicos, estos pacientes requerirán una media de tres fármacos para alcanzar el objetivo de PA^{19,20}. No obstante, determinados grupos farmacológicos han demostrado un beneficio añadido en cuanto a disminución de morbilidad en la DM. Los bloqueadores del SRA deben formar parte del régimen terapéutico, fundamentalmente por ser nefroprotectores (**Figura 1**).

Monoterapia: bloqueo del sistema renina-angiotensina

El bloqueo del SRA con IECA tiene múltiples beneficios más allá del control tensional. Entre ellos destacan el aumento de la respuesta periférica a la insulina²¹ y el beneficio probado en cuanto a la prevención de las complicaciones microvasculares y macrovasculares²². Como alternativa, los ARA-II tienen virtudes similares, tanto en ausencia de microalbuminuria como en presencia de proteinuria e insuficiencia renal. En la primera situación, disminuye la probabilidad de desarrollo de neuropatía; en la segunda, retrasa o evita su progresión. Otros parámetros de LOD, como la hipertrofia ventricular izquierda, también se han

Figura 1. Número de fármacos utilizados para alcanzar el objetivo en diversos ensayos clínicos.



Adaptada de Khosla N et al.²⁰.

evaluado con resultados favorables, al igual que la prevención de la morbilidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo.

Por lo tanto, el creciente peso de las pruebas científicas ha convertido el bloqueo del SRA en una pieza esencial e insustituible en el tratamiento de estos pacientes.

Tratamiento combinado

En las últimas recomendaciones de la SEH/SEC¹⁴ se pone el énfasis en la necesidad de aplicar de manera temprana estrategias enérgicas de tratamiento en los pacientes de alto riesgo vascular para conseguir una reducción importante de la PA. Esto, en la mayoría de los casos, es difícil o imposible con monoterapia. De hecho, se calcula que solamente el 30-40% de los hipertensos presenta cifras adecuadas de PA. Pese a este escaso control, hay una mejoría en los últimos años, como demuestra el CONTROLPRES: en 1995, sólo el 13% de los pacientes en aten-

ción primaria y el 28% en atención especializada presentaban un adecuado control tensional; sin embargo, en el año 2003, los porcentajes habían ascendido a un 38 y un 48%, respectivamente. Por ello, en este tipo de pacientes se recomienda realizar un tratamiento combinado de inicio.

Al bloquear varios sistemas reguladores de la PA de forma simultánea se produce una reducción más eficaz de ésta. Aunque, *a priori*, la mayoría de los antihipertensivos puede combinarse entre sí (excepto bloqueadores β y antagonistas del calcio no dihidropiridínicos), no todas las asociaciones son igual de racionales desde el punto de vista fisiopatológico y farmacológico. Podrá hacerse, por tanto, cuando: a) presenten mecanismos de acción diferentes y complementarios; b) haya pruebas científicas de que el efecto de la combinación sea mayor que el de sus componentes por separado y c) la combinación tenga un perfil de tolerancia favorable, de modo que los mecanismos de acción complementarios de sus componentes reduzcan al mínimo los efectos secundarios individuales.

Los antihipertensivos pueden asociarse en combinación libre o fija; esta última es la más adecuada por haber demostrado una mejor adhesión al tratamiento, ya que simplifica la pauta posológica.

Combinación IECA-tiacida

Es la más empleada durante años; ha demostrado sobradamente su efecto protector en el ámbito cardiovascular. Representa un buen ejemplo del efecto sinérgico: la depleción de volumen producida por el diurético provoca una activación refleja compensatoria del SRA para mantener la homeostasis.

La asociación de ambos fármacos permite disminuir la dosis de diurético, con lo que se minimizan sus efectos perniciosos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y la tendencia a la hiperpotasemia de tiacida y el IECA por separado.

El estudio ADVANCE es el único realizado específicamente en la DM2 para evaluar estrategias de tratamiento antihipertensivo e hipoglucemiante²³. Con 4 años de seguimiento, se demostró una mayor disminución en las cifras de PA en el grupo tratado con la combinación de IECA y tiacida, así como diferencias significativas en la tasa de complicaciones macrovasculares y microvasculares y de mortalidad cardiovascular entre grupos.

Combinación ARA II-tiacida

Constituye uno de los pilares del tratamiento antihipertensivo actual por su eficacia y por la variedad de presentaciones. El bloqueo directo de los receptores de la angiotensina II ha demostrado ser beneficioso en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Un buen ejemplo es el estudio LIFE, con una menor incidencia de ictus en el grupo de tratamiento con losartan/tiacida²⁴.

Como ventaja añadida respecto a los IECA, los ARA II tienen mejor tolerancia clínica, con menor incidencia de tos y angioedema, aunque con el inconveniente de un precio más elevado.

Combinación bloqueador β -tiacida

Utilizada con éxito en muchos ensayos controlados, en las últimas guías queda relegada a un segundo plano por la mayor incidencia de ictus y mortalidad en pacientes que inician el tratamiento con bloqueadores β , así como efectos negativos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Según las pruebas científicas acumuladas, el uso de bloqueadores β ha quedado actualmente relegado a los pacientes con antecedentes de CI.

Combinación IECA-ARA II

Hay un “fenómeno de escape”, con generación de angiotensina II por vías independientes de la enzima de conversión de la angiotensina, que limitan la eficacia de los IECA a la larga. Por lo tanto, con la combinación podría, teóricamente, evitarse este problema.

Los efectos de esta combinación se exploraron en el ONTARGET sobre más de 6.000 pacientes diabéticos²⁵. No se encontraron diferencias en el objetivo primario (compuesto por muerte cardiovascular, IAM, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca) entre los grupos. En cambio, sí se observó un aumento de los efectos adversos en el grupo que recibió la combinación, a expensas de más episodios de hiperpotasemia moderada. Por ello, actualmente no se recomienda la combinación IECA/ARA II para el tratamiento de la HTA, salvo en pacientes particulares en busca de nefroprotección.

Combinación bloqueo del SRA-antagonista del calcio

Puede hacerse con IECA, ARA II o un inhibidor directo de la renina, asociado a un antagonistas del calcio dihidropiridínico o no. Todas ellas comparten una serie de ventajas comunes:

1. Mecanismo de acción complementario: los antagonistas del calcio inhiben la entrada de calcio al interior del músculo liso vascular y producen vasodilatación arteriolar. Esto activa secundariamente el sistema simpático y, como consecuencia, el SRA. Por último, se produce un aumento de la actividad de la renina plasmática y la producción de angiotensina II, que limita el efecto hipotensor de los antagonistas del calcio. Al bloquear simultáneamente el SRA se contrarresta este estímulo.
2. Efecto de protección vascular.
3. Efecto neutro sobre el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono.
4. Efecto nefroprotector: la combinación ofrece la capacidad de dilatar ambas arteriolas renales.
5. Capacidad de reducir la incidencia de edemas secundarios al uso de antagonistas del calcio por la acción venodilatadora de los inhibidores del SRA.

6. Mayor capacidad de reducir la morbimortalidad de los hipertensos de alto riesgo cuando se compara con la asociación bloqueo del SRA-tiacida. En el estudio ACCOMPLISH²⁶, la combinación de IECA-antagonistas del calcio fue superior a IECA-diurético en cuanto a la reducción de ECV, con una llamativa reducción relativa de la mortalidad, del 21%.

OTROS TRATAMIENTOS

Como ya se ha comentado, es imprescindible considerar la DM como una enfermedad global al enfocar su tratamiento, para evitar ceñirse únicamente al control de la glucemia. De hecho, según el STENO-2²⁷, resulta más beneficioso realizar una intervención, aunque sea modesta, sobre todos los FRCV que actuar de manera intensiva sobre uno solo de ellos.

Hay dos tipos de fármacos que están indicados en los pacientes hipertensos diabéticos: la aspirina y la estatina.

Antiagregación

Aunque recientemente en varios ensayos clínicos^{28,29} se ha puesto en duda el papel de la antiagregación con aspirina (AAS) en dosis bajas en la prevención primaria de la ECV en la DM, según las últimas recomendaciones de la American Diabetes Association¹² estaría indicada en los pacientes mayores de 40 años y con otros FRCV, así como en los pacientes con riesgo de ECV > 3% a 5 años; por el contrario, no lo estaría en los menores de 30 años sin ECV previa. Clopidogrel constituye una alternativa adecuada en los pacientes alérgicos a AAS, mientras que su combinación es necesaria durante el primer año tras la colocación de un *stent*. En el diabético hipertenso en prevención primaria, es importante recordar la necesidad de retrasar su administración hasta que la PA no esté contro-

lada por el aumento del riesgo incrementado de hemorragia cerebral en caso de que la HTA no esté controlada.

Tratamiento hipolipidemiante

La administración de una estatina en los pacientes diabéticos, y particularmente los diabéticos hipertensos, al igual que en el resto de los pacientes de alto riesgo cardiovascular, está indicada siempre y cuando el LDL esté por encima de 100 mg/dl o de 70 mg/dl en los de muy alto riesgo. Como ya se ha comentado previamente, el objetivo terapéutico se basa fundamentalmente en el control de las cifras de LDL, con idea de mantenerlas por debajo de los 100 mg/dl; como alternativa, especialmente en aquellos casos con grandes dificultades para la reducción de las cifras, podría ser suficiente con una disminución del 30-40% sobre el valor basal. En la **Tabla 2** se recogen las principales recomendaciones para el tratamiento del diabético hipertenso.

CONCLUSIÓN

Como conclusión, la frecuente coexistencia de HTA y DM aumenta de forma notable el riesgo cardiovascular. Estos pacientes deben recibir un tratamiento antihipertensivo agresivo desde el inicio. Entre los distintos grupos farmacológicos destacan los bloqueadores del SRA por su papel nefroprotector y su efecto metabólico neutro en dicho escenario. Sus combinaciones con otros antihipertensivos son actualmente la piedra angular del tratamiento. De especial interés es la asociación de bloqueadores del SRA y antagonistas del calcio por su buena tolerabilidad, su alto grado de control de la PA y la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular.

Tabla 2. Tratamiento hipertensivo en los diabéticos

El bloqueo del SRA debe formar parte del régimen antihipertensivo y debe ser el de elección si la monoterapia es suficiente

La presencia de microalbuminuria indica el tratamiento farmacológico incluso cuando la presión arterial es normal-alta. El bloqueo del SRA es de elección

La estrategia terapéutica debe considerar la actuación sobre todos los factores de riesgo cardiovascular, incluida la administración de una estatina

Dada la alta probabilidad de hipertensión ortostática, la presión arterial debe medirse también en posición erecta

SRA: sistema renina-angiotensina.
Tomada de *J Hipertens.* 2007;25:1105-87.

Por otro lado, está indicada la antiagregación con AAS en dosis bajas en los diabéticos con ECV establecida, así como en los mayores de 40 años con FRCV añadidos. Asimismo, también es un objetivo terapéutico el control de las cifras de cLDL, mediante el uso de una estatina en la mayoría de los casos, con indicaciones muy similares a las de la antiagregación. El control del resto de los factores de riesgo es también mandatorio.

Bibliografía

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32 Suppl 1:S1-S201.
2. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J.* 1991;121:1268-73.

3. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, et al. Mortality trends in type 1 diabetes: the Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999. *Diabetes Care*. 2001;24:823-7.
4. DeChaatel R, Weidmann P, Flammer J, et al. Sodium, renin, aldosterone, catecholamines and blood pressure in diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1977;12:412-21.
5. DeFronzo RA, Cooke RC, Anders R, et al. The effects of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest*. 1976;55:845-55.
6. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30:219-25.
7. Laakso M, Edelman SV, Breditel G, et al. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest*. 1990;85:1844-52.
8. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37:1053-9.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703.
10. Wingard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. En: *Diabetes in America*. Washington DC: US Govt. Printing Office; 1995. p. 429-48 (NIH publ. no. 95-1468).
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care*. 2009;32:S13-61.

13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. 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.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28:1462.
15. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:134-47.
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
17. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1053-9.
18. Grundy SM, Cleeman Jr, Bairey Merz N, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
19. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343.

20. Khosla N, Bakris GL. Pharmacologic treatment of hypertension. En: Comprehensive clinical nephrology. 3rd ed. London: Mosby Elsevier ed.; 2007.
21. Alkharouf J, Nalinkumari K, Corry, D, et al. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 1993;6:337.
22. 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.
23. MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamida on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829.
24. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof 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.
25. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both for patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547.
26. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH trial investigator. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417.
27. Gaede P, Vedel P, Larsen N. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.

28. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial asymptomatic peripheral arterial disease and antioxidants in patients with diabetes and randomised placebo controlled trial of aspirin disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial. *BMJ*. 2008;337:a1840.
29. Ogawa H, Nakayama M. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patient with type 2 diabetes. *JAMA*. 2008;300:2134-41.

