

**Seminarios de diabetes**

# Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2

## *Treatment algorithm of high blood pressure in type 2 diabetes*

P. Pedrianes Martín, P.L. de Pablos Velasco

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Dr. Negrín». Las Palmas de Gran Canaria

### Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial son dos entidades estrechamente relacionadas por mecanismos etiopatogénicos múltiples, que suelen presentarse con frecuencia asociadas en la práctica clínica. Su coexistencia implica un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que se han establecido unos objetivos de control de la presión arterial específicos para el paciente con diabetes. Además, la hipertensión en este contexto tiene características diferenciales con la población general que la convierten en un factor de riesgo asociado que debe tratarse con la máxima prioridad. Tras hacer un correcto diagnóstico de hipertensión, deben introducirse los cambios apropiados en los hábitos de vida del paciente que permitan una mejora del perfil metabólico global. Con frecuencia se precisará tratamiento farmacológico con más de un antihipertensivo para alcanzar los objetivos marcados en la DM2. La evidencia científica disponible respalda el control minucioso de la presión arterial en los pacientes diabéticos, ya que es el subgrupo poblacional que más se beneficia de la reducción de riesgo cardiovascular y se considera una medida más coste-efectiva que el propio control glucémico.

**Palabras clave:** hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular, tratamiento antihipertensivo.

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension are common entities closely related by multiple etiopathogenic mechanisms that become apparent usually associated in clinical practice. This association implies a high cardiovascular risk. Therefore specific blood pressure targets have been established for patients with diabetes. Furthermore, arterial hypertension in this context has differential features from general population resulting in an important risk factor which needs to be treated with maximal priority. After confirming the diagnosis, lifestyle changes must be undertaken to improve the global metabolic profile. Several drugs will usually be required in order to achieve optimal blood pressure control in type 2 diabetes. Current evidence supports a tight control of blood pressure in patients with diabetes, because cardiovascular risk reduction is higher in this population, being considered even a more cost-effective therapy than achieving tight glucose control.

**Keywords:** arterial hypertension, type 2 diabetes, cardiovascular risk, antihypertensive drugs.

### Introducción

El manejo de la presión arterial (PA) en los pacientes diabéticos tiene gran importancia debido al alto riesgo cardiovascular (RCV) que éstos presentan y al precoz

desarrollo de complicaciones metadiabéticas. Las probabilidades de presentar una enfermedad cardiovascular aumenta exponencialmente cuando coexiste hipertensión arterial (HTA), la cual es responsable del 85% de dicho riesgo en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1</sup>. El riesgo de presentar un episodio cardiovascular es el doble en diabéticos respecto a la población general, y se duplica o triplica cuando se trata de un paciente diabético e hipertenso, sobre todo si presenta nefropatía<sup>2,3</sup>. Estos pacientes se benefician más que el resto de la población hipertensa de las reducciones en las cifras de PA<sup>4</sup>. Dada la alta prevalencia de DM2 en el mundo, que aumentará en las próximas décadas según los modelos epidemiológi-

*Fecha de recepción: 13 de marzo de 2009*  
*Fecha de aceptación: 17 de marzo de 2009*

#### Correspondencia:

P. Pedrianes Martín. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Dr. Negrín». Barranco de la Ballena, s/n. 35010 Las Palmas de Gran Canaria. Correo electrónico: ppedmar@yahoo.es

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DHP: dihidropiridínicos; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

cos, en nuestra práctica diaria nos encontraremos a menudo con sujetos expuestos a padecer enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup>. Éstas engloban el ictus, el infarto de miocardio y la arteriopatía periférica. Además, se ha demostrado que ambas entidades están estrechamente relacionadas, ya que los pacientes hipertensos tienen el doble de riesgo de presentar algún grado de intolerancia a la glucosa que los no diabéticos. A su vez, las personas con DM2 presentan HTA con más frecuencia que el resto de la población<sup>6</sup>.

De lo expuesto en el párrafo anterior se deduce que las posibilidades de que los pacientes diabéticos presenten episodios cardiovasculares pueden limitarse si incidimos decididamente en los factores de riesgo asociados. En este artículo indagaremos la mejor forma de tratar la HTA en la población con DM2 según los objetivos establecidos por los organismos competentes. Al mismo tiempo, desarrollaremos un algoritmo que facilite la elección de los fármacos más indicados en cada caso. El interés en esta situación clínica debe ser prioritario, dados los escasos datos obtenidos en relación con el diagnóstico precoz y el tratamiento intensivo de la HTA en la DM2, según las cifras extraídas de diversos estudios realizados en España<sup>7</sup>. Una extensa población con RCV moderado-alto no recibe un tratamiento optimizado, a pesar de los recursos disponibles. Ello recalca la importancia de un buen control de la PA en los pacientes con DM2, materia en la que trataremos de ahondar en estas líneas.

## Relación etiopatogénica entre HTA y DM2

Se ha descrito la predisposición genética a padecer conjuntamente HTA y DM2 sobre una base de herencia poligénica, pero aún no se ha constatado una alteración concreta y claramente condicionante, a diferencia de lo que ocurre con causas más raras de HTA<sup>8</sup>. Se han propuesto diversos mecanismos que interrelacionan ambas condiciones<sup>2,6,8</sup>:

- Expansión de volumen intravascular por estímulo de la insulina sobre la reabsorción de sodio en los túbulos proximales renales.
- Alteraciones en la vasodilatación por aumento de la rigidez de las paredes vasculares, que se ponen de manifiesto por una respuesta anómala a la administración de óxido nítrico local. Se ha puesto en el contexto de la glucosilación de proteínas de la matriz vascular.
- Sobreestimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona, con incremento de la resistencia insulínica y de la reabsorción de sodio y agua.

- Activación del sistema nervioso simpático y mayor resistencia insulínica resultante.
- Aumento del calcio intracelular.
- Reabsorción del exceso de glucosa filtrada.

Como es evidente, los mecanismos de producción de la HTA en esta población son múltiples, lo que hace que el control de las cifras de PA sea complicado y, en numerosas ocasiones, requiera más de un fármaco. Habitualmente, actuar sobre un único factor será insuficiente, y deberemos recurrir a combinaciones que bloqueen distintos procesos etiopatogénicos.

## Diagnóstico de HTA

El establecimiento de un diagnóstico definitivo de HTA debe basarse en la información obtenida en diferentes mediciones de la PA, y realizarse en cada visita del paciente. Para confirmar el diagnóstico, hay que constatar las cifras anormalmente altas de PA en al menos dos ocasiones diferentes, separadas como mínimo un mes entre sí<sup>3,9</sup>. La propia técnica de toma de la PA debe ser correcta, con el paciente en reposo durante 5 minutos, situando el manguito a la altura del corazón, y habiendo tomado la medicación antihipertensiva prescrita, si es el caso. Además, es útil hacer mediciones en sedestación, decúbito y bipedestación si se sospecha una posible disautonomía<sup>2</sup>.

En ocasiones será complicado descartar la «HTA de bata blanca» y establecer un diagnóstico de certeza si disponemos exclusivamente de los valores obtenidos en la consulta de atención especializada. Podemos recurrir a la información que nos proporciona la automedida de la presión arterial e, incluso, de la monitorización ambulatoria de la presión arterial<sup>10</sup>.

## Peculiaridades de la HTA en la DM2

La HTA de los pacientes diabéticos tiene algunas características diferenciales con respecto a la población hipertensa no diabética. Es más habitual encontrar cifras de PA más elevadas en sujetos diabéticos hasta los 70 años de edad, en el contexto de la arteriosclerosis precoz que sufren estos pacientes. En edades más avanzadas estas diferencias tienden a desaparecer. Otro factor característico es la mayor diferencia entre la PA sistólica y la PA diastólica, conocida como presión de pulso. Este fenómeno también se incrementa con la edad y se asocia a mayor RCV que el aumento simultáneo de ambos valo-

res<sup>11</sup>. También es más frecuente encontrar una HTA sistólica aislada, causada por la excesiva rigidez de las arterias, que les impide expandirse en respuesta a la eyección ventricular. Se considera un factor de riesgo independiente para muerte cardiovascular, hipertrofia de ventrículo izquierdo y microalbuminuria<sup>8,12</sup>. Se puede observar el conocido como patrón *non dipper*, con escasa o nula reducción de la PA durante la noche (descenso inferior al 10% respecto a los valores diurnos)<sup>1</sup>.

Todo lo comentado con anterioridad no hace sino reafirmar el elevado RCV de estos pacientes, lo que hace del control de la PA un factor clave para prevenir la aparición de complicaciones tanto macrovasculares como microvasculares. De hecho, se ha determinado que la relación riesgo/beneficio es más favorable para el control tensional que para el control glucémico<sup>13,14</sup>.

### Algoritmo de tratamiento de la HTA en la DM2 (figura 1)

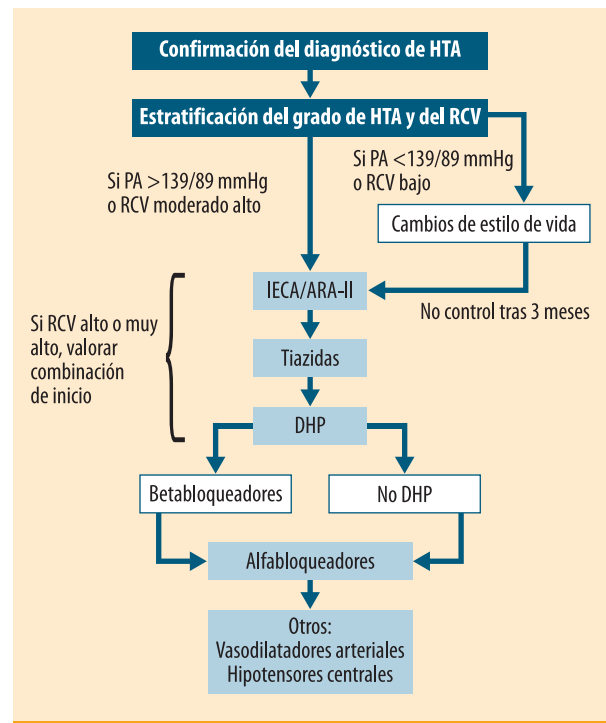
#### Objetivos de presión arterial

A raíz de los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos, los organismos internacionales han establecido como objetivo la cifra de 130/80 mmHg para los pacientes diabéticos<sup>9,12</sup>. Incluso se han estudiado objetivos de PA más bajos, como una PA diastólica inferior a 60 mmHg, sin demostración de mayores beneficios en la reducción del RCV<sup>2</sup>. En otra sección de este seminario se abordarán en profundidad los objetivos de PA en diversas situaciones clínicas.

Cabe destacar el hecho demostrado de que el beneficio cardiovascular sólo se obtiene mientras las cifras de PA se mantengan bajo los límites citados. En la población diabética, a diferencia de lo que ocurre con el control glucémico, no existe un «efecto legado» cuando se abandona el control tensional estricto<sup>15</sup>. Por ello, el seguimiento de la PA no debe descuidarse y ha de ser una práctica constante en el seguimiento del paciente con DM2 y HTA.

#### Tratamiento no farmacológico

Se acepta como terapia inicial el cambio del estilo de vida antes de iniciar un tratamiento con fármacos en los paciente diabéticos con PA hasta 139/89 mmHg si no hay otros factores de RCV asociados, microalbuminuria ni lesión de órganos diana<sup>3</sup>. Durante tres meses, el paciente debe modificar su estilo de vida para: a) reducir su peso, puesto que la obesidad suele darse en el mismo contexto clínico que la HTA y la DM2; b) mejorar el per-



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus tipo 2. DHP: dihidropiridínicos; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; No DHP: no dihidropiridínicos; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular

fil lipídico que se caracteriza por partículas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad más aterogénicas, cifras bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos elevados, y c) incrementar la sensibilidad insulínica. Se recomienda realizar ejercicio aeróbico moderado-intenso casi todos los días de la semana, aunque con cierta precaución en los pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica, en los que debe realizarse una ergometría previa al inicio del ejercicio. Por supuesto, los pacientes deben ser animados a abandonar el hábito tabáquico, reconocido factor de RCV. El consumo de sal desempeña un papel fundamental en este grupo de pacientes, debido al ya comentado aumento de la reabsorción renal de sodio y del volumen intravascular que se produce en la DM2. La reducción de la ingestión de sal es más útil en estos pacientes que en la población general, especialmente en los ancianos, que presentan una mayor sensibilidad a la expansión de volumen<sup>1,2</sup>.

#### Tratamiento farmacológico

Actualmente disponemos de un amplio abanico de fármacos antihipertensivos, basados en mecanismos de ac-

**Tabla 1. Clasificación de la HTA según la ESH y la ESC<sup>25</sup>**

Presión arterial (mmHg)					
Otros FR, LOD o enfermedad	Normal PAS 120-129 PAD 80-84	Normal-alta PAS 130-139 PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS >180 PAD >110
Sin otros FR	Riesgo basal	Riesgo basal	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto
1-2 FR	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido bajo	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido muy alto
3 o más FR, SM, LOD o diabetes	Riesgo añadido moderado	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido alto	Riesgo añadido muy alto
ECV o renal establecida	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto	Riesgo añadido muy alto

ECV: enfermedad cardiovascular; ESC: European Society of Cardiology; ESH: European Society of Hypertension; FR: factores de riesgo; HTA: hipertensión arterial; LOD: lesión de órganos diana; SM: síndrome metabólico; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

ción diferentes, que pueden ser de utilidad en los pacientes diabéticos con HTA.

Se consideran de primera elección los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA), que engloban los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) tipo 1. Ya se ha comentado previamente la hiperactividad de este eje en el grupo de pacientes diabéticos hipertensos, por lo que su inhibición está desde hace años sometida a estudio. Estos fármacos han demostrado ser capaces de conseguir un buen control de la HTA, pero en la DM2 tienen un mayor efecto protector renal que cualquier otro grupo farmacológico, dado que revierten la microalbuminuria, frenan la progresión a macroalbuminuria y previenen la progresión de la insuficiencia renal<sup>16,17</sup>. Además, en algunos estudios su uso se ha asociado a una menor incidencia de DM en sujetos prediabéticos y a una menor tasa de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca en la población con diabetes<sup>1,18,19</sup>. El efecto secundario más frecuente de los IECA es la tos seca, como consecuencia de la acumulación de bradicinina. Hay que hacer un seguimiento de la función renal para descartar su deterioro o la aparición de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con nefropatía previa y estenosis bilateral de la arteria renal o unilateral en monorrenos.

Cuando el control tensional no es suficiente mediante BSRAA, debe considerarse la asociación de fármacos que incidan en la expansión de volumen. Aquí desempeñan un papel importante las tiazidas, como la hidroclorotiazida en dosis bajas, de 6,25-12,5 mg. Estos fármacos

se consideran tan eficaces como los IECA o los antagonistas del calcio para reducir el RCV. La reducción en la incidencia de insuficiencia cardiaca en los pacientes que reciben esta medicación se ha considerado como beneficio añadido<sup>20</sup>. En casos de insuficiencia renal avanzada debe recurrirse a los diuréticos de asa, ya que las tiazidas pierden su eficacia. El efecto adverso más habitual es la hipopotasemia, que puede compensar el efecto sobre el potasio de los IECA o ARA II cuando se emplean conjuntamente. Por otro lado, algunos datos indican que estos fármacos favorecen la aparición de DM2 respecto a otros tratamientos, lo que debe valorarse en cada contexto clínico<sup>2</sup>.

El último fármaco comercializado dentro de los BSRAA es el aliskiren, cuyo efecto protector renal en los pacientes diabéticos parece ir más allá de la mera reducción de las cifras tensionales y ser aditivo al de los IECA<sup>27</sup>.

Dentro de los antagonistas del calcio existen dos grupos: los dihidropiridínicos (DHP) y no los dihidropiridínicos (no DHP). Los primeros tienen un efecto vasodilatador periférico predominante, mientras que los segundos son principalmente cronotropos e inotropos negativos. Inicialmente se describió un efecto protector renal para el grupo de los no DHP, pero las recientes comercializaciones de DHP de última generación han demostrado tener mayor eficacia clínica con menor aparición de edemas, su efecto adverso más frecuente<sup>21,22</sup>. Como carecen de perfil metabólico negativo, dado su potencial antihiper-tensivo, los antagonistas del calcio son un grupo importante dentro del tratamiento de la HTA<sup>2</sup>.

**Tabla 2. Fármacos antihipertensivos comercializados en España<sup>26</sup>**

Antihipertensivos v.o. disponibles en España								
Diuréticos		Bloqueadores beta		BSRAA		Antagonistas del calcio		Otros
Tiazidas	De asa	CS	No CS	IECA	ARA II	DHP	No DHP	
Clortalidona	Furosemida	Atenolol	Carvedilol	Benazepril	Candesartán	Amlodipino	Diltiazem	<i>Bloqueadores alfa</i>
Hidroclorotiazida	Piretanida	Bisoprolol	Labetalol	Captopril	Eprosartán	Barnidipino	Verapamilo	Doxazosina
Indapamida	Torasemida	Carteolol		Cilazapril	Irbesartán	Felodipino		Prazosina
Xipamida		Celiprolol		Enalapril	Losartán	Isradipino		Terazosina
		Metoprolol		Espirapril	Olmesartán	Lacidipino		Urapidil
		Nebivolol		Fosinopril	Telmisartán	Lercanidipino		<i>Fármacos de acción central</i>
		Oxprenolol		Imidapril	Valsartán	Manidipino		Alfametilidopa
		Propranolol		Lisinopril		Nicardipino		Clonidina
				Perindopril		Nifedipino		Moxonidina
				Quinapril		Nisoldipino		<i>Vasodilatadores arteriales</i>
				Ramipril		Nitrendipino		Hidralacina
				Trandolapril				Minoxidil
				Zofenopril				

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II tipo 1; BSRAA: bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; CS: cardioselectivos; DHP: dihidropiridínicos; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; no CS: no cardioselectivos; no DHP: no dihidropiridínicos; v.o.: vía oral.

Los bloqueadores beta poseen un buen efecto antihipertensivo y la experiencia en su manejo es amplia. Pueden ser cardioselectivos o no, lo que ha despertado un cierto interés respecto a la desaparición de síntomas adrenérgicos durante las hipoglucemias. Se trata de un dato relevante en los pacientes diabéticos, sobre todo en los que reciben insulino terapia. Se asocian con un negativo perfil metabólico debido al aumento de triglicéridos y la precoz evolución a DM2. Sin embargo, son de primera elección en la cardiopatía isquémica y mejoran la evolución clínica de la insuficiencia cardíaca<sup>23</sup>.

Los bloqueadores alfa son otro grupo de antihipertensivos a los que recurrir. A pesar de su efecto hipotensor, presentan ciertos efectos secundarios. Uno de ellos es el «fenómeno de la primera toma», un brusco descenso de la PA que se produce al comienzo de la terapia, por lo que deben administrarse preferentemente antes de que el paciente se disponga a dormir. Más preocupante es la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca descrita en algunos estudios, lo que ha limitado su uso<sup>24</sup>. Son un buen recurso en pacientes que presentan hipertrofia prostática.

En un último paso podemos considerar los antihipertensivos de acción central, como clonidina o hidralazina. Pueden desempeñar un papel en los pacientes diabéticos con HTA de difícil control y en los que hayan fracasado los antihipertensivos de otros grupos farmacológicos<sup>8,10</sup>.

**Tabla 3. Indicaciones especiales de fármacos antihipertensivos**

Fármacos	Indicación
BSRAA	Nefropatía diabética
Tiazidas	Insuficiencia cardíaca
Diuréticos de asa	Insuficiencia renal
Bloqueadores beta	Cardiopatía isquémica
Bloqueadores alfa	Hiperplasia prostática

BSRAA: bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En no pocas ocasiones necesitaremos emplear combinaciones para controlar la HTA en la DM2. Pueden prescribirse de entrada cuando las cifras de PA estén muy por encima del objetivo, y será habitual recurrir a ellas en algún momento de la evolución de la enfermedad<sup>17</sup>. Se han comercializado combinaciones en dosis fijas de varios antihipertensivos, como IECA o ARA II con tiazidas o antagonistas del calcio, lo cual aumenta su potencia antihipertensiva, pero también reduce la incidencia de efectos secundarios. Con ellas se reduce el número de pacientes que presentan edemas y trastornos iónicos, y se preserva su eficacia clínica.

## Conclusiones

El manejo de la HTA en los pacientes con DM2 es un factor clave pero complicado y, en la mayoría de las ocasiones, precisará varios fármacos para alcanzar los objetivos



### Consideraciones prácticas

- El manejo de la presión arterial en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tiene gran importancia debido al alto riesgo cardiovascular asociado, y el objetivo es conseguir y mantener cifras <130/80 mmHg.
- De primera elección se consideran los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que engloban los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) tipo 1.
- Sin embargo, se debe considerar la adición de otros fármacos si el control es insuficiente en monoterapia (diuréticos, antagonistas del calcio, bloqueadores beta, bloqueadores alfa, aliskiren), según el perfil de cada paciente.

de PA establecidos. Podremos iniciar terapia con un único fármaco, o con combinaciones si el RCV es alto. Los fármacos más útiles en este contexto clínico son los BSRAA, seguidos de las tiazidas. Los IECA y ARA II propician una mejoría de la enfermedad cardiovascular más allá de la mera reducción de la PA. Sin embargo, debemos considerar la adición de otros fármacos si el control es insuficiente, sin perder de vista los posibles beneficios adicionales o los efectos adversos de cada familia de fármacos antihipertensivos para cada paciente de forma individual. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

P. Pedrianes y P.L. de Pablos declaran que no se les ha presentado ningún conflicto de intereses en la elaboración de este artículo.

### Bibliografía

- McFarlane SI, Castro J, Kirpichnikov D, Sowers JR. Joslin's Diabetes Mellitus: Hipertensión en la diabetes mellitus, 14.ª ed. Boston: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; 696-74.
- Montaña ME, Pérez MM. Tratado SED de diabetes mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento: la hipertensión arterial en la diabetes mellitus. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2007; 629-38.
- Stults B, Jones RE. Management of hypertension in diabetes. Diabetes Spectrum. 2006;19:25-31.
- De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ. Hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 [on line], May 2002. Available in: <http://www.sediabetes.org/diabetes/index.php?tipo=0>
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1047-53.
- Govindarajan G, Sowers LR, Stump CS. Hypertension and diabetes mellitus. European Cardiovascular Disease [serial on line], May 1-7, de 2006. Available in: [http://www.touchcardiology.com/files/article\\_pdfs/ACF1B8.pdf](http://www.touchcardiology.com/files/article_pdfs/ACF1B8.pdf)
- De Pablos Velasco PL, González-Albarrán O, Estupiñán V, Khanbhai A. Blood pressure, antihypertensive treatment and factors associated with good blood pressure control in hypertensive diabetics: the Tarmidas study. J Hum Hypertens. 2007;21:664-72.
- Bakris GL, Tarif N, Black HR. International Textbook of Diabetes Mellitus: Arterial Hypertension in Diabetes: Etiology and Treatment, 3.ª ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2004; 1473-92.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2008;31 Suppl 1:12-34.
- Martínez-Martín FJ, De Pablos Velasco PL. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del paciente diabético hipertenso. Endocrinol. Nutr. 2006;53:37-40.
- De Pablos Velasco PL, Martínez- Martín FJ, Rodríguez Pérez F, Ruliope Urioste LM, García Robles R. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a Canarian population. Relationship with glucose tolerant categories. The Guia Study. J Hypertens. 2002;20:1965-71.
- US Department of Health and Human Services. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication; 2004: 36-7.
- UKPDS Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. BMJ. 1998;317:720-6.
- Cost effectiveness of intensive glycaemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. JAMA. 2002;287:2542-51.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil AW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1565-76.
- Brenner BM, Cooper ME, DeZeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and CV outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851-60.
- Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML, on behalf of the EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. Eur Heart J. 2005;26:1369-78.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000;355:253-9.
- Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iliamathi E, Dostis JB, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2005;165:1401-9.
- Martínez-Martín FJ, Saiz-Satjes M. Add-on manidipine vs amlodipine in diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the AMANDHA study. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6:1347-55.
- Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A, Grazioli V, Lapolla A, Fioretto P, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: the DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). Diabetes Nutr Metab. 2004;17:259-66.
- American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care. 2003;26 Supl 1:80-2.
- Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, Margolis KL, Goff DC, Black H, et al. ALLHAT Collaborative Research Group: cardiovascular outcomes using doxazosin vs chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT Study. J Clin Hypertens. 2004;6:116-25.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2007;25:1005-87.
- Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial SEH-LELHA. Guía española de hipertensión arterial 2005. Hipertension. 2005;22 Suppl 2:1-84.
- Parving H, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, for the AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2008;358:2433-46.