



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

Manejo integral del paciente hipertenso con síndrome metabólico y diabetes

Integrated management of hypertensive patients with metabolic syndrome and diabetes

Vicente Lahera, MD.⁽¹⁾; Sandra L. Fernández, MD.⁽²⁾

Madrid, España. Popayán, Colombia.

En los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico a nivel mundial, cuyas causas habrían de buscarse fundamentalmente en el sedentarismo y la alimentación inadecuada. La obesidad y el síndrome metabólico son una primera causa para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. La resistencia a la insulina desempeña un papel central en el desarrollo de las alteraciones vasculares y metabólicas que acompañan al síndrome metabólico y la obesidad: dislipidemia aterogénica, hipertensión y estado protrombótico e inflamatorio. La activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona también participa en la mayoría de estas alteraciones. Por ello, el bloqueo de las acciones de la angiotensina II con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), se considera una aproximación terapéutica obligatoria en estos pacientes. Es preciso considerar que muchos pacientes con múltiples factores de riesgo requieren más de un fármaco para controlar su hipertensión. La combinación de medicamentos bloqueadores de la angiotensina II y diuréticos es la más frecuente; sin embargo, en pacientes hipertensos con diabetes, síndrome metabólico o alteraciones del metabolismo de la glucosa, ésta no parece ser la más adecuada debido al potencial diabetogénico de los diuréticos tiazídicos. Por ello, la unión de IECA y calcioantagonistas se ha revelado como una combinación alternativa interesante. Los estudios ACCOMPLISH, STAR y STAR-LET, han demostrado beneficios importantes en pacientes diabéticos o con resistencia a la insulina.

PALABRAS CLAVE: obesidad, síndrome metabólico, diabetes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, calcioantagonistas.

In the last years an increase in the prevalence of obesity and metabolic syndrome has been observed around the world. Causes for this increase are mainly related with sedentarism and inadequate diet. Obesity and metabolic syndrome are a primary cause for the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Furthermore, insulin resistance plays a central role in the development of vascular and metabolic alterations associated with metabolic syndrome and obesity: atherogenic dyslipidemia, hypertension, pro-thrombotic and inflammatory states. Activation of sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system play a main role in the majority of these alterations. Thus, blockade of angiotensin II actions with ACEIs or ARA II is an obligatory therapeutical approach for

(1) Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

(2) Departamento de Medicina Interna. Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Correspondencia: Dr. Vicente Lahera. Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es

these type of patients. It has to be considered that many patients with multiple risk factors need more than one drug to control hypertension. Combination of drugs blocking angiotensin II with diuretics is the most common combination. However, due to the diabetogenic potential of thiazidic diuretics, this combination is not the most appropriate for hypertensive patients with diabetes, metabolic syndrome or alterations of glucose metabolism. Consequently, the combinations of ACEIs with calcium antagonists has revealed as an interesting alternative combination. ACCOMPLISH, STAR and STAR-LET studies, demonstrated important benefits in diabetic patients or in patients with insulin resistance.

KEY WORDS: obesity, metabolic syndrome, diabetes, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium antagonists.

(Rev Colomb Cardiol 2010; 17: 16-21)

El paciente actual con patología cardiovascular

Hoy, un porcentaje elevado de pacientes que padecen enfermedad vascular (cardiovascular, cerebrovascular, renovascular y enfermedad vascular periférica), no presentan un solo factor de riesgo. Diversos estudios demuestran que los hipertensos, dislipémicos, diabéticos o con obesidad, presentan otros factores de riesgo de manera simultánea. La aparición de varios factores de riesgo aumenta la probabilidad de padecer un accidente aterotrombótico. En este sentido, datos del estudio de Framingham demostraron que teniendo en consideración la presencia de hipertensión, hipercolesterolemia, dislipemia, diabetes, consumo de tabaco e hipertrofia ventricular izquierda el riesgo de padecer una cardiopatía isquémica era proporcional al número de factores presentes, independientemente de la naturaleza de los mismos, siendo este hecho demostrable tanto en hombres como en mujeres (1).

La aterosclerosis es la base de la enfermedad vascular y su progresión y complicación propicia la aparición de accidentes trombóticos. Es una enfermedad focal y heterogénea en su presentación, que puede afectar la circulación coronaria, cerebral, renal y periférica. Es un trastorno progresivo y generalizado con numerosas manifestaciones clínicas, ya sea agudas o crónicas, y a veces múltiples en un solo paciente. Datos del estudio CAPRIE demuestran que 26% de pacientes tiene simultáneamente lesiones ateroscleróticas vulnerables en diversos territorios vasculares (coronarias, precerebrales/cerebrales y periféricas de las extremidades inferiores) (2).

Obesidad y síndrome metabólico

En los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y

diabetes a nivel mundial. Desde hace más de veinte años los llamados países industrializados o desarrollados han sufrido un incremento exponencial de la prevalencia de obesidad y diabetes (3-7). Los datos de la Organización Mundial de la Salud indican que en 1995 había en todo el mundo 135.3 millones de diabéticos; las estimaciones proponen que de seguir en esta tendencia, en 2010 habrá 219 millones y en 2025 serán 300 millones. Para este año, la mayor tasa de crecimiento se dará en todo el continente americano (63,5 millones), el mediterráneo oriental (42,8 millones), el sudeste asiático (79,5 millones), y el pacífico occidental (56 millones) (8, 9). Según se reportó en un reciente artículo, en Latinoamérica y el Caribe se ha producido un gran aumento de la tasa de crecimiento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las últimas dos décadas (10).

Relevancia de la obesidad y el síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular

El estudio de Framingham demostró que la obesidad tiene un importante impacto sobre cada factor de riesgo principal, tanto de manera individual como sobre la agrupación de estos factores de riesgo (11). Hay que destacar que este efecto es más marcado en las mujeres que en los hombres, y entre los distintos factores de riesgo asociados a la obesidad, es la diabetes la que marca un peor pronóstico cardiovascular. Uno de los primeros estudios que demostró que el síndrome metabólico ejerce un impacto negativo sobre la mortalidad cardiovascular fue el estudio BOTNIA realizado en Finlandia y Suecia con un seguimiento de 6,9 años (12). Los individuos con criterios de síndrome metabólico tenían historia de enfermedad coronaria, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular más elevados que los que no cumplían dichos criterios, por lo que presentaban de dos

a tres veces más probabilidad de mortalidad cardiovascular (12). Asimismo, el estudio de Kuopio, realizado en Finlandia con un seguimiento de diez años, demostró que existía un aumento del riesgo de muerte cardiovascular de 3,5 veces (13). Otros estudios afirman que los individuos con síndrome metabólico y obesidad, además de tener mayor mortalidad cardiovascular, presentan una serie de alteraciones que les predisponen a un peor pronóstico y evolución de la enfermedad. El estudio PRESCOT realizado en España en 12.954 pacientes hipertensos, demostró que el grado de control de la hipertensión y de los niveles de colesterol total y LDL era peor en los pacientes hipertensos con síndrome metabólico que en los pacientes hipertensos sin síndrome metabólico, y aún peor en los hipertensos diabéticos (14). Además, se ha demostrado que los pacientes con síndrome metabólico presentan más lesión de órgano blanco (hipertrofia ventricular izquierda, grosor íntima/media carotídeo y microalbuminuria) (15), mayor velocidad onda de pulso carótido-femoral (16) y mayor número de lesiones carotídeas ateroscleróticas subclínicas en personas jóvenes (17), que los pacientes sin síndrome metabólico. Recientemente también se describió que la obesidad es un importante factor de riesgo para la fibrilación auricular, que probablemente se relaciona con la dilatación de la aurícula izquierda (18).

Fisiopatología del síndrome metabólico y la obesidad

La agrupación de factores de riesgo que integran el síndrome metabólico constituye un sustrato común para el desarrollo de enfermedad vascular y diabetes mellitus tipo 2. Se ha propuesto que la obesidad abdominal es el factor fisiopatológico inicial que determina la aparición de resistencia a la insulina, que desempeña un papel central en el desarrollo de las alteraciones vasculares y metabólicas que acompañan al síndrome metabólico y la obesidad. La resistencia a la insulina se asocia con el desarrollo de hipertensión arterial que parece estar relacionada con una sobreactividad del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (19). La resistencia a la insulina también se asocia con dislipemia caracterizada por aumento de triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento de la proporción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, apolipoproteína B y con aumento de lipoproteína (a). De igual forma, se asocia con cierto estado proinflamatorio, caracterizado por un aumento

del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleuquina (IL) 6, proteína C reactiva (PCR) e inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). El conjunto de estas alteraciones inducidas por la acumulación de estos factores de riesgo, promueve el desarrollo aterosclerótico que es la causa de la afectación vascular.

El adipocito visceral con resistencia a la insulina, parece ser el tipo celular principal para el desarrollo de alteraciones vasculares asociadas con el síndrome metabólico. Dichos adipocitos expresan y producen un exceso de TNF α , leptina, resistina, PAI-1 y angiotensinógeno, pero menos cantidad de adiponectina. En un estudio reciente, realizado en pacientes colombianos sometidos a by-pass coronario se observa que el aumento del perímetro de cintura y por tanto la presencia de obesidad abdominal, se asocia con disfunción endotelial y respuesta exagerada a la angiotensina II, en anillos de arteria mamaria interna (utilizada para el by-pass) (20). Estos efectos eran independientes de la presencia de otros factores de riesgo vascular y de los medidores de inflamación, pero se correlacionaban con un desequilibrio leptina/adiponectina que podría ser la causa de esas alteraciones vasculares funcionales.

Al parecer, la angiotensina II (A II) producida por el adipocito visceral parece desempeñar un papel preponderante en el proceso de diferenciación de estos adipocitos. Se ha demostrado que el bloqueo de la A II, bien sea con IECA o ARA II, reduce el número de adipocitos grandes con resistencia a la insulina, aumentando la proporción de adipocitos normales de tamaño más pequeño (21). Por tanto, se cree que las alteraciones del patrón de producción de citocinas (incluyendo A II) y adipoquinas por los adipocitos viscerales, podría ser el nexo entre las alteraciones metabólicas asociadas con el síndrome metabólico y la obesidad y la aparición de alteraciones vasculares que conducen al desarrollo aterosclerótico.

Angiotensina II como factor aterogénico

El sistema renina-angiotensina a través de su principal efector, la A II, ejerce un rol principal en la génesis, el desarrollo y las complicaciones de la aterosclerosis. Participa desde estadios tempranos de la enfermedad favoreciendo la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la inflamación y la inestabilidad de la lesión, por tanto la aparición de accidentes trombóticos. Numerosos estudios experimentales y clínicos demuestran que el bloqueo de las acciones de la A II con IECA o ARA II mejora la

disfunción endotelial, reduce el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio, disminuye el tamaño de la lesión aterosclerótica y mejora el balance fibrinolítico, lo que justifica la reducción de la morbimortalidad observada en múltiples estudios realizados en pacientes con enfermedades vasculares de origen aterosclerótico (22-24). Por ello, en la actualidad se considera que el bloqueo de las acciones de la AII es una estrategia terapéutica clave en la prevención del riesgo vascular, sobre todo en pacientes de alto riesgo como quienes padecen diabetes, obesidad y síndrome metabólico.

Control de los factores de riesgo y morbimortalidad vascular en pacientes diabéticos

Estudios como ABCD, CAPPP, FACET, micro-HOPE, LIFE entre otros, demuestran los beneficios de la utilización de los IECA y los ARA II en la reducción de la morbimortalidad vascular en pacientes diabéticos (25-27); por ello, se consideran medicamentos de elección en este tipo de pacientes.

Diversos estudios destacan que existe un peor grado de control de los factores de riesgo en pacientes que presentan una acumulación de éstos. El estudio PRESCAP en 2.749 pacientes hipertensos atendidos en el ámbito de Atención Primaria en España, señaló que sólo 13% tenía un buen control de la hipertensión. Las causas de este mal control son diversas, pero entre ellas se destaca que en parte son consecuencia de la denominada "inercia clínica" del médico. Prueba de ello es que sólo 18,3% de los médicos modifica su conducta terapéutica en los pacientes que presentan mal control de la hipertensión (28). La alternativa más razonable para lograr un mejor control de la hipertensión y por tanto de la morbimortalidad vascular, es el uso de combinaciones de fármacos antihipertensivos. Entre estas sobresalen, por su uso más frecuente, la combinación de IECA y ARA II con diuréticos tiazídicos. Sin embargo, en pacientes diabéticos, esta combinación podría no ser la más adecuada por sus posibles efectos negativos sobre el metabolismo glucídico. En un meta-análisis de 22 ensayos clínicos con un total de 143.153 participantes que no tenían diabetes antes de la aleatorización en sus respectivos estudios, se evaluó la proporción de pacientes que desarrollaban diabetes "de novo" con cada uno de los grupos terapéuticos. La probabilidad de provocar diabetes, en comparación con tratamiento con diurético (situado como estándar en la línea de identidad), se reducía de manera progresiva con el uso de

betabloqueadores, calcioantagonistas, IECA y ARA II. La menor probabilidad de presentar diabetes se presentaba con el uso de fármacos que bloquean la A II, y disminuía progresivamente con el uso de calcioantagonistas, sin que los betabloqueadores se diferenciaron de los diuréticos. Por ello se puede asumir que estos dos últimos grupos terapéuticos, no protegen contra la aparición de diabetes (o provocarían su aparición) con respecto al resto de grupos terapéuticos (29).

Combinaciones de fármacos antihipertensivos en pacientes diabéticos y con síndrome metabólico

En pacientes hipertensos diabéticos, y por extensión aquellos con resistencia a la insulina (que presentarían mayor riesgo de desarrollar diabetes franca), es importante contemplar una estrategia de combinación de fármacos antihipertensivos basada en la combinación de IECA y calcioantagonistas. Existen múltiples evidencias que indican que los calcioantagonistas presentan, en general, más beneficios que el tratamiento antihipertensivo convencional (diuréticos y betabloqueadores). Se han demostrado efectos beneficiosos sobre el desarrollo de las lesiones vasculares ateroscleróticas con el tratamiento con calcioantagonistas. Además, en el caso de pacientes con diabetes o resistencia a la insulina, es importante señalar que los calcioantagonistas tienen un efecto neutro o positivo sobre el metabolismo glucídico y la incidencia de nueva aparición de diabetes, siendo ésta marcadamente inferior a la que se observa en tratamiento con diuréticos y betabloqueadores. El estudio ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) comparó dos estrategias de tratamiento basadas en un IECA (benazepril), más amlodipino, frente a benazepril más hidroclorotiazida en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos de alto riesgo (30). El 50% de los pacientes eran obesos y 60% diabéticos; 97% estaban en tratamiento con medicamentos antihipertensivos, y 74% en manejo con dos o más medicamentos antihipertensivos. Sin embargo, sólo 37,5% de los pacientes tenían un buen control de la presión arterial (<140/90 mm Hg). Los pacientes recibían medicación previa (78% IECA o ARA II, 67% medicamentos hipolipemiantes y 63% terapia antiagregante plaquetaria). Después de un seguimiento de 39 meses, la combinación de benazepril y amlodipino redujo la morbimortalidad cardiovascular 20% más que la combinación de benazepril más hidroclorotiazida. Los desenlaces importantes como muerte de origen

cardiovascular, infarto del miocardio y accidente cerebrovascular se redujeron también en 20%. Asimismo, el control de la presión arterial fue mejor con la combinación benazepril más amlodipino.

El estudio STAR (Study to Compare Effects of Tarka And Hyzaar on Glucose Tolerance in Subjects with Insulin Resistance) fue un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto realizado en pacientes con síndrome metabólico, que comparó la tolerancia a un test de sobrecarga oral de glucosa y las cifras de glucemia a las dos horas de la sobrecarga, con la combinación fija trandolapril/verapamilo-SR frente a la combinación de losartán más hidroclorotiazida (31). Las curvas de glucemia fueron similares en los dos grupos al inicio del estudio. Al finalizar el estudio, la curva de glucemia en los pacientes tratados con la combinación losartán/hidroclorotiazida alcanzó niveles superiores que la de los pacientes tratados con trandolapril/verapamilo-SR, que se mantenía similar a la del comienzo del estudio. Los niveles de hemoglobina glicosilada, durante y al final del estudio, fueron significativamente menores en este último grupo. En la semana 52 del estudio, el valor de la glucemia dos horas después de la sobrecarga de glucosa, aumentó más de 25% en el grupo losartán/hidroclorotiazida, mientras que no se modificó en el grupo trandolapril/verapamilo-SR. Esta diferencia fue evidente incluso en los pacientes que tomaron dosis bajas de hidroclorotiazida. Durante todo el estudio el número de pacientes que desarrolló diabetes fue menor en los pacientes tratados con trandolapril/verapamilo-SR; incluso el número de pacientes que desarrolló diabetes a las doce semanas de tratamiento con losartán/hidroclorotiazida triplicó al registrado entre quienes recibieron verapamilo/trandolapril. Parece evidente que dados los efectos beneficiosos de los IECA y los ARA II sobre el metabolismo glucídico demostrados por numerosos estudios, los resultados negativos del grupo losartán/hidroclorotiazida observados en el estudio STAR, se deberían a los efectos negativos del diurético tiazídico.

El estudio STAR-LET (STAR Long-Term Extension Trial) fue una extensión de seis meses del estudio STAR cuyo objetivo fue obtener información adicional sobre el control glucémico en los pacientes del estudio STAR, evaluando las consecuencias del tratamiento con trandolapril/verapamilo-SR, en ambos grupos, aquellos que estaban tratados previamente con esta combinación fija, y los que estaban tratados con losartán/hidroclorotiazida. El objetivo era, por tanto, comprobar si el impacto de la hidroclorotiazida sobre el control glucémico podría ser revertido mediante el cambio

terapéutico a la combinación fija trandolapril/verapamilo-SR. El área bajo la curva de glucemia del test de sobrecarga oral de glucosa, no se modificó en los pacientes que continuaron con este último tratamiento. Sin embargo, los pacientes que cambiaron el tratamiento de losartán/hidroclorotiazida a trandolapril/verapamilo-SR, presentaron una reducción del área bajo la curva de glucemia. Al final del estudio, estos pacientes redujeron en 1,3 mmol/L la concentración de glucosa dos horas después de la sobrecarga de la misma, de manera que el valor fue similar al obtenido basalmente en el estudio STAR. En conclusión los resultados del estudio indican que el empeoramiento del control glucémico observado con el tratamiento con losartán/hidroclorotiazida, pueden revertirse mediante el cambio a un régimen terapéutico que no se base en la utilización de un diurético tiazídico en combinación con un medicamento bloqueante de la A II.

Bibliografía

1. Kannel WB. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 1995; 18: 181-196.
2. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (supl 1): 1-6.
3. Neri Serneri GG, Coccheri S, Marubini E, Violi F. Drug Evaluation in Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetics (DAVID) Study Group. *Eur Heart J*. 2004; 25 (20): 1845-52.
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
6. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (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. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality in type 2 diabetes: aetiological factors in the development of CV complications. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6519-27.
8. The World Health Report 1997. Conquering suffering, enriching humanity. Geneva: World Health Organization. 1997. *World Health Forum* 1997; 18 (3-4): 248-60.
9. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21 (9): 1414-1431.
10. López-Jaramillo P, Rueda-Clausen CF, Silva FA. The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *Int J Cardiol* 2007; 116 (3): 421-2. Epub 2006 Aug 8.
11. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159 (10): 1104-9.
12. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24 (4): 683-9.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288 (21): 2709-16.
14. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Llisterri JL, Alegría E, Muñiz J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with hypertension treated in general practice in Spain: an assessment of blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol control and accuracy of diagnosis. *J Cardiometa Syndr* 2007; 2 (1): 9-15.

15. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Zanchetti A, et al. Age and target organ damage in essential hypertension: role of the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2007; 20 (3): 296-303.
16. Mulè G, Cottone S, Mongiovi R, Cusimano P, Mezzatesta G, Seddio G, et al. Influence of the metabolic syndrome on aortic stiffness in never-treated hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16 (1): 54-9.
17. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 457-63.
18. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292 (20): 2471-7.
19. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2595-600.
20. Rueda-Clausen CF, Lahera V, Calderón J, Bolívar IC, Castillo VR, Gutiérrez M, et al. The presence of abdominal obesity is associated with changes in vascular function independently of other cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol* 2008.
21. Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 2002; 40 (5): 609-11.
22. de las Heras N, Aragoncillo P, Maeso R, Vázquez-Pérez S, Navarro-Cid J, DeGasparo et al. AT(1) receptor antagonism reduces endothelial dysfunction and intimal thickening in atherosclerotic rabbits. *Hypertension* 1999; 34 (4 Pt 2): 969-75.
23. Rueda-Clausen CF, Silva FA, López-Jaramillo P. Epidemic of overweight and obesity in Latin America and the Caribbean. *Int J Cardiol* 2008 28;125(1):111-2. Epub 2007 Apr 12.
24. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Llisterri JL, Alegría E, Muñoz J, et al. Adequacy of the treatment of hypertensive patients with metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (17): 647-51.
25. 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 Study Investigators. *Lancet* 2000; 355 (9200): 253-9.
26. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995-1003.
27. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Furberg CD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (7): 888-92.
28. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Llisterri JL, Echarri R, Alegría E, et al. Blood pressure and lipid goal attainment in the hypertensive population in the primary care setting in Spain. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (5): 324-9.
29. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369 (9557): 201-7.
30. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
31. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 1167-9.