

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NO DIABETES MELITO

**Sandra Pinho Silveiro, Sandra Roberta Gouvêa Ferreira,
Mirela Jobim de Azevedo**

A hipertensão arterial sistêmica é mais freqüente em pacientes com diabetes melito e nestes a associação dos clássicos fatores de risco convencionais e os específicos do "estado diabético" aumentam a morbidade e a mortalidade. Estudos recentes, metodologicamente adequados, demonstraram que o tratamento intensificado da hipertensão arterial sistêmica é capaz de reduzir eventos e mortalidade cardiovascular, além de reduzir complicações microvasculares do diabetes melito. Os níveis de pressão arterial recomendados para pacientes diabéticos são de valores inferiores a 130/85 mmHg. Valores de pressão arterial diastólica inferiores a 80 mmHg, assim como o tratamento da hipertensão sistólica isolada em pacientes com diabetes melito, são seguros e reduzem o risco cardiovascular. O tratamento inicial da hipertensão arterial sistêmica no paciente diabético deve conter tanto medidas não-farmacológicas como farmacológicas. Na escolha dos agentes anti-hipertensivos, devem ser levadas em consideração a presença de complicações crônicas e co-morbidades associadas ao diabetes melito: neuropatia autonômica, nefropatia, vasculopatia periférica, dislipidemias, disfunção sexual e cardiopatia isquêmica. Recomenda-se como monoterapia inicial, respeitadas as contra-indicações específicas de cada medicamento, inibidores da enzima conversora, betabloqueadores ou diuréticos. Na associação de um segundo fármaco, o diurético deve ser o escolhido, caso não tenha sido o agente inicial. Associações subseqüentes devem respeitar características próprias de cada paciente, assim como características específicas do medicamento escolhido.

Palavras-chave: tratamento farmacológico, tratamento não-farmacológico, inibidores da enzima conversora, diuréticos, betabloqueadores.

Rev Bras Hipertens 1999;3:300-7

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço para correspondência:

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 — sala 2030G — CEP 90035-003 — Porto Alegre — RS

Recebido para aprovação: 21/8/99. Aceito para publicação: 19/9/99.

INTRODUÇÃO

O estado diabético "per se" representa risco cardiovascular independente importante. A duração do diabetes melito⁽¹⁾, o controle glicêmico^(2,3), a resistência insulínica⁽⁴⁾ e a nefropatia diabética^(5,6) são fatores de risco que contribuem para elevar a mortalidade cardiovascular. Os pacientes diabéticos freqüentemente apresentam outros fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade. O efeito da associação de vários fatores de risco é particularmente deletério nos pacientes com diabetes melito. Isso significa que quando há agregação de mais de um fator de risco os pacientes diabéticos apresentam aumento maior de mortalidade

cardiovascular⁽⁷⁾.

A hipertensão arterial sistêmica é duas vezes mais freqüente em pacientes com diabetes melito que na população em geral⁽⁸⁾ e constitui importante fator de risco para doença macrovascular em pacientes diabéticos⁽⁹⁾.

Nos pacientes com diabetes melito tipo 2, já se observa a presença de hipertensão arterial sistêmica em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico⁽¹⁰⁾, sugerindo que hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito têm uma base etiológica comum. De fato, um dos mecanismos propostos para a patogênese do diabetes melito é a resistência à ação insulínica, que antecede, em muitos anos, o aparecimento do diabetes. Classicamente, a síndrome de resistência insulínica⁽⁴⁾

está associada à hipertensão arterial sistêmica e à dislipidemia. Outras características da síndrome, como presença de disfunção endotelial⁽¹¹⁾, alterações da hemostasia⁽¹²⁾ e presença de microalbuminúria⁽¹³⁾, entre outras, agravariam a doença cardiovascular nesses pacientes. Nos pacientes com diabetes melito tipo 1, a hipertensão arterial sistêmica está relacionada à nefropatia diabética. Os níveis pressóricos já começam a se elevar quando surge a microalbuminúria, e aumentam à medida que progride o envolvimento renal pelo diabetes melito. Evidências recentes sugerem que, mesmo em etapas anteriores à microalbuminúria, os pacientes com diabetes melito tipo 1 apresentam alterações da homeostase pressórica⁽¹⁴⁾.

Recentemente, uma série de estudos de intervenção sobre a hipertensão arterial sistêmica no diabetes melito tem revelado os benefícios do tratamento anti-hipertensivo nesses pacientes. O tratamento da hipertensão arterial sistêmica é capaz de reduzir os eventos cardiovasculares e a mortalidade relacionada⁽¹⁵⁻²⁰⁾, além de reduzir a incidência de complicações microvasculares⁽²¹⁾. Um dos estudos mais importantes que avaliou os efeitos do controle intensivo da pressão arterial sobre o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares em pacientes com diabetes melito tipo 2 foi o "United Kingdom Diabetes Prospective Study" — UKPDS⁽¹⁵⁾. Esse estudo demonstrou que é possível diminuir a incidência das complicações crônicas do diabetes melito por meio de tratamento intensificado da hipertensão arterial sistêmica com a manutenção de níveis pressóricos médios de 144/82 mmHg quando comparado com níveis de 154/87 mmHg. Foram observadas redução da doença microvascular, em especial da retinopatia diabética e da mortalidade decorrente de eventos relacionados ao diabetes melito (infarto do miocárdio, morte súbita, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, doença renal, hipo e hiperglicemia). Também o tratamento da hipertensão arterial sistólica isolada em pacientes com diabetes melito tipo 2 diminuiu significativamente o risco de eventos cardiovasculares^(20, 22). Nos pacientes com nefropatia diabética, o tratamento anti-hipertensivo, além de desacelerar a perda de função renal⁽²¹⁾, aumenta sua sobrevida⁽²³⁾.

O objetivo desta revisão é discutir aspectos peculiares do tratamento da hipertensão arterial sistêmica no paciente com diabetes melito. Re-

comendações específicas quanto ao tratamento anti-hipertensivo nesses pacientes devem basear-se, sempre que possível, em ensaios clínicos com grande número de pacientes e com delineamento experimental adequado (prospectivos, randomizados), e, principalmente, com desfechos clínicos considerados definitivos (mortalidade em geral, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares bem definidos). Na escolha do agente anti-hipertensivo, assim como na obtenção dos níveis pressóricos desejáveis, a presença de complicações crônicas específicas do diabetes melito, envolvendo a macro e a microcirculação e o sistema nervoso autônomo, devem ser levadas em consideração.

MEDIDA E CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Nos pacientes com diabetes melito, estejam ou não em uso de medicamentos anti-hipertensivos, a pressão arterial deve ser medida após repouso na posição sentada por pelo menos 5 minutos, na posição deitada e após 1 minuto em ortostatismo. Isso é importante porque os pacientes diabéticos com neuropatia autonômica são particularmente suscetíveis à hipotensão postural pelos efeitos de algumas drogas anti-hipertensivas. Os valores de pressão arterial utilizados tanto para classificar (Tabela I) como para avaliar os níveis de pressão arterial desejáveis durante tratamento anti-hipertensivo devem ser obtidos na posição sentada. A suspeita de hipertensão arterial sistêmica deve ser confirmada em duas ou mais ocasiões^(24, 25). Se as pressões sistólica e diastólica estiverem em categorias diferentes, o valor mais elevado será utilizado para classificar o paciente. Considerando a alta prevalência de obesidade nos pacientes com diabetes melito, a medida da pressão arterial deve ser sempre corrigida para o diâmetro do braço. Pacientes com circunferência do braço maior que 32 cm requerem a utilização de manguito apropriado ou correção⁽²⁶⁾.

TRATAMENTO

No paciente com diabetes melito, o tratamento da hipertensão arterial sistêmica deve ser iniciado pela adoção concomitante de medidas não-farmacológicas e farmacológicas⁽²⁷⁾.

Tabela I. Classificação da pressão arterial (mmHg) para indivíduos adultos > 18 anos^(23, 24).

Categoria	Pressão sistólica		Pressão diastólica
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	< 130	e	< 85
Normal alta	130-139	ou	85-89
Hipertensão			
Estágio 1	140-159	ou	90-99
Estágio 2	160-179	ou	100-109
Estágio 3	≥ 180	ou	≥ 110

Níveis pressóricos desejados

Os níveis de pressão arterial recomendados para pacientes diabéticos são de valores inferiores a 130/85 mmHg^(24, 28, 29). O estudo "HOT", recentemente publicado, teve como objetivo determinar quais os níveis pressóricos que ofereceriam maiores benefícios em relação à diminuição do risco cardiovascular em pacientes hipertensos, incluindo uma amostra de indivíduos diabéticos. Observou-se que, nos pacientes com diabetes melito, a redução da pressão diastólica abaixo de 80 mmHg, além de segura, foi associada a menor incidência de eventos cardiovasculares⁽¹⁸⁾. Também foi demonstrado que a hipertensão sistólica isolada deve ser tratada em pacientes com diabetes melito^(20, 22), reduzindo-se gradualmente a níveis menores que 160 mmHg⁽²⁵⁾. Na obtenção dos valores de pressão arterial recomendados, deve-se ter em mente a possibilidade da presença de neuropatia autonômica. Esses pacientes podem apresentar hipotensão ortostática grave, o que dificulta ou mesmo impossibilita o controle pressórico adequado. Nesses casos, a monitorização da pressão arterial em 24 horas é importante para o ajuste adequado do tratamento anti-hipertensivo. Se isso não for possível, devem-se considerar os níveis pressóricos do indivíduo em ortostatismo para determinação dos valores pressóricos desejados.

Medidas gerais não-farmacológicas

Entre as medidas gerais, a redução de peso é uma medida prioritária nos pacientes com diabetes melito, especialmente naqueles com diabetes melito tipo 2, que, na sua maioria, têm excesso de peso. Pacientes com índice de massa corporal ≥ 25 kg/m² devem receber prescrição de dieta hipocalórica⁽³⁰⁾. A recomendação da res-

trição de sódio a 2,4 g/dia (correspondente a 6 g de NaCl) também é importante para a obtenção do controle pressórico⁽²⁴⁾, em especial naqueles pacientes com nefropatia diabética. Deve ser assegurada ingestão adequada de potássio de cerca de 100 mEq/dia, preferencialmente a partir de vegetais e frutas, já que os pacientes freqüentemente estão em uso de diuréticos espoliadores desse íon e a hipocalcemia interfere no controle da hipertensão arterial sistêmica⁽³¹⁾. Estimular a prática de exercícios físicos com regularidade é também um fator importante. No entanto, o paciente deve ser previamente avaliado em relação à presença de complicações crônicas do diabetes melito, tais como: neuropatia periférica e autonômica, retinopatia, nefropatia e macroangiopatia. Deve ser enfatizado que uma porcentagem significativa desses pacientes é assintomática em relação à cardiopatia isquêmica⁽³²⁾. A avaliação prévia da cardiopatia isquêmica deve ser realizada independentemente da presença de sintomas, de acordo com as recomendações da Associação Americana de Diabetes⁽³³⁾. Paralelamente, deve-se intervir de forma incisiva sobre outros fatores de risco cardiovascular, como o tabagismo e a dislipidemia.

Tratamento farmacológico

No tratamento inicial dos pacientes com diabetes melito, recomenda-se utilizar fármacos cujos benefícios sobre a morbidade e a mortalidade cardiovascular sejam inequívocos, tais como diuréticos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina. Se a resposta à monoterapia for inadequada, pode ser feita a adição de um segundo agente anti-hipertensivo com diferente mecanismo de ação, desde que um deles seja diurético, ou substituição do pri-

meiro fármaco.

Caso a escolha inicial seja pelos diuréticos tiazídicos, que representam uma opção eficaz como monoterapia e são de baixo custo, estes devem ser usados em doses baixas (12,5 mg a 25 mg), a fim de minimizar possíveis efeitos colaterais (hipocalemia e piora da dislipidemia e do controle glicêmico). A indapamida pode ser um diurético de escolha para pacientes diabéticos por não modificar o perfil glicêmico⁽³⁴⁾. Embora tenha sido demonstrada a capacidade desses agentes de reverter a hipertrofia ventricular esquerda⁽³⁵⁾, estudos a longo prazo sobre seus efeitos sobre a mortalidade cardiovascular não são disponíveis. Pacientes com níveis séricos de creatinina > 2,5 mg/dl não respondem aos tiazídicos e devem utilizar diuréticos de alça, como a furosemida, no controle da retenção hídrica, que tem importante papel na gênese da hipertensão arterial sistêmica.

Os betabloqueadores são especialmente indicados no paciente diabético portador de cardiopatia isquêmica e hipertensão arterial sistêmica. Mesmo considerando a possibilidade de piora do controle glicêmico e lipídico, no estudo UKPDS⁽³⁶⁾ o atenolol reduziu o risco de doença micro e macrovascular tanto quanto o captopril, e este, comprovadamente, não apresenta efeitos deletérios sobre o perfil glicêmico ou lipídico. Pacientes com vasculopatia periférica podem apresentar piora dessa complicação ao utilizar betabloqueadores. É possível ocorrer reação inadequada a episódios de hipoglicemia (ausência de sintomas e tempo prolongado de recuperação). Deve ser dada preferência ao uso de betabloqueadores cardiosseletivos em doses moderadas.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina, além de sua indicação naqueles pacientes pós-infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, têm uso preferencial para pacientes com nefropatia diabética. O uso desses fármacos em pacientes com diabetes melito pode, com maior frequência, causar hipercalemia, diante da possibilidade de hipoaldosteronismo hiporreninêmico associado a neuropatia autonômica e nefropatia diabética. Essa classe de medicamentos promove redução na excreção urinária de albumina. Entretanto, o benefício desses agentes em reduzir a necessidade de diálise ou de transplante renal ou de morte (risco combinado) a longo prazo só foi demonstrado em

pacientes com diabetes melito tipo 1. Além disso, não existe comprovação de redução isolada de mortalidade com o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina em pacientes com nefropatia diabética. No que se refere à prevenção primária de complicações macro e microvasculares do diabetes melito, no UKPDS⁽³⁶⁾ também não foi demonstrada superioridade dos inibidores da enzima conversora da angiotensina quando comparados a betabloqueadores em pacientes com diabetes melito tipo 2. Entretanto, deve ser lembrado que mais da metade dos pacientes sob tratamento intensificado da pressão arterial usaram mais de dois agentes anti-hipertensivos. Esse assunto, entretanto, não está definitivamente esclarecido. Foi recentemente demonstrado, no estudo CAPPP⁽¹⁹⁾, que o captopril foi mais efetivo em prevenir infarto do miocárdio quando comparado a diuréticos e betabloqueadores em pacientes com diabetes melito. No entanto, deve ser enfatizado que esse estudo envolvia menor número de pacientes hipertensos diabéticos e inferior tempo de acompanhamento quando comparado ao UKPDS.

É sugerido que os antagonistas dos receptores da angiotensina II sejam usados para pacientes com nefropatia diabética que apresentem efeitos colaterais (tosse, angioedema, urticária, leucopenia) ou contra-indicação aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (gestação, hipercalemia, estenose bilateral da artéria renal, creatinina sérica > 3,0 mg/dl)^(24, 37, 38). Entretanto, não são disponíveis até o momento estudos a longo prazo dos seus efeitos sobre a morbidade e a mortalidade de pacientes diabéticos.

Os antagonistas dos canais de cálcio poderiam também ser utilizados como segundo fármaco associado⁽³⁹⁾. Nos pacientes diabéticos, teriam a vantagem de não modificar o perfil lipídico ou a homeostase glicêmica. Entretanto, deve ser lembrado que a segurança em relação a seu uso ainda não é completamente esclarecida. Tem sido relatado excesso de morbidade e de mortalidade coronarianas com o uso de alguns antagonistas de canal de cálcio de curta duração^(40, 41). Estudos mais recentes, em pacientes com diabetes melito, demonstraram que antagonistas de longa duração (nitrendipina) reduziram a incidência de eventos cardiovasculares⁽²⁰⁾. Quando comparados com os inibidores da enzima conversora da angiotensina, nisoldipina "versus" enalapril⁽¹⁷⁾ e amlodipina "versus" fosinopril⁽¹⁶⁾, os antagonistas

dos canais de cálcio apresentaram efeitos menos favoráveis sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares. Em um desses estudos, o FACET⁽¹⁶⁾, o maior risco foi observado quando foram analisados "em conjunto" infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e angina. Além disso, mais de 25% dos pacientes passaram a utilizar os dois fármacos para controle da pressão. Uma vez que em ambos os estudos^(16, 17) os eventos cardiovasculares não foram considerados como desfecho principal no delineamento do estudo, recomenda-se a interpretação cuidadosa de seus resultados. Portanto, até o momento, não é possível distinguir entre um efeito deletério "per se" dos antagonistas do canal de cálcio ou um efeito protetor dos inibidores da enzima conversora da angiotensina. Face a essas observações, sugere-se considerar outros fármacos como primeira opção e reservar o uso dos antagonistas do canal de cálcio para pacientes diabéticos com cardiopatia isquêmica e com contra-indicações ao uso de betabloqueadores.

Quando os objetivos de valores pressóricos não foram atingidos e não foi possível aumentar a dosagem dos agentes já em uso, está indicado um agente anti-hipertensivo adicional. Os alfabloqueadores (prazosin, doxazosin) podem causar ou acentuar hipotensão postural, mas têm a vantagem de não interferir na sensibilidade periférica à insulina e no perfil lipídico, podendo ser uma boa indicação de anti-hipertensivo adicional⁽⁴²⁾. Vasodilatadores, como hidralazina e minoxidil, podem também ser indicados nessa etapa de tratamento. Antes de sua utilização, considerar nos pacientes diabéticos a possibilidade de cardio-

patia isquêmica, sintomática ou não, uma vez que esses fármacos, devido a sua ação vasodilatadora arterial, promovem retenção hídrica e taquicardia reflexa. Devem ser utilizados associados a diuréticos e/ou betabloqueadores. Finalmente, os simpatolíticos de ação central, como metildopa e clonidina, têm efeitos colaterais, tais como hipotensão postural e disfunção sexual, que podem limitar seu uso nos pacientes com neuropatia autonômica. A principal indicação da metildopa ocorre na gestante diabética. Uma classe recentemente introduzida, os antagonistas seletivos dos receptores imidazolinicos, como a moxonidina, não teria os efeitos adversos que ocorrem com os bloqueadores de ação central de primeira geração, além de apresentar possíveis efeitos benéficos sobre o metabolismo glicídico e lipídico⁽⁴³⁾. No entanto, não há evidência de que esses medicamentos previnam eventos cardiovasculares e não existe até o momento experiência nos pacientes diabéticos hipertensos.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o tratamento anti-hipertensivo de pacientes diabéticos é similar àquele de pacientes não-diabéticos. Até recentemente, essa recomendação baseava-se em dados obtidos na população não-diabética, sendo os pacientes com diabetes melito excluídos dos principais ensaios clínicos. A recente disponibilidade de dados, obtidos especificamente na população diabética, permite-nos uma escolha de fármacos mais racional e de acordo com os princípios da Medicina baseada em evidências.

TREATMENT OF HYPERTENSION IN DIABETES MELLITUS

*Sandra Pinho Silveiro, Sandra Roberta Gouvêa Ferreira,
Mirela Jobim de Azevedo*

Arterial hypertension is more frequent among patients with diabetes mellitus and the association of classic risk factors with the diabetic related risk factors enhances morbidity and mortality. Recent studies, using appropriate methodology, demonstrated that intensive antihypertensive treatment reduces cardiovascular events and mortality, and diabetic microvascular complications. Recommended blood pressure levels for diabetic patients are below 130/85 mmHg. Diastolic blood pressure levels below 80 mmHg, as well as the treatment of isolated systolic hypertension, are safe and reduce cardiovascular risk in diabetes mellitus patients. Initial antihypertensive treatment should include non-pharmacological together with pharmacological measurements. The choice of antihypertensive agent should take into account the presence of chronic complications and co-morbidities related to diabetes mellitus, such as: autonomic neuropathy, nephropathy, peripheral vasculopathy, dyslipidemia, sexual dysfunction and coronary artery disease. The recommended initial agents as monotherapy, considering specific contraindications, are angiotensin converting enzyme inhibitors, beta-blockers or diuretics. The second agent should be a diuretic, in case it was not the initial one. Additional associations must be individualized, considering specific characteristics of the patients and the agent.

Key words: pharmacological therapy, non-pharmacological therapy, angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretic, beta-blockers.

Rev Bras Hipertens 1999;3:300-7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krolewski AS, Warram JH, Freire MBS. Epidemiology of late diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:217-42.
2. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective study (UKPDS 23). *Br Med J* 1998;316:823-8.
3. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Bild DE, Rautaharju PM, Polak JF, et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults — The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1339-47.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
5. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992;41:736-41.
6. Wang SL, Head J, Stevens L, Fuller JH. World Health Organization Multinational Study Group: Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:305-12.
7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
8. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993;11:309-17.
9. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976;37:269-82.

10. Zimmet PZ, Alberti KGMM. The changing face of macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemic in progress. *Lancet* 1997;350:1-4.
11. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, et al. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986;35:250-3.
12. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991;34:457-62.
13. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995;91:831-7.
14. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:1329-33.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
16. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
17. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. ABCD. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
19. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al., for the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. 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.
20. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al., for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
21. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685-8.
22. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al., for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group (SHEP). Effect of a diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-92.
23. Parving H-H, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996;49:1778-82.
24. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
25. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial de 1998. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *HiperAtivo* 1998;6:67-106.
26. Maxwell MH, Schroth PC, Waks AU, Karam M, Dornfeld LP. Error in blood-pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet* 1982;3:33-6.
27. National High Blood Pressure Education Program Work Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994;23:145-58.
28. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 1996;19(suppl 1):S107-S110.
29. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetic Nephropathy*.

- Diabetes Care 1999;22(suppl 1):S66-S69.
30. Executive Summary of the Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Arch Intern Med 1998;158:1855-67.
 31. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Apple LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997;277:1624-32.
 32. Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M, Dawber TR, McNamare PM. Clinical features of unrecognized myocardial infarction — silent and asymptomatic — eighteen-years follow-up: the Framingham Study. Am J Cardiol 1973;32:1-7.
 33. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. Diabetes Care 1998;21:1551-9.
 34. Weidmann P, de Courten M, Ferrari P. Effects of diuretics on plasma lipid profile. Eur Heart J 1992;13(suppl G):61-7.
 35. Tan SA, Berk LS, Tan LG. Indapamide regresses, but transdermal clonidine does not regress, left ventricular hypertrophy in hypertensive diabetic patients. Am J Cardiol 1996;77:20B-22B.
 36. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Br Med J 1998;317:713-20.
 37. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation 1998;97:1411-20.
 38. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. N Engl J Med 1996;334:1649-54.
 39. Parving H-H. Calcium antagonists and cardiovascular risk in diabetes. Am J Cardiol 1998;82:42R-44R.
 40. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326-31.
 41. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. Lancet 1997;349:594-8.
 42. Rabkin SW, Huff MW, Newman C, Sim D, Camuthers SG. Lipids and lipoproteins during antihypertensive drug therapy. Comparison of doxazosin and atenolol in a randomized, double-blind trial: The Alpha Beta Canada study. Hypertension 1994;24:241-8.
 43. Krentz AJ, Evans AJ. Selective imidazoline receptor agonists for metabolic syndrome. Lancet 1998;351:152-3.