

Considerações sobre alguns aspectos do tratamento do hipertenso diabético

José Luiz Santello

Resumo

Diabetes e hipertensão são situações comuns na clínica. Há notável associação fisiopatológica e de risco para eventos mórbidos com a associação. O alvo terapêutico é

o controle pressórico, seguido de controles da pressão, da glicemia e dos lípides. Esta revisão discute aspectos comuns destas patologias e também de temas controversos e passíveis de diferentes opiniões.

Palavras-chave: Diabetes; Hipertensão arterial; Terapêutica.

Recebido: 09/07/02 – Aceito: 16/08/02

Rev Bras Hipertens 9: 273-279, 2002

Introdução

O autor faz uma breve discussão sobre a oportunidade de utilizarmos a terminologia hipertenso diabético, partindo da premissa de que quase todos os diabéticos, por definição e caracterização fisiopatológica e de riscos, são portadores de níveis elevados de hipertensão. Cerca de 20% da população adulta teria distúrbios no metabolismo da glicose e o impacto médico desta alta prevalência é muito grande. São discutidas as ações que comprovadamente foram eficazes para reduzir a morbimortalidade do diabetes. O controle da pressão arterial, dos lípides e da glicemia mostraram-se eficazes. Nota-se que, até o momento, as intervenções de sucesso foram baseadas somente nos efeitos da hiperinsulinemia e do aumento dos efeitos

da angiotensina II, sem atuar no mecanismo causal. A abordagem sobre os mecanismos fisiopatológicos somente agora tem sido relatada. O controle da pressão arterial tem sido obtido com três ou mais drogas e as evidências recomendam o bloqueio deste sistema. Comentam-se os novos resultados do *HOPE* e do *LIFE*, sugerindo que o bloqueio do SRAA minimize a síndrome plurimetabólica, pois houve redução do número de novos casos de diabetes, contrariamente ao observado em hipertensos, com e sem tratamento. Adicionalmente, o ciclo se fecha, com maior atividade do modelo aceito para explicar a síndrome plurimetabólica, em hipertensos, ainda não-diabéticos.

Já faz uma década que os consensos internacionais sobre hipertensão e suas versões tropicalizadas passaram a considerar não somente os níveis de

pressão arterial, mas também os fatores de risco associados a cada nível pressórico, para a tomada da decisão terapêutica^{1,2}.

Os paradigmas que cunharam este revolucionário e cada vez mais atual conceito, foram as evidências – observacionais e intervencionistas – oriundas principalmente do diabetes e suas complicações e também do estudo da insuficiência cardíaca de causa isquêmica e não-isquêmica, acompanhadas de hipertensão arterial³.

Por conta das comprovações otidas em estudos direcionados para diabéticos e outros, com elevado contingente de pacientes diabéticos, como o *HOPE* trial, entendo ser atual, necessário e oportuno, neste momento, rediscutir o conceito de “hipertenso com diabetes”.

Tanto do ponto de vista fisiopatológico – e neste aspecto podemos

Correspondência:

José Luiz Santello
Rua Chamantá, 794
CEP 03127-000 – São Paulo, SP
Tel.: (11) 6128-0072
E-mail: Santello@uol.com.br

teorizar que o diabetes é o padrão da síndrome plurimetabólica, com todas as implicações terapêuticas – quanto do ponto de vista do tratamento isoladamente do hipertenso diabético, devemos sempre considerar o diabetes e seus vários riscos e co-morbidades, no entanto a hipertensão é um dos elementos da síndrome que acompanha o diabetes, não uma co-morbidade⁴.

Em realidade, a presença de elevação da pressão arterial e da nefropatia diabética, são manifestações clínicas temporais do diabetes tipo 2^{5,6} - Quadro 1.

Por que esta mudança? Porque a presença de diabetes com hipertensão ou do hipertenso diabético é do ponto de vista semântico “força de expressão”, tendo em vista que todo diabético – tipo 2, que é o grande problema de saúde pública – é ou será necessariamente hipertenso, pelo menos em sua imensa maioria. Além disso, os consensos apontam que, na vigência de diabetes, é primordial a obtenção do menor nível pressórico – como alvo terapêutico – aproximando-se as exigências da pressão arterial ideal: 120/80 mmHg, que se estima corresponder a menos de 15% da população adulta, em geral.

Mas afinal, apresentar os fatos de outra forma muda a decisão terapêutica? A recíproca seria verdadeira? Seriam os hipertensos mais propensos a serem diabéticos⁷? Quais seriam as vertentes a serem avaliadas? Afinal, que abordagem seqüencial da decisão terapêutica recomendaríamos?

Empregaremos as próximas páginas para discutir a abordagem integral do paciente diabético (tendo em vista que consideramos, conceitualmente, que ele já seria “hipertenso”) e como minimizar os efeitos da síndrome plurimetabólica, cujo modelo estaria “completo” no diabetes, com sua vasta gama de complicações estruturais e funcionais^{8,9}.

O impacto social e econômico do diabetes

Estima-se que 8% da população adulta brasileira seja diabética e cerca de outros 10% possuam diferentes níveis de intolerância à glicose, como outros países do mundo⁹ (Quadro 2).

A figura 1 mostra o impacto econômico, nos EUA, do diabetes em 20 anos. Estima-se, naquele país, um custo de 100 bilhões de dólares/ano e com crescimento exponencial.

O impacto médico e previdenciário do diabetes pode ser quantificado, tanto no nosso meio, quanto em países já desenvolvidos, ao analisarmos as

Quadro 1 – Prevalência de HAS, pela WHO, em diferentes estágios da nefropatia diabética

| | Sem proteinúria | Com proteinúria | Insuficiência renal |
|------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Hipertensão arterial em IDDM | 40% | 60% | 90% |
| HAS em NIDDM | 70% | 80% | 95% |

Quadro 2 – Prevalência do diabetes melito e intolerância à glicose na população de 30 a 69 anos em algumas capitais

| Capital | Prevalência | |
|----------------|-----------------|------------------------|
| | Diabetes melito | Intolerância à glicose |
| Belém | 7,2 | 9,5 |
| Brasília | 5,2 | 4,5 |
| Fortaleza | 6,5 | 5,8 |
| João Pessoa | 7,9 | 7,2 |
| Porto Alegre | 8,9 | 12,2 |
| Recife | 6,4 | 5,4 |
| Rio de Janeiro | 7,5 | 9,2 |
| Salvador | 7,9 | 4,8 |
| São Paulo | 9,7 | 11,2 |
| Total | 7,6 | 7,8 |

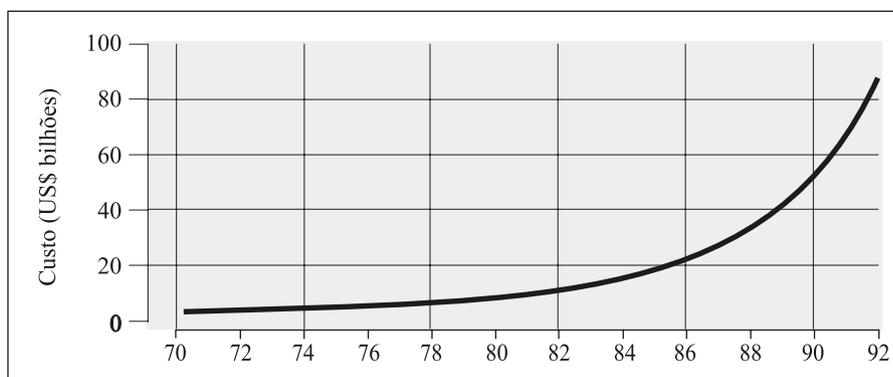


Figura 1 – Custos anuais do diabetes nos EUA.

principais causas de insuficiência renal crônica dialítica. Os percentuais apresentados na Europa já são observados em muitas unidades de diálise, situadas nos grandes centros urbanos brasileiros, nos quais a principal causa de diálise é o diabetes (cerca de 35% do total de pacientes em tratamento substitutivo).

Estima-se que 50% das cirurgias de revascularização do miocárdio sejam indicadas para pacientes com distúrbios no metabolismo da glicose¹⁰. Por outro lado, um estudo contundente, conduzido na Finlândia¹¹, demonstrou que para o paciente não-diabético, previamente infartado, o risco de ter um novo evento isquêmico foi igual ao de um diabético sem conhecimento prévio de coronariopatia, deste modo igualando os riscos absolutos observados para a prevenção primária (de diabéticos) aos riscos registrados em programas de prevenção secundária (em não-diabéticos).

A aplicação desse conceito, naquela situação específica, retratado nas linhas acima – estatístico e observacional –, tem sido repetidamente reproduzida e, por isso, tem permeado todas as outras formas e instrumentos de prevenção, em que os riscos de eventos em diabéticos são comparados aos dos não-diabéticos, como, por exemplo, nas recomendações de ações terapêuticas do III Consenso Brasileiro de Hipertensão. Neste documento, diabéticos sem lesão de órgãos-alvo recebem similar recomendação aos hipertensos não-diabéticos, já com lesão de órgãos-alvo (prevenção secundária).

Em consequência dessas associações e evidências, tem-se como corolário que, genericamente, em pacientes diabéticos, as ações terapêuticas sugeridas e as intervenções recomendadas visam reduzir os riscos, de forma semelhante e em magnitude similar às ações de prevenção secundária em não-diabéticos. Como consequência, estes grupos compartilham um baixo NNT – número mínimo necessário de

pacientes sob intervenção, para evitar um evento.

Reduzindo o impacto cardiovascular e renal – idealizando as intervenções possíveis

O objetivo da intervenção em pacientes de alto risco de eventos cardiovasculares/renais, como em diabéticos, é reduzir o risco absoluto, mediante intervenções documentadas e comprovadas.

Empregando a lógica cartesiana, o passo inicial é identificar as intervenções sobre os mecanismos fisiopatológicos que foram testadas com sucesso e/ou ainda as ações terapêuticas que comprovadamente reduziram a morbimortalidade, independentemente de suas contradições fisiopatológicas, como ocorre com o uso de betabloqueadores em diabéticos.

Quando são aplicadas estas ferramentas no paciente com diabetes, podemos considerar decepcionantes as intervenções comprovadas, baseadas somente nos aspectos fisiopatológicos da síndrome plurimetabólica, que usualmente acompanha e desencadeia

as manifestações clínicas e patológicas do diabetes e suas apresentações.

Somente nos últimos anos é que foram obtidos alguns resultados de estudos que “sugerem” efeitos e ações sobre os três pilares da síndrome plurimetabólica: a) alterações estruturais, representada pela hipertrofia cardíaca, vascular, glomerular; b) distúrbios no metabolismo lipídico secundários à hiperinsulinemia e c) mecanismos hipertensores e de lesão endotelial e vascular, secundários à hipertensão arterial, os quais são os mais bem estudados e documentados, de modo a mudar, como aqui sugerido, o paradigma semântico de hipertenso diabético.

A figura 2 mostra esquematicamente a síndrome plurimetabólica de forma conceitual e a carência de modelos clínicos de intervenção (grandes *trials*) sobre o mecanismo básico: a hiperinsulinemia e suas causas, como a termogênese inadequada. Portanto, neste momento histórico, ainda estamos atuando na periferia – consequências – do processo no paciente diabético: na hipertensão, na dislipidemia e na hiperglicemia (vide reprodução adaptada pelo autor), para, efetivamente, reduzirmos a morbimortalidade do paciente diabético.

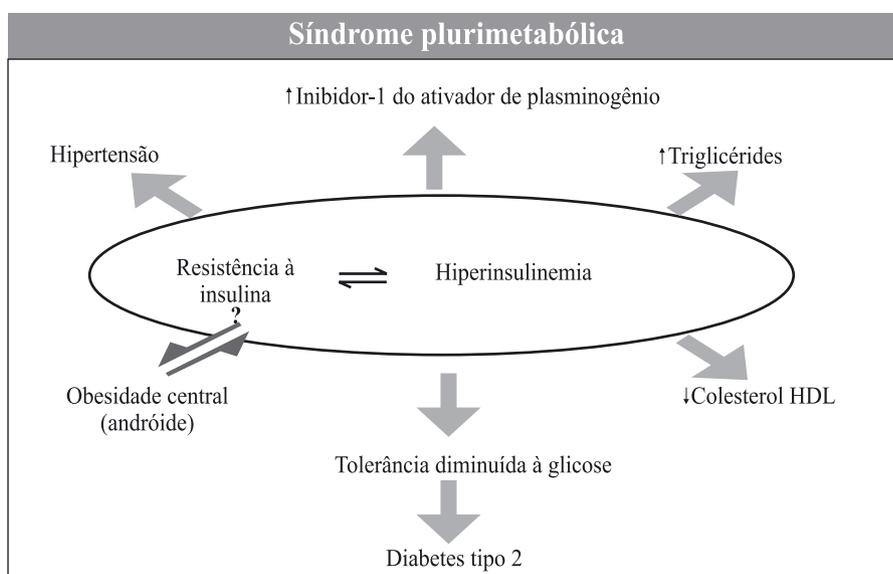


Figura 2 – Hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes: focos da intervenção.

O quadro 3 mostra uma resenha das intervenções documentadas, excluindo-se o tabagismo, em que foi comprovada redução da morbimortalidade cardiovascular em diabéticos. Embora os percentuais de redução de eventos com a intervenção sejam diferentes entre si, comparando-se isoladamente cada intervenção, há dois vieses a serem considerados: 1) o impacto favorável da intervenção sobre cada fator de risco, no contexto clínico, tendo em vista que reduções relativas de, por exemplo, 20% de eventos podem ser iguais a reduções modestas de 10%, se o “peso” de cada item for diferente e adicionalmente, 2) não sabermos, efetivamente, os efeitos simultâneos na intervenção “ótima” sobre todos os parâmetros passíveis de terapêutica medicamentosa.

Formalmente, não podemos hierarquizar a seqüência de intervenções terapêuticas, ou ainda afirmar que o controle de um fator suplanta os demais, embora haja repetidas comprovações sobre o controle dos níveis de pressão arterial, como o “item” indispensável.

Apesar desses comentários, os números do quadro 3 mostram uma ordem de grandeza a ser considerada na tomada de decisão terapêutica e reforçam o conceito de intervenção total. O controle dos lípides nos diabéticos, notadamente do LDL-colesterol, uma vez mais, são similares às recomendações para prevenção secundária de doença coronariana, sendo esquecidas ou postergadas e no

momento, há farta documentação de que seja tão imprescindível quanto a manutenção dos níveis de pressão em faixas adequadas.

Reduzindo o impacto sobre a morbimortalidade, com intervenção sobre os níveis pressóricos

Sem dúvida alguma, o estudo da nefropatia clássica ou ainda das formas incipientes – presença de microalbuminúria – e a documentação de que a mesma é *per se* além de marcador de eventos renais, também determinante de maior incidência de eventos cardiovasculares, foi importante para consolidar o conceito de que as intervenções sobre as complicações renais precoces e mesmo tardias do diabetes sejam prioritárias, para prevenção não só de eventos renais, mas também de cardiovasculares¹².

Uma vez mais, os estudos de prevalência mostraram que a maioria dos diabéticos desenvolve maior ou menor intensidade de doença renal¹³ e há um paralelismo temporal e fisiopatológico entre a elevação da pressão arterial e a presença de manifestação renal do diabetes (Quadro 1).

Por conta da doença renal – estabelecida ou precoce – foram desenhados estudos, visando analisar os efeitos da redução progressiva da pressão arterial sobre a redução de

eventos renais e cardiovasculares – (Figura 3).

Embora haja grandes diferenças na casuística de cada estudo apontado nas figuras 3 e 4, a apresentação é objetiva em mostrar-nos a dificuldade de obtenção dos níveis almejados em cada estudo. São apresentadas as classes de drogas que foram necessárias para o alvo terapêutico. Podemos afirmar que o controle ótimo tem sido obtido com 3 ou 4 classes de anti-hipertensivos^{1,14,15}.

Desta forma, a partir de agora o desafio que decorre das informações das figuras 3 e 4 é com que classes de anti-hipertensivos vamos fazer o “coquetel”, necessário e indispensável para obtenção do alvo pressórico.

Todos os estudos citados na figura 4 utilizaram uma droga-padrão no tratamento ativo, que certamente não poderia ser empregada no outro braço. Todas as demais classes, que não estavam em avaliação foram utilizadas em diferentes dosagens e posologias.

Na realidade, ainda falta um estudo que seja absolutamente igual nos dois braços, em termos de dose, drogas e classes de anti-hipertensivos e pressão arterial, frise-se, não só no final do estudo, mas ao longo de todo estudo, como visto de forma exemplar no “velho” *TOMHS*¹⁶ e obviamente, diferindo somente na droga “X” em avaliação.

As dificuldades de execução deste hipotético modelo seriam enormes e os resultados, ainda assim, criticáveis. Por quê? Porque as drogas utilizadas ao longo da vida e as doses empregadas continuamente ou intermitentemente também deveriam ser consideradas. Há dois exemplos destas ações de longo prazo: no seguimento do estudo *REIN*, no qual os pacientes proteinúricos que receberam ramipril tiveram menores perdas de função renal quanto maiores foram os anos de uso do IECA, e o recente *IRMA-2*, no qual os efeitos nefroprotetores só foram relevantes, para

Quadro 3 – Efeitos de estratégias para a redução de risco cardiovascular em diabetes tipo 2 (em valores % sobre os eventos sem intervenção)

| Intervenção sobre | Subgrupo do estudo 4S (sinvastatina) | Estudo UKPDS 38 |
|-------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Dislipidemia | 53% | |
| Hipertensão | | 36% |
| Glicemia | | 17% |

o irbesartan, em altas doses, à semelhança dos efeitos favoráveis exibidos com altas doses de IECA¹⁷, na prevenção de eventos em pacientes de alto risco cardiovascular, como no HOPE e no FACET¹⁸⁻²⁰. Todos os estudos recentes²¹ podem ser apontados como incorporando nos resultados os vieses, descritos neste parágrafo.

Sumarizando, todas as classes de drogas podem ser utilizadas, desde que o alvo terapêutico ótimo seja alcançado e cada vez mais evidências recomendam ter, entre as 3 ou 4 classes de drogas necessárias, uma que obtenha o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com IECA ou BRAII, ambos eficazes em doses elevadas.

O tratamento do diabético ou do hipertenso pode atuar na fisiopatologia da síndrome plurimetabólica

As complicações do diabetes tipo 2 são tão freqüentes e onerosas que muitas tentativas de reduzir o surgimento de novos casos têm sido propostas, enquanto os epidemiologistas têm documentado justamente o contrário: um alarmante aumento na incidência de novos casos. O passo inicial tem sido identificar as situações de maior risco de eventos, e, neste caso, a idade, a obesidade e a inatividade física têm se mostrado os maiores preditores de desenvolvimento futuro de diabetes.

Além disso, tem chamado a atenção dos pesquisadores o surgimento de maior número de casos de diabetes em hipertensos, em relação aos números registrados em normotensos, mesmo após a correção para idade, índice de massa e mesmo atividade física^{22,23}. Muitos articulistas entendem que essa incidência maior decorra exclusivamente das drogas anti-hipertensivas em uso. Um recente

estudo avaliou tanto hipertensos como normotensos e os resultados referentes à incidência de novos casos de diabetes são apresentados na figura 5.

Os resultados apontam muitas tendências e poucos valores com signi-

ficância estatística. Assim, para analisá-los vamos comentar alguns resultados de outros estudos, também sobre a incidência de novos casos de diabetes.

Uma das interpretações dos resultados da figura 5 é que os normotensos

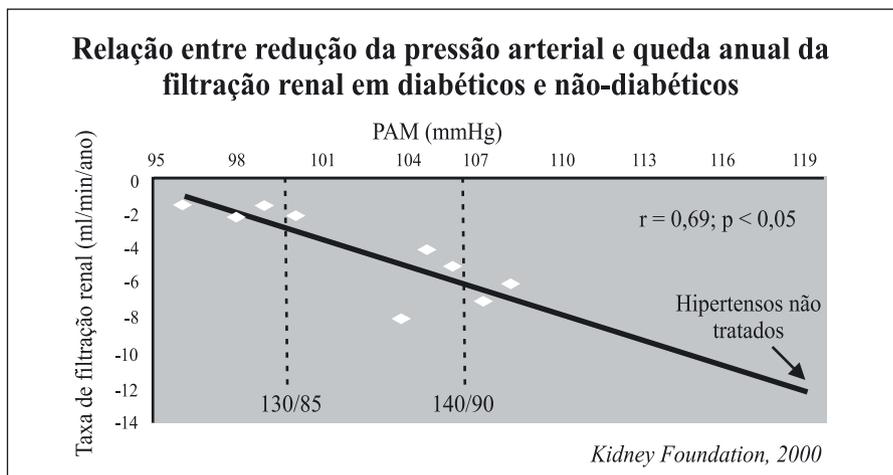


Figura 3 – N = 10 e cada ponto representa um estudo.

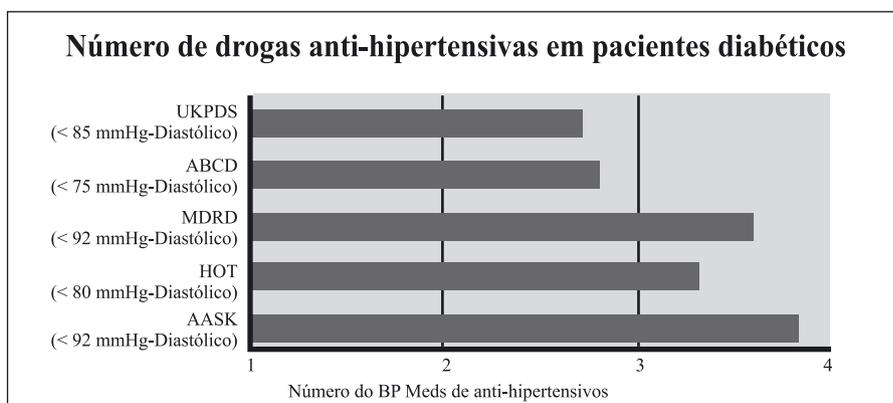


Figura 4 – Número de classes de drogas anti-hipertensivas em pacientes diabéticos, para alcançar pressão arterial estipulada.

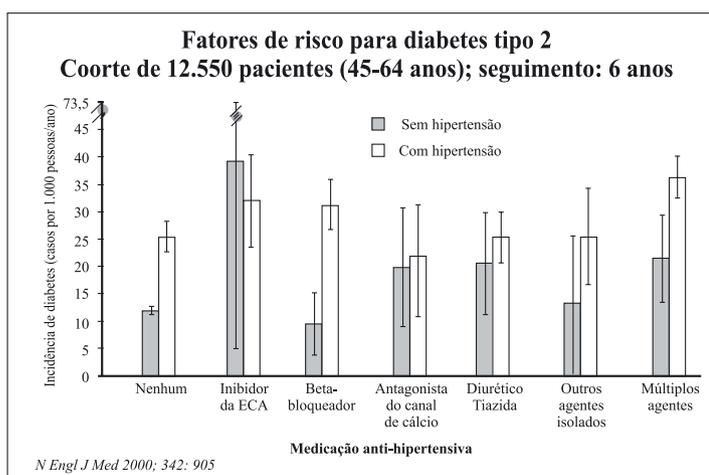


Figura 5 – Novos casos de diabetes em hipertensos com e sem tratamento.

teriam uma tendência de menor número de casos novos de diabetes, enquanto o grupo hipertenso em uso de IECA mostrou uma tendência de redução de novos casos, em comparação com os normotensos e contrariamente ao observado com os betabloqueadores, que fisiopatologicamente podem ser hiperglicemiantes.

Ainda na temática dos efeitos dos anti-hipertensivos sobre novos casos de diabetes, temos dois grandes e poderosos estudos – o *HOPE*, com ramipril, e o *LIFE*, com losartan, que mostraram resultados significativos e de magnitude similar aos valores obtidos com IECA, apresentados na figura 5. No estudo *LIFE*, os resultados de incidência menor com losartan se contrapuseram aos maiores percentuais anotados para betabloqueadores, ou seja, repetiram os resultados expressos na figura 5, emprestando-lhes credibilidade estatística²²⁻²³.

Em ambos os estudos supracitados, não há informações do conteúdo corporal de potássio, tampouco de seus valores na urina de 24 horas, de modo que uma possibilidade seriam os efeitos favoráveis de maior conteúdo corporal de potássio nos que receberam IECA ou BRAII.

Uma leitura menos ortodoxa desses resultados permitiria-nos teorizar que os efeitos do bloqueio do SRAA foram documentados em diferentes estudos versando sobre: proteinúria, hipertrofia ventricular esquerda, regressão vascular e ainda, nestes dois estudos, na redução dos efeitos da hiperinsulinemia, direta ou indiretamente²⁴⁻²⁷.

Dentro dessa hipótese, a ser documentada e comprovada, esperar-se-ia que houvesse redução de lesão de órgãos-alvo e mesmo de morbimortalidade, que, sob certo aspecto, poderia ser independente dos valores de pressão obtidos. E neste aspecto, o *HOPE* uma vez mais é uma valiosa ferra-

menta de investigação, pois havia muitos normotensos no grupo de pacientes incluídos.

Os resultados positivos de redução da mortalidade foram similares aos previstos pelo estudo de *Framingham* se as reduções de pressão fossem de 15 a 20 mmHg e não 3,3 mmHg, como de fato foram (Figura 6).

Assim, há documentado um efeito de prevenção de eventos cardiovasculares, com o bloqueio do SRAA, que poderia, em associação com os efeitos benéficos de redução da incidência de diabetes, ser decorrente da redução da hiperinsulinemia ou, se quiserem, da melhora, teórica, da resistência à insulina²⁸⁻³⁰.



Figura 6 – Prevenção de eventos baseadas no estudo de *Framingham*.

Abstract

High blood pressure in diabetes: considerations and decisions

Diabetes and hypertension are usual situations at the doctor's office. There is considerable physiopathological

association and of risk to morbid events with this association. The therapeutic target is the pressoric control, followed by the pressoric control and the glycemic and lipides control. This review discusses usual aspects of these pathologies and also controversial topics which can be open to different opinions.

Keywords: Diabetes; Hypertension; Therapeutic.

Referências

1. The National High Blood Pressure Education Program Working Group National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145-58.
2. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. 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.
3. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update. *Hypertension* 1995; 26(pt 1): 869-79.
4. Sowers JR, Lester M. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl 3): C14-20.
5. Clinical advisory treatment of hypertension in diabetes. *J Clin Hypertens* 2000; 2: 132-3.
6. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetes in the Framingham population: sixteen-year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
7. Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 969-70.
8. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJ, Kahn CR. Cross-talk between insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 12490-5.
9. Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects: the San Antonio Heart Study. *Diabetes* 1993; 42: 154-61.
10. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 26: 2335-40.
11. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
12. Bianchi S, Bigazzi R, Quinones Galvan A, Muscelli E, Baldari G, Pecori N, Ciociaro D, Ferrannini E, Natali A. Insulin resistance in microalbuminuric hypertension: sites and mechanisms. *Hypertension* 1995; 26: 189-95.
13. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria: a new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 90: 831-7.
14. Lindholm LH. The outcome of STOP-Hypertension-2 in relation to the 1999 WHO/ISH hypertension guidelines. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 21-4.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S, 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) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
16. Grimm Jr RH, Flack JM, Grandits GA, Elmer PJ, Neaton JD, Cutler JA, Lewis C, McDonald R, Schoenberger J, Stamler J. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension: Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. *JAMA* 1996; 275: 1549-56.
17. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57: 1803-17.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
19. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, et al, for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium channel blockers in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
20. Tatti P, Pahor M, Byington RP, DiMauro P, Guaresco R, Strollo G, Strotts F. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 579-603.
21. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in peoples with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
22. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
23. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 687-702.
24. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, Lazzari P, Mugellini A, Lusardi P. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduced fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 616-20.
25. Caldiz CI, de Cingolani GE. Insulin resistance in adipocytes from spontaneously hypertensive rats: effect of long-term treatment with enalapril and losartan. *Metabolism* 1999; 48: 1041-6.
26. Richey JM, Ader M, Moore D, Bergman RN. Angiotensin II induces insulin resistance independent of changes in interstitial insulin. *Am J Physiology* 1999; 277(pt 1): E920-6.
27. Grossman E, Shemesh J, Shamiss A, Thaler M, Carroll J, Rosenthal T. Left ventricular mass in diabetes-hypertension. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1001-4.
28. Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO. Risk factors for developing non insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. *BMJ* 1991; 303: 755-60.
29. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to define the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258-65.
30. Struthers AD, Murphy MB, Dollery CT. Glucose tolerance during antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus. *Hypertension* 1985; 7: 11-95-101.