

# Hipertensão arterial na Diabetes Mellitus tipo 2 – evidência para a abordagem terapêutica

CARLOS ALVARENGA\*

## RESUMO

**Introdução:** A hipertensão arterial (HTA) é um problema de saúde muito frequente nos doentes com Diabetes Mellitus (DM), particularmente na diabetes tipo 2 (DM2), cuja presença implica também um substancial aumento do risco cardiovascular e pode despertar ou acelerar as lesões micro e macrovasculares da DM. Por isso, torna-se importante definir os objectivos e a abordagem terapêutica da HTA em doentes com DM2 com base na evidência científica actual.

**Objectivo:** Avaliar o «estado da arte» no que respeita ao tratamento da HTA em doentes com DM2.

**Metodologia:** Revisão da literatura médica específica para a abordagem terapêutica da HTA na DM2, nomeadamente as recomendações de sociedades científicas, orientações clínicas já aprovadas e estudos randomizados para o tratamento da hipertensão arterial que incluem doentes diabéticos e reportam resultados tendo em conta as complicações cardiovasculares globais e renais.

**Resultados:** O tratamento da HTA nos diabéticos resulta em benefícios acentuados pela diminuição marcada dos eventos cardiovasculares fatais e não fatais, na redução da microalbuminúria e da progressão para a doença renal terminal e morte.

**Conclusões:** Nos doentes diabéticos com hipertensão, o objectivo tensional a atingir que melhor garante o binómio capacidade de alcançar/optimização dos benefícios cardiovasculares é um valor inferior a 130/80 mm Hg. Para tal, além de toda a intervenção possível na adesão a hábitos de vida saudáveis, qualquer terapêutica farmacológica produz resultados importantes, devendo ser individualizada às características específicas do risco global de cada doente. No entanto, parece surgir evidência que a utilização de inibidores da enzima de conversão e antagonistas dos receptores da angiotensina isolados, associados a diuréticos ou entre si, poderão melhorar a qualidade de vida do doente diabético hipertenso, principalmente se já existe lesão renal.

pertensos não diabéticos) e pode despertar ou acelerar não só as lesões microvasculares da DM, particularmente a nível renal e da retina, bem como as macrovasculares, como o acidente vascular cerebral (AVC), a doença coronária (DC) ou a doença arterial periférica (DAP)<sup>2</sup>.

A DM estabelecida ou a anomalia da glicose em jejum (valores de glicemia entre 100 e 125mg/dl) ou a intolerância à glicose (valores de glicemia após 2h da ingestão de 75 g de glicose entre 140 e 199 mg/dl) associada à HTA serão critério de diagnóstico de síndrome metabólica se houver também obesidade central (perímetro abdominal superior ou igual a 94 cm no homem ou a 80 cm na mulher, de acordo com as últimas recomendações da *International Diabetes Federation* – IDF<sup>3</sup>) colocando o seu portador numa situação de muito alto risco cardiovascular.

Nesse sentido, deverá ter-se sempre em atenção a evolução do perfil tensional do doente com diabetes e o perfil glicémico do doente com hipertensão, pois qualquer intervenção que tenha por objectivo diminuir os valores tensionais destes doentes trará benefício na redução do seu risco cardiovascular e consequente diminuição na probabilidade de vir a sofrer qualquer evento fatal ou não fatal.

Nos últimos anos têm sido publica-

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HTA), definida como valores da tensão arterial sistólica e/ou diastólica persistentemente elevados, normalmente acima de 140/90 mm Hg, é um problema de saúde muito frequente (entre 20 e 60 %)<sup>1</sup> nos doentes com Diabetes Mellitus (DM), particularmente no tipo 2 (DM2).

A sua presença implica também um substancial aumento do risco cardiovascular (duas vezes mais do que os hi-

\*Médico de Família, Centro de Saúde de Valongo e Ermesinde, Unidade de Sobrado

dos vários artigos e concluídos vários estudos cujos resultados têm originado alterações importantes na abordagem terapêutica da HTA na DM2.

A finalidade desta revisão é definir uma linha estratégica de tratamento da hipertensão no diabético, baseada na evidência actual, que possa ser utilizada em cuidados de saúde primários, nomeadamente a definição de objectivos tensionais e escolhas de medidas terapêuticas, farmacológicas ou não, como instrumentos para os atingir.

### OBJECTIVO

O objectivo da presente revisão é conhecer o «estado da arte», de forma a fornecer aos Médicos de Família uma norma de orientação clínica para a abordagem do tratamento da hipertensão arterial no doente com diabetes mellitus tipo 2, particularmente nas respostas às seguintes questões:

1. Quais são os valores tensionais a atingir no doente diabético?
2. Que medidas não farmacológicas poderão ajudar no tratamento da hipertensão arterial no diabético?
3. Quando e como devo iniciar a terapêutica farmacológica?

### METODOLOGIA

Como método de revisão, utilizou-se como ponto de partida as normas e orientações já produzidas por Sociedades Científicas com interesse no problema, como a ADA<sup>1</sup>, a IDF<sup>4</sup>, a *Canadian Diabetes Association (CDA)*<sup>5</sup>, o 7º relatório do *Joint Nacional Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7)*<sup>6</sup>, a Sociedade Europeia de Hipertensão – Sociedade Europeia de Cardiologia (SEH-SEC)<sup>7</sup>, a Organização Mundial da Saúde e a Sociedade Internacional de Hipertensão (WHO/ISH)<sup>8</sup>, todos com

datas de 2003 ou posterior. Através da *PubMed*, *Medline*, *The Doctor's Medical Library*, *Cochrane Library*, dos painéis de hipertensão e diabetes da *Medscape* fez-se uma pesquisa em língua inglesa de artigos, estudos randomizados e controlados e metanálises utilizando como palavras-chave: tratamento, hipertensão, diabetes. A pesquisa e a revisão dos artigos foram efectuadas entre Abril e Agosto de 2005. Foram encontrados 346 artigos. Excluíram-se todos os artigos anteriores a 2003 (ano das Orientações de base mais antigas), com excepção dos estudos randomizados e controlados, com doentes diabéticos, cujos objectivos primários incluíssem e reportassem a redução da mortalidade total, cardiovascular (EM, AVC) e renal, os eventos cardiovasculares não fatais, nefropatia, doença renal terminal, neuropatia e/ou amputação; 53 por não reportarem resultados baseados na evidência científica; oito por se tratar de intervenção exclusivamente hospitalar. Dos estudos encontrados foram eliminados os que utilizassem as mesmas classes terapêuticas, tivessem objectivos primários idênticos e reportassem resultados idênticos. Apenas 35 artigos constam das referências desta revisão.

### RESULTADOS

Para responder à questão sobre os valores tensionais ideais nos doentes diabéticos e hipertensos, a evidência epidemiológica sugere que o risco mais baixo está associado a valores inferiores a 120 e 70 mm Hg respectivamente para a sistólica e diastólica<sup>9,10,11,12</sup>. No entanto, as várias sociedades internacionais já referidas consideram que o valor de 130-80 mm Hg<sup>1,4,5,6,7,8</sup> é suficientemente equilibrado entre a diminuição do risco e a capacidade de o atingir para poder ser recomendado como objectivo terapêutico nos diabéticos hipertensos com ou sem doença renal desde que a

proteinúria não seja superior a 1 gr/24 horas. Nestes casos o objectivo será 120-75 mm Hg<sup>1,4,6,7</sup>.

### **Evidência para o tratamento não farmacológico**

Tal como nos doentes em geral, a abordagem da HTA nos diabéticos implica um conhecimento global de cada doente em que se inclui a história pessoal e familiar, os recursos em todas as suas dimensões (económicos, sociais, familiares, institucionais, comunitários, literários, científicos, empíricos ou outros), os hábitos alcoólicos, o tabagismo, a dieta em si mesma, o exercício físico, o estilo de vida, a obesidade, a dislipidemia, a neuropatia, a retinopatia, a nefropatia, outros problemas de saúde e as respectivas terapêuticas, sejam ou não farmacológicas.

Sempre que se regista um diabético como hipertenso é fundamental começar por corrigir os eventuais erros encontrados na avaliação descrita anteriormente e, por isso, as alterações do estilo de vida direccionadas a hábitos de vida saudáveis são obrigatórias e indispensáveis em qualquer etapa da vida do doente.

Uma dieta com restrição de sódio, a redução do peso corporal e uma actividade física diária moderada (30-45 minutos de caminhada em passo ligeiro) têm provas dadas na diminuição da pressão arterial e conseqüentemente no risco cardiovascular<sup>13</sup>. Enquanto que por cada quilo perdido no peso a tensão arterial média pode baixar cerca de 1 mm Hg, a restrição salina produzirá uma descida de cerca de 3-4 mm Hg<sup>13</sup>.

A cessação tabágica e a moderação do consumo de bebidas alcoólicas são também objectivos a atingir na abordagem terapêutica dos doentes<sup>1,4,5,6,7,8</sup>.

A ADA, a IDF e a CDA recomendam a utilização destas alterações do estilo de vida como abordagem única e inicial, por um período de três meses, se os valores tensionais estiverem entre 130-

-139 e/ou 80-89 mm Hg<sup>1,4,5</sup>.

Raríssimos doentes ficam controlados apenas com as medidas não farmacológicas.

### **Evidência para terapêutica farmacológica**

Nas situações em que não se consigam os objectivos tensionais, além da insistência na manutenção das alterações do estilo de vida, importa iniciar uma terapêutica farmacológica.

Nos últimos anos, vários estudos científicos como o UKPDS<sup>9,10</sup>, o HOT<sup>12</sup> ou o ABCD<sup>14</sup> demonstraram que o tratamento da HTA diminui o risco de qualquer complicação da DM, de morte relacionada com a DM, de eventos coronários e de complicações microvasculares. No UKPDS, a avaliação da efectividade dum controlo apertado da HTA *versus* da glicemia demonstrou ser necessário reduzir os valores tensionais médios para valores de 144-82 mm Hg em cerca de 23 diabéticos para poupar uma morte qualquer que fosse a causa, ou uma morte por AVC ou uma morte por EM; enquanto que, para os mesmos benefícios, seria necessário manter a hemoglobina glicosilada em 7% em 125 diabéticos para todas as causas de mortalidade, 46 para o EM e 169 para o AVC<sup>10</sup>.

Na escolha do fármaco anti-hipertensor, todos os estudos que incluem diabéticos e têm como objectivo primário a diminuição dos eventos *major* cardiovasculares fatais ou não fatais, bem como as complicações microvasculares ou a progressão para a nefropatia, demonstram que qualquer tipo de fármaco anti-hipertensor é superior ao placebo no alcance daquele objectivo, não parecendo existir, globalmente, diferenças significativas entre as várias classes entre si.

No UKPDS o captopril (inibidor da enzima de conversão da angiotensina, IECA) e o atenolol (beta bloqueador, BB) produziram idênticos resultados na redução do AVC, da insuficiência cardíaca

ca (IC), do enfarte do miocárdio (EM), da mortalidade global e da doença microvascular<sup>15</sup>.

No ALLHAT<sup>16</sup>, os três agentes anti-hipertensores – clortalidona (diurético), amlodipina (bloqueador do canal de cálcio, BCC) e o lisinopril (IECA) – produziram também idênticos resultados nos objectivos primários de redução da DC fatal e EM não fatal após quase cinco anos de seguimento médio. Neste estudo, os doentes tratados com amlodipina e com lisinopril tiveram um maior incidência de insuficiência cardíaca do que no grupo com a clortalidona. O grupo tratado com lisinopril teve também mais AVC do que o do diurético, enquanto que neste se verificou uma maior incidência de novos casos de DM, apesar desse achado não originar maior incidência de acidentes cardiovasculares globais.

Outros, como STOP 2<sup>17</sup>, utilizando diuréticos e BB, IECA ou BCC; INSIGHT<sup>18</sup>, usando BCC e diurético; NOR-DIL<sup>19</sup>, com diltiazem (BCC) *versus* diurético e BB; CONVINCENCE<sup>20</sup>, com verapamil (BCC) ou diurético e BB; ou o mais recente VALUE<sup>21</sup>, comparando valsartan (antagonista dos receptores da angiotensina II – ARAsII) e amlodipina (BCC), todos eles não resultaram em diferenças significativas entre qualquer tipo de anti-hipertensor na ocorrência dos eventos cardiovasculares primários esperados.

### **Importância da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona**

Além dos resultados já descritos, cuja avaliação dos objectivos primários tem sido feita de forma global, quando analisamos apenas os subgrupos dos diabéticos surge evidência de que a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e, por consequência, a utilização dos IECAs e/ou ARAsII trarão benefícios acrescidos em determinadas condições, particularmente se existem lesões de órgão alvo ou doença

subjacente.

No estudo CAPP<sup>22</sup>, apesar dos resultados globais na mortalidade por EM, AVC ou morte cardiovascular não terem sido diferentes entre os indivíduos tratados com IECA *versus* a associação de diurético e BB, no subgrupo de diabéticos o captopril mostrou-se mais eficaz na redução daqueles acidentes. No ABCD<sup>14</sup> já referido e no subgrupo de diabéticos, o enalapril mostrou ser mais eficaz na redução da incidência do EM do que o BCC, embora não se registassem diferenças na incidência do AVC, da insuficiência cardíaca ou da mortalidade cardiovascular total.

Quer o HOPE<sup>23</sup> quer o EUROPA<sup>24</sup>, ambos com doentes de muito alto risco cardiovascular, demonstraram que a adição dum IECA à terapêutica em curso reduziu significativamente os eventos cardiovasculares, particularmente nos subgrupos dos doentes diabéticos. O LIFE<sup>25,26,27</sup> demonstrou um acréscimo de 25% na redução do AVC pelo losartan *versus* atenolol, na população global do estudo, e maior redução da mortalidade global geral (39%) e especialmente da mortalidade cardiovascular (37%) nos diabéticos. Os ARAsII parecem também demonstrar um benefício acrescido no tratamento da hipertensão em doentes diabéticos, principalmente se já existe algum grau de nefropatia. O IDNT<sup>28,29,31</sup> e RENAAL<sup>27,30,31</sup>, o primeiro face à amlodipina e placebo e o segundo face a placebo, demonstraram que o irbesartan e o losartan reduziram significativamente a progressão da doença renal para situações de doença terminal e/ou morte, independentemente da descida dos valores tensionais.

Uma metanálise de vários estudos com ARAsII sugere menor incidência de problemas renais nos diabéticos que incluem esta classe no seu tratamento, embora os dados de mortalidade global e cardiovascular não sejam diferentes das outras classes de anti-hipertensores<sup>32,33</sup>.

Noutra metanálise sobre os agentes anti-hipertensores eficazes na prevenção primária da nefropatia diabética, num total de 7.603 doentes, comparando resultados de vários estudos que incluíam IECAs *versus* placebo, IECAs *versus* BCC, IECAs *versus* outros fármacos (excepto ARAsII), verificou-se que só os IECAs demonstraram uma redução significativa do desenvolvimento de microalbuminúria em doentes diabéticos sem microalbuminúria (<30mg/24 horas)<sup>34</sup>.

#### Associação de Fármacos

Na maior parte dos estudos realizados verifica-se que pelo menos 2/3 dos doentes com HTA e DM2 necessitam de mais do que uma classe de fármacos para atingir os valores alvo preconizados. Alguns precisam mesmo de 3 ou mais fármacos, como foi possível concluir no UKPDS<sup>10</sup> em quase 1/3 dos doentes do grupo de controlo tensional restrito, ou de quase 70% no HOT<sup>12</sup> para atingir um valor da tensão arterial diastólica igual ou inferior a 80 mm Hg.

Utilizando os critérios definidos pelo JNC-7<sup>6</sup> e apoiados pelas outras sociedades científicas, poder-se-á iniciar uma terapêutica combinada desde que os valores tensionais sejam iguais ou superiores aos valores alvo em 20 mm Hg para a tensão arterial sistólica e/ou 10 mm Hg para a diastólica.

#### Prevenção da Diabetes Mellitus no contexto do tratamento da HTA

Em cinco dos últimos estudos efectuados com IECAs e ARAsII e já referidos (CAPP, HOPE, ALLHAT, LIFE, VALUE) e ainda no SCOPE, que avalia o candesartan (ARAI) *versus* placebo na prevenção do AVC e do declínio cognitivo, verificou-se uma diminuição consistente do aparecimento de novos casos de DM2 entre 23 e 34%<sup>35</sup>. Estes resultados têm incentivado os investigadores a encontrar a explicação adequada ao seu aparecimento, estando já em curso ou-

tros estudos com desenhos mais específicos para estes achados, mas é possível que, também aqui, a inibição do SRAA seja uma das peças do *puzzle*.

#### CONCLUSÕES

Os doentes diabéticos beneficiam do controlo da tensão arterial, pela redução marcada e evidente de todos os indicadores de morbilidade e mortalidade global, cardiovascular e renal associados à diminuição da tensão arterial, particularmente se inferior a 130-80 mm Hg.

A primeira abordagem, que é constante e obrigatória em todo o percurso do diabético, é a adopção de hábitos de vida saudáveis, particularmente a dieta pobre em sal, gorduras saturadas e álcool, a cessação tabágica e um plano de exercício físico que contenha, pelo menos, 30 minutos por dia a caminhar em passo ligeiro.

A escolha do fármaco para um utente diabético é uma decisão individual que tem de ser apoiada nas circunstâncias de cada momento no que respeita ao seu equilíbrio metabólico, às lesões de órgãos alvo e à presença de doenças associadas.

Todos os fármacos podem ser utilizados. Num doente diabético bem controlado metabolicamente (considerando os valores de glicemia, uricemia e lipídeos) e sem qualquer outro factor de risco, lesão de órgão alvo ou doença associada, o diurético é o fármaco de eleição pela potenciação do binómio custo-benefício.

A utilização de fármacos que produzem inibição do SRAA reduz de forma marcada as complicações micro e macrovasculares do doente diabético, pelo que os IECAs e os ARAsII tornam-se os ideais em todas as outras situações que não a referida anteriormente, que são, sem margem de dúvida, a grande maioria dos doentes diabéticos hipertensos.

Ainda pela melhor relação de custo-benefício os IECAs devem ser preferidos aos ARAsII, com exceção dos casos em que já haja doença renal estabelecida, onde a evidência favorece os ARAsII ou sempre que surjam efeitos secundários dos primeiros.

Os BB e BCC, particularmente os de longa duração, são úteis no hipertenso diabético com DC e/ou IC, não existindo qualquer evidência de que a sua utilização ocasione prejuízo, quer da avaliação do controlo glicémico, quer da evolução da DM2, particularmente os BB mais cardio-selectivos (metoprolol, bisoprolol e carvedilol).

A associação de dois ou mais fármacos é uma atitude adequada e necessária sempre que não se consiga os valores alvo, devendo iniciar-se com baixas doses e ajustadas progressivamente até às doses máximas recomendadas.

Pelos dados apresentados, a associação lógica inicial inclui um diurético ou um ARAII. A presença de contra-indicações relativas para as doses máximas (caso dos diuréticos quando existe um controlo glicémico deficiente, os BB quando intolerantes ou os IECAs quando surge a tosse) ou o não controlo implica a associação de outro fármaco de outra classe, começando também com doses baixas.

A simplificação do regime terapêutico, particularmente no que respeita ao número de comprimidos e tomas diárias, facilita a adesão do doente ao esquema, potenciando a evolução para o objectivo. Assim, as associações fixas num só comprimido têm um papel importante no arsenal terapêutico do doente hipertenso e diabético.

#### Pontos-chave

1. Nos diabéticos os valores tensionais devem ser inferiores a 130-80 mm Hg;
2. As medidas não farmacológicas devem estar sempre presentes na abordagem da hipertensão no diabético;

3. A terapêutica farmacológica da HTA na DM2 deve ser individualizada podendo usar-se qualquer classe de fármaco anti-hipertensor;
4. Os IECAs e os ARAsII parecem trazer benefícios adicionais principalmente se há lesão de órgão alvo ou doença associada;
5. Muitas vezes são necessários dois ou mais fármacos para cumprir o objetivo tensional.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jan; 27 Suppl 1: S65-7.
2. Guerrero-Romero JF, Alvarado-Ruiz R, Rodriguez-Moran M. Probabilidad acumulada de hipertensión en diabeticos y de diabetes en hipertensión. *Rev Invest Clin* 1998 Jul-Aug; 50 (4): 281-5.
3. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
4. International Diabetes Federation Clinical Task Force. Global Guidelines for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, 2005.
5. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2003; 27 (Suppl 2): S61-S63.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. Seventh Report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21; 289 (19): 2560-72.
7. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 Jun; 21 (6): 1011-53.
8. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organisation (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hyperten-

sion. *J Hypertens* 2003 Nov; 21 (11): 1983-92.

9. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000 Aug 12; 321 (7258): 412-9.

10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998 Sep 12; 317 (7160): 703-13.

11. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl 2: B54-64.

12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 Jun 13; 351 (9118): 1755-62.

13. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001 Aug; 38 (2): 155-8.

14. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) trial. *Diabetologia* 1996 Dec; 39 (12): 1646-54.

15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998 Sep 12; 317 (7160): 713-20.

16. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 Dec 18; 288 (23): 2981-97.

17. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000 Nov; 18 (11): 1671-5.

18. Mancia G, Brown M, Castaigne A, De Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Out-

comes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003 Mar; 41(3):431-6.

19. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. NORDIL Study Group. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000 Jul 29; 356 (9227): 359-65.

20. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil INvestigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003 Apr 23-30; 289 (16): 2073-82.

21. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004 Jun 19; 363 (9426):2022-31.

22. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 Feb 20; 353 (9153): 611-6.

23. 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. *N Engl J Med* 2000 Jan 20; 342 (3):145-53.

24. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 Sep 6; 362 (9386): 782-8.

25. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Daveureux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 Mar 23; 359 (9311): 1004-10.

26. Lindholm LH, Dahlöf B, Edelman JM, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, et al. Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003 Aug 23; 362 (9384): 619-20.

27. Egan B, Gleim G, Panish J. Use of losartan in diabetic patients in the primary care setting: review of the results in LIFE and REE-NAL. *Curr Med Res Opin* 2004 Dec; 20 (12): 1909-17.

28. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003 Apr 1; 138 (7): 542-9.

29. 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 Sep 30; 345 (12): 851-60.

30. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345 (12): 861-9.

31. Hunsicker LG. Emerging trends for prevention and treatment of diabetic nephropathy: blockade of the RAAS and BP control. *J Manag Care Pharm* 2004 Sep; 10 (Suppl A): S12-7.

32. Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Berghold A, Sutton AJ, Sommer R, et al. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med* 2004 Jan; 21(1): 18-25.

33. Marshall SM. Inhibition of the renin-angiotensin system: added value in reducing cardiovascular and renal risk? *Diabet Med* 2004 Jan; 21 (1): 1-3.

34. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005 Oct; 16 (10): 3081-91.

35. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64 (22): 2537-65.