

Síndrome metabólico e hipertensión arterial

M. López de la Torre

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Correspondencia: Dr. M. López de la Torre. Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Avda. Constitución, s/n. 18012-Granada.

Resumen

Se considera la hipertensión arterial (HTA) el principal factor de riesgo cardiovascular y la obesidad el componente del síndrome metabólico que mantiene mayor relación con la HTA. En su etiopatogenia se implican factores genéticos, la hiperactividad del sistema nervioso central, la disfunción endotelial y problemas hormonales, así como influencias ambientales (la dieta, el sedentarismo). Una adecuada valoración de la tensión arterial necesita una adecuada técnica de detección de tensión arterial, investigar las causas secundarias cuando existen, estratificar el riesgo cardiovascular y detectar la lesión orgánica derivada de la HTA. Para ello disponemos de la historia y exploración clínicas, la práctica de determinadas pruebas complementarias y en el momento adecuado una actuación de otros especialistas. Para tratar la HTA esencial se han de considerar las peculiaridades del paciente obeso con objetivos inferiores a 140/90 mm de Hg y, en caso de diabetes *mellitus* o insuficiencia renal, inferiores a 130/80 mm de Hg. Para ello se instauran modificaciones adecuadas del estilo de vida y cuando sea necesario medicaciones antihipertensivas adaptadas a cada caso. Como norma general interesa en monoterapia bloquear inicialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sobre todo en diabéticos. Cuando no es suficientemente eficaz podemos asociar un diurético y, como tercera alternativa, un antagonista de los canales del calcio. Los antagonistas adrenérgicos α_1 pueden ser usados en asociación en varones con hipertrofia prostática.

Summary

Arterial hypertension (HTA) is considered the main factor of cardiovascular risk, and obesity is considered the component of the metabolic syndrome with the best relation with HTA. Etiopathogeny includes genetic factors, hyperactivity of the central nervous system, endothelial dysfunction and hormonal problems, as well as environmental influences. The suitable valuation of HTA includes to use a good technique of detection of arterial pressure, to investigate of the secondary causes, to stratify the cardiovascular risk and to detect the organic injury derived from the HTA. Clinical history and exploration, some complementary tests and a performance of other specialists should be used when necessary. The treatment of the essential HTA must consider the peculiarities of the obese patient, with objectives of arterial pressure < 140/90, and < 130/80 mmHg in case of diabetes mellitus or renal insufficiency. In order to obtain it suitable modifications of the style of life and adapted antihypertensive medications to each case are necessary. As general norm in monotherapy we block initially the aldosteron-angiotensin-renin system, mainly in diabetics. If it is not sufficiently effective we associate a diuretic. The third alternative is an antagonist of the channels of calcium. The adrenergic antagonists α_1 can be associated in men with prostate hypertrophy.

La hipertensión arterial (HTA) se considera el principal factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular.¹ Al asociarse la obesidad y la dislipemia en el síndrome metabólico, aumenta aún más el riesgo cardiovascular que la HTA confiere, la posibilidad de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2, los problemas de cronicidad y dificultad de tratamiento, la pluripatología y plurifarmacia, la disminución de calidad de vida, etc. El paciente hipertenso con síndrome metabólico seguido durante 10 años padece casi el doble de eventos vasculares coronarios y cerebrovasculares que el hipertenso sin síndrome metabólico.²

Aproximadamente una tercera parte de los hipertensos cumple los criterios del síndrome metabólico² y más de la mitad tiene resistencia a la insulina.³ La HTA afecta a más de dos terceras partes de los diabéticos si no padecen microalbuminuria y puede llegar al 90% si hay microalbuminuria.⁴

Fisiopatología

Aunque se ha encontrado relación entre resistencia insulínica y HTA incluso en pacientes no obesos, la obesidad es el componente del síndrome metabólico que mantiene mayor relación con la HTA. El aumento de peso eleva el riesgo de HTA (incremento de 4,5 mm de Hg de presión arterial sistólica por cada 5 kg de peso⁵). Cuando los pacientes obesos pierden peso y mantienen el peso perdido, consiguen una disminución sostenida de la tensión arterial sistólica y diastólica. Si la pérdida de peso no se mantiene, tampoco lo hace la presión arterial.⁶ Como peculiaridades del obeso hipertenso hay que destacar:

1. Mayor expansión del volumen y gasto cardíaco, asociado a hipertrofia ventricular izquierda. La hipertrofia ventricular en el obeso es excéntrica. En el hipertenso no obeso la hipertrofia es concéntrica. En el obeso hipertenso es mixta.
2. Mayor resistencia vascular periférica.

3. Tanto la HTA como las alteraciones lipídicas y del metabolismo hidrocarbonado son más frecuentes en la obesidad central. Como la obesidad tiene su origen en complejos mecanismos innatos y adquiridos que pueden colaborar también en el desarrollo de resistencia insulínica y de HTA, es muy difícil llegar a deslindar en cada caso la importancia de los factores que condujeron a la obesidad, a la resistencia insulínica y a la HTA. Se han postulado además mecanismos por los que la obesidad y la resistencia insulínica pueden acabar produciendo HTA, y también mecanismos por los que la HTA puede empeorar la resistencia insulínica (Fig. 1).

Por tanto, en el desarrollo de la HTA del síndrome metabólico se encuentran implicados, entre otros factores genéticos, una hiperactividad del sistema nervioso central, la disfunción endotelial y problemas hormonales (alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, secreción hormonal adiposa, etc.), así como influencias ambientales (la dieta, el sedentarismo).

El bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, además de mejorar la presión arterial, puede reducir la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes especialmente expuestos a ella, como los que sufren síndrome metabólico. Este efecto puede explicarse por una mejor llegada de glucosa al músculo esquelético y por otros mecanismos que mejoran la sensibilidad a la insulina. Recientemente también se considera al páncreas como órgano diana de los efectos negativos de la angiotensina II, y de esta forma bloquear su acción

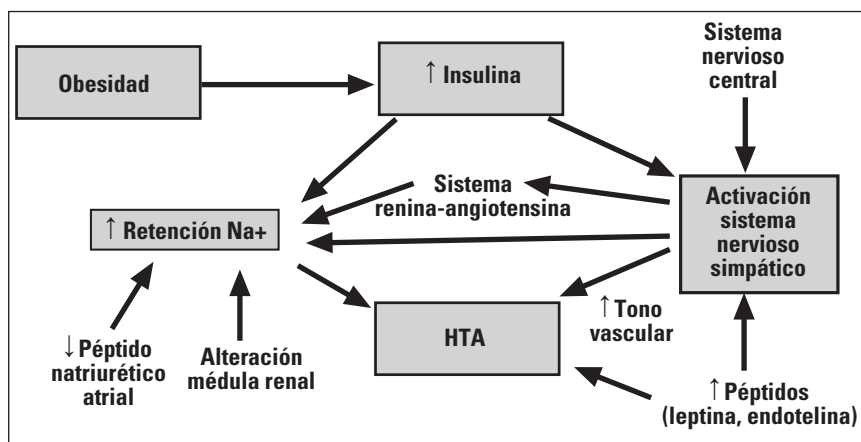


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de la HTA en el síndrome metabólico.

protegería a las células β -pancreáticas. Otros beneficios del bloqueo en ciertas circunstancias afectarían la adipogénesis o los PPAR- γ .⁷

Diagnóstico y evaluación del paciente con HTA y síndrome metabólico

La guía de las sociedades europeas de HTA y de cardiología (ESH/ESC)⁸ se encuentra más cercana al planteamiento del síndrome metabólico que el *Joint National Committee* (JNC-7),⁹ porque considera la estratificación del riesgo cardiovascular y la lesión orgánica derivada de la HTA para elaborar un protocolo individualizado de actuación. La HTA es clasificada en función de la presión arterial sistólica y diastólica (Tabla 1), y el riesgo del paciente en función de la asociación de factores de riesgo cardiovascular, presencia de lesión en órgano diana y patología asociada (Tabla 2). Una presión arterial considerada normal o normal-elevada puede ser tan problemática para un paciente con síndrome metabólico (cuando sufre al menos 3 factores de riesgo) como una HTA grado 2 sin factores de riesgo.

1. Diagnóstico de HTA

Es imprescindible colocar adecuadamente un manguito de tamaño adecuado (importante en los obesos) en el brazo a la altura del corazón, en un ambiente tranquilo, usando un esfigmomanómetro correctamente calibrado, repitiendo la medida, etc.

Tabla 1. Definición y clasificación de la HTA (ESH/ESC)

Categoría	PA sistólica		PA diastólica
Óptima	< 120	ó	< 80
Normal	120-129	ó	80-84
Normal alta	130-139	ó	85-89
Hipertensión			
Grado 1 (ligera)	140-159	ó	90-99
Grado 2 (moderada)	160-179	ó	100-109
Grado 3 (severa)	> 180	ó	> 110
Sistólica aislada	> 140	y	< 90

Tabla 2. Riesgo asociado a HTA (ESH/ESC)

Factores de riesgo/enfermedades	PA normal	PA normal-elevada	PA grado 1	PA grado 2	PA grado 3
No FR	Riesgo normal	Riesgo normal	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo elevado
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo muy elevado
> 2 FR o LOD o DM	Riesgo moderado	Riesgo elevado	Riesgo elevado	Riesgo elevado	Riesgo muy elevado
Patologías asociadas	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado	Riesgo muy elevado

PA: presión arterial, FR: factores de riesgo, LOD: lesión en órgano diana, DM: diabetes *mellitus*.

La determinación de la presión arterial de la consulta puede ser complementada en ocasiones por un estudio de presión arterial ambulatoria, cuando se sospecha de HTA de bata blanca por encontrar la presión arterial elevada en consulta sin alteración en órganos diana, o bien cuando se sospecha de presión arterial ambulatoria elevada no registrada por encontrar lesiones en órgano diana a pesar de no tener una presión arterial elevada en la consulta. Pueden también merecer un estudio ambulatorio pacientes con gran variabilidad tensional o cuando se pretende valorar la eficacia de ciertos tratamientos.

2. Estudio de las causas secundarias de HTA

Entre el 6% y el 8% de las HTA son secundarias, precisando una orientación diferente de la esencial. Muchos hipertensos con síndrome metabólico simulan un hipercortisolismo por su obesidad central, diabetes *mellitus* tipo 2 y dislipemia, que puede descartarse mediante la determinación del cortisol libre urinario. Otras causas de HTA endocrina son el feocromocitoma (HTA fluctuante, generalmente con crisis hipertensivas acompañadas de sudoración, palidez y taquicardia, determinación de metanefrinas urinarias elevada), el hiperaldosteronismo (HTA asociada a hipokalemia en muestra extraída bajo dieta libre en sodio), el hipotiroidismo (elevación de la TSH) y el hiperparatiroidismo (hipercalcemia). Merece también estudio endocrinológico cualquier masa suprarrenal encontrada en un paciente hipertenso. Las nefropatías parenquimatosas son también causa de HTA secundaria, y no podemos olvidar los fármacos (anticonceptivos orales, anorexígenos, algunos antidepresivos, etc.) y las drogas (cocaína, anfetaminas, etc.).

3. Valoración del riesgo del paciente

Para orientar correctamente el tratamiento del paciente hipertenso, es necesario:

- La detección de factores de riesgo cardiovascular. La ESH/ESC incluye: HTA, edad (varón con más de 55 años o mujer con más de 65 años), tabaquismo, dislipemia (colesterolemia mayor de 250 mg/dl, LDLc mayor de 155 mg/dl o HDLc menor de 40 mg/dl en varones y de 48 mg/dl en mujeres), historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones antes de los 55 años y mujeres antes de los 65 años), obesidad abdominal (diámetro de cintura mayor de 102 cm en varones o de 88 cm en mujeres) y niveles de proteína C reactiva superiores a 1 mg/dl. Para una adecuada determinación de los niveles moderadamente elevados de proteína C reactiva, indicadores de inflamación crónica, son necesarias técnicas de determinación de alta sensibilidad, que habrán de estar disponibles en breve para la mayoría de los clínicos.

A poco que analicemos la Tabla 2, descubriremos que la mayoría de los casos con HTA y síndrome metabólico alcanza un nivel de riesgo añadido elevado o muy elevado, e incluso muchos a pesar de niveles de presión arterial normal o normal-elevada.

- La evaluación de lesiones de órganos diana de la HTA. Las lesiones a considerar son la hipertrofia ventricular izquierda, el engrosamiento de la pared arterial por ecografía o la presencia de una placa arteriosclerótica, un aumento de creatinemia (al menos entre 1,3 y 1,5 mg/dl en varones y entre 1,2 y 1,4 mg/dl en mujeres), y la microalbuminuria (de 30 a 300 mg/día; relación albúmina-creatinina de al menos 22 en varones y 31 en mujeres).
- La evaluación de la presencia de patologías asociadas a la HTA, tales como la enfermedad vascular (isquémica hemorrágica, coronaria o periférica), enfermedad renal (diabética o no, con insuficiencia renal o sin ella, con o sin proteinuria), retinopatía, etc.

4. Herramientas para evaluar la HTA

- Una historia clínica completa que recoja antecedentes personales, familiares, medicamentos y productos de parafarmacia, alergias medicamentosas, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol y drogas), hábitos de vida, alimentación y ejercicio físico. Interesa recoger los detalles de la apari-

ción, duración y evolución de la HTA, y clínica asociada que pueda orientar a una causa secundaria.

- Una exhaustiva exploración clínica que recoja signos tan orientativos como la presencia de estrías abdominales, soplos carotídeos o abdominales, bocio, acantosis *nigricans*, etc. Es obvio que no se puede olvidar evaluar el fondo de ojo y en cada una de las visitas el peso, talla y diámetro de cintura, entre otros.
- Determinación de pruebas complementarias analíticas (hemograma completo y bioquímica sanguínea elemental con glucosa, perfil lipídico, creatinina, sodio, potasio, calcio, TSH, orina elemental y microalbuminuria) y electrocardiograma. Algunas pruebas aconsejables pueden no encontrarse disponibles (PCR de alta sensibilidad, ecografía carotídea, ecocardiografía) y otras serán indicadas sólo en casos concretos según la sospecha clínica (determinaciones hormonales, arteriografías, etc.).
- En caso necesario el paciente se derivará al especialista correspondiente.

Tratamiento de la HTA esencial del síndrome metabólico

Como premisas previas hemos de considerar que:

1. La respuesta al tratamiento antihipertensivo no se puede predecir fácilmente, y la pérdida de peso en los hipertensos obesos menos aún. Para una mejor respuesta hay que conseguir el cumplimiento adecuado del tratamiento tanto en lo referente a la modificación del estilo de vida como de adherencia farmacológica.
2. Ni la HTA ni la obesidad en el síndrome metabólico son problemas aislados y han de ser tratados en el contexto del resto de patologías.
3. Bajar la presión arterial a niveles óptimos es más importante que saber cómo conseguirlo.
4. Siempre que el grado de HTA lo permita, la instauración del tratamiento y la consecución de los objetivos será progresiva, aumentando la dosis del fármaco elegido o asociando otro en caso de no alcanzar los objetivos a lo largo de las semanas siguientes. Aunque los pacientes con HTA de grado 1 pueden ser controlados con cambios del estilo de vida y tratamiento

farmacológico en monoterapia, grados más avanzados necesitan asociar varios medicamentos en más de la mitad de los casos.^{10,11} Por la estrecha relación entre los diferentes mecanismos responsables de la HTA en los pacientes con síndrome metabólico (Fig. 1), la asociación de fármacos permite potenciar su acción antihipertensiva, evitando la activación compensadora de unos sobre otros, y además mejorar la tolerancia a las medicaciones porque se usan menores dosis.

Objetivos de tratamiento

El objetivo general es conseguir una presión arterial menor a 140/90 mm de Hg, aunque en caso de diabetes o insuficiencia renal debe ser inferior a 130/80.^{8,9}

Modificaciones del estilo de vida

La disminución de al menos un 5% a 10% del peso en todo paciente con sobrepeso u obesidad mediante una dieta hipocalórica pobre en grasas saturadas es el mejor consejo, porque consigue mejorar la resistencia insulínica, la hipertrofia ventricular izquierda, el riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 y el perfil lipídico. Mejora además la respuesta a los medicamentos. Pero la pérdida de peso es difícil de mantener a largo plazo y no es suficiente en el 80% de los pacientes. También se debe moderar la ingesta de sodio y alcohol, y aumentar el consumo de calcio y potasio, fomentando una dieta rica en verduras y frutas y leche desnatada. Es fundamental aumentar el ejercicio físico y evitar el tabaquismo.

Tratamiento farmacológico

El JNC-7 recomienda los diuréticos tiazídicos para la mayoría de los hipertensos, incluso con síndrome metabólico, a menos que tengan diabetes *mellitus*, en cuyo caso se podría iniciar tratamiento tanto con diuréticos como con β -bloqueantes adrenérgicos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o antagonistas del calcio. La guía ESH/ESC ofrece mayor flexibilidad en la elección farmacológica, adaptándola mejor a cada caso. Los diuréticos a dosis bajas no presentan efectos tan deleté-

reos sobre el metabolismo hidrocarbonado como se le han venido atribuyendo.¹² Aun así, no parecen los mejores medicamentos para el tratamiento inicial en monoterapia para el paciente con síndrome metabólico, sobre todo si sufre de diabetes *mellitus*. Cuando se comparan diuréticos tiazídicos aislados o asociados con β -bloqueantes adrenérgicos frente al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona aislado o asociado a antagonistas del calcio, el desarrollo de síndrome metabólico o la progresión a diabetes *mellitus* (y el control de ésta si ya existe) es peor para el primer grupo.¹³ Son necesarias además mayores dosis de diurético (hidroclorotiazida) para conseguir un mismo objetivo de control tensional que con otros antihipertensivos (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina), con lo que se alcanzarían dosis de diurético perjudiciales para el metabolismo hidrocarbonado. Los diuréticos, por tanto, se suelen reservar para la asociación con otros antihipertensivos.

Los β -bloqueantes adrenérgicos han sido utilizados en el control de la presión arterial en pacientes diabéticos con buenos resultados, pero tienen efectos metabólicos negativos tanto sobre el metabolismo hidrocarbonado (disminuyen la sensibilidad a la insulina y su secreción pancreática) como sobre los lípidos, y atenúan la respuesta de alarma a la hipoglucemia en pacientes diabéticos. En el estudio UKPDS los pacientes tratados con captopril (un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina) tenían mejor control glucémico que los tratados con atenolol (un β -bloqueante adrenérgico), necesitando menor dosis de fármacos antidiabéticos para alcanzar los objetivos metabólicos.¹⁴

A favor del uso de los medicamentos que frenan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina y antagonistas del receptor de angiotensina II) se argumenta una mejoría de la sensibilidad a la insulina y la disminución del riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 (estudios CHARM, LIFE, ANBP2, HOPE, CAPPP, ALLHAT y VALUE).¹³

Teniendo en cuenta las ventajas e inconvenientes de cada medicación (Tabla 3), recomendaríamos:

1. En monoterapia interesa bloquear inicialmente el sistema renina-angiotensina-aldosterona, sobre todo en pacientes diabéticos, siendo esta actitud obligatoria si padecen nefropatía o alto riesgo cardiovascular. La guía ESH/ESC

Tabla 3. Ventajas e inconvenientes de los fármacos antihipertensivos en el síndrome metabólico

Fármaco	Ventajas	Inconvenientes	Recomendación
Diuréticos	Descenso de la volemia y resistencias vasculares. Buena tolerancia, no aumento de peso.	Activación simpática y SRAA, posible aumento de la resistencia insulínica, efectos metabólicos. Poco eficaz a dosis bajas.	En asociación a dosis bajas. Más eficaz en mayores de 60 años y raza negra. Insuficiencia cardíaca.
Bloqueantes β-adrenérgicos sin actividad simpaticomimética intrínseca	Descenso de la actividad simpática y del SRAA, del riesgo de arritmia, mejora la HVI y prevención secundaria IAM.	Bronco y vasoconstricción (no cardioselectivos), astenia, activación simpática y del SRAA posible aumento de la resistencia insulínica, aumento de peso, efectos metabólicos.	Enfermedad coronaria, taquiarritmia.
Antagonistas del calcio	Disminución de la resistencia vascular (menos en obesos). No DHP: descenso de la frecuencia cardíaca y microalbuminuria. DHP: aumento de la natriuresis y la frecuencia cardíaca. No efectos metabólicos (acción prolongada).	No DHP: Estreñimiento, hipotensión postural, cefalea, mareo. Pueden empeorar la insuficiencia cardíaca (si se asocia a β -bloqueantes adrenérgicos). DHP: edemas, rubefacción, taquicardia, cefalea, mareo.	No DHP como alternativa a otros antihipertensivos. Preferibles de acción prolongada
Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina	Disminuye la resistencia vascular, bloquea el SRAA y el sistema adrenérgico, mejora la HVI y la mortalidad en insuficiencia cardíaca, disminuye la resistencia insulínica sin alterar los lípidos, nefroprotección.	Menos eficaces en raza negra.	De elección con alto riesgo cardiovascular, los diabéticos y con nefropatías.
Antagonistas del receptor de angiotensina II	Similares a los IECA.	Menos evidencias de mejoría en la mortalidad y mayor precio que los IECA.	Similares a los IECA.
Bloqueantes α-adrenérgicos	Vasodilatación periférica, mejora la resistencia insulínica, mejora el perfil lipídico.	Puede aumentar los eventos cardiovasculares en monoterapia o si sustituyen a los diuréticos, hipotensión postural y aumento de la frecuencia cardíaca.	Más útil asociado a diurético y β -bloqueante, varones con hipertrofia prostática.

No DHP: no dihidropirimidínicos (verapamilo y diltiacem), DHP: dihidropirimidínicos (amlodipino, nifedipino), HVI: hipertrofia ventricular izquierda, SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona, IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina.

recomienda que dicho bloqueo se haga con antagonistas del receptor de angiotensina II si hay diabetes *mellitus* tipo 2 para conseguir la protección renal.

- Hay beneficios o riesgos concretos del uso inicial en monoterapia de otros antihipertensivos: los antagonistas del calcio y los β -bloqueantes adrenérgicos tienen una indicación en pacientes con enfermedad coronaria, en algunas taquiarritmias. Los β -bloqueantes adrenérgicos han de evitarse en pacientes con asma y bloqueo AV y los α_1 -bloqueantes adrenérgicos en monoterapia en pacientes con patología cardiovascular. Los diuréticos son aconsejables en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- Cuando la monoterapia no es suficientemente eficaz podemos asociar un diurético, que podrá ser una tiazida (por ejemplo, clortalida

o hidroclorotiazida) a dosis bajas o un diurético de asa (por ejemplo, la torasemida). Si ya lo venía usando en monoterapia podemos asociarle un bloqueante del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y como tercera alternativa un antagonista del calcio. Los antagonistas adrenérgicos α_1 pueden ser usados en asociación en varones con hipertrofia prostática.

Bibliografía

- Banegas RJ, Rodríguez Artalejo F, Cruz JJ, De Andrés B, Rey J. Mortalidad relacionada con la presión arterial y la hipertensión en España. *Med Clin (Barc)* 1999; **112**: 489-94.
- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gernelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1817-22.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck study. *Diabetes* 1998; **47**: 1643-9.

4. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; **17**: 1247-51.
5. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons. *Am Heart J* 1993; **125**: 1154-8.
6. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, *et al*. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 1-11.
7. Luque Otero M, Martell Claros N. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)* 2004; **123**: 707-11.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; **21**: 1011-53.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, *et al*. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; **289**: 2560-72.
10. 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; **351**: 1755-62.
11. The 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; **288**: 2981-97.
12. Moser M. Diuretics and new onset diabetes: is it a problem? *J Hypertens* 2005; **23**: 666-9.
13. Jandeleit-Dahm KAM, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the rennin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; **23**: 463-73.
14. 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; **317**: 713-20.