

Consenso Latinoamericano sobre Diabetes Mellitus e Hipertensión

Guillermo Burlando^a, Ramiro A Sánchez^b, Felipe H Ramos^b, Carl E Mogensen^c y Alberto Zanchetti^d
en nombre del grupo de expertos latinoamericanos.

Hospital Tornú, Buenos Aires, Argentina^a

Fundación Favaloro, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Buenos Aires, Argentina^b

University of Aarhus, Aarhus Kommunehospital, Medical department M, Diabetes and Endocrinology,
Denmark.^c

Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, University of Milan, Ospedale Maggiore and Istituto
Auxologico Italiano, Milan, Italy^d

Dirección de correspondencia: Dr. Ramiro Sánchez, Departamento de Hipertensión. Fundación
Favaloro. Belgrano 1746 [1093], Buenos Aires, Argentina. E-mail rsanchez@favaloro.org

Word Count: 5840

Palabras clave: Consenso, Directrices, Diabetes Mellitus, Hipertensión, Latinoamericano

Importancia médica y social de la hipertensión, diabetes y síndrome metabólico

El síndrome metabólico, la hipertensión y la diabetes son afecciones que muy frecuentemente se presentan asociadas, en situaciones en las que el trabajo conjunto de diferentes especialistas y la elaboración de recomendaciones puede resultar eficaz desde el punto de vista de los costos, considerando las bajas tasas de control que se logran en el mundo real, y los beneficios que se pueden esperar cuando se cumplen metas razonables. Los recursos y las prioridades de la atención de la salud, la condición socioeconómica de la población y la epidemiología de la hipertensión, la diabetes mellitus, y otras enfermedades relacionadas, varían considerablemente en los diferentes países y también en las diferentes regiones de países individuales. Para poder ser cumplidas de manera efectiva, las recomendaciones deberían tener en cuenta las características particulares que definen un problema en un conjunto dado de circunstancias y ser efectivas en términos de costos considerando las necesidades y posibilidades locales. Los documentos de la OMS-ISH [1] y ESH-ESC [2] instan a elaborar directrices locales. También es probable que se logre una mejor aceptación y un mejor uso si los médicos y expertos locales participan en la elaboración y posterior difusión y puesta en práctica de dichas recomendaciones. [3, 4] Es por eso que los miembros de las Sociedades de Cardiología y Diabetes de los países latinoamericanos han considerado que ha llegado la hora de organizar una reunión para elaborar recomendaciones para el manejo de estas patologías. El documento resultante tiene como objetivo servir de guía a los médicos que atiendan a pacientes con diabetes, hipertensión y con morbilidades o complicaciones de ambas patologías. Se presta una particular atención al síndrome metabólico que puede alertar a los médicos a una población de riesgo particularmente alto, habitualmente subestimada y subtratada.

Estas recomendaciones han sido el resultado de discusiones muy activas de los paneles de discusión [5] durante una sesión de dos días mantenida en Buenos Aires, en setiembre de 2003. Los presidentes y moderadores de la sesión plenaria fueron el Dr. K. Mogensen y el Dr. A. Zanchetti, y todos los participantes aprobaron las conclusiones finales. Los autores son conscientes que la publicación y la difusión de estas directrices no serán suficientes para provocar los cambios en las estrategias diagnósticas ó terapéuticas. Para poder modificar la práctica clínica, la publicación de las

directrices debería seguirse de la puesta en práctica de intervenciones efectivas capaces de vencer las barreras que disuaden de cambios comportamentales tanto a médicos como a pacientes (barreras de conocimiento, actitud y comportamiento). [6]

1. Epidemiología – Economía de la Salud - Educación

Definiciones

La hipertensión puede ser clasificada como esencial (lo más frecuente) o secundaria (particularmente a neuropatía). Las formas clínicas más comunes de la diabetes son tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional. La diabetes tipo 1 es provocada por una reducción marcada de la masa de células β debida a una destrucción autoinmune. En la diabetes tipo 2 hay una respuesta disminuida de los tejidos blanco a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), asociada a la disfunción de las células β . La diabetes gestacional responde a un metabolismo anormal de los carbohidratos durante el embarazo.

Prevalencia

La diabetes mellitus y la hipertensión están frecuentemente asociadas, aumentando así su impacto negativo sobre el sistema cardiovascular. [7] La prevalencia de la hipertensión en la población general de adultos en diferentes países de América Latina ajustada para la edad (encuestas nacionales o muestreos aleatorios sistemáticos) varía entre 26 y 42%. [8, 9, 10] La prevalencia de la diabetes en adultos en esta área esta cercana al 7%, con variaciones relacionadas con factores étnicos y ambientales (urbanos o rurales). [8, 11-13].

La prevalencia de hipertensión en la población diabética es 1.5 a 3 veces más alta que en el mismo segmento de edad de individuos no diabéticos [14]. Una encuesta realizada en la ciudad de La Plata, Argentina, en 1988 mostró una prevalencia 2.3 veces más alta comparada con la de la población general [15]. La prevalencia de hipertensión en la diabetes tipo 1 está cercana al 30%; se desarrolla muchos años después de aparecida la diabetes, habitualmente como consecuencia de neuropatía diabética [16, 17]. Por otra parte, en la diabetes tipo 2, puede haber hipertensión en el momento del

diagnóstico o puede inclusive preceder a una hiperglicemia declarada [18]. En la diabetes tipo 2 recién diagnosticada, la prevalencia de hipertensión es alrededor de 60%. [19]

En la diabetes tipo 2 es difícil determinar si la hipertensión es secundaria a diabetes; los pacientes habitualmente son de más edad y más frecuentemente obesos que los sujetos no diabéticos. Como en las poblaciones occidentales la prevalencia de la diabetes aumenta con la edad y el grado de obesidad [20], podría esperarse una mayor frecuencia de hipertensión. Sin embargo, luego de ajustar para edad y sobrepeso/obesidad, la prevalencia de hipertensión siguió siendo 1.5 veces más alta en los sujetos diabéticos en relación con los no diabéticos [18]. En ciertos grupos étnicos, la nefropatía diabética podría ser la causa primaria de hipertensión en la diabetes tipo 2, como es el caso entre los indios Pima [21] y los individuos afroamericanos. [22]

Los sujetos con diabetes e hipertensión tienen un mayor riesgo tanto de macroangiopatía (arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y patología cerebrovascular), y microangiopatía (falla renal, retinopatía) [15, 23-27]. Aunque la relación entre la neuropatía diabética y la hipertensión arterial sigue sin quedar clara, hay cierta evidencia epidemiológica que sugiere que la hipertensión puede facilitar el desarrollo de neuropatía. [28, 29]

Economía médica en Diabetes e Hipertensión

La diabetes y la hipertensión imponen una enorme carga económica y social a nivel mundial debido a las comorbilidades asociadas y las complicaciones crónicas que alteran la calidad de vida y aumentan los costos. [30, 31] La atención médica de ambas patologías da cuenta de 5-10% de los presupuestos dedicados a la salud. [26] La efectividad de costos y los beneficios con respecto a los costos del tratamiento de la hipertensión en la población general dependen fuertemente de la presencia de comorbilidades y complicaciones. [32-33] Un intenso tratamiento de ambas afecciones puede reducir los costos y mejorar los marcadores sanitarios. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no están adecuadamente tratados. [27] Si bien 42% de los sujetos con diabetes tipo 2 reciben tratamiento antihipertensivo [34], por lo menos 60% de los sujetos tratados no cumplen con los valores propuestos por el Consenso de la Asociación Latinoamericana para la Diabetes (ALAD) [35] y los informes de JNC. [36, 37]. En Europa se obtuvieron hallazgos similares. [38]

Educación

- La educación debería ser considerada como parte del tratamiento de los sujetos que sufren de diabetes e hipertensión. El Consejo de Investigación Médica del Reino Unido propuso un modelo para evaluar las intervenciones educativas, considerando cinco etapas secuenciales y ecurriendo a evidencia cualitativa y cuantitativa [39]. Algunos programas educativos utilizados con sujetos diabéticos que cumplieron exitosamente con estas etapas tuvieron como resultado un mejor control clínico y mejores parámetros metabólicos. [40-42] Las intervenciones educativas para los individuos con hipertensión y diabetes también probaron ser exitosas. [43-47] Se obtuvieron resultados similares con un programa latinoamericano. [42] La educación sistemática de los pacientes diabéticos e hipertensos está sumamente recomendada. Dicho esfuerzo educativo involucra a los pacientes en el tratamiento y control de la enfermedad y capacitar al equipo de salud para que pueda instruir a los pacientes. Es altamente recomendable promover la educación en la población general y, en particular entre los sujetos de alto riesgo y las familias diabéticas hipertensas. La educación formal a los niños y adolescentes debería incluir información sobre estilos de vida saludables y la prevención del uso de drogas.

2. El síndrome metabólico y el paciente diabético e hipertenso. Definiciones, diagnóstico y evaluación clínica

Síndrome metabólico

A pesar de que el síndrome metabólico (SM) es una entidad con características fácilmente detectables y con relevancia pronóstica, muchas veces es pasado por alto; puede convertirse en un objetivo diagnóstico para identificar sujetos que tengan un aumento del riesgo cardiovascular, que pueda ser utilizado para estratificación de riesgo además de los marcadores tradicionales. [37, 48] Desde un punto de vista clínico y epidemiológico es lógico concentrarse en esta población para la prevención primaria de la diabetes mellitus (si no está ya presente) y la patología cardiovascular, aún cuando todavía falten los beneficios de la intervención. Las definiciones del rango de SM van desde el síndrome que implica una definición más estricta de resistencia a la insulina (OMS) [49] al basado sólo en los criterios clínicos (NCEP). [50] La definición de NCEP ha sido adoptada recientemente en las

directrices de hipertensión [37, 48], presumiblemente favoreciendo una mayor sensibilidad para identificar la población en riesgo en detrimento de la especificidad en detectar una verdadera resistencia a la insulina [51]. Un valor adicional de la definición de NCEP es su simplicidad clínica, en el sentido que puede aplicarse casi en cualquier lado, a pesar de los recursos limitados de América Latina, por lo que se recomienda su uso (Tabla 1). La prevalencia de SM varió en términos de criterios de clasificación, edad, sexo, raza, y condición socioeconómica, pero es aproximadamente 20-30% en América Latina [52]. Las estimaciones recientes del valor pronóstico del SM mostraron cocientes de riesgo relativo para los eventos cardiovasculares que van de 2.0 a 3.3, esté o no presente la diabetes mellitus (DM) [53-55].

Manejo recomendado del SM (Tabla 2)

La evidencia a favor del tratamiento proviene de los estudios de intervención sobre el manejo de los componentes individuales del SM, es decir, hipertensión, obesidad, intolerancia a la glucosa o dislipidemia. No se cuenta con ensayos de intervención sobre los sujetos seleccionados exclusivamente por los criterios del SM. Dado que el SM es un conjunto de factores que aumentan el riesgo, su detección en la práctica clínica puede facilitar el logro de metas terapéuticas no logradas por los pacientes.

Intervenciones farmacológicas para la prevención de la diabetes mellitus (Para intervenciones no farmacológicas referirse a la sección correspondiente)

Existe evidencia basada en ensayos de intervención aleatorizada para las intervenciones farmacológicas destinadas a prevenir la diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa (con o sin SM). Los estudios han demostrado que la metformina [56], acarbosa [57] y orlistat [58] reducen la incidencia de DM en 31%, 25% y 37%, respectivamente, después de 3-4 años. Dado que estas intervenciones tal vez no sean tan efectivas como una estrategia no farmacológica exitosa (pero muy difícil de implementar) dirigida a la reducción de peso [56], se alcanzó consenso para considerar las intervenciones farmacológicas para la prevención de diabetes mellitus en sujetos con intolerancia a la glucosa (con o sin SM), sólo si habían fracasado intervenciones previas sobre el estilo de vida para mejorar metas de reducción de peso o para mejorar la tolerancia a la glucosa tras 3 a 6 meses. Ningún

ensayo ha documentado el beneficio de la prevención de la diabetes en términos de reducciones de morbilidad o mortalidad, y no queda claro si los beneficios potenciales podrían estar relacionados con una intervención farmacológica particular o a la prevención de diabetes mellitus *per se*; por ende, esta indicación no se basa en evidencia calificada sino en extrapolaciones epidemiológicas y en algunos datos post-hoc [59]. Se necesitan más evidencias para probar y cuantificar los beneficios potenciales de las intervenciones farmacológicas y se puede esperar que ésta derive de los estudios en curso [60]. Entre tanto, la decisión de utilizar las intervenciones farmacológicas para la prevención de diabetes mellitus debería basarse en el juicio del médico individual.

Intervenciones farmacológicas para tratar la hipertensión es sujetos con SM

Al indicar antihipertensivos a pacientes con SM con mayor riesgo de desarrollar diabetes, los potenciales efectos indeseables y efectos beneficiosos sobre la resistencia a la insulina pueden ayudar a seleccionar las opciones farmacológicas. Se ha observado una mayor incidencia de la diabetes con diuréticos y betabloqueantes que con agentes nuevos [2, 61, 62] favoreciendo a estos últimos para iniciar el tratamiento.

A pesar de la utilidad diagnóstica que pueda tener el SM para reconocer sujetos con alto riesgo y para intensificar las medidas terapéuticas en poblaciones con anomalías metabólicas y con niveles de presión sanguínea limítrofes, no debería distraer al médico tratante de implementar, cuando fuere necesario, estrategias de manejo apropiadas y probadas para cada uno de los componentes del SM.

Se recomienda hacer el despistaje del SM en la descendencia de los sujetos con hipertensión, diabetes o SM.

Hipertensión y diabetes: criterios diagnósticos

Diabetes e intolerancia a la glucosa (tabla 3):

Se han adoptado los criterios de la ADA para el diagnóstico de diabetes, al tanto que se destaca el papel de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) como una herramienta diagnóstica más específica (ver más adelante). Es necesario identificar un gran número de pacientes con diabetes no diagnosticada y aumentar la conciencia sobre este tema. El término resurgido recientemente de

“prediabetes”, y un umbral más bajo para la intolerancia a la glucosa mejorarán la detección de la diabetes [63], pero dado que la relación costo/efectividad de esta estrategia en términos de la implementación actual del tratamiento y la prevención de complicaciones todavía no ha sido establecida, se prefiere la clasificación anterior [64].

Hipertensión en diabéticos

En términos de los objetivos establecidos de presión arterial (PA), debería bajarse los umbrales para el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión en los diabéticos, debido a que la relación lineal entre la PA y el riesgo tienen una diferente pendiente. En los diabéticos es común ver disfunción autonómica, una mayor variabilidad de PA, respuestas ortostáticas marcadas, y reducciones nocturnas de PA amortiguadas [63], y estos elementos tienen implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Las decisiones deberían basarse en un gran número de mediciones de PA; es indispensable hacer tamizajes de rutina buscando hipotensión ortostática, y siempre que sea posible se recomienda enfáticamente hacer mediciones de PA en el consultorio y ambulatorias. Se dispone de información actualizada sobre este tema [65, 66], y es aconsejable proporcionar capacitación en la interpretación de los datos. La Tabla 4 muestra los datos de referencias de PA para diabéticos y no diabéticos.

La PA ambulatoria es un mejor correlato del pronóstico [67]. Las discrepancias entre las mediciones clínicas y ambulatorias de la PA permiten distinguir dos subcategorías, es decir la “hipertensión clínica aislada” (hipertensión clínica con normotensión ambulatoria), y la “hipertensión ambulatoria aislada” (normotensión clínica con hipertensión ambulatoria). Cuando se intenta identificar a los pacientes diabéticos que pertenecen a cualquiera de las dos subcategorías, deben utilizarse umbrales específicos clínicos y ambulatorios de PA para la población diabética. Para la orientación clínica de estos pacientes, es preferible utilizar las mediciones de la PA ambulatorias o en domicilio (las mediciones domiciliarias se correlacionan mejor con la medición ambulatoria que la medición clínica).

Prueba de tolerancia a la glucosa oral

Tanto la alteración de la glucosa en ayunas (IFG) como la alteración de la tolerancia a la glucosa están asociadas con SM, aumento de riesgo cardiovascular y una mayor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus. La prueba de tolerancia a la glucosa oral puede revelar casos no diagnosticados de diabetes o disminución de la tolerancia a la glucosa (IGT). Se trata de un método accesible, específico y confiable siempre que se utilicen criterios metodológicos estrictos. Sin embargo, hoy en día se lo obtiene rara vez, y se desearía un uso más amplio. Se recomienda el uso de la PTGO en: a) todos los sujetos con IFG, y b) todos los sujetos normoglicémicos con SM, en ambos casos para detectar IGT y DM. A pesar de ser menos sensible, debe medirse la glicemia postprandial alternativamente.

Evaluación clínica y estratificación de riesgo en sujetos hipertensos con SM o DM

Si bien debe adscribirse un riesgo marcadamente más alto a los sujetos hipertensos a los que se diagnostica SM o DM, la detección del daño de un órgano blanco llevará a un diagnóstico específico y medidas terapéuticas, y también permitirá un adecuado seguimiento de la progresión o regresión de estos marcadores pronósticos. Sin embargo con un cuidadoso examen clínico, los exámenes de rutina deben incluir medición de la excreción de albuminuria y hemoglobina A1c (sólo en DM). El screening de patología macrovascular (particularmente de la arteria coronaria), hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) y patología carotídea documentada por ecografía agregarán valiosa información en los pacientes individuales [tabla 5]. El seguimiento de los pacientes de alto riesgo debe comprender consultas clínicas frecuentes, pruebas de laboratorio y otros estudios; la tabla 6 presenta un cronograma de seguimiento estándar que debe adaptarse a los recursos locales.

3. Complicaciones renales y cardiovasculares. La diabetes y la hipertensión en el embarazo.

Los pacientes con diabetes e hipertensión tienen un mayor riesgo de presentar coronariopatías, insuficiencia cardíaca (IC) y nefropatía. Las comorbilidades, incluyendo dislipemia, estado

protrombótico y disfunción autonómica, pueden contribuir a que haya peores resultados, aumentando así la morbilidad y mortalidad. [68]

Nefropatía diabética

La prevalencia de nefropatía es 20-30% en pacientes con DM tipo 1, y 30-50% en la DM tipo 2 [69]. Se han descrito tres estadios:

1. *Nefropatía incipiente*, caracterizada por una tasa de filtración glomerular (TFG) supranormal durante alrededor de 10 años, seguida de un aumento de la albuminuria (30-300 mg/d) durante alrededor de 5 años. La hiperalbuminuria en ambos tipos 1 y 2 de DM identifica a pacientes con riesgo de presentar nefropatía progresiva, y también es un predictor independiente de patología cardiovascular. A saber, 20 a 40% de los individuos con microalbuminuria anormal pueden progresar a una albuminuria franca, y 20% de ellos a neuropatía terminal.
2. *Nefropatía clínica*, caracterizada por >300mg/d de albuminuria e hipertensión en casi 100% de los sujetos. En la DM tipo 1, 80% de los pacientes puede presentar albuminuria >300 mg/d dentro de los 10 o 15 años, y muchos de ellos avanzarán a nefropatía terminal (NT). Sin intervención, la progresión a esta condición puede ser más rápida, de hecho, 50% de los pacientes habrá desarrollado una nefropatía terminal en 10 años y 75% en 20 años [70]. Por otra parte, las intervenciones terapéuticas en ambos tipos de DM enlentecerá la disminución de la TFG a 7-10 ml/año.
3. *Insuficiencia renal progresiva*: puede ser definida como macroalbuminuria (≥ 300 mg/d) y una tasa de filtración glomerular (TFG) disminuida (<30ml/min). La macroalbuminuria identifica a los sujetos diabéticos con un daño histológico sustancial y predice una declinación lineal de la TFG.

Los pacientes a los que recién se les diagnostica una DM tipo 2 deben ser sometidos anualmente a un screening en busca de albuminuria. En los pacientes con DM tipo 1, debe hacerse screening de la albuminuria a partir de los 5 a 7 años después del diagnóstico, ya que es raro que haya albuminuria al principio de la enfermedad.

El manejo de la diabetes y la hipertensión en los pacientes con nefropatía exige el control estricto de la glicemia y de la PA. La meta de HbA1c debería ser <6.5-7%, dado que ha demostrado retardar el

avance de microalbuminuria a macroalbuminuria [71]. La meta de la PA debería ser <130/80 mm Hg, y <120/75 mm Hg en pacientes con una proteinuria >1g y/o una TFG reducida.

Los ensayos de intervención aleatorizada han demostrado que el manejo de la hipertensión en los pacientes con nefropatía diabética debe incluir el bloqueo del sistema renina-angiotensina con agentes como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA, hay evidencias en la DM tipo 1) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA, hay evidencias en la DM tipo 2). Si no se alcanza la meta de PA, deberían agregarse otras drogas, como diuréticos (tiazidas), antagonistas del calcio o β -bloqueantes [72]. Se recomienda el uso combinado de los IECA y BRA para los pacientes con DM tipo 2 y proteinuria, dado que estos agentes retrasan la alteración del IFG y el aumento de la albuminuria, reduciendo más la PA [73-75]. A menudo se necesita la combinación de tres o más medicamentos para alcanzar las metas de PA.

Los sujetos con nefropatía diabética requieren restricción proteica en la dieta además del tratamiento farmacológico. Una ingesta proteica reducida (0.6g/Kg/d) puede retrasar la progresión hacia la nefropatía terminal. [76]

Complicaciones cardiovasculares

Cardiopatía coronaria

El riesgo cardiovascular aumenta de 1.7 a 1.9 veces en los pacientes con DM Tipo 1 y 2 con hipertensión cuando se compara con los pacientes hipertensos no diabéticos [77]. Hay varios factores que explican este aumento del riesgo, incluyendo niveles aumentados de fibrinógeno (particularmente durante un mal control glicémico), aumento de los niveles del inhibidor-1 del activador del plasminógeno, y aumento de la agregación plaquetaria [78]. El screening de coronariopatías debe incluir pruebas ergométricas y de perfusión miocárdica por tomografía computada con emisión de positrones (SPECT), de ser necesario.

El manejo de la coronariopatía es similar para los pacientes hipertensos con DM y sin DM. Es preciso alentar enfáticamente el abandono del tabaquismo. Con el tratamiento se busca restablecer el flujo coronario y la perfusión miocárdica, estabilizar las placas, y prevenir la isquemia recurrente, así como la limitación de la remodelación del VI, supresión de las arritmias y prevención secundaria. El

tratamiento debe incluir β bloqueantes. La terapia antiplaquetaria con aspirina es el pilar fundamental del tratamiento para pacientes diabéticos con factores de riesgo coronario, y también está recomendada durante y después el infarto agudo de miocardio. Es importante alcanzar un buen control de la glicemia lo antes posible, ya que los niveles de glicemia al ingreso son un predictor independiente de la mortalidad temprana y tardía de los pacientes con infarto de miocardio (Estudio DIGAMI) [79]. Debe administrarse estatinas para proteger las placas vulnerables aún en sujetos con un perfil lipídico normal [2].

Disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca

La diabetes es un importante factor de riesgo de disfunción del ventrículo izquierdo (VI) e insuficiencia cardíaca (IC). En el estudio Glasgow Monica, la incidencia de la disfunción del VI fue más alta en los pacientes diabéticos (29%) comparado con los no diabéticos (7%). [80] En el Estudio de Framingham, el riesgo relativo de que un diabético presentara IC fue 3.8 en los hombres y 5.5 en las mujeres, en relación con los no diabéticos. [81] Recientemente se ha reportado que la prevalencia de IC en los diabéticos mayores de edad es 39%. [82] La tasa de IC resultó 4.2/1000 pacientes/año para los pacientes diabéticos con HbA1c < 7.0%, y para aumentar a 9.2/1000 pacientes/año para aquellos con HbA1c >10%. [83]. Los diabéticos e hipertensos a menudo desarrollan una entidad que se denomina “IC diastólica”, es decir, IC no acompañada de reducción de la fracción de eyección sistólica [84]. La alta prevalencia de la IC y la importante morbilidad y mortalidad asociadas hacen imperativa la identificación temprana de los factores de riesgo y los signos clínicos para permitir el tratamiento apropiado. Si bien el electrocardiograma y las radiografías pueden ser de utilidad, se recomienda hacer ecocardiografía Doppler pulsada y bidimensional siempre que se sospeche IC, para visualizar las alteraciones de la estructura y función cardíacas bajo la IC. También es importante realizar un Holter de 24 horas para despistar arritmias, ya que la IC es un predictor probado de muerte súbita cardíaca.

Grandes ensayos clínicos han documentado los beneficios de los medicamentos que bloquean los sistemas neurohormonales potenciados (simpático y renina angiotensina), atenuando la remodelación, mejorando la función ventricular, y reduciendo la morbilidad y mortalidad. El tratamiento debe incluir un diurético (furosemide), un IECA o un BRA y un β -bloqueante, a no ser que

estén contraindicados. También se puede considerar la espironolactona en ausencia de disfunción renal severa.

Accidente cerebrovascular

Las tasas de discapacidad relacionadas con accidente cerebrovascular (ACV) y la discapacidad son más altas en los diabéticos que en los no diabéticos (85, 86). El riesgo de ACV fatal contra no fatal está asociado a niveles más altos de HbA1c muchos años antes del evento (87). Por lo tanto, se justifica controlar la PA y la glicemia, además de otras terapias probadas como la aspirina (88) y las estatinas (48), para prevenir los ACV.

Embarazo

Diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) se define como “alteración de la tolerancia a la glucosa de severidad variable, que comienza o que es diagnosticada durante el embarazo”. Esta definición no excluye la posibilidad de que dicha disminución de la tolerancia o la DM existieran anteriormente y progresaran sin ser reconocidas o que se inicien concomitantemente con el embarazo. [89] La Figura 1 describe un algoritmo con los criterios diagnósticos propuestos. En la mayoría de los casos, la disminución de la tolerancia a la glucosa comienza en el tercer trimestre del embarazo; por lo tanto, no afecta el crecimiento embrionario ni provoca malformaciones congénitas.

Tratamiento

Debe contarse con el asesoramiento nutricional de un dietista. Debe elaborarse un régimen de nutrición médica individualizado, en base, siempre que sea posible, al peso y altura maternas. Debe alentarse a los pacientes a que se controlen la glicemia ellas mismas.

Si la glicemia postprandial sigue siendo >120 mg/dl después de 10 días de cambios estrictos del estilo de vida con una reducción sustancial de carbohidratos, debe iniciarse la terapia insulínica con una dosis inicial de 0.1-0.2 U/Kg, titulada lentamente hasta alcanzar el nivel de glicemia deseado. Es imprescindible usar insulina humana, ya que minimiza la aparición de anticuerpos anti-insulínicos, fuertemente relacionados con la morbilidad fetal. Hay una correlación positiva entre los anticuerpos anti-insulínicos y la hipoglicemia, la hipocalcemia neonatal y el síndrome de distress respiratorio. Es

importante que los anticuerpos anti-insulínicos estén bajos desde el comienzo del embarazo. Por lo tanto, se recomienda instituir el tratamiento con insulina humana por lo menos 6 meses antes del embarazo planificado en las mujeres diabéticas. Se debe buscar un valor meta de HbA1c de 7% para mujeres diabéticas que buscan quedar embarazadas, y ese valor debe ser verificado por lo menos con dos mediciones.

No se recomienda utilizar análogos de insulina; su uso no ha sido aprobado durante el embarazo.

Hipertensión durante el embarazo [2, 90]

Hipertensión crónica: presión arterial sistólica y/o diastólica $\geq 140/90$ mm Hg, respectivamente, antes del embarazo o de la 20^a semana de gestación, y persistiendo durante >12 semanas después del parto.

Preeclampsia: presión sistólica y/o diastólica $\geq 140/90$ mm Hg, respectivamente, con proteinuria (>300 mg/24 hs) desde la semana 20 de la gestación. Los factores de riesgo para la preeclampsia son la nuliparidad, la gestación múltiple, antecedentes personales de >4 años de hipertensión, y un antecedente familiar de preeclampsia.

Hipertensión gestacional: PA sistólica y/o diastólica $\geq 140/90$ mm de Hg, respectivamente, sin proteinuria después de la 20^a semana del embarazo.

Abordaje no farmacológico

Algunos expertos recomiendan restringir la ingesta de sodio a 2.4 g/día. Es aconsejable guardar un reposo moderado a absoluto, dependiendo de la severidad clínica.

Tratamiento farmacológico [91]

Debe iniciarse un tratamiento farmacológico cuando la PA diastólica es >100 mm Hg en dos visitas consecutivas a consultorio. La meta de la PA diastólica es <90 mm Hg. La droga de elección es alfametildopa. El rango recomendado de dosificación va de 500 mg a 2000 mg diarios. La medicación recomendada como alternativa es 1) Nifedipina, liberación sostenida (tecnología OROS), dosis recomendada 20 a 60 mg; no debe ser administrado por vía sublingual; 2) Labetalol, 200-800 mg/diarios; o 3) Atenolol 25-100 mg/diarios. El sulfato de magnesio es la droga de elección para el

manejo y la prevención de las convulsiones eclámpsicas. Durante la lactancia, se pueden utilizar alfametildopa o nifedipina. Los IECA y BRA están contraindicados.

Durante el embarazo solo se deben considerar agentes basados en la evidencia y no medicamentos de clases similares.

Embarazo en las mujeres hipertensas y diabéticas: Precauciones y contraindicaciones.

Una evaluación diagnóstica durante el embarazo ayudará a identificar causas específicas secundarias de hipertensión y a despistar daño de órganos blancos. Los IECA y BRAs no están recomendados para las mujeres diabéticas o hipertensas que puedan quedar embarazadas, dado que estas pacientes pueden quedar embarazadas mientras que están recibiendo esta medicación, sin ser concientes del riesgo que esto implica. En caso que el médico indique esta medicación, debe informarle a la paciente claramente sobre la necesidad de evitar el embarazo. El embarazo puede estar contraindicado en mujeres con una gastroparesia severa, retinopatía proliferativa severa que no responde a la terapia láser, depuración de creatinina $<50\text{ml/min}$, creatinina $>2\text{ mg\%}$, hipertensión resistente o coronariopatía establecida.

Prevención de la preeclampsia

Se recomienda aspirina a bajas dosis (100 mg/día) a partir de la semanas 12-16 hasta la semana 36, o dos semanas antes del parto para las pacientes de alto riesgo, incluyendo las mujeres primíparas, o aquellas con antecedentes de preeclampsia, hipertensión crónica de moderada a severa, o antecedentes de diabetes.

4. Tratamiento no farmacológico de la diabetes y la hipertensión

Metas del tratamiento

- a – Mejorar el control metabólico (glicemia y lípidos).
- b – Obtener y mantener un índice de masa corporal (IMC) de $20\text{-}25\text{ kg/m}^2$. En los sujetos obesos, reducir el peso corporal por lo menos 10%.
- c – Retardar el avance de las complicaciones metabólicas y vasculares.
- d – Preservar u obtener una buena calidad de vida.

La anamnesis al inicio y durante el seguimiento debe incluir preguntas como los cambios propuestos: rutinas alimentarias, actividad física, tabaquismo, disposición al cambio.

Plan dietético

Carbohidratos: Representará 55-60% de la ingesta calórica total (ICT) minimizando los carbohidratos simples refinados (azúcar, miel, fructosa, melazas, etc) al tanto que se aumentan los carbohidratos complejos (verduras, frutas y granos enteros). El uso de edulcorantes no calóricos está permitido, pero deben elegirse los que tienen bajo contenido sódico.

Proteínas: 0.8-1 g/kg de peso corporal ideal. Deben preferirse las proteínas de origen animal debido a su alto valor biológico, pero deben incluirse legumbres y cereales para agregar proteínas y fibra.

Fibra: 30 g/día, preferentemente fibra soluble.

Grasa: no más del 30% del ICT, con grasas saturadas (grasa láctea y subproductos lácteos) \leq 10% poliinsaturadas (aceites vegetales, frutas secas, pescado) 10%, y monoinsaturadas (palta, aceituna, pollo, cerdo) más de 10%.

Vitaminas y elementos traza: Igual que lo recomendado para la población general.

Minerales: Sodio 2-3 g (4-6g de cloruro de sodio); evitar los alimentos listos para llevar. Es aconsejable conocer el contenido de sodio del agua potable en la región, que puede variar ampliamente, al igual que el contenido en el agua embotellada. Calcio: Deben hacerse esfuerzos para cumplir con la ingesta recomendada, especialmente en la ingesta hipocalórica, mediante una elección adecuada de los alimentos. Considerar circunstancias que puedan interferir con la absorción del calcio (síndrome malabsortivo, alimentos ricos en fitohemaglutininas, medicamentos, etc.) Potasio: las necesidades habitualmente pueden cumplirse aumentando las frutas y verduras de la dieta.

Cafeína: No hay evidencia clara de los riesgos o beneficios del consumo de café moderado crónico (2 tazas al día).

Alcohol: El consumo de alcohol está linealmente relacionado con los niveles de PA y la prevalencia de hipertensión en las diferentes poblaciones. También hay evidencias que el abuso del alcohol amortigua el efecto de los medicamentos anti hipertensivos. No es aconsejable que los pacientes con DM

consuman alcohol. Si el paciente ya bebe alcohol, se puede permitir a los hombres 30g/día y a las mujeres 15g/día.

Distribución de las comidas: Lo preferible es 3 o 4 comidas y 1 o 2 meriendas durante del día, dependiendo de la agenda del paciente y del tratamiento farmacológico de la DM. Las preferencias étnicas y la condición socioeconómica también deben ser consideradas. [92-103]

Actividad física

Un estilo de vida sedentario y la falta de actividad física son fuertes predictores de mortalidad cardiovascular, dependiente de la PA y otros factores de riesgo. Una valoración clínica ayudará a determinar la intensidad del ejercicio recomendado. Cuando la actividad planificada no supera el 50 % del consumo de oxígeno ($VO_{2\text{ max}}$) (por ejemplo caminar), alcanza con un exámen clínico completo. Cuando se planifica una actividad más intensa, las lesiones de pequeños y grandes vasos pueden empeorar por el ejercicio, por lo que se tiene que hacer su screening. Debe prestarse una especial atención a la cardiopatía silente o compensada en reposo, la retinopatía proliferativa, la nefropatía incipiente, la vasculopatía periférica, neuropatía periférica y autonómica, y osteoartropatía, especialmente de los miembros inferiores, que puede provocar lesiones de pie. Debe instaurarse un programa individual de ejercicio 3 veces por semana, incluyendo actividad aeróbica de tipo recreativo de moderada intensidad (equivalente a 3 a 5 METS) en forma de deporte o de ejercicio doméstico que dure entre 20 a 60 minutos por sesión, precedido por un precalentamiento 5 a 10 minutos y seguido de una relajación de 5 a 10 minutos. Debe instruirse al paciente a que use prendas adecuadas para evitar las lesiones de pie, como medias de algodón y calzado deportivo. El automonitoreo de la glicemia antes y después del ejercicio puede evitar la hipoglicemia y permitir al paciente verificar los efectos beneficiosos del ejercicio sobre el control de la glicemia. El ejercicio intenso está contraindicado para pacientes con retinopatía proliferativa activa, nefropatía clínica, o neuropatía.

5. Tratamiento farmacológico

Tratamiento de la hipertensión

Es obligatorio iniciar el tratamiento farmacológico si no se alcanzan las metas de PA después de un corto intento de tratamiento no farmacológico. Como se indicara arriba, las metas de PA <130/80 mm Hg para la DM no complicada [88, 108], y <120/75 mm Hg para la DM complicada por proteinuria o alteración de la glicemia en ayunas [37, 48, 63]. Los efectos beneficiosos documentados sobre la morbilidad y mortalidad avalan el uso de diuréticos, β bloqueantes, antagonistas del calcio, IECAs y BRA como agentes de primera línea. Excepto por algunas indicaciones específicas, y de no especificarse lo contrario, puede utilizarse cualquier medicamento o combinación de medicamentos, dado que el lograr las metas de PA parece más importante que seleccionar un agente dado. [61] Como tratamiento de inicio también se pueden utilizar combinaciones fijas de bajas dosis, particularmente un IECA combinado con un diurético. Dichas combinaciones han demostrado producir una reducción más significativa no solo de la PA sino también de la microluminuria. [109]

Diuréticos

Los diuréticos tiacídicos son medicamentos efectivos y de bajo costo en los diabéticos [110], y pueden ser combinados fácilmente, particularmente con IECAs, BRA y β bloqueantes. Están indicados en la IC y son particularmente útiles en el paciente anciano y otros pacientes con hipertensión sistólica aislada. La indapamida se ha asociado con una reducción de la microalbuminuria. Las tiazidas y la clortalidona no son efectivas en los sujetos con alteraciones de la función renal (TFG: $<40\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$). Al administrarse bajas dosis, rara vez provocan efectos adversos (hipocalemia, hiperuricemia, hiponatremia, depleción de volumen, hipercalcemia, alteración de la sensibilidad a la insulina, hipertrigliceridemia). [111]

β bloqueantes

Los β bloqueantes son útiles en los pacientes con DM. En el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), la disminución intensa de la PA con atenolol y un IECA redujo las complicaciones debidas a la micro y macrovasculatura en la DM en 32%, el accidente cerebro vascular en 44% y las muertes relacionadas con DM en 32%. [112] Deberían ser indicados en la miocardiopatía isquémica, particularmente tras un infarto al miocardio (MI). Los pacientes hipertensos no diabéticos que reciben β bloqueantes tienen una mayor incidencia aparición de DM. En el UKPDS,

los diabéticos tratados con β bloqueantes tuvieron un mayor aumento de peso y necesitaron tratamiento antidiabético más intenso comparado con los diabéticos tratados con otros agentes.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio dihidropiridina son agentes reductores de la PA útiles en los sujetos diabéticos. Han probado ser altamente beneficiosos en el paciente de edad, en los pacientes hipertensos con alto riesgo y en aquellos con hipertensión sistólica aislada. [113-115] Sin embargo, estos compuestos pueden aumentar la presión glomerular debido a vasodilatación de las arteriolas aferentes. Otros antagonistas del calcio, incluyendo el verapamil y diltiazem, pueden tener efectos más beneficiosos sobre la proteinuria. Al combinarlos con los IECA, BRA y β bloqueantes, aumentan sustancialmente el control de la PA.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Varios ensayos han demostrado que los IECA bajan la PA, retardan el avance de la albominuria y la nefropatía, y reducen el riesgo cardiovascular [116-119]. Además, reducen la resistencia a la insulina y posiblemente impidan o retarden el desarrollo de DM [120]. En pacientes con DM tipo 1 o tipo 2 y proteinuria, el tratamiento con IECA ha estado asociado a una importante reducción de las variables evaluables combinadas de cardiovascular y microvascular.[121] Los IECA también han demostrado bajar significativamente la incidencia de IC. Cuando se los utiliza con pacientes con IC, durante el tratamiento se deben hacer controles de creatinina y potasio.

Bloqueadores de los receptores de angiotensina II

Los BRA están recomendados para pacientes que no toleran los IECA. Son una alternativa para los pacientes con DM y proteinuria, IC, disfunción sistólica, después de IM y nefropatía leve.[122] El irbesartan y losartan han probado ser efectivos en retrasar la progresión de la nefropatía en pacientes con DM tipo 2 e hipertensión. [123-125] Losartan ha resultado ser superior al atenolol en reducir la morbilidad de la cardiovascular en sujetos diabéticos hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda; ha estado asociado con una disminución de la incidencia de 25 % de accidentes cerebrovasculares y la aparición de DM. [126, 127] Durante el tratamiento con BRA deben controlarse los niveles de creatinina y de potasio.

Debe considerarse la derivación a especialista (nefrólogo o especialista en hipertensión) en el caso de los pacientes que presenten una insuficiencia renal progresiva, dificultades en el control de la PA y aumento de los niveles de potasio o creatinina.

Manejo de la diabetes tipo 2

EL algoritmo establecido por ALAD para el manejo de la diabetes tipo 2 sigue siendo adecuado, si bien la experiencia reciente ha demostrado que se pueden saltar algunos pasos cuando es necesario obtener un control de la glicemia efectivo más rápidamente. [35] La recomendación actual del control glicémico es cumplir con la meta de HbA1c <7% en el tiempo más breve posible, y siempre que sea posible, alcanzar el valor normal de HbA1c, generalmente aceptado como <6%. [63] Se debe instar a los pacientes con sobrepeso clínicamente significativo [IMC >27 Kg/m²] a modificar su estilo de vida para perder 5 kg inicialmente hasta que su IMC <27 e idealmente <25 Kg/m².

La metformina utilizada precozmente ha probado ser beneficiosa, al igual que la combinación con tiazolidinadiona. Si la glicemia en ayunas es >180-200 mg/dl, lo mejor es combinar metformina con una sulfonilurea. Cuando la glicemia es demasiado elevada (>270 mg/dl), tal vez haya que agregar insulina adicional (NPH al acostarse o glargina) para evitar la glucotoxicidad. Cualquiera de las opciones arriba mencionadas puede ser utilizada como tratamiento de segunda línea cuando no se alcanza la meta de HbA1c en 3-4 meses. En el caso de pacientes con un IMC más bajo o con antecedentes de peso debido a comorbilidades, inicialmente se puede indicar una sulfonilurea sola o combinada con metformina. Nuevamente, si la glicemia en ayunas es >270 mg/dl, se necesitará insulina suplementaria, tal como se describe para los pacientes con sobrepeso.

La pérdida de peso y el mal control de la glicemia son signos claros de falla de las células β y constituyen una indicación de terapia con insulina. La evidencia ha demostrado que la insulino terapia será más efectiva cuando se la administra en dosis múltiples, titulada según el monitoreo de la glicemia. Este complejo régimen insulínico requiere que el paciente sea derivado a un diabetólogo. Los pacientes hiperglicémicos clínicamente inestables con evidencias clínicas de deshidratación y/o hipovolemia necesitarán una terapia insulínica intensa o inclusive una infusión continua de insulina con repleción de líquidos. Si bien esto puede ser un episodio transitorio en el momento del diagnóstico

o cuando aparece una comorbilidad, puede ser también una indicación de insuficiencia clara de las células β .

Manejo de la diabetes melitus tipo 1

La evidencia clínica ha demostrado que el mismo control estricto descrito para los sujetos con DM tipo 2 resulta necesario para los que tienen DM tipo 1. También se ha demostrado que la insulino terapia precoz o intensiva es altamente efectiva en evitar o retrasar las complicaciones microvasculares. El tratamiento requiere un abordaje complejo por parte de un equipo multidisciplinario. Por lo tanto estos sujetos deben ser derivados a especialistas con experiencia en el tratamiento de pacientes con DM tipo 1.

Comité Organizador del Consenso y Comité de Redacción

Co-Presidentes: Burlando G, Sánchez R, *Secretario Científico:* Ramos F

Presidente Internacional de Diabetes: Mogensen C.

Presidente Internacional de Hipertensión: Zanchetti A.

Participantes latinoamericanos

Mesa Redonda 1, Epidemiología y Educación: Argentina: Brandani L, Ciruzzi M *, Gagliardino JJ, González C, Sereday M de *; México: González Caamaño A; Paraguay: Ayala M; Uruguay: Jorge AM

Mesa Redonda 2, Síndrome Metabólico, diagnóstico: Argentina: Caruso G, Jadzinsky M *, Litwak L, Ramos F *, Sinay I; Colombia: García García D; Paraguay: Jiménez J; Uruguay: Schettini JC;

Venezuela: Ponte C

Mesa Redonda 3, Poblaciones especial: Argentina: Alvariñas J, Fábregues G, Martínez F, Ruiz M, Sánchez R *, Weissmann P; Chile: García de los Ríos M *; Perú: Fausto López M

Mesa Redonda 4, Cambios en el estilo de vida: Argentina: Baglivo H *, Burlando G, De Marco R, García A, Tesone P *, Verra F; Brasil: Gouveia Ferreira SR, Chile: Prat Martorell H; México: González Barranco A

Mesa Redonda 5, Tratamiento farmacológico: Argentina: Bendersky M, Díaz M, Martí M, Ramírez A *, Villamil A, Waitman J; Brasil: Gross J, Kohlmann O; Colombia: Aschner P *; México: Alcocer L

*= Coordinadores de las Mesas Redondas

Referencias

- 1) World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization-International Society of Hypertension statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992
- 2) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003 Jun; 21[6]: 1011-53.
- 3) Delamothe T: Wanted: guidelines that doctors will follow. *BMJ* 1994;307:218
- 4) McColl A, Smith H, White P, Field J: General practitioners' perceptions of the route to evidence based medicine: a questionnaire survey. *BMJ* 1998;316:361-5
- 5) Woolf SH: Practice guidelines, a new reality in medicine. II. Methods of developing guidelines. *Arch Intern Med* 1992 May;152[5]:946-52
- 6) Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PAC, Rubin HR: Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?: A Framework for Improvement. *JAMA* 1999;282:1458-1465
- 7) Sowers JR, Zensel MB. Hypertension and Diabetes. *Med Clin N Am* 1988, 72 [6]: 1309-1414
- 8) Sereday M, González C, Giorgini P, De Loredo L, Braguinsky J, Cobeñas C, et al. Prevalence of diabetes and obesity in the central area of Argentina. *Diabetes Metab* 2003; 29: 5S28-5S43,
- 9) Ramírez MO, Pino CT, Furiasse LV, Lee AJ, Fowkes FG. Paraguayan National Blood pressure study. Prevalence of Hypertension in general population. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 891-897.
- 10) Jadue L, Vega J, Escobar MC, Delgado I, Garrido C, Lastra P et al. Risk factors for non-communicable diseases: methods and overall results of the Carmen program basal survey. *Rev Med Chil* 1999; 127: 1004-1013.
- 11) Sulbaran TA, Vegas AM, Calmon GE. Epidemiological aspects of arterial hypertension among the adult population of Maracaibo city. *Invest Clin* 1997, 38 [Suppl 2]:3-11.
- 12) Lessa I. Epidemiologia da hipertension arterial sistemica e da insuficiencia cardiaca na Brasil. *Rev Bras Hiperten* 2001, 8: 383-392.

- 13) Jimenez JT, Palacios M, Cañete F., Barriocanal LA, Medina U., Figueredo R. Et al.: Prevalence of Diabetes Mellitus and associated cardiovascular risk factors in an adult urban population in Paraguay. *Diab Med* 1998, 15: 334-338.
- 14) Wingard DL, Barrett-Connor E: Heart disease and diabetes. In Diabetes in America. Washington, DC, US. Govt. Printing Office, 1995, p. 429-448. NIH publ. No. 95-1468.
- 15) Gagliardino J, Olivera E, Barragan H, Hernandez R: Diabetes mellitus and hypertension, clinical and epidemiological aspects in the population of La Plata. *Medicina [Buenos Aires]* 1995; 55: 421-430
- 16) Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ: Mortality trends in type 1 diabetes: the Allegheny County [Pennsylvania] Registry 1965-1999. *Diabetes Care* 2001; 24: 823-827
- 17) Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T: Relation between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 39 1990; 245-249.
- 18) Hypertension in Diabetic Study [HDS]: prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309-317.
- 19) Sereday MHS, Damiano MM, Lapertosa SBG, Conejero AM, Luaces MC, Moser MS et al. Chronic complications in newly diagnosed diabetics. *Diabetes Metab* 2003, 29: 4S7-4S28
- 20) Eriksson H, Welim L, Wilhelmsen L, Larsson B, Ohlson LO, Svardsudd K, Tibblin G: Metabolic disturbances in hypertension: results from the population study: "Men born in 1913." *J Int Med* 1992; 232:389-395.
- 21) Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE et al.: Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996; 335:1636-1642.
- 22) Fuller JH, Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 1985, 7 Suppl II: 115-117.
- 23) Hasslacher C, Sted W, Wahl P, Ritz E: Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type 1 [insulin-dependent] diabetes. *Diabetologia* 1985; 28:6-11.

- 24) Kannel WB: An overview of risk cardiovascular disease. In *Prevention of Coronary Disease, Practical Management of Risk Factors*. Kaplan, Neward, Stanler, Eds. Philadelphia, WB Sanders, p. 69-83
- 25) Lloyd CE, Klein R, Maser RE, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The progression of retinopathy Over 2 years: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications [EDC] Study. *J Diabetes and its Complications* 1995; 9:140-148.
- 26) Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
- 27) Gagliardino JJ, Olivera EM, Etchegoyen GS, González C, Guidi ML. Evaluation and cost of the health care process of diabetic patients *Medicina [Buenos Aires]* 2000; 60:880-888.
- 28) Jadzinsky M. Neuropatía: su presentación en el PRAMUDIA. *Rev Soc Argentina Diabetes* 1992; 26:93-96.
- 29) Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ, Stanton KG, Constable IJ: Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986; 35:1332-1339.
- 30) Jonsson B: The economic impact of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:C7-C10.
- 31) Gagliardino J, Olivera E: The regions and their health care systems: Latin American. In: *Economics of Diabetes and Diabetes Care. A report of the Diabetes Health Economics Study Group*. Gruber W, Lander T, Leese B, Songer T, Williams H, Eds. 1997:51-59.
- 32) Johannesson M, Agewall S, Hargord M, Hedner T, Fagerberg B: The cost-effectiveness of a cardiovascular multiple-risk-factor intervention program in treated hypertensive men. *J Intern Med* 1995; 237:19-26.
- 33) Johannesson M, Dahlof B, Lindholm LH, Ekblom T, Hansson L, Oden A, Schersten B, Wester PO, Jonsson B: The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people: an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension [STOP Hypertension]. *J Intern Med* 1993; 234:317-323.
- 34) Gagliardino J, de la Hera M, Siri F, y Grupo de Investigación de la Red QUALIDIAB: Evaluación

- de la calidad de la asistencia al paciente diabético en America Latina. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health* 2001; 10:309-317.
- 35) Asociación Latino Americana de Diabetes. Guías ALAD 2002 para el Diagnostico y Manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina -basada en Evidencia 2002. www.alad.org.
- 36) Elliott WJ, Weir DR, Black HR: Cost-effectiveness of the lower treatment goal [of JNC VI] for diabetic hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:1277–1283.
- 37) 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; 289:2560-2572.
- 38) Jonsson B: Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45:S5-S12.
- 39) Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, Kinmonth AL, Sandercock P, Spiegelhalter D, Tyrer P. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. *BMJ* 2000; 321:694-696.
- 40) Mühlhauser I, Berger M. Patient education-evaluation of a complex intervention. *Diabetologia* 2002; 45:1723-1733.
- 41) Domenech MI, Assad D, Mazzei ME, Kronsbein P, Gagliardino JJ. Evaluation of the effectiveness of an ambulatory teaching/treatment program for non-insulin dependent [type 2] diabetic patients. *Acta diabetol* 1995; 32:143-147.
- 42) Gagliardino JJ, Etchegoyen G for the PEDNID-LA Research Group. A model educational program for people with type 2 diabetes. A cooperative Latin American implementation study (PEDNID-LA). *Diabetes Care* 2001; 24:1001-1007.
- 43) Trocha AK, Schmidtke C, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Berger M, Sawicki PT. Effects of intensified antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: mortality and morbidity results of a prospective controlled 10-years study. *J Hypertension* 1999; 17:1497-1503.
- 44) Pieber TR, Holler A, Siebenhofer A, Brunner GA, Semlitsch B, Schattenberg S et al. Evaluation of a structured teaching and treatment program for type 2 diabetes in general practice in a rural area of Austria. *Diabetes Medicine* 1995; 12:349-354.

- 45) Mülhauser I, Sawicki PT, Didjurgeit U, Jorgens V, Trampisch HJ, Berger M. Evaluation of a structured treatment and teaching program on hypertension in general practice. *Clin Exper. Hypertension* 1993; 15:125-142.
- 46) Sawicki PT, Mülhauser I, Didjurgeit U, Reimann M, Bender R, Berger M. Mortality and morbidity in treated hypertensive Type 2 diabetic patients with micro-proteinuria. *Diabetic Medicine* 1995; 12:893-898.
- 47) Sawicki PT, Mülhauser I, Didjurgeit U, Baumgarten A, Bender R, Berger M. Intensified antihypertensive therapy is associated with improved survival in type 1 diabetic patients with nephropathy. *J Hypertension* 1995; 13:933-938.
- 48) Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al. ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003 Oct;21(10):1779-86.
- 49) Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15: 539–553, 1998
- 50) National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III]. Executive Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 [NIH publ. no. 01-3670]
- 51) Ford ES, Giles WH A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003 Mar; 26[3]: 575-81.
- 52) Sereday M de, personal communication.
- 53) Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*. 2004 Jan 6; 109[1]: 42-6. Epub 2003 Dec 15.

- 54) Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 Dec 4; 288[21]: 2709-16.
- 55) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]; National Cholesterol Education Program [NCEP]. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003 May; 52[5]: 1210-4.
- 56) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393–403, 2002
- 57) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15; 359[9323]: 2072-7.
- 58) Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects [XENDOS] study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan; 27[1]: 155-61.
- 59) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003 Jul 23; 290[4]: 486-94.
- 60) Simpson RX, Shaw JE, Zimmet PZ. The prevention of type 2 diabetes: lifestyle changes or pharmacotherapy? A challenge for the 21st century. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Mar; 59[3]:165-80.
- 61) Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens*. 2002 Nov;20[11]:2099-110.
- 62) Opie L. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453-1458.
- 63) ADA Clinical Practice Recommendations, *Diabetes Care* 2004 27 Suppl.1
- 64) Schriger DL, Lorber B. Lowering the cut point for impaired fasting glucose: where is the evidence? Where is the logic? *Diabetes Care*. 2004 Feb;27[2]:592-601

- 65) Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K et al.; Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit.* 2001 Dec; 6[6]: 355-70.
- 66) O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003 May; 21[5]: 821-48.
- 67) Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension.* 2000 Mar; 35[3]: 844-51.
- 68) Bonow RO, Mitch WE, Nesto RW, O'Gara PT, Becker RC, Clark LT et al. Prevention conference VI. Diabetes and Cardiovascular disease. Writing Group V: Management of Cardiovascular- Renal Complications. *Circulation* 2002;105:e159-e164
- 69) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J. Kidney Dis* 2000;36:646-661
- 70) DeFronzo RA: diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev* 1995;3:510-64
- 71) American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus [Position statement]. *Diabetes Care* 2003;S33-S50.
- 72) American Diabetes Association: clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1999; 22 [suppl 1]:S1-S114.
- 73) 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; 345: 851-860.
- 74) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345: 861-869.

- 75) Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria [CALM] study. *BMJ*. 2000 Dec 9;321[7274]:1440-4.
- 76) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124:627-632.
- 77) Treatment of Hypertension in Adults with Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003; 26:S80-S82.
- 78) Colwell JA: Aspirin Therapy in diabetes [Technical Review]. *Diabetes care* 1997; 20:1767-1771.
- 79) Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long term results from the Diabetes and Insulin-glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction [DIGAMI study] *Circulation* 1999;99 :2626-2632.
- 80) McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350:829-833.
- 81) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive HF: the Framingham Study. *Am J. Cardiol.* 1974; 34:29-34.
- 82) Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycaemic control and HF among adult patients with diabetes. *Circulation*; 2001;103:2668-2673
- 83) Bell D. SH. HF. The frequent, forgotten and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2433-2441.
- 84) Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N et al. The relationship between left ventricular function and congestive HF diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988;77: 607-612.
- 85) Kasrapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, Van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke Patterns, etiology and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004; 62(9):1558-1562.

- 86) Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003; 34(3):688-694.
- 87) Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR and Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004;27(1):201-207
- 88) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof 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; 351:1755–1762
- 89) ACOG Practice Bulletin. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Committee on Practice Bulletins. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 177–185.
- 90) Magee LA, Ornstein MP, and von Dadelszen P. Fortnightly review: Management of hypertension in pregnancy. *BMJ*, May 1999; 318: 1332 - 1336.
- 91) Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med.* 1996; 335: 257–265.
- 92) AHA Dietary Guidelines, Revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2000;102:2284-2299.
- 93) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension [DASH] diet. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
- 94) Sacks FM. Overall Dietary patterns and Blood pressure. En *Hypertension Primer*. The essentials of High Blood Pressure. Second Edition. Baltimore, Maryland, USA. Lippincott Williams & Wilkins "[Ed]", 1999, p 284.
- 95) Stamler J, Caggiula A, Grandits GA, Kjelsberg M, Cutler JA. Relationship to blood pressure of Combinations of dietary Macronutrients. Findings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial [MRFIT]. *Circulation* 94:2417-2423, 1996.
- 96) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of Dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 336:1117-24, 1997.

- 97) Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effect of Dietary fish and Weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 32: 710-717, 1998.
- 98) Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung and blood Institute Workshop on sodium and blood pressure. A Critical review of current Scientific Evidence. *Hypertension* 35:858-63, 2000.
- 99) Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 275: 1590-97, 1996.
- 100) Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Intersalt revisited: further analyses of 24 hs sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 312: 1249-53, 1996.
- 101) He J, Whelton PK, Appel LJ Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on Incidence of Hypertension. *Hypertension* 35: 544-49, 2000.
- 102) Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 277: 1624-32, 1997.
- 103) Pi- Sunyer FX. Weight loss and Mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1451-52; 2000.
- 104) Shepard R, Balady G. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 99: 963-72; 1999.
- 105) Larkin M. Diet and exercise delay onset of type 2 diabetes, say US experts. *Lancet* 358: 565; 2001.
- 106) American Diabetes Associations. Position Statement. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 23 [suppl 1]: S50-S54; 2000.
- 107) Walker KZ, Piers LS, Putt RS Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycaemic woman and woman with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22: 555-61; 1999.
- 108) Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. *J Hypertens* 2001; 19:1149-1159.

- 109) Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G et al.; Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003 May;41[5]:1063-71.
- 110) Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276:1886–1892.
- 111) Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998; 158:741–751.
- 112) UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713–720.
- 113) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH et al. for the Systolic Hypertension in Europe [Syst-Eur] Trial Investigators: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764.
- 114) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment [INSIGHT]. *Lancet* 2000;356:366-372.
- 115) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340:677–684.
- 116) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in

- high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1145-1153.
- 117) PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033–1041.
- 118) Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:577–581.
- 119) Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994; 45 [suppl]:S150–S155.
- 120) Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20:1576–1581.
- 121) Heart Outcomes Prevention Evaluation [HOPE] Study investigators Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–259.
- 122) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic HF and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362[9386]:772-6
- 123) 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; 345:851–860.
- 124) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ;345:870–878.

- 125) 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; 345:861–869.
- 126) Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertension* 2002; 20:1879–1886.
- 127) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux 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; 359:1004–1010.

Tabla 1: Criterios diagnósticos para síndrome metabólico: ≥ 3 criterios [50]

- Obesidad central: circunferencia abdominal >102 cm (hombres), >88 cm (mujeres)
- HDL-Colesterol <40 mg/dl (hombres), <50 mg/dl (mujeres)
- Triglicéridos > 150 mg/dl
- Presión arterial (promedio) $> 130/85$ mm Hg
- Glicemia en ayunas ≥ 110 mg/dl

Tabla 2: Recomendaciones terapéuticas en el síndrome metabólico

No farmacológicas

- Ejercicio (150⁷/semana, aeróbico)
- Supresión del tabaquismo
- Plan nutricional: una reducción de por lo menos 5% del peso en los primeros 6 meses; restricciones en la ingesta de grasa animal (<10% ICT), NaCl (< 6 gr./d) y alcohol (<30 gr./día)

Intervención farmacológica para la prevención de DM (en SM con persistencia de alteración de la tolerancia a la glucosa tras el fracaso de la intervención no farmacológica)

- Metformina (Estudio DPP) [56]
- Acarbosa (Estudio STOP-NIDDM) [57]
- Orlistat (Estudio XENDOS) [58]

Notas 1: también válido en alteración de la tolerancia a la glucosa sin SM

2: Los componentes individuales del SM deben ser tratados cuando sea posible

TCI: ingesta calórica total, DM: diabetes mellitus, MS: síndrome metabólico,

Tabla 3: Intolerancia a la glucosa y diabetes: criterios diagnósticos

- DM: glicemia en ayunas >125 mg/dl en dos ocasiones, o la glicemia en cualquier momento > 200 mg/dl con síntomas, o glicemia >200 mg/dl 120' después de OGTT

- Sobrepeso: $IMC \geq 25$, obesidad: $IMC \geq 30$ Kg./m²

Recomendación: Búsqueda de SM en la descendencia de hipertensos, 2 diabéticos tipo II y sujetos con SM

- Glicemia en ayunas 110-125 mg/dl)

- Alteración de la tolerancia a la glucosa (glicemia 120' después de OGTT o postprandial): 140-199 mg/dl

DM: diabetes mellitus, OGTT: Test de tolerancia a la glucosa oral, IMC: índice de masa corporal, SM: síndrome metabólico

Tabla 4: Hipertensión en los diabéticos: criterios diagnósticos

- Presión arterial en el consultorio $\geq 130/80$ mm Hg (sistólica/diastólica, promedio de tres mediciones/visita, promedio de las tres visitas), 24 h PPA $\geq 120/70$, PPA diurna $\geq 125/75$, Medición de la PA en el hogar o automedición $\geq 125/75$
- Hipertensión clínica aislada: Hipertensión en el consultorio o clínica más normotensión en hogar o ambulatoria (de acuerdo a los límites superiores)
- Hipertensión ambulatoria aislada: normotensión en consultorio o clínica con hipertensión en hogar o ambulatoria (de acuerdo a los límites superiores)

PAA: presión arterial ambulatoria, PA: presión arterial

Tabla 5: Evaluación clínica de los hipertensos con diabetes mellitus

- Detección precoz del daño del órgano blanco (retinopatía, patología arterial o CV, neuropatía, nefropatía)
- Enfatizar la detección de disfunción renal (microalbuminuria, creatininemia)
- Criterios para factores de riesgo y TOD de ESH-ESC [2]

Evaluación básica o mínima

- Historia clínica más examen físico
- Medición de presión arterial de acuerdo a la AHA
- Microalbuminuria (de acuerdo a la ADA)
- Fondo de ojo con pupila dilatada (derivar al oftalmólogo si el resultado es anormal)
- Exámenes de laboratorio: hemograma, creatinina, orina, perfil lipídico, enzimas hepáticas, Na, K, HbA1c
- ECG

Estudios opcionales

ECG de esfuerzo (hombres >40 a., mujeres postmenopáusicas)

Ecocardiograma

Ecografía carotídea

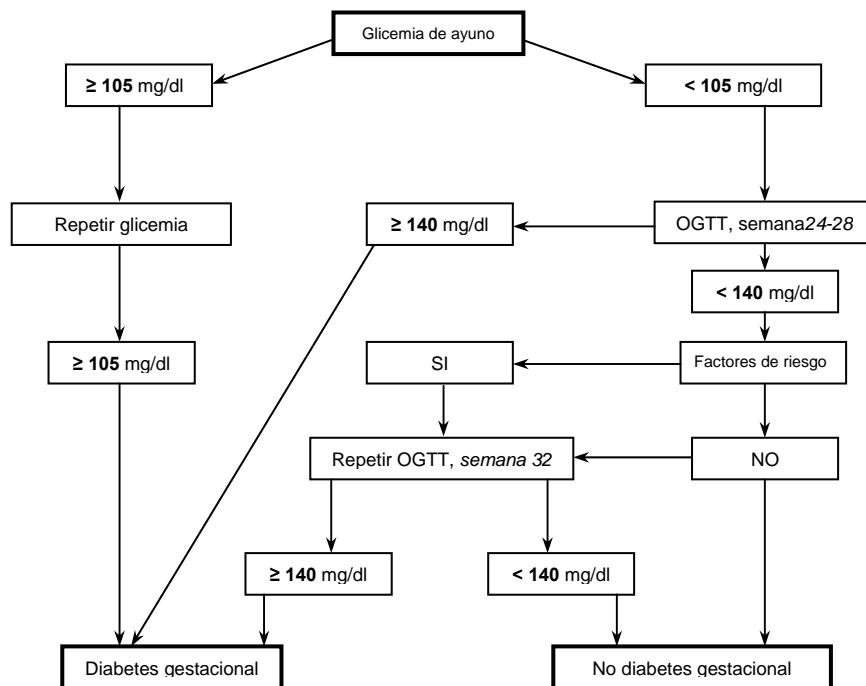
PCV: patología cardiovascular, ESH-ESC: European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, DOB: daño de órgano blanco, AHA: American Heart Association, ADA: American Diabetes Association, ECG: electrocardiograma.

Tabla 6: Recomendaciones de seguimiento para pacientes con DM

- HbA1c (cada 4 meses)
- Auto monitoreo de la glicemia (cada/24-48 horas, en horarios diferentes)
- Anualmente: fondo de ojo, monitoreo de la presión arterial, ECG, microalbuminuria, pruebas básicas de laboratorio
- Cada 2 años: Ecocardiograma, prueba de esfuerzo (en ausencia de evidencia de isquemia miocárdica) y ecografía carotídea

HbA1c: hemoglobina glicosilada

Figura 1: Algoritmo para el diagnóstico de Diabetes Gestacional



OGTT: Prueba de tolerancia a la glucosa oral