

Hipertensión arterial resistente en el paciente diabético

Juan Antonio Arroyo Díaz

Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es mucho más frecuente en los pacientes diabéticos que en la población general. Así, en la diabetes mellitus tipo 1 puede afectar hasta al 10-30 % de los pacientes y es un elemento clave en la aparición y progresión de la nefropatía diabética. En la diabetes mellitus tipo 2 puede afectar hasta al 60-80 % de los pacientes y es la responsable del 85 % del riesgo cardiovascular global de estos pacientes.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

La HTA resistente o refractaria se define como la persistencia de una presión arterial (PA) igual o superior a 140/90 mmHg a pesar del tratamiento concomitante con tres o más fármacos antihipertensivos de diferentes clases (uno de ellos diurético) en dosis máximas¹⁻³.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PSEUDORRESISTENTE Y SUS CAUSAS

Siempre, ante cualquier paciente con HTA resistente, tenemos que descartar la HTA pseudorresistente, que se define como la HTA resistente al tratamiento debido a otros factores, de los cuales los más importantes son:

- **Medición inadecuada de la PA:** para una correcta medición de la PA es importante que el paciente esté sentado y en silencio de 3-5 minutos, la utilización de un manguito adecuado que cubra todo el brazo, apoyar el brazo a la altura del corazón durante la medición y medir en ambos brazos.
- **Mala adherencia al tratamiento antihipertensivo:** se ha demostrado que un 35-50 % de los pacientes con HTA resistente tiene una mala adherencia al tratamiento^{4,5}.

- **Tratamiento antihipertensivo subóptimo:** en un estudio con 468 877 pacientes, se diagnosticó que, de ellos, 44 684 (9,5 %) tenían HTA resistente. Sin embargo, solo a 22 189 de ellos (aproximadamente el 50 %) se les había prescrito tratamiento antihipertensivo óptimo⁶.
- **Pobre adherencia a las medidas higiénico-dietéticas:** como la reducción de la ingesta de sal o la pérdida de peso, tan importante en los pacientes diabéticos.
- **HTA de bata blanca o HTA clínica aislada:** bastante frecuente en la práctica clínica habitual y que se define cuando se toma la PA alta en consulta y normal en domicilio. En cuatro estudios realizados con pacientes con HTA resistente se observó una prevalencia entre el 37 y el 44 % de HTA de bata blanca⁷⁻¹⁰. Estos pacientes tienen menos lesión de órgano diana y menos riesgo cardiovascular.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Cuando hablamos de HTA resistente en la población diabética, lo único que la diferencia de la HTA resistente en la población no diabética es que es cuatro o cinco veces más frecuente y de más difícil control, y esto se debe a una serie de características fisiopatológicas que presentan los pacientes diabéticos, entre las que podemos considerar^{11,12}:

- **Aumento de la sensibilidad a la sal y expansión del volumen plasmático:** esta se incrementa con la edad y con el exceso de peso (la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tiene sobrepeso u obesidad). Esta característica hace que el uso de diuréticos sea muy útil, y con frecuencia necesario, en el control de la PA del paciente diabético.

- **Aumento del tono simpático:** los diabéticos tienen un incremento de la actividad simpática asociado a la elevación de los niveles de insulina (resistencia a la insulina). Este incremento causa una mayor absorción de Na^+ en el riñón, lo que produce un aumento del volumen plasmático que contribuye a la HTA.
- **Ausencia del descenso nocturno de la PA:** la población diabética presenta con mayor frecuencia la pérdida del ritmo circadiano de la PA (patrón *non-dipper*). Se ha demostrado que este tipo de pacientes *non-dipper* tiene mayor riesgo cardiovascular y padece una HTA de control más difícil.
- **Incremento de la rigidez arterial:** se cree que se debe tanto a una arteriosclerosis aumentada como al depósito de productos proteicos glicosados. Esta rigidez es la responsable del incremento de la PA sistólica (PAS) y la presión de pulso que presentan estos pacientes. Así, en los pacientes con HTA resistente es más difícil controlar la PAS que la PA diastólica (PAD). Por ejemplo, en el estudio ALLHAT, con más de 33 000 pacientes hipertensos tratados con diferentes fármacos antihipertensivos, solo el 67 % consiguió una PAS < 140 mmHg, mientras que el 92 % alcanzó una PAD < 90 mmHg¹³.
- **Presencia de microalbuminuria.** Sabemos que esta es un marcador inicial de nefropatía e indica peor pronóstico en los pacientes diabéticos hipertensos. Algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) tienen una acción doble sobre la disminución de la PA y de la microalbuminuria, por lo que este tipo de fármacos tiene un efecto beneficioso en el manejo de la HTA en el paciente diabético.

PREVALENCIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE

No se conoce con exactitud la prevalencia de la HTA resistente, ni en los diabéticos ni en la población general, y esto se debe principalmente a que muchos de estos pacientes tienen HTA pseudoresistente, casi siempre por mala adherencia al tratamiento o por tratamientos inadecuados. En un estudio realizado en Estados Unidos sobre una población seleccionada, la prevalencia de HTA resistente fue del 12,8 %¹⁴. En otro estudio realizado en nuestro país, también con población seleccionada, la prevalencia fue del 12,3 %⁷.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Al igual que en la población general, en los pacientes diabéticos existen factores cuya existencia predispone a HTA resistente o de difícil control. Entre ellos tenemos¹⁰:

- HTA sistólica.
- Hipertrofia ventricular izquierda.
- Edad avanzada.
- Obesidad.
- Raza negra.
- Enfermedad renal crónica.

Entre los factores, potencialmente reversibles, que contribuyen a la aparición de HTA resistente se incluyen:

- **Tratamiento antihipertensivo subóptimo:** ya comentado. Es una causa frecuente de HTA resistente¹, casi siempre debido a una falta de tratamiento diurético adecuado^{2,15,16}. Se ha comunicado que solo el 18 y el 27 % de los pacientes con HTA resistente fueron tratados con tres fármacos antihipertensivos (uno de los cuales era diurético) por médicos generales y cardiólogos, respectivamente¹⁷.
- **Estilo de vida y dieta:** la obesidad, una dieta rica en sal, el sedentarismo y el consumo excesivo de alcohol contribuyen a la aparición de HTA resistente.
- **Fármacos:** muchos fármacos pueden aumentar la PA y en algunos casos alterar la respuesta a los fármacos antihipertensivos. Los fármacos implicados con más frecuencia, por su consumo frecuente, son los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2¹⁸. Los antiinflamatorios no esteroideos, además de elevar la PA, pueden interferir en el efecto antihipertensivo de prácticamente todos los fármacos antihipertensivos, a excepción de los antagonistas del calcio¹⁷.
- **HTA secundaria:** en todo paciente con HTA resistente siempre hay que descartar la existencia de una causa secundaria de base. Son signos de sospecha de HTA secundaria: elevación grave de la PA, inicio brusco de la elevación de la PA, empeoramiento brusco de una HTA previa y pobre respuesta al tratamiento antihipertensivo. Las causas más frecuentes de HTA secundaria son: hiperaldosteronismo primario, estenosis de la arteria renal, enfermedad renal crónica y síndrome de apnea obstructiva del sueño. Causas menos habituales son: el feocromocitoma, el síndrome de Cushing y la coartación aórtica. Así, por ejemplo, el hiperaldosteronismo primario se ha objetivado en un 10-20 % de los pacientes con HTA resistente¹⁹⁻²¹. Por otra parte,

se recomienda en pacientes con HTA resistente descartar el síndrome de apnea obstructiva del sueño si tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad, ronquidos frecuentes o somnolencia diurna^{22,23}.

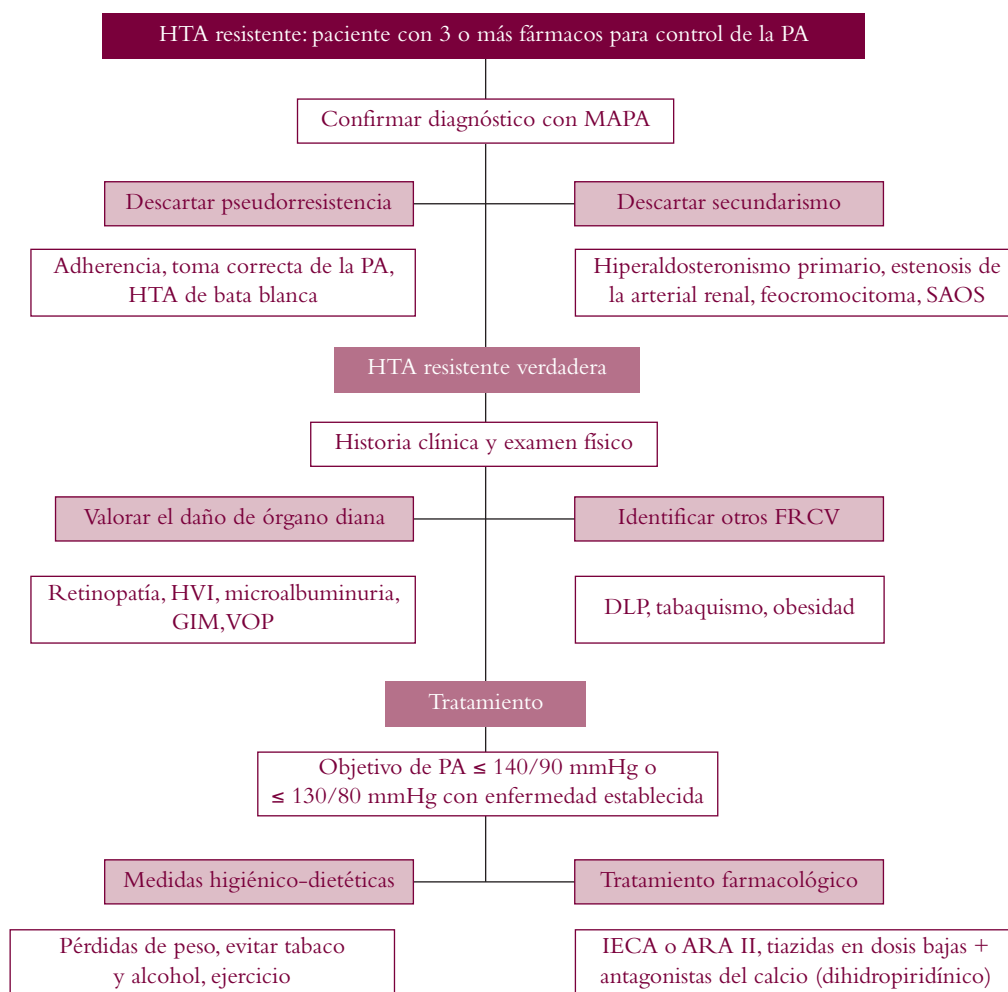
EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL RESISTENTE (FIGURA 1)

La evaluación de los pacientes con sospecha de HTA resistente debe basarse, en primer lugar, en confirmar el diagnóstico de resistencia verdadera al tratamiento y tratar de identificar factores que contribuyen a ella. En segundo lugar, valorar el daño de órgano diana incluyendo retinopa-

tía, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad renal, y, por último, identificar otros factores de riesgo cardiovascular asociados. Para ello debemos realizar:

- **Historia clínica:** debe ser exhaustiva y ha de documentar la edad de inicio, duración, gravedad y progresión de la HTA. Se debe hacer constar el tratamiento antihipertensivo, así como su adherencia a este. Se debe preguntar por los efectos adversos del tratamiento y por síntomas de causas secundarias de HTA como el feocromocitoma y el síndrome de Cushing. También se debe preguntar por otros factores de riesgo asociados para calcular el riesgo cardiovascular.
- **Examen físico:** debe incluir una adecuada toma de la PA (como ya se ha comentado antes), así como la realización de un fondo de ojo en busca de retinopatía.

Figura 1. Evaluación de los pacientes con hipertensión resistente



ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DLP: dislipemia; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GIM: grosor de la íntima-media; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; VOP: velocidad de onda del pulso.

Siempre hay que palpar los pulsos periféricos y buscar soplos en carótidas, abdomen y arterias femorales o ilíacas para descartar enfermedad arteriosclerótica. La existencia de diferencias entre la toma de la PA en brazos y piernas puede sugerir coartación de la aorta.

- **Monitorización ambulatoria de la PA:** siempre hay que realizarla cuando se sospecha HTA resistente para:
 - Confirmar el diagnóstico.
 - Descartar pseudorresistencia, especialmente HTA de bata blanca.
 - Sospecha de HTA nocturna, más frecuente en la población diabética obesa.
- **Laboratorio:** en todo paciente diabético con HTA resistente se debe determinar en suero: ionograma, función renal, glucosa, hemoglobina glucosilada y perfil lipídico; en orina: microalbuminuria o proteinuria. También debe determinarse la actividad de renina plasmática y aldosterona, así como la determinación de metanefrinas en orina de 24 horas, con la finalidad de descartar HTA secundaria. En un estudio realizado en 1616 pacientes con HTA resistente, el 11 % tenía criterios de hiperaldosteronismo primario, en el cual, solo el 46 % presentó hipopotasemia¹⁹.
- **Radiología:** a la mayoría de los pacientes diabéticos con HTA resistente se les debe realizar un eco-Doppler de arterias renales para descartar estenosis, particularmente en pacientes con enfermedad arteriosclerótica en otros lechos vasculares. Puede sospecharse por presencia de soplos abdominales o un empeoramiento de la función renal al iniciar tratamiento con IECA o ARA II.

TRATAMIENTO MÉDICO (FIGURA 2)

El tratamiento de la HTA resistente en el paciente diabético debe ser precoz e intensivo, tanto para prevenir la enfermedad cardiovascular como para prevenir la aparición o progresión de la enfermedad renal y la retinopatía diabética.

Las medidas higiénico-dietéticas, como la pérdida de peso, el incremento de la actividad física, evitar el tabaco y el alcohol y una dieta pobre en sodio y grasas saturadas y ricas en frutas y verduras son incluso más importantes en los diabéticos que en la población general hipertensa²⁴.

Muchos ensayos clínicos como el UKPDS, ADVANCE y HOT han puesto de manifiesto el beneficio del tratamiento de la HTA en el diabético con reducción significativa de

los eventos y mortalidad cardiovascular, así como retraso en la aparición y progresión de la nefropatía diabética²⁵⁻³².

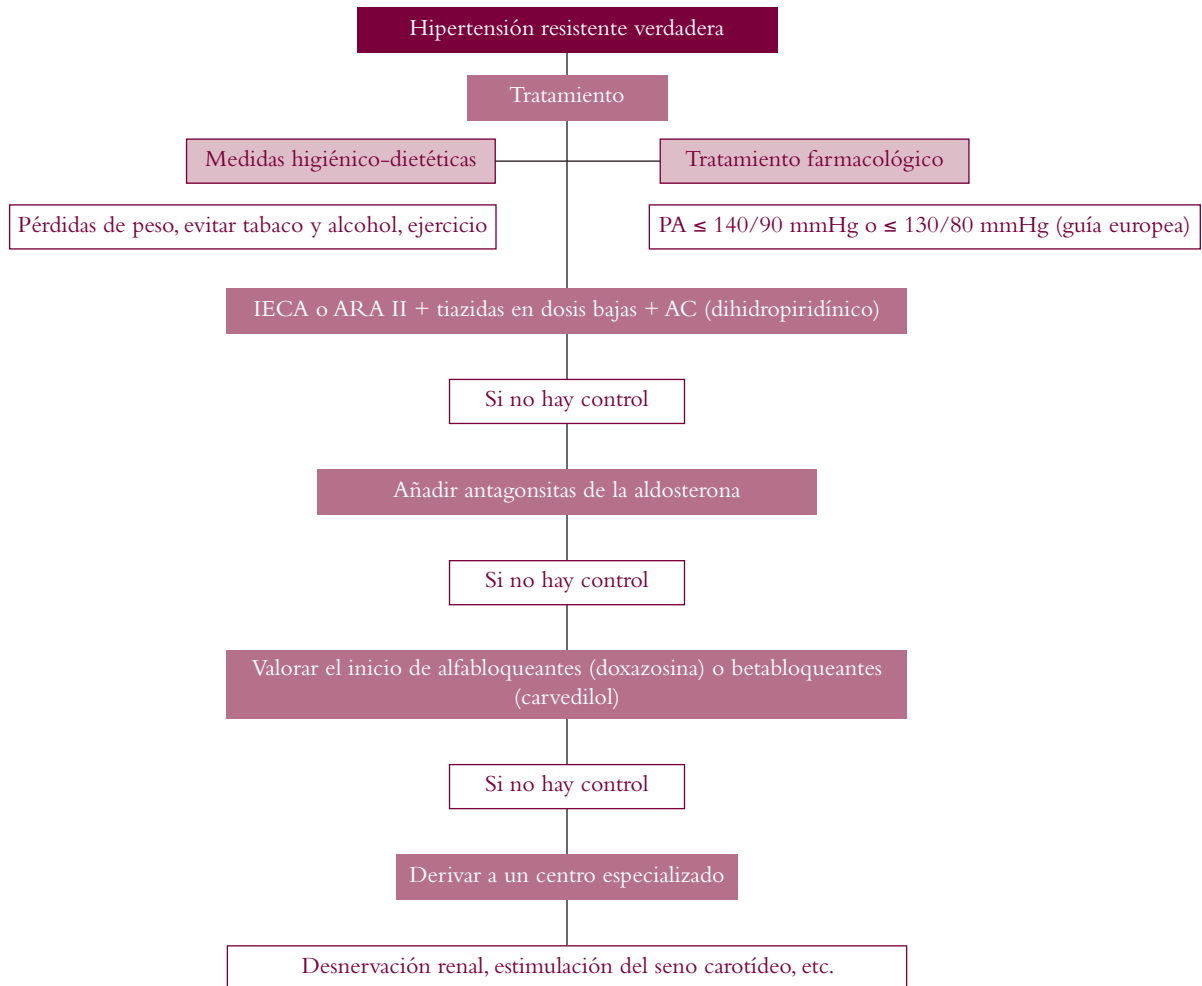
En el momento actual, la mayoría de guías clínicas no recomienda, en la población diabética, descensos de la PA distintos a los del resto de la población hipertensa, y los objetivos se especifican en 140/90 mmHg. De todas maneras, la guía europea de 2013² es algo más exigente y específica que, para pacientes diabéticos, debe buscarse un objetivo de PAS < 140 mmHg y un objetivo de PAD < 85 mmHg.

El cambio, en cuanto a cifras objetivo en la diabetes, se basa sobre todo en los resultados del estudio ACCORD, en el que se aleatorizó a un gran número de pacientes diabéticos con un objetivo de PA por debajo de 120/80 mmHg frente a otro convencional por debajo de 140/90 mmHg. En los resultados se observó que, a pesar de conseguir los objetivos de PA en ambos grupos, no se demostró ningún beneficio claro de la reducción más intensa de la PA³³. Un metaanálisis de los ensayos ACCORD BP, ABCD y HOT sugiere que el tratamiento intensivo de la PA con objetivo < 120 mmHg en pacientes diabéticos reduce significativamente la incidencia de accidentes cerebrovasculares, pero no reduce el riesgo de mortalidad ni de infarto de miocardio³⁴.

El tratamiento farmacológico de la HTA resistente en el diabético tiene que ser siempre combinado con tres o más fármacos antihipertensivos:

- **IECA o ARA II:** deben estar presentes, si no existe contraindicación, en cualquier combinación, dado que se ha visto que además de bajar la PA reducen la microalbuminuria y retrasan la progresión de la enfermedad renal con mayor eficacia que otros fármacos antihipertensivos. Sin embargo, la combinación de IECA con ARA II realizada en el ONTARGET y ALTITUDE no se tradujo en ningún beneficio, sino todo lo contrario: aumentó el número de episodios hipotensivos sintomáticos y hubo un empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia que, en algunos casos, requirió la terapia renal sustitutiva^{35,36}. Por dicho motivo, actualmente el doble bloqueo del sistema renina-aldosterona (SRA) está contraindicado en los pacientes diabéticos.
- **Diuréticos:** un diurético tiazídico (incluida la clortalidona) debe formar parte siempre de la combinación de tratamiento antihipertensivo en la HTA resistente del diabético a pesar de sus conocidas complicaciones metabólicas. Los resultados del estudio ALLHAT indican que la clortalidona (o la hidroclorotiazida) en dosis bajas es un fármaco útil y seguro³⁷. Ya se ha comentado el beneficio que produce sobre

Figura 2. Tratamiento de la hipertensión resistente



AC: antagonistas del calcio; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; PA: presión arterial.

la reabsorción del sodio y la expansión del volumen, alteración muy frecuente en la población diabética. En el estudio PATHWAY-3³⁸ se pudo constatar que la adición de amilorida a la hidroclorotiazida suponía a las 24 semanas un significativo mejor control de la PA y mejor perfil metabólico. Ello supone que la disminución de la hipopotasemia secundaria a diuréticos tiazídicos mediante la adición de ahorradores de potasio aporta beneficios clínicos considerables.

- **Antagonistas del calcio:** tienen, sobre todo los dihidropiridínicos, un efecto neutro sobre el metabolismo lipídico y glucídico y una demostrada eficacia en el tratamiento de la HTA en el diabético. En el estudio ACCOMPLISH, la combinación de IECA con amlodipino produce mejor protección cardiovascular en pacientes diabéticos que la combinación de IECA con dosis bajas de hidroclorotiazida³⁹.

- **Antagonistas de los receptores de la aldosterona (espironolactona y eplerenona):** estos fármacos, además de alargar la supervivencia y mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular tras un infarto, son efectivos cuando se añaden a la combinación de IECA o ARA II, diuréticos tiazídicos y antagonistas del calcio. En un estudio publicado recientemente (estudio PATHWAY-2), la adición a un tratamiento triple de espironolactona fue mucho más efectiva que la adición de alfa o betabloqueantes en el tratamiento de la HTA resistente⁴⁰. A la vista de estos resultados, hoy día solo deberíamos considerar una HTA como refractaria cuando sus cifras de PA no se puedan controlar con una combinación de fármacos que incluya los antagonistas de los receptores de la aldosterona (evidentemente, siempre que no hubiese contraindicaciones).

cación para su uso, como sería en el caso de pacientes con deterioro de la función renal o tendencia a la hiperpotasemia).

- **Otros fármacos:** los alfabloqueantes tienen efecto favorable sobre el metabolismo glucémico y lipídico y una clara utilidad en el varón con prostatismo, pero tienen el inconveniente de que pueden producir hipotensión ortostática, que se observa con cierta frecuencia en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica. Los betabloqueantes pueden enmascarar la respuesta fisiológica a la hipoglucemia y pueden empeorar la claudicación intermitente. Sin embargo, no se debe dudar en utilizarlos cuando hay alguna indicación añadida que aconseje su uso, como es el caso de la cardiopatía isquémica. En un estudio se ha demostrado que el carvedilol es particularmente eficaz en el tratamiento del hipertenso diabético⁴¹.

COMENTARIO FINAL

La incidencia y prevalencia de la HTA resistente es mucho mayor en el paciente diabético que en el no diabético. Para considerar que un paciente tiene HTA resistente siempre tenemos que descartar HTA pseudo-resistente y HTA secundaria. Después del diagnóstico debemos buscar lesión de órganos diana (incluyendo retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad renal) e identificar la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

En cuanto al objetivo de PA, hoy en día no hay ninguna evidencia de que los pacientes diabéticos debieran tener la PA más optimizada que los pacientes no diabéticos. La mayoría de las guías recomienda mantener una cifras de PA por debajo de 140/90 mmHg. La guía europea de 2013 especifica que, para pacientes diabéticos, debe buscarse un objetivo de PAS < 140 mmHg y un objetivo de PAD < 85 mmHg.

En cuanto al tratamiento de la HTA resistente en el diabético, no difiere en grandes rasgos del tratamiento en pacientes no diabéticos. Los principales puntos que se deben considerar son la modificación más intensiva del estilo de vida promoviendo la pérdida de peso hasta llegar a un peso ideal, las dietas saludables, la práctica habitual de ejercicio y la prevención y el tratamiento del hábito de fumar. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la dieta «mediterránea» en pacientes con alto riesgo cardiovascular disminuye la mortalidad cardiovascular⁴². Es trascendental el control de la obesidad que presenta la gran mayoría de los pacientes con diabetes: pequeñas pérdidas de peso pueden causar una gran mejora metabólica, así como un descenso importante de la PA. Otro punto importante que se ha de considerar es que debemos tratar todos los factores de riesgo asociados. Y, por último, el tratamiento farmacológico en la HTA resistente del diabético tiene que ser precoz e intenso. La mayoría de los pacientes necesita más de dos fármacos para el control de la PA. Las combinaciones iniciales deberían llevar, siempre que no hubiera contraindicación, un IECA o ARA II (nunca asociarlos en un paciente diabético), un diurético tiazídico en dosis bajas o una tiazida asociada a amilorida y un antagonista del calcio dihidropiridínico. Cuando no se consiga un control óptimo con dosis máximas de estos fármacos se debería añadir un antagonista del receptor de la aldosterona, siempre que no esté contraindicado. Si con ello no se consigue un control de la PA, se pueden añadir otros fármacos, como los alfa y betabloqueantes, siempre y cuando no estén contraindicados. Si con todas estas medidas no se alcanza el control de la PA, debe remitirse al paciente a un centro especializado para realizar un estudio a fondo y plantearse la posibilidad de medidas excepcionales, como la desnervación renal, la estimulación del seno carotídeo o la anastomosis arteriovenosa central-iliaca.

Por último, cabe comentar que hoy día no existe ninguna duda de que el control de la HTA resistente, así como el control de todos los factores de riesgo asociados, disminuye la morbimortalidad cardiovascular y retrasa la aparición y progresión de la nefropatía diabética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:510-26.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.

3. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell'Italia, Cartmill F, Zhang B, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:7-12.
4. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013;31:766-74.
5. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014;100:855-61.
6. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013;62:691-7.
7. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostido M, De la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.
8. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira Ada R, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005;18:1534-40.
9. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-8.
10. De la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, De la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012;30:1211-6.
11. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-26.
12. Pascual Izue JM. Tratamiento del hipertenso diabético. En: Coca A, Aranda P, Redón J, editores. *Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica*. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 2009. p. 313-7.
13. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:393-404.
14. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80.
15. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63.
16. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:14-26.
17. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21:199-205.
18. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:2332-41.
19. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimion P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008;371:1921-6.
20. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.
21. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217-26.
22. Gonçalves SC, Martínez D, Gus M, De Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-62.
23. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bosignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Euro Respir J* 2013;41:523-38.
24. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl):S49-57.
25. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
26. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
27. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S4-10.
28. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003;138:593-602.
29. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2003;138:587-92.
30. 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. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755-62.

31. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
32. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-9.
33. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
34. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296-303.
35. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
36. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of Aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
37. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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.
38. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(2):136-47.
39. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
40. Williams B, MacDonals TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
41. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Philips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
42. Estruch R, Ros E, Salas Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.