



# TERAPIA ANTIPERTENSIVA NEL PAZIENTE IPERTESO CON SINDROME METABOLICA

Giovanna Leoncini, Francesca Viazzi, Roberto Pontremoli

Dipartimento di Cardionefrologia, Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino", Genova

## Antihypertensive therapy in hypertensive patients with metabolic syndrome

*A growing body of evidence indicates that the metabolic syndrome and hypertension are interrelated at an epidemiological as well as pathophysiological level. Due to the high prevalence of concomitant signs of subclinical organ damage and the high risk of cardiorenal complications, hypertensive patients with metabolic syndrome are to be considered at high risk. Although the management of this condition must begin with the implementation of a healthy lifestyle and dietary habits, these measures are usually insufficient to adequately control blood pressure values and reduce the cardiovascular risk in the long term. Therefore, in the presence of persistent blood pressure values above 140/90 mmHg, pharmacological antihypertensive therapy is often required to reach the recommended target of less than 130/80 mmHg. In the absence of specific, compelling indications to the contrary, inhibitors of the renin-angiotensin system and calcium-channel blockers should be preferred over diuretics and beta-blockers. However, diuretics, preferably at a low dosage, are often necessary to obtain satisfactory blood pressure control. The combination of diuretics and beta-blockers should be avoided, if possible, in patients with prediabetes or diabetes.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Hypertension, Metabolic syndrome, Renin-angiotensin system, Antihypertensive therapy

### PAROLE CHIAVE:

Ipertensione arteriosa, Sindrome metabolica, Sistema renina-angiotensina, Terapia antipertensiva

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Pontremoli  
Dipartimento di Cardionefrologia  
Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino"  
Viale Benedetto XV 6  
16132 Genova  
e-mail: roberto.pontremoli@unige.it

## PREMESSE

Nel corso degli anni varie Società Scientifiche hanno proposto definizioni diverse per la diagnosi di sindrome metabolica (SM) (Tab. I). Nonostante siano emersi nuovi fattori di rischio di natura metabolica, proinfiammatoria e protrombotica, caratteristici della SM, la presenza di ipertensione arteriosa, se pur definita con criteri diversi, è costante in tutte le definizioni proposte. D'altronde ciò non sorprende visto lo stretto legame tra ipertensione arteriosa e SM dal punto di vista fisiopatologico.

Partendo da un'analisi epidemiologica e prognostica dei rapporti tra ipertensione arteriosa e SM, saranno qui di seguito presentati e discussi gli elementi di rilievo relativi all'intervento terapeutico sul paziente iperteso con SM.

## SINDROME METABOLICA ED IPERTENSIONE ARTERIOSA: CASUALITÀ O CAUSALITÀ?

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle caratteristiche più frequenti dei pazienti affetti da SM.

Nella popolazione generale dello studio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni), ad esempio, proprio l'innalzamento dei valori pressori era la componente della SM riscontrata più comunemente (95%), seguita da ipertrigliceridemia (77%), bassi valori di colesterolo HDL (72%), obesità centrale (59%) e, infine, alterata glicemia a digiuno (32%) (1). Anche nella casistica Statunitense del *Framingham Offspring Study* l'ipertensione arteriosa è risultata la componente della SM prevalente sia negli uomini che nelle donne, seguita da obesità addominale e bassi livelli di colesterolo HDL (2). L'ipertensione arteriosa è presente addirittura nel 100% dei soggetti anziani con SM.

Analizzando il fenomeno in maniera speculare, la sindrome metabolica è di riscontro abbastanza comune nei pazienti con ipertensione arteriosa. Nella casistica dello studio *Framingham* addirittura l'80% dei pazienti ipertesi presenta comorbidità addizionali, tra cui obesità, intolleranza ai carboidrati, iperinsulinemia, dislipidemia, ipertrofia ventricolare sinistra, e più

**TABELLA I - PRINCIPALI CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI SINDROME METABOLICA**

WHO (1)	ATP III (2)	IDF (3)
<p>Diabete, alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza glicidica o insulino resistenza (clamp euglicemico) (*)</p> <p><i>più due dei seguenti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obesità centrale: rapporto vita-fianchi &gt;0.9 (uomini) e &gt;0.85 (donne) e/o BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• trigliceridi ≥150 mg/dL</li> <li>• HDL &lt;35 mg/dL (uomini) e &lt;39 mg/dL (donne)</li> <li>• PA ≥140/90 mmHg oppure terapia antipertensiva</li> <li>• microalbuminuria (**)</li> </ul>	<p><i>Almeno tre dei seguenti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• circonferenza vita ≥102 cm (uomini) e ≥ 88 cm (donne)</li> <li>• trigliceridi ≥ 150 mg/dL</li> <li>• HDL &lt;40 mg /dL (uomini) e &lt;50 mg /dL (donne)</li> <li>• PA ≥ 130/ ≥ 85 mmHg oppure terapia antipertensiva</li> <li>• glicemia a digiuno ≥110 mg/dL</li> </ul>	<p>Circonferenza vita ≥94 cm (uomini) e ≥80 cm (donne)</p> <p><i>più due dei seguenti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trigliceridi ≥150 mg/dL oppure terapia specifica</li> <li>• HDL &lt;40 mg /dL (uomini) e &lt;50 mg /dL (donne) oppure terapia specifica</li> <li>• PA ≥ 130/ ≥ 85 mmHg oppure terapia antipertensiva</li> <li>• glicemia ≥100 mg/dL</li> <li>• oppure diabete noto</li> </ul>

(\*) Insulino resistenza definita come captazione di glucosio al di sotto del quartile più basso della popolazione di riferimento

(\*\*) microalbuminuria: escrezione urinaria di albumina >20 µg/min, oppure rapporto albuminuria/creatininuria ≥30 mg/g

(1) WHO: World Health Organization (Alberti KG, Diabet Med 1998)

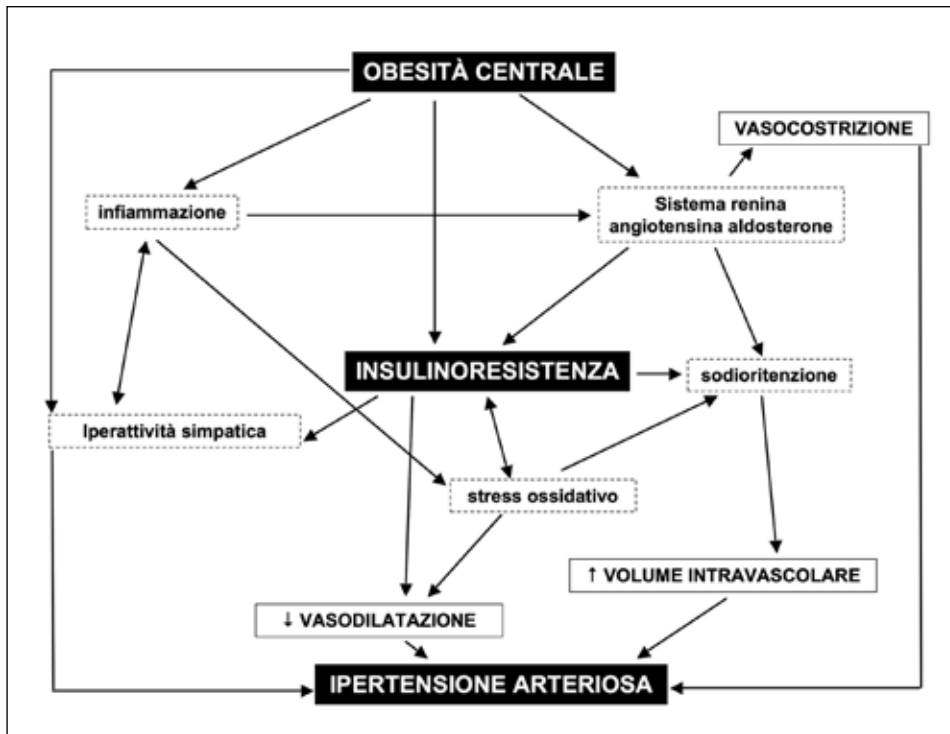
(2) ATP III: Adult Treatment Panel III, (JAMA 2001)

(3) IDF: International Diabetes Federation, (Alberti KG, Lancet 2005)

della metà ne presenta almeno due. Se ne deduce che la SM è di riscontro assai frequente (3). D'altra parte anche in casistiche selezionate di pazienti con ipertensione arteriosa in circa un paziente su tre è presente la SM (3, 4).

I pazienti con SM normotesi mostrano una predi-

sposizione a diventare francamente ipertesi: nel corso dei dieci anni di osservazione dello studio PAMELA la presenza di SM si associava ad un aumentato rischio non solo di sviluppare diabete, ma anche ipertensione arteriosa, valutata in maniera assai accurata mediante misurazione della pressione sia clinica che domiciliare



**Fig. 1 - Meccanismi potenzialmente coinvolti nello sviluppo di ipertensione in corso di sindrome metabolica. IL-6 interleuchina 6; TNF-α, tumor necrosis factor-α.**

e ambulatoriale (5). In questo stesso studio, in presenza di SM, la pressione sistolica tendeva ad aumentare nel tempo, mentre la diastolica a diminuire, come ad indicare un progressivo irrigidimento dell'albero vascolare arterioso, una condizione che rende più difficile il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio.

Le varie componenti della SM interagiscono tra loro, contribuendo l'una allo sviluppo dell'altra. La stretta associazione tra SM ed ipertensione arteriosa può essere, almeno in parte, mediata dall'effetto di obesità ed insulino resistenza. Ad esempio, i soggetti obesi hanno un rischio 3.5 volte maggiore di essere ipertesi rispetto ai soggetti normopeso e l'ipertensione è presente in oltre il 50% degli obesi (6). Tuttavia i precisi meccanismi fisiopatologici coinvolti nell'innalzamento dei valori pressori e nello sviluppo di ipertensione arteriosa in corso di SM non sono stati ancora del tutto chiariti. Iperattività del sistema simpatico, inappropriata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, ritenzione idrosalina, stress ossidativo e disfunzione endoteliale sono tutti fattori che frequentemente si associano ad obesità ed insulino resistenza e vanno, pertanto, considerati tra i potenziali mediatori della relazione SM-ipertensione arteriosa (Fig. 1) (7).

## SINDROME METABOLICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: IL RUOLO DELL'IPERTENSIONE

La presenza di SM aumenta significativamente il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari e renali nel paziente iperteso anche in assenza di diabete mellito (8, 9). L'elevata prevalenza di segni di danno d'organo subclinico (ipertrofia ventricolare, aterosclerosi carotidea, microalbuminuria e rigidità arteriosa) descritta nei pazienti con SM ed ipertensione arteriosa può giustificare, almeno in parte, l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti (10, 11). Il significato prognostico sfavorevole a lungo termine dell'associazione tra SM ed ipertensione arteriosa non è limitato alla presenza della sindrome nel suo complesso, ma è già presente quando si considerino solo alcuni dei vari fattori che contribuiscono alla sua definizione. Infatti, il rischio di eventi cardiovascolari aumenta progressivamente all'aumentare del numero delle componenti della sindrome (12).

Tra i vari fattori della SM, la presenza di ipertensione arteriosa sembra contribuire in maniera determinante al peggioramento della prognosi a lungo termine. Negli oltre 30000 partecipanti all'*Aerobic Center Longitudinal Study* (13), seguiti per più di 13 anni, l'ipertensione è risultata il più potente predittore di mortalità cardiovascolare (HR 1.84, IC 95% 1.52-2.23) e per tutte le cause (HR 1.42; IC 95% 1.27-1.58), anche dopo la correzione per l'età e le altre compo-

ponenti della SM. Nel *Cardiovascular Health Study*, condotto su quasi 6000 pazienti con più di 65 anni (14), la SM comportava un aumento del rischio di mortalità solo se associata alla presenza di ipertensione arteriosa (RR 1.26, IC 95% 1.15-1.39 nei soggetti ipertesi con SM; RR 0.92, IC 95% 0.71-1.19 nei soggetti normotesi con SM). Anche nello studio PAMELA è stato messo in evidenza come ipertensione e iperglicemia contribuiscano significativamente all'aumentato rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause osservato nei pazienti con SM, mentre le altre componenti non sembrano giocare un ruolo determinante (1). Nel complesso questi dati suggeriscono che la presenza/assenza di ipertensione arteriosa possa influenzare significativamente il ruolo prognostico della SM.

D'altra parte la terapia antipertensiva gioca un ruolo prioritario tra le forme di intervento in corso di SM, come suggerito dai risultati dello studio ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) nel quale il controllo ottimale della pressione arteriosa si è dimostrato in grado di compensare l'incremento di rischio relativo per complicanze cardiovascolari associato alla SM (15).

## IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE NEL CONTESTO DELLA SINDROME METABOLICA

### La terapia non farmacologica

Lo scopo principale del trattamento antipertensivo del paziente con SM è ottenere la massima riduzione possibile del rischio cardiovascolare globale a lungo termine evitando di influenzare negativamente l'assetto metabolico.

È pertanto ovvio che l'obiettivo prioritario da ottenere siano le modificazioni di stile di vita, dieta ed attività fisica. Tali misure, benché siano spesso trascurate nella pratica clinica, sono in grado non solo di migliorare i valori pressori, ma anche di favorire la correzione di altri tratti caratteristici della sindrome, quali dislipidemia, obesità ed insulino resistenza. Ad esempio, in un piccolo studio controllato condotto su 116 soggetti con SM, i soggetti randomizzati a seguire la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) iposodica, a basso contenuto di grassi e ricca in frutta, verdura e latticini a basso contenuto lipidico, presentavano una riduzione significativa dei valori pressori rispetto ai soggetti randomizzati a dieta libera nell'arco dei sei mesi di osservazione (16). All'effetto ipotensivo si accompagnava anche la riduzione significativa della glicemia a digiuno, dei trigliceridi e del peso corporeo ed l'aumento dei valori di colesterolo HDL.

Anche un'attività fisica aerobica svolta in maniera regolare permette di ottenere una riduzione dei valori

pressori sia nei soggetti ipertesi sia nei normotesi (17). Nello studio americano DPP (*Diabetes Prevention Program*) più di 3000 soggetti in sovrappeso, non diabetici ma con alterata tolleranza ai carboidrati sono stati randomizzati a ricevere un trattamento "standard" o secondo un programma "intensivo" di modificazioni dello stile di vita finalizzato alla perdita di circa il 7% del peso corporeo mediante dieta ipocalorica ed ipolipidica e almeno 150 minuti alla settimana di attività fisica di entità moderata. Nel corso degli oltre tre anni di *follow-up* la prevalenza di SM è passata dal 51 al 43% nel gruppo randomizzato alla terapia comportamentale "intensiva", mentre nel gruppo di controllo la prevalenza è aumentata dal 55 al 61%. Similmente, nel gruppo "intensivo" si è osservata una riduzione dell'incidenza di SM di nuova insorgenza maggiore del 41% rispetto al gruppo "standard" ( $P < 0.001$ ) (18).

Nonostante gli indubbi benefici della terapia comportamentale, essa tuttavia spesso non è sufficiente ad ottenere un adeguato controllo della pressione arteriosa.

## La terapia farmacologica

### Effetti metabolici delle varie classi di farmaci anti-pertensivi

È noto che le varie classi di farmaci antipertensivi possono influenzare in maniera differente il profilo glicemico e lipidico (Tab. II). Ad esempio alcuni farmaci possono influenzare negativamente l'insulino sensibilità e peggiorare il controllo glicemico. Questo fenomeno può essere prognosticamente rilevante, in quanto è stato dimostrato che lo sviluppo di diabete in corso di terapia antipertensiva è predittivo di complicanze a lungo termine (19, 20). Pertanto, in presenza di SM, sarebbe auspicabile l'utilizzo di farmaci antipertensivi

che non peggiorino il profilo metabolico del paziente così da non limitare il beneficio derivante dalla riduzione dei valori pressori.

**Diuretici tiazidici.** Numerosi studi hanno evidenziato un'associazione tra l'utilizzo dei diuretici tiazidici e la comparsa di ridotta tolleranza ai carboidrati e diabete. L'effetto dei tiazidici sembra legato alla riduzione dell'insulino sensibilità periferica, con conseguente incremento della secrezione di insulina (21). Inoltre questi farmaci possono influenzare negativamente anche l'assetto lipidico, determinando, quando usati a dosaggi elevati, un aumento del colesterolo totale di circa il 4% e del colesterolo LDL di circa il 10% (22). Tale effetto sembra essere la conseguenza di un'aumentata produzione epatica mediata dalla riduzione dell'insulino sensibilità. Nello studio SHEP (*Systolic Hypertension in Elderly Program*) (23, 24), ad esempio, mentre nel corso dei primi tre anni dello studio non è emersa alcuna differenza significativa nell'incidenza di diabete tra i pazienti trattati con clortalidone rispetto ai pazienti in placebo, nei successivi 14 anni i pazienti trattati con clortalidone hanno sviluppato diabete con una maggiore frequenza (13% vs l'8.7%,  $P < 0.0001$ ). Nello stesso studio, già nel corso dei primi tre anni, nei soggetti trattati con diuretico sono stati osservati un piccolo ma significativo aumento della colesterolemia totale ( $P < 0.01$ ) ed una diminuzione del colesterolo HDL ( $P < 0.01$ ).

Nel caso si ricorra all'utilizzo di diuretici tiazidici, sarebbe opportuno evitare comunque l'insorgenza di ipopotassiemia, in quanto è stata descritta una correlazione tra quest'ultima e lo sviluppo di insulino resistenza. Infatti, la supplementazione di potassio si è dimostrata in grado di limitare l'incremento di glicemia associata alla comparsa di ipopotassiemia in corso di terapia con tiazidici (25).

**β-bloccanti.** Il ruolo dei β-bloccanti nella terapia

**TABELLA II- EFFETTI METABOLICI DELLE VARIE CLASSI DI FARMACI ANTIPERTENSIVI**

Classe farmacologica	Effetti su glucosio e insulina		Effetti su lipidi			
	Glicemia	Insulinoreistenza	Col. totale	HDL	LDL	Trigliceridi
Diuretici tiazidici	↑	↑	↑	↓	↑	↑
β-bloccanti non selettivi	↑	↑		↓		↑
β-bloccanti cardioselettivi (β1)	↑	↑		↓		↑
β-bloccanti ad azione vasodilatante	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ACE-I/Sartani	↓	↓	↓			
Inibitori renina	?	?	?	?	?	?
Calcio -antagonisti	=	=	=	=	↓?	=
α-bloccanti	↓	↓	↓	↑	↓	↓
α-agonisti centrali	=	=	=	=	=	=

dell'ipertensione è stato oggetto di accesi dibattiti negli ultimi anni, anche perché questa classe si è rivelata meno efficace in termini di cardioprotezione rispetto ad altre (26, 27). Questo minor effetto, rispetto a quanto atteso, in termini di riduzione di eventi coronarici potrebbe essere, almeno in parte, la conseguenza degli effetti sfavorevoli sul profilo lipidico e sull'insulino sensibilità indotti da questo tipo di farmaci. La situazione è resa poi ancora più complicata dal fatto che all'interno della stessa classe sono presenti molecole con proprietà assai diverse tra di loro, per cui i meccanismi di azione e gli effetti fisiopatologici variano ampiamente tra i  $\beta$ -bloccanti non selettivi, quelli cardioselettivi e quelli con azione vasodilatante. L'utilizzo di  $\beta$ -bloccanti non selettivi e cardioselettivi è risultato associato ad una maggiore incidenza di diabete sia rispetto al placebo (28) sia ad altre classi di farmaci antipertensivi (29, 30). L'effetto sfavorevole dei  $\beta$ -bloccanti sull'insulino sensibilità ed il controllo glicemico può avvenire attraverso diversi meccanismi. In modo particolare i  $\beta$ -bloccanti non selettivi, ma anche quelli cardioselettivi se usati a dosaggi elevati, sono in grado di inibire i recettori- $\beta_2$  pancreatici determinando una riduzione della secrezione insulinica (31). Il loro utilizzo può comportare anche un aumento del peso corporeo, che può direttamente peggiorare il quadro di SM e influenzare negativamente la sensibilità all'insulina (32). Inoltre durante il trattamento con  $\beta$ -bloccanti non selettivi, l'incontrastata attività  $\alpha_1$  determina vasocostrizione con riduzione del flusso ematico a livello del muscolo scheletrico e conseguente riduzione del consumo di glucosio e sviluppo di insulino resistenza (33). Tuttavia, occorre ricordare che la simultanea inibizione dei recettori  $\alpha$  del carvedilolo e l'aumento della biodisponibilità dell'ossido nitrico riscontrati con i  $\beta$ -bloccanti di nuova generazione sembrano aver migliorato notevolmente l'impatto metabolico di questa classe farmacologica (34-36). Ad esempio, lo studio GEMINI (*Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives*) ha messo a confronto gli effetti metabolici di due  $\beta$ -bloccanti con un profilo farmacologico differente, carvedilolo e metoprololo, in una casistica di pazienti con diabete mellito di tipo 2 ed ipertensione arteriosa già trattati con un inibitore del sistema renina-angiotensina (27). Al termine delle 35 settimane di osservazione, l'impiego del carvedilolo, a differenza di quanto osservato con il metoprololo, non ha comportato un peggioramento del profilo glicometabolico, in termini di valori di emoglobina glicosilata e di sensibilità all'insulina. Inoltre, sempre nello stesso studio, a parità di controllo pressorio, il trattamento con carvedilolo è risultato più efficace rispetto al metoprololo nella riduzione dell'escrezione urinaria di albumina (-6.2%,  $P=0.003$ ) e, tra i soggetti che al basale

erano normoalbuminurici, ha ridotto il numero di coloro che hanno sviluppato microalbuminuria (6.6% nel gruppo trattato con carvedilolo vs 11.1% nel gruppo trattato con metoprololo,  $P=0.03$ ) (37).

Gli effetti dei  $\beta$ -bloccanti sul metabolismo lipidico sono modesti, dipendono dal tipo di molecola e, almeno in parte, sono mediati dall'aumento del peso corporeo. I  $\beta$ -bloccanti non selettivi determinano un aumento dei trigliceridi ed una riduzione del colesterolo HDL, quelli cardioselettivi e senza attività simpaticomimetica intrinseca hanno effetti sovrapponibili, ma di entità minore. Nello studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*), ad esempio, i pazienti trattati con il  $\beta_1$ -selettivo atenololo presentavano una riduzione maggiore del colesterolo HDL rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere losartan (38). Di recente, un'ulteriore analisi dello studio GEMINI ha messo in evidenza che i valori di HDL colesterolo sono diminuiti ed i trigliceridi aumentati sia con carvedilolo che con metoprololo (39). Mettendo però a confronto diretto i due farmaci, i valori di colesterolo HDL erano del tutto simili, ma i soggetti trattati con carvedilolo avevano valori significativamente più bassi di colesterolo totale, trigliceridi e colesterolo non-HDL. Alla luce di queste evidenze, nei pazienti con SM che necessitano per motivi clinici di  $\beta$ -bloccanti è consigliabile utilizzare farmaci di nuova generazione dotati di effetti neutrali, se non addirittura benefici, sui parametri metabolici, anche se indubbiamente ciò comporta costi maggiori.

Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Sono passati ormai più di venti anni da quando per la prima volta è stato dimostrato l'effetto favorevole sul metabolismo glucidico e sull'insulino resistenza del capostipite degli ACE-inibitori, il captopril (21). Da allora numerosi studi ed alcune metanalisi hanno confermato che l'utilizzo di ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II comporta una riduzione dell'incidenza di diabete mellito rispetto a diuretici e  $\beta$ -bloccanti (40-42). L'inibizione dell'angiotensina II gioca un ruolo centrale in questa protezione metabolica. Infatti, l'angiotensina II stimola il sistema nervoso simpatico compromettendo la secrezione insulinica e l'*uptake* periferico del glucosio (43). Inoltre l'angiotensina II riduce il flusso ematico pancreatico favorendo ulteriormente l'insulino resistenza. Al contrario, l'inibizione farmacologica del sistema renina-angiotensina migliora l'insulino sensibilità principalmente a livello del muscolo scheletrico. Oltre agli effetti sul sistema simpatico e sull'aldosterone, l'angiotensina II è in grado di influenzare il metabolismo glucidico anche stimolando la cascata delle protein-chinasi attivate da mitogeni (MAPKs) che promuovono la proliferazione delle cellule muscolari lisce e inibendo le vie coinvolte nel trasporto del glucosio (fosfo-inositol 3-kinasi, PI-

3K). La sintesi dell'ossido nitrico e lo stress ossidativo potrebbero essere i mediatori di questi effetti dell'angiotensina. Inoltre l'angiotensina II inibisce i recettori PPAR- $\gamma$ , favorendo attraverso un'altra via lo sviluppo di insulino resistenza (44).

Tuttavia, il beneficio legato all'inibizione del sistema renina-angiotensina non è stato confermato dallo studio DREAM (*Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication*) (45), disegnato appositamente per verificare l'impatto dell'inibizione del sistema renina-angiotensina sull'insorgenza di diabete mellito. Infatti, in più di 5000 pazienti con alterata glicemia a digiuno o con intolleranza glucidica tre anni di trattamento con ramipril non hanno ridotto significativamente rispetto al placebo lo sviluppo di diabete. Ciò nonostante, il trattamento con ACE-inibitore era associato ad una maggiore regressione allo stato di normoglicemia. È stato ipotizzato che il frequente concomitante uso di diuretici e  $\beta$ -bloccanti ed il trattamento con rosiglitazone potrebbero aver mascherato, almeno in parte, il beneficio. Inoltre, il periodo di osservazione potrebbe essere stato troppo breve per valutare l'insorgenza di nuovi casi di diabete. Proprio in questi giorni, però, sono stati pubblicati i risultati dello studio NAVIGATOR (*Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*), condotto su oltre 9000 pazienti con ridotta tolleranza ai carboidrati e o affetti da patologie cardiovascolari o con fattori di rischio concomitanti (46). Nel corso dei 5 anni di durata dello studio la terapia con valsartan, in aggiunta ad un programma di correzione dello stile di vita e delle abitudini alimentari, ha ridotto l'incidenza di nuovi casi di diabete del 14% rispetto al placebo. Tuttavia questo beneficio non si è accompagnato ad una parallela riduzione degli eventi cardiovascolari.

Lo scorso anno è stato introdotto nel mercato il primo di una nuova classe di farmaci in grado di inibire direttamente la produzione di renina, l'aliskiren. I suoi effetti metabolici non sono stati ancora valutati in maniera approfondita. Lo studio AIMS (*Aliskiren Plus HCTZ Compared to Aliskiren in Metabolic Syndrome Patients With Stage 2 Systolic Hypertension*), da poco terminato, potrà contribuire a chiarire l'efficacia antipertensiva e la tollerabilità della combinazione di aliskiren e tiazidico verso aliskiren in monoterapia nei pazienti affetti da SM ed ipertensione di stadio 2.

Dalla letteratura emerge una stretta relazione biunivoca tra iperaldosteronismo e sindrome metabolica, anche se gli esatti meccanismi fisiopatologici alla base di questa associazione non sono stati ancora del tutto chiariti (47-49). Da un lato, nei pazienti con obesità l'iperattività del sistema renina-angiotensina può favorire l'aumento della produzione di aldosterone. Inoltre, sia l'iperinsulinemia sia un fattore derivante dal tessuto adiposo sono in grado di stimolare la secrezione di

aldosterone con meccanismi non angiotensina II-mediati. A sua volta l'aldosterone risulta implicato nello sviluppo di insulino resistenza, infiammazione, stress ossidativo e ritenzione sodica, contribuendo in tal modo sia all'innalzamento dei valori pressori sia allo sviluppo di danno d'organo di comune riscontro nei pazienti con sindrome metabolica. L'insieme di queste azioni sfavorevoli fa presupporre che l'inibizione farmacologica dei recettori mineralcorticoidi, da sola o in associazione ad ACE-inibitori o sartani, possa rivestire un ruolo centrale nella gestione dell'ipertensione resistente. A questo proposito uno studio prospettico pubblicato recentemente e condotto su 175 pazienti ipertesi già trattati con una media di quattro farmaci, l'aggiunta di spironolattone ha consentito il raggiungimento di un adeguato controllo pressorio in quasi la metà dei pazienti (50). Ulteriori studi potranno chiarire il ruolo degli antialdosteronici specificatamente in corso di sindrome metabolica.

**Calcio-antagonisti.** I calcio-antagonisti vengono solitamente considerati una classe di farmaci metabolicamente neutra. È stato infatti descritto che potrebbero, almeno in parte, ridurre la secrezione di insulina, ma questo effetto sembra essere controbilanciato da un potenziamento dell'uptake periferico del glucosio (51). Per quanto riguarda gli effetti sul metabolismo lipidico, i calcio-antagonisti sembrano ridurre le LDL ossidate (52).

**$\alpha$ -bloccanti e  $\alpha$ -agonisti centrali.** Gli  $\alpha$ -bloccanti, che pure non sono attualmente considerati tra i farmaci antipertensivi di prima scelta, hanno un effetto favorevole sulla sensibilità insulinica e sul profilo lipidico (53, 54). La clonidina risulta metabolicamente neutra sul profilo glucidico (55).

Quando iniziare il trattamento? Quali target pressori?

Il trattamento farmacologico antipertensivo andrebbe iniziato quando, nonostante le misure non farmacologiche, i valori pressori risultano persistentemente superiori o uguali a 140 e/o 90 mmHg (56, 57). Dal momento che il paziente con SM è un paziente ad alto rischio cardiovascolare l'obiettivo pressorio da perseguire è di ottenere valori inferiori a 130/80 mmHg (11, 12). Criteri ancora più restrittivi potranno essere adottati nel caso il paziente abbia, per la concomitante presenza di altri fattori comorbidi, un profilo di rischio cardiovascolare molto elevato. A tale proposito occorre, però, ricordare che l'aggiornamento del 2009 da parte della Società Europea dell'ipertensione ha affermato che il raggiungimento di valori pressori <130/80 mmHg in presenza di diabete non è supportato dalle evidenze dei trials clinici e, essendo assai difficile da raggiungere nella maggior parte dei pazienti, sembra realistico limitarsi a raccomandare di ottenere una buona riduzione dei valori pressori senza indicare

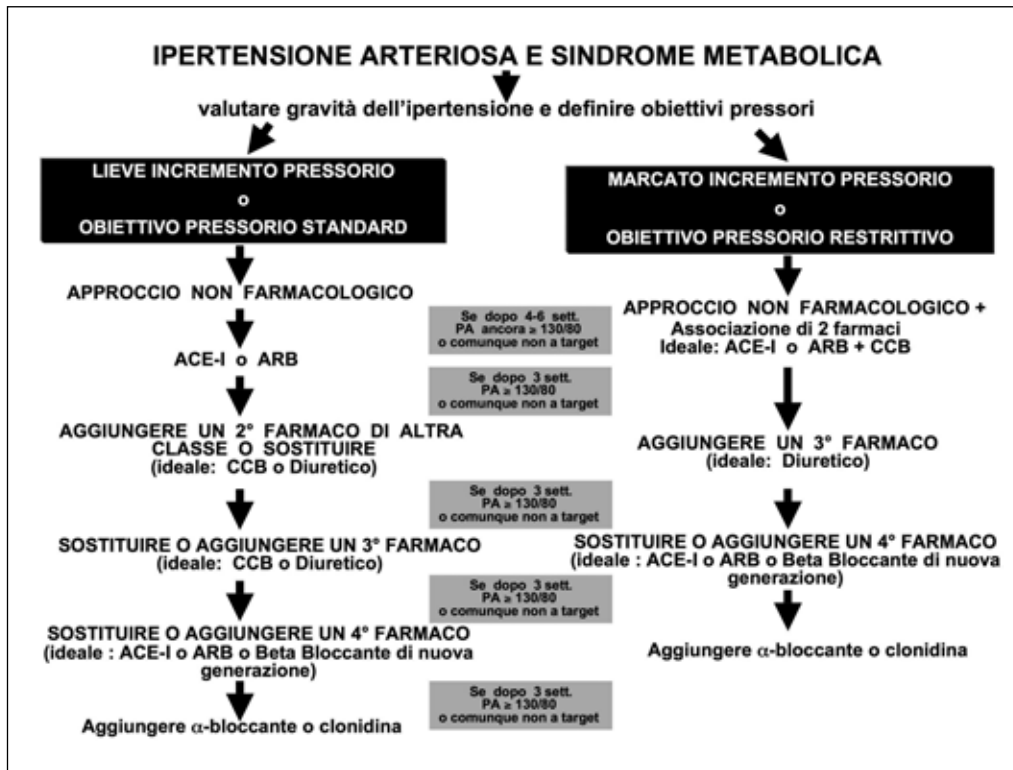


Fig. 2 - Proposta di algoritmo terapeutico per il trattamento del paziente iperteso con sindrome metabolica.

un limite preciso, che non è stato scientificamente dimostrato (58). Anche i risultati dello studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), resi noti assai di recente, supportano questa posizione di cautela, in quanto un trattamento antipertensivo intensivo (obiettivo di pressione sistolica <120 mmHg) non ha portato alcun beneficio in termini di protezione cardiovascolare rispetto al trattamento standard (<140 mmHg) in oltre 4000 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (59).

La scelta del farmaco

L'obiettivo del trattamento antipertensivo del paziente con SM è, in realtà, molteplice: ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari nel lungo termine; prevenire l'insorgenza o far regredire, se presente, segni di danno d'organo; e ridurre il rischio, molto elevato in questa tipologia di pazienti, di sviluppare diabete o ipertensione. Allo stato attuale non sono disponibili trial clinici, randomizzati e controllati che abbiano esaminato specificamente il trattamento della SM e che siano in grado di fornire indicazioni specifiche sul farmaco antipertensivo di scelta. Tuttavia, numerosi studi hanno fornito utili informazioni sull'argomento e, assai recentemente, è stato pubblicato un documento (position statement) da parte della Società Europea di Ipertensione (56). Occorre considerare che il tratta-

mento del paziente iperteso con SM presenta diverse peculiarità che rendono l'intervento terapeutico più complesso e, comunque, più simile a quello dell'iperteso diabetico che a quello del paziente con elevati valori pressori ma non complicato da altre patologie. L'effetto di un particolare farmaco antipertensivo sulle altre componenti della SM è un aspetto importante da tenere in considerazione in quanto può influenzare il beneficio del trattamento a lungo termine.

Alla luce di queste considerazioni, in generale, si può affermare che gli inibitori del sistema renina-angiotensina sono i farmaci di scelta, seguiti dai calcio-antagonisti (Fig. 2). Diuretici e  $\beta$ -bloccanti non sono da considerare in prima linea, a meno che non vi siano delle indicazioni specifiche al loro utilizzo (60). Tuttavia, in considerazione degli ambiziosi obiettivi terapeutici è, spesso, necessario instaurare una politerapia. In questo caso, l'associazione tra inibitori del sistema renina-angiotensina e calcio-antagonisti è quella da preferire, per evitare effetti metabolici sfavorevoli. Nello studio ASCOT (61), condotto su circa 19000 pazienti con ipertensione arteriosa e rischio globale moderato, l'associazione calcio antagonista e ACE-inibitore si è rivelata superiore all'associazione di diuretico tiazidico e  $\beta$ -bloccante in termini di prevenzione cardio-cerebrovascolare e metabolica. Occorre peraltro ricordare come i pazienti con SM siano spesso "sodio-sensibili" e, pertanto, si giovino,

in maniera particolare, della restrizione sodica e/o dell'impiego di un diuretico. Come evidenziato da una revisione della letteratura l'utilizzo di idroclorotiazide in monoterapia a basso dosaggio (12.5 mg) produce effetti praticamente trascurabili sulla glicemia e raramente provoca ipopotassiemia e, di conseguenza, influisce solo minimamente sull'insulina sensibilità e sul profilo glicemico (22). A tale proposito potrebbe essere indicata l'associazione di un tiazidico con un risparmiatore di potassio al fine di mantenere una corretta omeostasi del potassio. È comunque consigliabile evitare, per quanto possibile, l'associazione diuretici e  $\beta$ -bloccanti nei soggetti ipertesi affetti da prediabete o diabete franco.

Recentemente, i risultati di un'analisi dello studio ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) (62), condotta nel sottogruppo di soggetti non diabetici, hanno rimesso in discussione il ruolo degli ACE-inibitori e dei calcio-antagonisti come farmaci di prima scelta nei pazienti ipertesi con SM. Nei pazienti con SM al basale il rischio di sviluppare diabete nel corso dei 4 anni di *follow-up* è risultato del tutto sovrapponibile nei pazienti trattati con diuretico e in quelli trattati con calcio-antagonista, mentre è risultato inferiore nei pazienti trattati con ACE-inibitore. Nonostante ciò, non si sono registrate differenze tra i vari bracci sull'*endpoint* primario cardiovascolare composito (eventi coronarici fatali o infarto miocardico non fatale). Anzi, proprio nel gruppo di pazienti con SM trattato con ACE-inibitore si è osservato un rischio significativamente aumentato sia di scompenso cardiaco sia di eventi cardio- e cerebrovascolari fatali e non. Alla luce di questi risultati gli Autori hanno concluso, in maniera piuttosto drastica, che la preferenza comunemente accordata agli ACE-inibitori e ai calcio antagonisti nei pazienti con SM è ingiustificata. Altri Autori (63) hanno tuttavia fatto notare che gli effetti metabolici sfavorevoli associati all'utilizzo del diuretico potrebbero comunque non essere trascurabili nel lungo termine e, quindi, estendere il periodo di osservazione da 4 a 10-15 anni potrebbe consentire di registrare un maggior numero di eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con diuretico a causa della maggiore incidenza di diabete osservata in questo braccio di trattamento.

I risultati delle analisi post-hoc vanno sempre interpretati con una certa cautela. Lo studio ALLHAT non è stato, infatti, originariamente disegnato per valutare gli effetti in termini di protezione cardiovascolare delle diverse classi di farmaci antipertensivi nei pazienti con o senza SM. Non sono stati raccolti i dati relativi alla circonferenza addominale che è stata sostituita con l'indice di massa corporea, e nel 12% della popolazione in studio non è stato possibile definire la presenza o assenza della SM. Nel complesso, quindi,

i risultati dello studio ALLHAT non smentiscono i dubbi e le cautele circa le conseguenze metaboliche sfavorevoli associate all'utilizzo dei diuretici, mentre forniscono un'ulteriore dimostrazione del fatto che il raggiungimento di un target pressorio adeguato rappresenta l'obiettivo principale del trattamento antipertensivo.

## CONCLUSIONI

La prevalenza di SM attualmente è già molto elevata ed è destinata ad aumentare ulteriormente nei prossimi anni, a causa del previsto aumento di ipertensione, obesità e diabete. Attualmente circa un terzo dei pazienti ipertesi presenta anche SM e questo implica un rischio significativamente più elevato di eventi cardiorenali, anche in assenza di diabete. La terapia antipertensiva costituisce senza dubbio l'arma più efficace per la prevenzione delle complicanze a lungo termine, ma richiede spesso l'associazione di due o più classi di farmaci.

Appare quindi sempre più evidente la necessità di avere a disposizione nel prossimo futuro *trials* clinici, randomizzati, controllati che possano fornire evidenze scientifiche sulle opzioni terapeutiche nei pazienti con ipertensione arteriosa e SM.

### TEST DI VERIFICA

#### 1) Secondo l'Adult Treatment Panel III, la Sindrome Metabolica è definita dalla compresenza di:

- Diabete, ipertensione arteriosa, elevati valori di colesterolo LDL
- Ipotolleranza ai carboidrati, ipertensione arteriosa, indice di massa corporea  $>30 \text{ kg/m}^2$
- Tre o più fattori fra: indice di massa corporea  $>30 \text{ kg/m}^2$ , ipertrigliceridemia, elevati valori di colesterolo LDL, ipertensione arteriosa, diabete
- Tre o più fattori fra: obesità addominale, ipertrigliceridemia, bassi valori di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa, alterata glicemia a digiuno.

#### 2) Secondo i criteri dell'Adult Treatment Panel III il cut-off per definire i valori pressori come fattore di rischio per la presenza di sindrome metabolica è:

- $\geq 140/\geq 90 \text{ mmHg}$
- $\geq 130/\geq 85 \text{ mmHg}$
- $\geq 130/\geq 80 \text{ mmHg}$
- $\geq 120/\geq 70 \text{ mmHg}$ .



**3) Quale dei seguenti parametri è compreso nei criteri del WHO ma non viene considerato nelle altre comuni definizioni di sindrome metabolica?**

- a. Ipertensione arteriosa
- b. Bassi livelli di colesterolo HDL
- c. Microalbuminuria
- d. Elevati livelli di colesterolo LDL.

**4) Qual è la prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa?**

- a. 10-30%
- b. 30-60%
- c. 60-90%
- d. Quasi nel 100%.

**5) La presenza di sindrome metabolica è associata ad un aumentato rischio di sviluppare:**

- a. Diabete mellito
- b. Ipertensione arteriosa
- c. Complicanze cardiovascolari
- d. Tutte le precedenti.

**6) Quali di questi Odds Ratio descrive meglio il rischio di complicanze cardiovascolari associato alla presenza di sindrome metabolica?**

- a. 1.5
- b. 2.5
- c. 3.5
- d. 4.5.

**7) Quali dei seguenti segni di danno d'organo si associa alla sindrome metabolica:**

- a. Ipertrofia ventricolare sinistra
- b. Microalbuminuria
- c. Rigidità arteriosa
- d. Tutte le precedenti.

**8) Quale delle seguenti classi di farmaci antipertensivi è in grado di peggiorare la sensibilità periferica all'insulina?**

- a. Calcio-antagonisti
- b. Diuretici
- c. Alfa-bloccanti
- d. Beta-bloccanti ad azione vasodilatante.

**9) Nel paziente diabetico con sindrome metabolica i valori di pressione arteriosa consigliati sono:**

- a. <135/85 mmHg
- b. <130/80 mmHg
- c. <125/75 mmHg
- d. <120/70 mmHg

## RIASSUNTO

*Sindrome metabolica ed ipertensione arteriosa sono strettamente correlate sia da un punto di vista epidemiologico che fisiopatologico. Il paziente iperteso con sindrome metabolica deve essere considerato ad elevato rischio cardiovascolare a causa della elevata probabilità che presenti segni di danno d'organo subclinico e che sviluppi complicanze cardiorenali. Le modificazioni dello stile di vita rappresentano il primo intervento terapeutico da raccomandare, tuttavia, di per sé, raramente sono sufficienti per ottenere un controllo soddisfacente dei valori pressori ed un'adeguata protezione cardiovascolare a lungo termine. Pertanto, in presenza di valori pressori persistentemente superiori a 140/90 mmHg è necessario instaurare una terapia antipertensiva farmacologica con l'obiettivo di raggiungere e mantenere valori inferiori a 130/80 mmHg. Gli inibitori del sistema renina-angiotensina ed i calcioantagonisti sono i farmaci da preferire rispetto ai diuretici e ai  $\beta$ -bloccanti, a meno che non sussistano indicazioni specifiche all'utilizzo di questi ultimi. I diuretici, meglio se a basso dosaggio, sono, tuttavia, spesso necessari per ottenere un'adeguata riduzione della pressione. Da evitare, se possibile, l'associazione tra diuretici e  $\beta$ -bloccanti nei soggetti ipertesi affetti da prediabete o diabete franco.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
2. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2005; 54 (11): 3252-7.
3. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13: S3-10.
4. Pannier B, Thomas F, Bean K, Jégo B, Benetos A, Guize L. The metabolic syndrome: similar deleterious impact on all-cause mortality in hypertensive and normotensive subjects. *J Hypertens* 2008; 26 (6): 1223-8.
5. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26: 1602-11.
6. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289 (1): 76-9.
7. Bogaert YE, Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5 (2): 101-11.
8. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1817-22.
9. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
10. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; 257: 454-60.
11. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Metabolic syndrome and ambulatory arterial stiffness index in non-diabetic patients with primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 802-7.
12. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666-73.
13. Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, Mitchell TL, Cooper KH, FitzGerald SJ. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol* 2008; 102 (6): 689-92.
14. Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, Siscovick DS. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2008; 168 (9): 969-78.
15. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25: 2463-70.
16. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28 (12): 2823-31.
17. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136 (7): 493-503.
18. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142 (8): 611-9.
19. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003; 326 (7391): 681.
20. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43 (5): 963-9.
21. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321 (13): 868-73.
22. Neutel JM. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. *Am J Med* 1996; 101 (3A): S71-82.
23. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, 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. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158 (7): 741-51.
24. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95 (1): 29-35.
25. Siegel D, Saliba P, Haffner S. Glucose and insulin levels during diuretic therapy in hypertensive men. *Hypertension* 1994; 23 (6 Pt 1): 688-94.
26. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9496): 1545-53.
27. Bradley HA, Wysong CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24 (11): 2131-41.
28. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342 (13): 905-12.
29. Cooper-Dehoff R, Cohen JD, Bakris GL, et al. INVEST Investigators. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol* 2006; 98 (7): 890-4.
30. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9153): 611-6.
31. Wicklmayr M, Rett K, Dietze G, Mehnert H. Effects of beta-blocking agents on insulin secretion and glucose disposal. *Horm Metab Res Suppl* 1990; 22: 29-33.
32. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37 (2): 250-4.
33. Lithell H, Pollare T, Berne C, Saltin B. The metabolic and circulatory response to beta-blockade in hypertensive men is correlated to muscle capillary density. *Blood Press* 1992; 1 (1): 20-6.
34. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
35. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
36. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomi-

- zed, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001; 104: 511-4.
37. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46 (6): 1309-15.
  38. Olsen MH, Wachtell K, Beevers G, et al. Effects of losartan compared with atenolol on lipids in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2009; 27 (3): 567-74.
  39. Bell DS, Bakris GL, McGill JB. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (3): 234-8.
  40. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453-8.
  41. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821-6.
  42. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7. Erratum in: *Lancet* 2007; 369: 1518.
  43. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23 (3): 463-73.
  44. Horiuchi M, Mogi M, Iwai M. Signaling crosstalk angiotensin II receptor subtypes and insulin. *Endocr J* 2006; 53 (1): 1-5.
  45. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551-62.
  46. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. Published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) March 14, 2010 (10.1056/NEJMoa1001121).
  47. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension* 2008; 51 (5): 1252-8.
  48. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150 (11): 776-83.
  49. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52 (5): 401-9.
  50. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 55 (1): 147-52.
  51. Houston MC. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. *Am Heart J* 1988; 115 (3): 640-56.
  52. Muda P, Kampus P, Teesalu R, et al. Effects of amlodipine and candesartan on oxidized LDL level in patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press* 2006; 15 (5): 313-8.
  53. Courtney CH, McCance DR, Atkinson AB, et al. Effect of the alpha-adrenergic blocker, doxazosin, on endothelial function and insulin action. *Metabolism* 2003; 52: 1147-52.
  54. Pessina AC, Ciccariello L, Perrone F, et al. Clinical efficacy and tolerability of alpha-blocker doxazosin as add-on therapy in patients with hypertension and impaired glucose metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16 (2): 137-47.
  55. Swislocki AL, Vestal RE, Reaven GM, Hoffman BB. Acute metabolic effects of clonidine and adenosine in man. *Horm Metab Res* 1993; 25 (2): 90-5.
  56. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 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* 2007; 25: 1105-87.
  57. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. *J Hypertens* 2008; 26: 1891-900.
  58. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
  59. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. Published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) March 14, 2010 (10.1056/NEJMoa1001286).
  60. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258-65.
  61. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
  62. Black HR, Davis B, Barzilay J, et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008; 31: 353-60.
  63. Higers KF, Mann JF. The choice of antihypertensive therapy in patients with the metabolic syndrome--time to change recommendations? *Nephrol Dial Transplant* 2008 23 (11): 3389-91.