



Efecto del trandolapril, en monoterapia y asociado con verapamil, sobre la presión arterial, albuminuria y control metabólico en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y albuminuria

R. Fernández González*, R. García Robles**, J. C. Rodríguez Pérez***, C. Gómez Pajuelo**** y E. Moreno Carretero*. En representación del Grupo de estudio MICROTRAN

*Laboratorios Knoll, S. A. Madrid. **Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ***Servicio de Nefrología Hospital Juan Negrín. Las Palmas. ****Cardiología. Clínica Rúber. Madrid.

RESUMEN

La proteinuria es un predictor de morbi-mortalidad en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2; los IECAs son fármacos de elección en estos pacientes; si la respuesta no es suficiente, la asociación de un antagonista del calcio no dihidropiridínico podría ser una alternativa eficaz. El propósito del estudio fue evaluar el efecto del tratamiento con el IECA trandolapril, en monoterapia o asociado a verapamil, sobre la excreción urinaria de albúmina, la PA y el control metabólico en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y proteinuria.

Estudio multicéntrico, prospectivo, secuencial, abierto; período de lavado farmacológico antihipertensivo de 4 semanas; cuantificación de la excreción urinaria de albúmina (EUA) de 24 horas. Medida de PA: media de 3 tomas en sedestación tras reposo, con esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Tratamiento inicial con trandolapril 2 mg/día; a los pacientes no respondedores (descenso de PA \leq 5 mmHg) o no controlados (PA \geq 140/90), se añadió verapamil 180 mg a las 8 semanas. Duración del estudio: 12 semanas. 230 pacientes finalizaron el estudio.

Las características basales fueron de la población: 157 (55,9%) hombres; edad media: $61,7 \pm 9,2$ años. PAS/PAD: $165,4 \pm 14,6/94,8 \pm 8,5$ mmHg. Glucemia: $162,7 \pm 43,9$ mg/dl. HbA1c: $6,8 \pm 1,2\%$. Albuminuria (mg/24 h): $520,9 \pm 602$. Reducción media de la EUA con el tratamiento: $177,9 \pm 24,3$ mg/día (IC 95%, 129,9-225,8, $p < 0,001$). reducción porcentual: 29,6%. La albuminuria se negativizó (< 30 mg/día) en 47 pacientes. 125 (54%) pacientes controlaron la PA. La glucemia descendió a $153,2 \pm 42,7$ mg/dL ($p < 0,001$) y la HbA1c pasó a $6,5 \pm 1,3\%$ ($p = 0,012$). En estos pacientes, el trandolapril, en monoterapia o asociado a verapamil, es una alternativa terapéutica que reduce significativamente la albuminuria, controla aceptablemente la PA y facilita su control metabólico.

Palabras clave: **Diabetes tipo 2. Hipertensión. Albuminuria. IECA.**

Recibido: 12-III-2001.

En versión definitiva: 25-VI-2001.

Aceptado: 26-VI-2001.

Correspondencia: Dr. Raúl Fernández González

Dpto. Médico. Laboratorios Knoll, S. A.

Avda. de Burgos, 91

28050 Madrid

E-mail: raul.fernandez@knoll.de

**EFFECTS OF VERAPAMIL ALONE OR ASSOCIATED WITH TRANDOLAPRIL,
ON BLOOD PRESSURE, ALBUMINURIA AND METABOLIC CONTROL
IN DIABETES TYPE 2 PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
AND ALBUMINURIA**

SUMMARY

The aim of this study was to analyse the effect of the ACE-1, Trandolapril, alone or with Verapamil on blood pressure, albuminuria and metabolic profile in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. It was an open multicenter, consecutive and prospective study conducted in 281 patients. There was a four-week wash-out period of antihypertensive drugs, after which we carried out a measurement over a 24-h period of the urinary excretion of albumina (UEA). Blood pressure was recorded after at least 5 minutes of rest in the sitting position at 1 to 3 minute intervals with a mercury sphygmomanometer in good condition. Average BP was obtained from three consecutive readings. Within treatment changes were analysed using descriptive statistics and t-tests on the change from baseline. Analysis of variance, chi-square and Mc Nemar tests were also used. If after 8 weeks of treatment with Trandolapril 2 mg o.q.d. the patients were non-responders (mean blood pressure reduction of 5 mmHg or less) or their blood pressure remained uncontrolled (blood pressure \geq 140/90 mmHg), Verapamil 180 mg o.q.d. was added. Two hundred and thirty patients completed the 12 weeks study. Population included 157 (55.9%) males with an average of 61.7 ± 9.2 years. Baseline measurements were systolic 165.4 ± 14.6 and diastolic 94.8 ± 8.5 mmHg blood pressures, fasting glucose 162.7 ± 43.9 mg/dL, glycosylated hemoglobin (HbA1c) $6.8 \pm 1.2\%$, and albuminuria 520.9 ± 602 mg/day. UEA fell significantly ($p < 0.001$) after treatment to 177.9 ± 24.3 mg/day (CI 95%, 129.9 to 225.8). The percent reduction reached 29.6%. Albuminuria was lower than 30 mg/day in 47 patients. Blood pressure was completely controlled in 125 (54%) patients. Glucemia fell significantly ($p < 0.001$) to 153.2 ± 42.7 mg/dL, and the HbA1c to $6.5 \pm 1.3\%$ ($p = 0.012$). In summary, in those diabetic type 2 patients with arterial hypertension and proteinuria, Trandolapril alone or associated with Verapamil significant lowered albuminuria and blood pressure facilitated the control or their metabolic profile.

Key words: **Type 2 diabetes. Arterial hypertension. Albuminuria. ACE-I.**

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes tipo 2 muestran frecuentemente cifras elevadas de presión arterial cuando su diabetes es diagnosticada. La diabetes es un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica y el riesgo es el doble cuando se asocia la hipertensión. La microalbuminuria es un fuerte predictor de morbi-mortalidad en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2¹ y un marcador precoz de la evolución hacia nefropatía diabética²⁻⁶. La nefropatía diabética es hoy día la causa más importante de insuficiencia renal crónica terminal, tanto en los EEUU⁷, como en Europa⁸. El grado de hiperglucemia

y los trastornos metabólicos asociados, la hipertensión y la duración de la diabetes son factores de riesgo para la progresión de la nefropatía diabética⁹. Hoy día están disponibles múltiples estudios clínicos y experimentales que demuestran que un control adecuado de la presión arterial con diferentes pautas terapéuticas¹⁰⁻¹² enlentece la progresión del daño renal. En este aspecto, entre las alternativas farmacológicas con antihipertensivos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) han mostrado efectos que indican que estos fármacos van más allá del mero control de las cifras de presión arterial sistémica¹³. En lo que al tratamiento de la hipertensión asociada a la diabetes con bloqueantes de canales

del calcio (BCCs) se refiere, existe aún cierta controversia. Se admite que las dihidropiridinas (DHP) han mostrado un menor efecto sobre la excreción urinaria de albúmina y el deterioro de la función renal que los IECAs¹⁴. Por el contrario, BCCs no dihidropiridínicos (no-DRP) han mostrado efectos beneficiosos sobre la progresión de la nefropatía diabética, disminuyendo la albuminuria de forma paralela al control de la presión arterial^{15,16}. Algunos estudios con BCCs no-DHP en nefropatía diabética han demostrado efectos beneficiosos sobre la función renal comparables a los de los IECAs¹⁷. Los IECAs probablemente son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes diabéticos¹⁸. Si la respuesta de la PA es insuficiente, la asociación de dos fármacos es una alternativa recomendada. Recientemente se ha sugerido que pautas farmacológicas en las que se asocian IECAs y BCCs no-DHP suponen una nueva aproximación al tratamiento de este problema¹⁹⁻²¹. Por tanto, hemos considerado de gran interés investigar la eficacia del tratamiento con el IECA trandolapril (T), en monoterapia o asociado a verapamil (V), sobre el control de la presión arterial, la excreción urinaria de albúmina (EUA) y el control metabólico en un grupo de pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y albuminuria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, en fase IV, secuencial, no randomizado, abierto, con una fase previa de lavado de cuatro semanas y 12 semanas de duración del tratamiento activo. El estudio fue llevado a cabo por 34 investigadores (listado completo al final del texto) y realizado en condiciones de uso habitual de los fármacos.

Pacientes: Se reclutaron un total de 281 pacientes entre 40 y 75 años diagnosticados de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial no controlada con monoterapia (excepto IECAs) o sin tratamiento farmacológico. Todos aportaron su consentimiento informado al ser incluidos en el estudio. En el primer caso, se realizó un período de lavado de cuatro semanas previas a la entrada en el estudio. El criterio diagnóstico de diabetes mellitus fue glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL²². Todos los pacientes debían tener una EUA patológica (entre 30 y 3.000 mg/24 h). El nivel de control metabólico se evaluó por las cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que debían ser, al inicio del estudio, inferiores a 8,5%. Criterio de exclusión fue cualquier condición que pudiera contraindicar el uso de T o V. En cuanto a la función renal, las cifras de creatinina debían ser inferiores a 2 mg/dl.

Desarrollo del estudio

Visita de selección: En esta visita se procedió a la recogida de los datos de la historia clínica y exploración física del paciente, así como un *screening* de la EUA mediante Micraltest. A los pacientes que reunieron todos los criterios de inclusión, se les realizó una analítica consistente en hemograma, bioquímica (glucemia, HbA1c, colesterol total HDL, LDL-colesterol, triglicéridos, ácido úrico, creatinina, urea, Na⁺, K⁺, y enzimas hepáticas) y una determinación cuantitativa de albúmina en orina de 24 h. Tras la obtención de los datos, los pacientes en ausencia de tratamiento antihipertensivo pasaron directamente a la visita 0, mientras que el resto, como se ha mencionado, lo hicieron tras cuatro semanas de lavado.

Pauta terapéutica y seguimiento: Al inicio del estudio, visita 0, se comenzó tratamiento con trandolapril a dosis de 2 mg/24 h, con controles clínicos y analíticos a las cuatro, ocho y doce semanas, visitas 1, 2 y 3, respectivamente. En la visita 1 se midió la PA y el grupo de pacientes que alcanzó cifras por debajo de 140/90 mmHg (criterio de control), continuó con el mismo tratamiento hasta la visita 3 (12 semanas). Los que mostraron descenso de más de 5 mm de Hg, de sistólica o diastólica, fueron considerados discrecionalmente como «respondedores» y continuaron en el mismo tratamiento hasta la visita 2 (ocho semanas de seguimiento). En el grupo que no alcanzó ninguno de los dos criterios, se añadieron 180 mg de V a los 2 mg de T en toma única. En la visita 2, los pacientes «respondedores» y los que estaban con T más 180 mg de V, que alcanzaron cifras por debajo de 140/90 continuaron con la misma pauta terapéutica hasta la visita 3 (12 semanas). En los que no se obtuvo ese objetivo, se incrementó la dosis de verapamil a 240 mg, también en una sola toma, siendo reevaluados todos los pacientes en la visita 3, en la que se practicaron los mismos controles que en la visita 0.

Presión arterial y analítica: Las cifras de PA se obtuvieron con un esfigmomanómetro de mercurio adecuadamente calibrado, siguiendo los criterios de V Joint National Committee²³. Se realizaron tres tomas tras cinco minutos de reposo, en posición sentado y se calculó la media aritmética de las medidas. En la fase inicial de *screening*, la albuminuria se analizó mediante tiras reactivas Micraltest, las cuantificaciones en orina de 24 h mediante nefelometría, la HbA1c por cromatografía, y el resto de los parámetros bioquímicos y hemograma, se realizaron mediante técnicas estándar en el laboratorio de cada centro participante.

Análisis Estadístico

Para todos los pacientes y para todas las variables cuantitativas de seguridad y eficacia se calcularon la media, la desviación estándar y los intervalos de confianza para una seguridad del 95%; para variables cualitativas se calcularon las frecuencias relativas. Para la comparación entre medias se utilizaron la prueba de la *t* de Student para datos pareados y para datos independientes y el análisis de la varianza para medidas repetidas. Para la comparación entre proporciones se utilizaron las pruebas de la ji-cuadrado y de McNemar. Con objeto de estudiar las variables relacionadas, de forma independiente, con la necesidad de utilizar la combinación verapamil + trandolapril (VT), se han utilizado dos modelos de regresión logística siguiendo el método por pasos. En el primer modelo se han utilizado las variables originales y en el segundo se han recodificado algunas covariables en rangos.

RESULTADOS

Fueron reclutados un total de 281 pacientes, 157 hombres y 124 mujeres, con edad media de $61,7 \pm 9,2$ años. La antigüedad conocida de la hipertensión fue de $6,5 \pm 5,4$ años y la de la diabetes de $8,0 \pm 6,2$ años. Un 40,9% habían sido diagnosticados de diabetes durante los cinco años anteriores, mientras que un 51,2% lo estaban de hipertensión desde el mismo período. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, de acuerdo a la EUA: microalbuminúricos, hasta 300 mg/24 h. y macroalbuminúricos, más de 300 mg/24 h. Las características basales de los pacientes se expresan en la tabla I.

Evolución de la presión arterial: A las cuatro semanas, fueron evaluados 253 pacientes, habiendo

Tabla I. Características basales de los pacientes

n	281
Edad (años)	$61,7 \pm 9,2$
Sexo (varón) (%)	157 (55,9)
IMC	$29,1 \pm 5,2$
PAS (mmHg)	$165,4 \pm 14,6$
PAD (mmHg)	$94,8 \pm 8,5$
Glucemia (mg/100 ml)	$162,7 \pm 43,9$
HbA1c (%)	$6,83 \pm 1,2$
Albuminuria (mg/24 h)	$520,9 \pm 602$
Microalbuminuria (< 300 mg/24 h)	$132,5 \pm 85,3$ (n = 150)
Macroalbuminuria (> 300 mg/24 h)	$965,8 \pm 631,5$ (n = 131)

IMC: índice de masa corporal. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

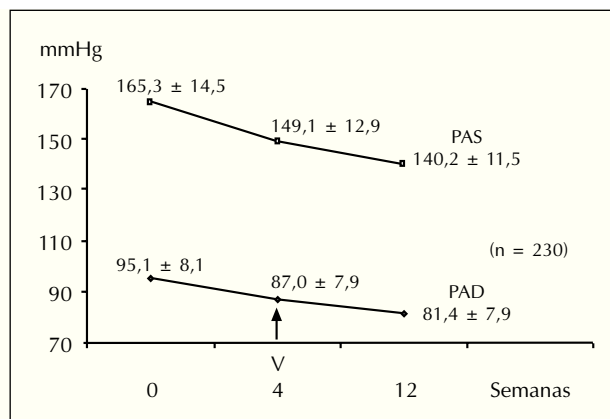


Fig. 1.—Evolución global de la presión arterial.

abandonado el estudio 14 pacientes de forma voluntaria. De ellos, 70 (29,7%) alcanzaron cifras inferiores a 140/90 mmHg; 82 (32,4%) mostraron un descenso de más de 5 mmHg («respondedores») y 101 (39,9%), no alcanzaron ninguno de los dos objetivos. En la visita 2, del grupo de los respondedores, 31 pacientes disminuyeron sus cifras de presión por debajo de 140/90 mmHg, continuando hasta el final del estudio con la misma pauta terapéutica.

En la visita final (12 semanas de seguimiento) fueron evaluados un total de 230 pacientes, de los cuales 101 (43,9%) estaban tratados con 2 mg de T; otros 71 (30,8%) en tratamientos con T más 180 mg de V; y 58 (25,2%) con T más 240 mg de V. Globalmente, al final del estudio 125 (54%) pacientes tenían su PA controlada. La evolución de la PA se refleja en las figuras 1 y 2. El subgrupo de 58 pacientes que recibieron tratamiento con la asociación verapamil 240/trandolapril dos sólo durante las cua-

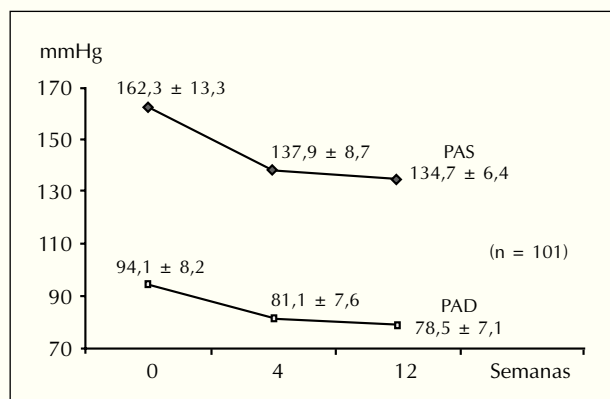


Fig. 2.—Evolución de la tensión arterial en pacientes en tratamiento exclusivamente con trandolapril.

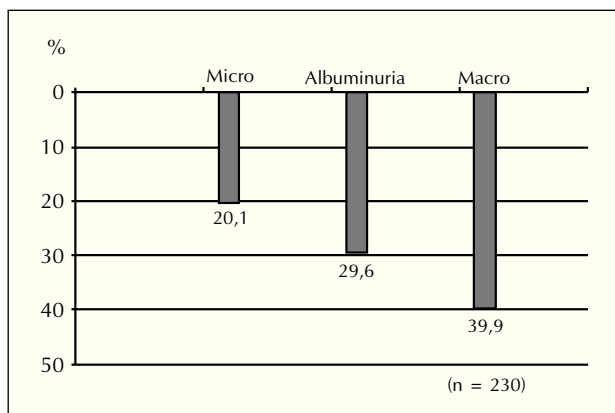


Fig. 3.—Reducción de la albuminuria.

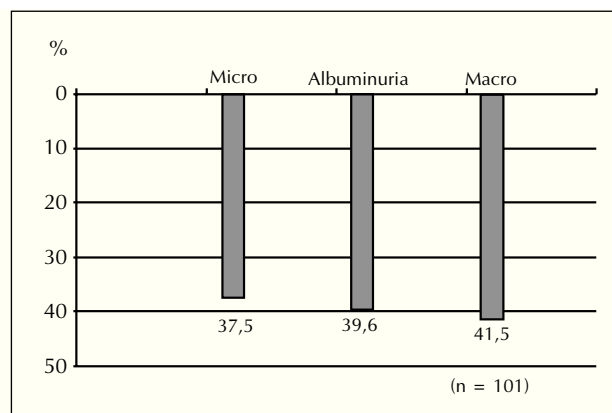


Fig. 4.—Reducción de la albuminuria con trandolapril.

tro últimas semanas del estudio, mostró una reducción de la PA de $167,4 \pm 14,5/95,4 \pm 7,8$ basal a $147,1 \pm 12,9/85,6 \pm 8,2$ mmHg final ($p < 0,0001$).

Evolución de la albuminuria: En los 230 pacientes que finalizaron el estudio, la albuminuria inicial fue de $500,3 \pm 550,4$ mg/24 h. A las 12 semanas de tratamiento había pasado a $322,4 \pm 463,6$ mg/24 h. La reducción media fue de $177,9 \pm 24,3$ (IC 95%: 129,9 – 225,8, $p < 0,001$). La reducción porcentual de la albuminuria en la población total, en la tratada con trandolapril 2 mg y en la tratada con trandolapril más verapamil, se expone en las figuras 3, 4 y 5, respectivamente. Los cambios cualitativos en la severidad de la albuminuria pusieron de manifiesto una reducción significativa de la EUA: de los 112 pacientes con macroalbuminuria inicial, sólo en 70 persistía esta al final del estudio; de los 119 pacientes con microalbuminuria basal, ocho pacientes habían progresado a macroalbuminuria al final del estudio (McNemar, $p < 0,001$ (IC 95%: 0,090 – 0,185). Estos cambios en los niveles de albuminuria se asociaron a una disminución concurrente de la glucemia, sin poderse establecer relación causa-efecto.

De los 230 pacientes, 47 habían negativizado su proteinuria (< 30 mg/día) con el tratamiento. La adición de V al T, no proporcionó un incremento en la reducción de la albuminuria, pese al mayor descenso de la PA. La disminución porcentual de la albuminuria respecto a la cifra basal fue de mayor magnitud en el grupo de pacientes tratados exclusivamente con 2 mg de T: 39,6%; (IC 95%: 31,4 – 46,6), aunque estadísticamente no hubo diferencias entre los tres tratamientos (ANOVA, $p = 0,219$). Los pacientes que no mostraron reducción en su albuminuria presentaban basalmente cifras más elevadas que aquellos que sí lo hicieron ($1.007,03 \pm 634,22$ mg/24 h vs $245,74 \pm 240,41$ mg/24 h; $p < 0,0001$).

Evolución del control glucémico y parámetros bioquímicos: Los parámetros relacionados con el control del metabolismo hidrocarbonado (glucemia y HbA1c) experimentaron una significativa mejoría (tabla II). A lo largo de las 12 semanas de tratamiento, los niveles de creatinina y potasio sérico no se modificaron. Los niveles de colesterol total y triglicéridos, aunque mejoraron desde el punto de vista estadístico, mostraron cambios de escasa relevancia clínica, probablemente por la corta duración del tratamiento (tabla II).

Factores predictivos de la utilización de la combinación VT: En el análisis multivariante de los posibles factores predictivos de la necesidad de utilizar la combinación VT, las covariables estudiadas fueron: PAS, PAD, albuminuria, glucemia y HbA1c basales, así como tiempo, de evolución de la HTA

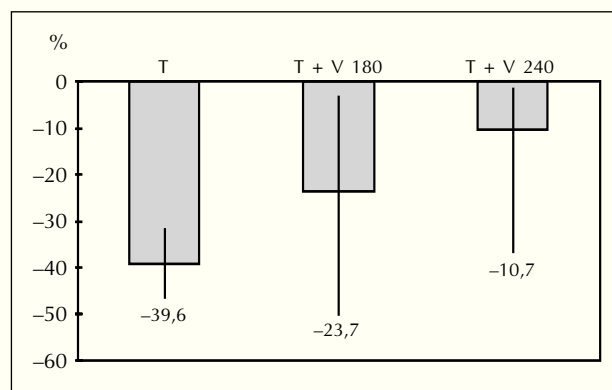


Fig. 5.—Descenso de la albuminuria en los tres grupos de tratamiento: el descenso fue homogéneo en los tres grupos (ANOVA; $p = 0,219$) (T: trandolapril 2 mg. V 180: verapamil 180 mg. V 240: verapamil 240 mg).

Tabla II. Cambios en los parámetros bioquímicos

N = 230	Glucosa mg/100 ml	HbA1C %	Colesterol T mg/100 ml	Triglicéridos mg/100 ml	Creatinina mg/100 ml	Potasio mEq/l
Basal	162,2 ± 43,7	6,8 ± 1,2	232 ± 43,1	172,4 ± 80,9	1,1 ± 0,3	4,5 ± 0,4
Semana 12	153,2 ± 42,7	6,5 ± 1,3	226,8 ± 36,5	162,3 ± 63,9	1,1 ± 0,3	4,5 ± 0,4
P =	< 0,001	0,012	0,034	0,011	0,596	0,119

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

y de la diabetes. La PAS resultó ser el único parámetro predictor de la utilización de la VT: Los pacientes que requirieron tratamiento con la combinación VT presentaban cifras iniciales de PAS (167,7 ± 15,1 mmHg) significativamente más elevadas que las de aquellos que se mantuvieron durante todo el estudio con monoterapia (162,3 ± 13,3 mmHg) (IC 95%: 1,6-9,16; p = 0,005).

Acontecimientos adversos: Durante el seguimiento, fueron notificados 30 efectos adversos que afectaron a 22 pacientes (7,8% de los pacientes tratados). De ellos, el 33,3% fueron considerados como probablemente relacionados con el tratamiento. El 13,3% se clasificaron como severos y sus síntomas fueron: edemas (un paciente), diarrea (dos) y náuseas (uno). Diez (3,5%) pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos (tabla III).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, hemos estudiado el efecto del tratamiento con T a dosis de 2 mg/día o en combinación con V a dosis crecientes, dependiendo del nivel de control de la presión arterial obtenido, en un grupo de pacientes diabéticos tipo 2 con hiper-

tensión y excreción patológica de albúmina, tanto en rango de micro como de macroalbuminuria. Los principales hallazgos son: 1) El bloqueo de la generación de angiotensina II con T en monoterapia permitió, en el 44% de los pacientes, alcanzar unos niveles PA (134/78) muy próximos a las más recientes y estrictas recomendaciones para este tipo de pacientes²⁴. 2) El descenso de la EUA fue manifiesto tanto en los pacientes microalbuminúricos como, especialmente, en los que presentaban albuminuria franca (40% de reducción), negativizándose en el 20% de los casos. 3) La evolución del perfil metabólico, lipídico y especialmente hidrocarbonado, mostró un signo claramente favorable. 4) La asociación de Verapamil al IECA permitió una significativa reducción adicional de los niveles de PA, alcanzándose el control en el 54% de los pacientes. En este sentido, es de notar que el carácter secuencial del estudio —método racional de elección del tratamiento cuando este ha de mantenerse de forma crónica²⁵— diferenció, como ocurre en la clínica, a los pacientes cuya PA respondió suficientemente a la monoterapia de aquellos que precisaron la asociación; estos últimos partían de cifras basales de PA más elevadas que los controlados con T. El hecho de ser diferentes las poblaciones tratadas con cada fármaco, y por tanto no comparables los resultados, podría explicar la ausencia de un efecto antialbuminúrico adicional del V cuando era añadido al tratamiento.

La diabetes mellitus es la primera causa de insuficiencia renal terminal en los países occidentales^{7,8}. En las fases iniciales de la diabetes mellitus, tanto en la tipo 1 como en la 2, la primera alteración que se produce es un aumento de la filtración glomerular^{26,27}, cuya expresión desde un punto de vista histológico son la hipertrofia tubular y glomerular, el incremento de la matriz mesangial con aumento del paso a su través de macromoléculas, glomerulosclerosis y cuya manifestación clínica es la aparición de excreción patológica de albúmina en la orina, la cual es considerada hoy día como un marcador temprano de nefropatía diabética^{2,3,27}. En la diabetes tipo 2, la coexistencia de obesidad, dislipemia, hi-

Tabla III. Efectos adversos durante el seguimiento

	Frecuencia	Abandono tratamiento
Tos	8	
Estreñimiento	4	
Fatiga	4	1
Edemas	3	1
Diarrea	3	2
Palpitaciones	2	2
Dolor de Cabeza	2	
Hipotensión ortostática	1	1
Angor pectoris	1	1
Mareo	1	1
Náuseas	1	1
Total	30	10

perinsulinemia e hipertensión son hechos comunes y sabemos que su presencia aumenta de forma notable el riesgo de enfermedad cardiovascular²⁹.

En el nivel intraglomerular, los BCCs parecen ejercer un efecto vasodilatador, especialmente de la arteriola aferente³⁰. Desde un punto de vista terapéutico, los efectos de los BCCs en monoterapia sobre la progresión de la nefropatía diabética, son divergentes. Así, mientras la dihidropiridinas han mostrado ausencia de efectos beneficiosos en determinados modelos experimentales^{14,31}, el V ha demostrado un claro efecto antiproteinúrico¹⁰ que en el presente estudio de diseño secuencial no ha podido confirmarse. En cualquier caso, un amplio abanico de datos en nefropatía diabética tanto experimental como en humanos, apunta claramente hacia un efecto superior de la combinación IECAS-BCCs no DHIP sobre la monoterapia, en cuanto a progresión de la EUA¹⁰.

En cuanto al perfil hidrocarbonado, hoy día es bien conocido que la hiperglucemia es un factor de riesgo sobre la progresión de la nefropatía diabética, habiendo sido además descrito como factor predictivo de muerte de origen cardíaco en pacientes diabéticos y su buen control mejora el pronóstico²⁹. La elección del tratamiento antihipertensivo puede modificar el riesgo de diabetes asociada a la hipertensión tratada. Los presentes resultados completan datos publicados previamente³² sugiriendo que la utilización de trandolapril, sólo o asociado a verapamilo, se acompaña de una mejoría del metabolismo hidrocarbonado. El T no empeora la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión³³ y el V mejora la tolerancia oral a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2³⁴ sin afectar a la liberación de insulina³⁵.

La reducción de la PA juega un papel importante en la preservación de la función renal en los pacientes diabéticos³⁴, pero no es suficiente; el tipo de fármaco seleccionado es importante y los IECAs serían el grupo de elección. En pacientes de alto riesgo como son los hipertensos diabéticos con proteinuria, el tratamiento es complejo, multifactorial y con frecuencia insatisfactorio. En términos prácticos, la mayoría precisan más de un fármaco para alcanzar el control de su PA. Cuando se precisa terapia combinada, la asociación de verapamilo al trandolapril mejora el control de la tensión arterial de estos pacientes y contribuye a mantener un adecuado status metabólico.

Fuentes de financiación

Este estudio se ha realizado gracias en parte a una ayuda de Laboratorios Knoll SA.

Investigadores participantes en el estudio MICRO-TRAN: Almodóvar Álvarez, José Luis (Zaragoza), Arrieta Lezama, Javier (Guipúzcoa), Cabadés O'Callaghan, Francisco (Castellón), Cuxart Pérez, Marc (Gerona), Dapena Vielba, Fabiola (Madrid), Pascual Santos, Julio (Madrid), De La Riva Aguinaco, Carlos (Vizcaya), Del Cazo Cativiela, Francisco (Navarra), Díaz Molina, Hugo (Zamora), Famades Enrich Amadeo (Barcelona), Ghais Zebian, Zouhair (León), González Martínez, Joaquín (Huelva), Gómez Pérez, Fernando (Lugo), Guerrero Camacho' Francisco (Almería), Horcajo Aranda, Pedro (Guadalajara), Ibrik Ibrik Ahmed, Omar (Barcelona), Liébana Cañada Antonio (Jaén), Magri Cuco, Neus (Lérida), Merino Angulo, Jesús (Valladolid), Michan Doña, Alfredo (Cádiz), Rivera Gorriñ Teresa (Madrid), Ogea García José Luis (Granada), Olivares Martín, Jesús (Alicante), Otero González, Alfonso (Orense), Pascual Izuel, José M.^a (Valencia), Patier De La Peña, José Luis (Madrid), Riba Pola Josep (Barcelona), Rodríguez Hernández Aurelio (Tenerife), Rodríguez Pérez, José Carlos (Las Palmas), Sans Boix, Antonia (Barcelona), Sanz Valtierra, Angel (Badajoz), Soriano Palao, José (Murcia), Vázquez Ramos, Alejandro (Ibiza), De San Roman y De Terán, Carlos (Málaga).

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Raúl Gascuña por su revisión crítica y a J. García de Polavieja por el análisis estadístico.

BEBLIOGRAFÍA

1. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg, on behalf of the Risk Factor Intervention Study Group: Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 80: 164-169, 1997.
2. Mogensen CE, Hansen KW, Somer S y cols.: Microalbuminuria studies in diabetes essential hypertension and renal diseases as compared with background population. *Adv Nephrol* 20: 191-228, 1991.
3. Mogensen CE: Microalbuminuria predict clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984.
4. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic patients. *Stroke* 27: 2033-2039, 1996.
5. Dinneen S, Gerstein H: The association of microalbuminuria and mortality in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157: 1413-1418, 1997.
6. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fragerberg, on behalf of the Risk Factor Intervention Study Group: Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 80: 164-169, 1997.
7. Renal Data System: USRDS 1996 Annual Data Report: Bethesda, NM, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

8. Raine AEG: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 36: 99-104, 1993.
9. Bretzel RG: Prevention and slowing down the progression of the diabetic nephropathy through antihypertensive therapy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2: 112-122, 1997.
10. Parving HH, Anderson AR, Smidt UM y cols.: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br J Med* 294: 1443-1447, 1987.
11. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 155: 1073-1080, 1995.
12. Weidmann P, Schneider M, Böhlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 9): 39-45, 1995.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain LP y cols.: for the Collaborative Study Group: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1446-1452, 1993.
14. Anderson SH, Rennke G, Brenner BM: Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats. *Kidney Int* 41: 891-897, 1992.
15. Slataper R, Vicknair N, Sadler K, Bakris GL: Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 153: 973-980, 1993.
16. Parving HH, Tarnow L, Rossing P: Renal protection in diabetics: an emerging role for calcium antagonists. *J Hypertens* 14: S21-S25, 1996.
17. Weidmann P, Schneider M, Böhlen L: Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 9): 39-45, 1995.
18. The national High Blood Pressure Education Program Working Group: National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes 23: 145-158, 1994.
19. Bakris GL, Barnhill B, Sadler R: Treatment of arterial hypertension in diabetic man: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 41: 912-919, 1992.
20. Bakris GL: Hypertension in diabetic patients: an overview of international studies to preserve renal function. *Am J Hypertens* 6: 140S-147S, 1993.
21. Cziraky M, Mehra I, Wilson MD, Bakris GL: Current issues in treating the hypertensive patient with diabetes: focus on diabetic nephropathy. *The Annals of Pharmacotherapy* 30: 791-801, 1996.
22. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997.
23. The fifth Report of the Joint National Committee on Detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 153: 154-183, 1993.
24. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J of Hypertens* 17: 151-183, 1999.
25. Menard J, Bellet M, Serrurier D. From the parallel group design to the crossover design, and from the group approach to the individual approach. *Am J Hypertens* 3: 815-819, 1990.
26. Bank N: Mechanisms of diabetic hyperfiltration. *Kidney Int* 40: 792-807, 1991.
27. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DT, Peters JR: Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41: 829-835, 1991.
28. Ruilope LM, Rodicio JL: Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 962-967, 1993.
29. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr. cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factors Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993.
30. Carmines PK, Navar G: Disparate effect of Ca channel blockade on afferent and efferent arteriolar response to Angio II. *Am J Physiol* 256: F1015-F1020, 1989.
31. Rosenthal T, Rosenmann E, Cohen AM: Effects of nisoldipine on hypertension and glomerulosclerosis in Cohen diabetic rat with Goldblatt hypertension. *Clin Exp Hypertens* 15: 395-408, 1993.
32. Bauduceau B, Genes N, Chamontin B y cols.: Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in diabetic (non-insulin-dependent and insulin-dependent) hypertensive patients. *Am J Hypertens* 11: 1065-1073, 1998.
33. New JP, Bilous RW, Walker M: Insulin sensitivity in hypertensive type 2 diabetic patients after 1 and 19 days' treatment with trandolapril. *Diabet Med* 17: 134-140, 2000.
34. Röjdmarm S, Andersson DEH. Influence of verapamil on glucose tolerance. *Acta Medica* 215 (Supl. 681): 37-42, 1984.
35. Palmieri M, Caffau S, Borgioni L y cols.: The influence of orally given verapamil as an antihypertensive agent on the glucose-induced insulin release in mildly hypertensive patients with impaired glucose tolerance. En: Zanchetti A (ed). *Posters sessions of the International Symposium on Calcium Antagonism in Cardiovascular Therapy*. Florence. p. 141-143, 1980.
36. Brown SA, Walton CL, Crawford P, Bakris GL: Long term effects of antihypertensive regimes on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 43: 1210-1218, 1993.