

Actualidades en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica en el paciente con diabetes.

Luis Antonio Moreno-Ruiz^{1,2}, María Teresa de Jesús Arredondo-Garza^{1,3}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i2.4> Ciudad de México

Resumen

La hipertensión arterial sistémica (HAS) y la diabetes mellitus (DM) son enfermedades crónico-degenerativas que lideran las causas de morbilidad y mortalidad en el mundo debido a sus complicaciones cardiovasculares. Ambos padecimientos comparten aspectos fisiopatológicos que explican la frecuencia de su asociación, tales como el incremento del estrés oxidativo, reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico, elevación de citocinas proinflamatorias, alteraciones en la regulación del sistema nervioso autónomo y del sistema renina-angiotensina-aldosterona que conducen a un incremento de grasa visceral, resistencia a la insulina y vasoconstricción. Los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la HAS pueden tener efectos en la homeostasis de la glucosa, mismos que deben ser tomados en cuenta al momento de la prescripción.

El presente documento tiene la finalidad de presentar las recomendaciones más actuales que abordan el tratamiento de la HAS en sujetos con DM.

Palabras clave:

diabetes, hipertensión arterial, antihipertensivos.

1 Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

2 Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

3 Autor de correspondencia. Hospital General La Perla Nezahualcóyotl, Instituto de Salud del Estado de México. E-mail: dra.arredondo@att.net.mx

Antecedentes

Se estima que en el mundo, 537 millones de adultos entre 20 y 79 años viven con diabetes mellitus (DM); tan solo en la región de América del Norte y Caribe (incluido México) se concentran 51 millones de enfermos y se espera que para el 2045 esta cifra llegue a los 63 millones.(1) La DM es un factor de riesgo cardiovascular (CV) plenamente documentado, cerca del 68% de los enfermos de más de 65 años fallecen por enfermedad cardíaca (infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca) y 68% por evento vascular cerebral. (2)

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es la comorbilidad más frecuente en los enfermos con DM y se estima una prevalencia de aproximadamente 74 % cuando se toma en cuenta el punto de corte de ≥ 140 mm Hg de presión sistólica, ≥ 90 mm Hg de diastólica o bien el hecho de que se encuentren tomando fármacos antihipertensivos.(2)

La HAS también incrementa el riesgo de padecer micro o macroangiopatía en los sujetos con DM.(3) En la actualidad se han descrito diversos mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación de ambas enfermedades, por ejemplo, el incremento de la grasa visceral en los sujetos con obesidad y la resistencia a la insulina (como componentes del síndrome metabólico), factores ambos que se asocian con un estado de estrés oxidativo, reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico e inflamación crónica que incrementa la liberación de angiotensina II y en consecuencia vasoconstricción periférica, incremento del tono vascular y rigidez arterial, retención de sodio, entre otros aspectos, según se muestra en la **Figura 1** y que tiene como resultado el aumento de la presión arterial (PA).(3) (4)

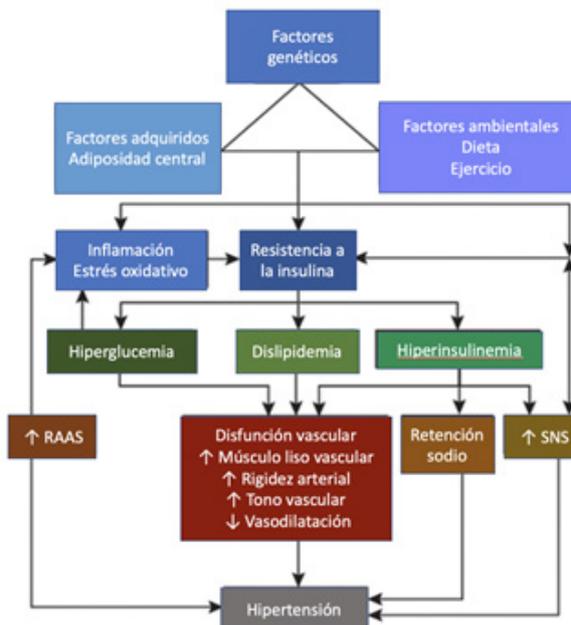


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la interacción de diabetes e hipertensión. SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático. Modificado de: Cheung BMY, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? Curr Atheroscler Rep. abril de 2012;14(2):160–6.

También es frecuente que en sujetos con DM, se pierda la condición fisiológica del ritmo circadiano de la PA en donde se observa una reducción de las cifras de presión durante la noche, y en su lugar, se presenta el fenómeno “no dipper” o “no descendedor” o incluso el fenómeno de hipertensión enmascarada, ambos asociados con un incremento en el riesgo CV.(5)

Existe evidencia sustancial que demuestra los beneficios de la reducción de la PA en sujetos con DM, para disminuir las complicaciones micro y macrovasculares, por ejemplo, ralentizar el declive de la función renal, la frecuencia de retinopatía y albuminuria, así como la mortalidad por causa CV. (5)

La neuropatía periférica es una de las complicaciones frecuentes en los sujetos con diabetes y al momento de considerar el tratamiento para la HAS, es importante excluir la hipotensión postural, que puede presentarse en la neuropatía autonómica. (6)

Antihipertensivos y homeostasis de la glucosa

Algunos fármacos antihipertensivos (**Cuadro I**) tienen efectos sobre la homeostasis de la glucosa, situación que debe tenerse en cuenta al momento de seleccionar un tratamiento antihipertensivo, especialmente en sujetos con DM o síndrome metabólico. (7)

Diuréticos

Hace cuatro décadas surgió información sobre un efecto negativo de los diuréticos sobre la homeostasis de la glucosa, ya que se reportó un mayor riesgo de diabetes tipo 2 (DT2). (7)(8) (9)

Entre los posibles mecanismos a través de los cuales los diuréticos tiazídicos pueden afectar la homeostasis de la glucosa, se encuentra la hipokalemia que puede conducir a una disminución de la secreción de insulina por parte de las células β en respuesta a la glucosa sérica, así como la disminución del flujo sanguíneo en los músculos. Se ha encontrado una relación inversa entre la glucosa y potasio con el uso de las tiazidas. (7)(10)

Por otro lado la reducción en los niveles séricos de magnesio podría contribuir a los efectos desventajosos de los diuréticos sobre la homeostasis de la glucosa, ya que la hipomagnesemia es un predictor independiente de DT2. (7)

El tratamiento con tiazidas también se asocia con redistribución de grasa visceral, acumulación de grasa hepática e inflamación de bajo grado, que a su vez aumentan el riesgo de DM de nueva aparición. (7)

La hidroclorotiazida se ha asociado con un aumento de la glucosa sérica después de una prueba de tolerancia oral, aunque la clortalidona parece tener un perfil metabólico más favorable en comparación con otros diuréticos tiazídicos. La combinación de antihipertensivos con un diurético ahorrador de potasio como la amilorida o con hidroclorotiazida en dosis equipotentes, previene la intolerancia a la glucosa y mejora el control de la PA en comparación con la monoterapia. (10)

El tratamiento prolongado con combinaciones que incluyen un β bloqueador y una tiazida se asoció con aumento de la glucosa en ayuno e incrementó al doble el riesgo de desarrollar DM, motivo por lo cual esta combinación debería evitarse. (9)

En la actualidad los diuréticos son pilares en el tratamiento de la HAS, en particular las tiazidas (hidroclorotiazida) y los similares a tiazidas (clortalidona e indapamida), ya que ha surgido evidencia suficiente que soporta el uso terapéutico en los enfermos con DM. (11)

Una revisión sistemática y metanálisis con 26 ensayos clínicos y 16,162 sujetos incluidos demostró que los diuréticos similares a tiazidas están asociados con cambios pequeños en la glucosa en ayuno de sujetos hipertensos (+0.27 mmol/l) y que es un fenómeno dependiente de la dosis, ya que en aquellos sujetos que recibieron hidroclorotiazida o clortalidona a dosis < 25 mg al día tuvieron un cambio de +0.15 mmol/l vs aquellos con dosis más altas que presentaron un delta de +0.60 mmol/l. (12)

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Diferentes ensayos clínicos han revelado que los IECA se asocian con una menor incidencia de nuevos casos de DT2 en sujetos hipertensos. El tratamiento con captopril se ha asociado con menor frecuencia de diabetes y se ha visto que el ramipril no influye en la aparición de la misma, mientras que otros estudios han demostrado que los IECA tienen un efecto neutral sobre el metabolismo de la glucosa. (7)

Bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA)

Entre los miembros de la familia los BRA, algunos tienen la capacidad de activar parcialmente el PPAR γ , este efecto fue particularmente importante con telmisartán. Esta capacidad del telmisartán puede atribuirse, al menos parcialmente a su estructura parecida con la pioglitazona, una tiazolidinediona que funciona como agonista completo de PPAR γ . El telmisartán actúa como agonista parcial de PPAR γ y puede mejorar la sensibilidad a la insulina y el perfil de lípidos en pacientes con síndrome metabólico.(7,13,14)

Antagonistas de renina (AR)

Los AR como el aliskiren pueden aumentar los niveles de bradicinina, misma que promueve la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético. La angiotensina II disminuye la translocación del GLUT-4 (proteína transportadora de glucosa estimulada por la insulina hacia el músculo y tejido adiposo) a la membrana celular; como resultado de la inhibición producida por los AR podría promoverse la sensibilidad a la insulina. (7)

Bloqueadores β adrenérgicos

El tratamiento con β -bloqueadores se ha asociado con un mayor riesgo para el desarrollo de diabetes. Los β -bloqueadores no selectivos como el propranolol o selectivos β_1 como el atenolol o metoprolol disminuyen significativamente la sensibilidad a la insulina en pacientes hipertensos.(15)

El bloqueo β adrenérgico deja a los receptores α sin oposición produciéndose vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo al músculo esquelético, lo que en consecuencia lleva a una disminución de la utilización de la glucosa por estos tejidos. La actividad α sin oposición en presencia de bloqueo β podría resultar en un aumento de la producción de glucosa hepática, aumentando el riesgo de DT2.(15)

Los β -bloqueadores pueden disminuir la primera fase de la secreción de insulina de las células β pancreáticas, además, el aumento de peso corporal está fuertemente asociado con resistencia a la insulina, este efecto de los β -bloqueadores puede deteriorar aún más la homeostasis de la glucosa. (7,15)

Sin embargo, no todos los miembros de la clase de β bloqueadores tienen efectos similares sobre la homeostasis de la glucosa; tanto el carvedilol como el nebivolol han mostrado diferencias con respecto a otros fármacos de su clase. El carvedilol (no selectivo β) y el nebivolol (selectivo β_1), tienen efectos favorables sobre el control glucémico y la resistencia a la insulina debido a su efecto de vasodilatación, en el caso del carvedilol a través de antagonismo α_1 -adrenérgico y en el caso del nebivolol por liberación de óxido nítrico, esta vasodilatación aumenta el flujo al músculo estriado, que es importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa.(7,15,16)

Bloqueadores α_1 adrenérgicos

El tratamiento con prazosina incrementa la sensibilidad a la insulina ya que la relajación de las arteriolas sistémicas aumenta el flujo de sangre a través del tejido muscular lo que mejora la respuesta del tejido a glucosa e insulina.(17)

Agentes simpaticolíticos de acción central

Aunque la clonidina es un agonista α_2 antihipertensivo de acción central, puede causar hiperglicemia secundaria a la inhibición de la secreción de insulina.(18)

Experimentalmente los derivados de la *Rauwolfia serpentina* de donde se extrae la reserpina, han mostrado tener un efecto antidiabético.(19)

El guanabenz antihipertensivo agonista α_2 adrenérgico central reduce el contenido de triglicéridos y la hiperglicemia de manera dosis dependiente.(20)

Los adrenorreceptores α_2 son importantes reguladores de la homeostasis de la glucosa en sangre, ya que inhiben la secreción de insulina de las células beta pancreáticas

sin embargo, se ha visto que la α -metildopa agonista α_2 adrenérgico central aumenta la sensibilidad a la insulina.(21)

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) tienen en general un efecto neutro sobre el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, se ha demostrado que la azelnidipina y el manidipino, tienen efectos benéficos sobre la homeostasis de la glucosa ya que pueden mejorar la resistencia a la insulina, aunque los efectos son más consistentes con el manidipino. (7,8)

El manidipino es una dihidropiridina de tercera generación, que bloquea los canales de calcio tipo L y T. Se ha sugerido que el manidipino aumenta la sensibilidad a la insulina estimulando la formación y la diferenciación de adipocitos además de preservar la actividad de PPAR- γ .(8)

Cabe destacar que la sobredosis de BCC se ha asociado con hiperglucemia y resistencia a la insulina a nivel celular debida principalmente al bloqueo en el páncreas de canales de calcio tipo L.(7)

Fármacos	Efectos biológicos
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Potasio puede llevar a ↓ secreción de insulina ↓ Magnesio predictor de DT2 ↑ Riesgo de desarrollo de diabetes
IECA	Efecto neutro en el metabolismo de la glucosa
BRA	<ul style="list-style-type: none"> Activación parcial de PPARγ (Telmisartan) ↑ Sensibilidad a la insulina
AR	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Bradicinina ↑ Sensibilidad a la insulina
Bloqueadores β adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Primera fase de secreción de insulina ↑ Producción de glucógeno hepático ↓ Flujo sanguíneo en músculo ↓ utilización de glucosa ↓ Sensibilidad a la insulina ↑ Riesgo de desarrollo de diabetes ↑ Vasodilatación ↓ resistencia a insulina (Carvedilol) ↑ Liberación de óxido nítrico (Nebivolol)
Bloqueadores α 1 adrenérgicos	Aumenta la sensibilidad a la insulina
Agentes simpaticolíticos de acción central	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Secreción de insulina ↑ niveles de glucosa (Clonidina) ↓ Niveles de glucosa ↑ insulina (Reserpina) ↑ Sensibilidad a la insulina (α-metildopa) ↓ Niveles de glucosa (Guanabenz)
BCC	<p>Efecto neutro en el metabolismo de la glucosa</p> <p>Algunos preservan la actividad de PPARγ ↓ resistencia a insulina</p> <p>Sobredosis se asocia a hiperglicemia y resistencia a la insulina</p>

Cuadro I. Fármacos con efecto sobre la homeostasis de la glucosa. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BRA: bloqueadores del receptor de angiotensina; AR: antagonista de renina; BCC: bloqueadores de los canales de calcio.

Recomendaciones de tratamiento en DM asociada con HAS no complicada

Las condiciones comunes que coexisten con la DM como la HAS y la dislipidemia, son factores de riesgo claros para enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), además de que la DM, constituye en sí misma un factor de riesgo independiente de mortalidad por causa CV. Se ha reportado en numerosos estudios la eficacia del control

de los factores de riesgo CV individuales para prevenir o ralentizar la ECVA e incluso el beneficio es mayor cuando se abordan simultáneamente.(22)

La American Diabetes Association (ADA), en su publicación de los Estándares de Atención Médica 2022, señala que la PA debe medirse en cada visita clínica de rutina y si esta es >140/90 mmHg confirmarla mediante lecturas múltiples, incluyendo mediciones en días separados,

para concretar el diagnóstico de HAS. Cuando las cifras de PA son $\geq 180/110$ mmHg y/o existe ECVA el diagnóstico es inmediato. La meta de PA propuesta por la ADA para los enfermos con DT2 y alto riesgo cardiovascular es $< 130/80$ mm Hg y aquellos con riesgo bajo $< 140/90$ mm Hg.(22)

En todos los casos con DT2 la intervención inicial consiste en iniciar cambios en el estilo de vida como pérdida de peso, dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), reducción de sodio y aumento de la ingesta de potasio, moderar la ingesta de alcohol e incrementar la actividad física tal y como muestra la **Figura 2**.(22)

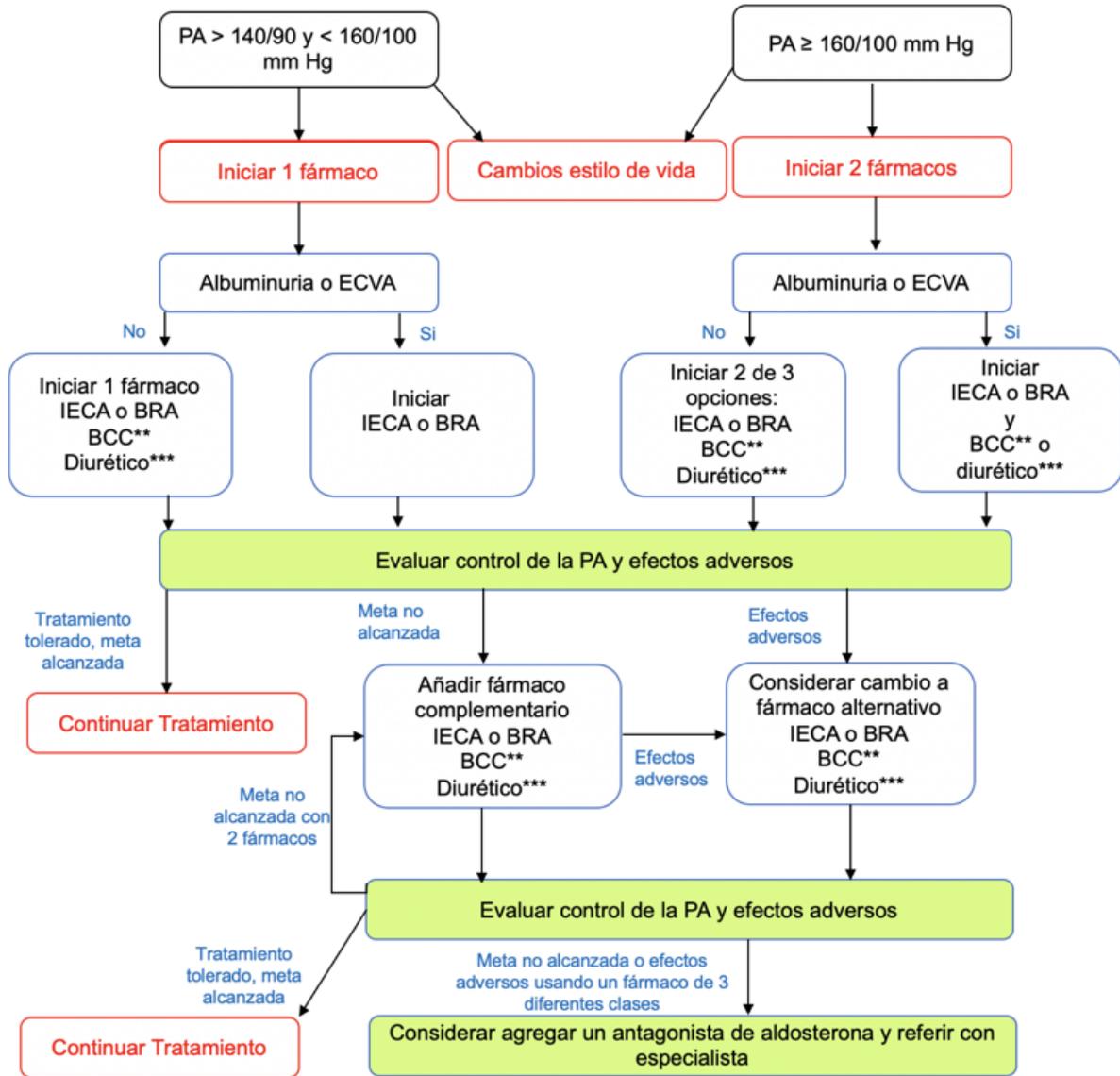


Figura 2. Recomendaciones de la ADA para el tratamiento de HAS en sujetos con DM. PA: presión arterial; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerosa; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA: bloqueador del receptor de angiotensina; BCC: bloqueador de canales de calcio. Modificado de: *American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl 1):S144-74.*

En los enfermos con PA $\geq 140/90$ mmHg se debe iniciar y titular oportunamente la terapia farmacológica para alcanzar metas terapéuticas; si la PA es $\geq 160/100$ mmHg se recomienda iniciar terapia dual. En ambos casos, deben incluirse fármacos que han demostrado reducir el riesgo de ECVA en diabéticos, tales como IECA o BRA como primera línea incluso en aquellos sujetos con índice albumina creatinina urinaria ≥ 300 mg/gr (indicación A) o 30-299 mg/gr (indicación B) según se muestra en la **Figura 2**. Con mucha frecuencia se requiere de tratamiento con múltiples fármacos, sin embargo, debe evitarse la combinación de IECA con BRA o con AR. En aquellos sujetos con uso de diuréticos es fundamental el monitoreo de electrolitos séricos al menos anualmente.(22)

El algoritmo de la ADA señala que una vez iniciado el tratamiento farmacológico debe

reevaluarse el caso para definir si existe cumplimiento de metas o si el enfermo presenta efectos adversos, en tal caso se debe considerar agregar otro fármaco de un grupo diferente. Cuando a pesar de contar con la combinación de tres fármacos de grupos diferentes, el enfermo persiste fuera de metas de PA, se sugiere agregar un antagonista de aldosterona y referir al especialista (**Figura 2**). (22)

La European Heart Society (EHS) recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo en sujetos con DM cuando la presión arterial es $\geq 140/90$ mm Hg (Recomendación Clase I, nivel de evidencia A), iniciando con los cambios en el estilo de vida y debido al riesgo CV (alto o muy alto), prescribir la combinación de un IECA o BRA más un diurético tiazídico o un BCC, de preferencia en presentación de una pildora (**Figura 3, paso 1**). (5)

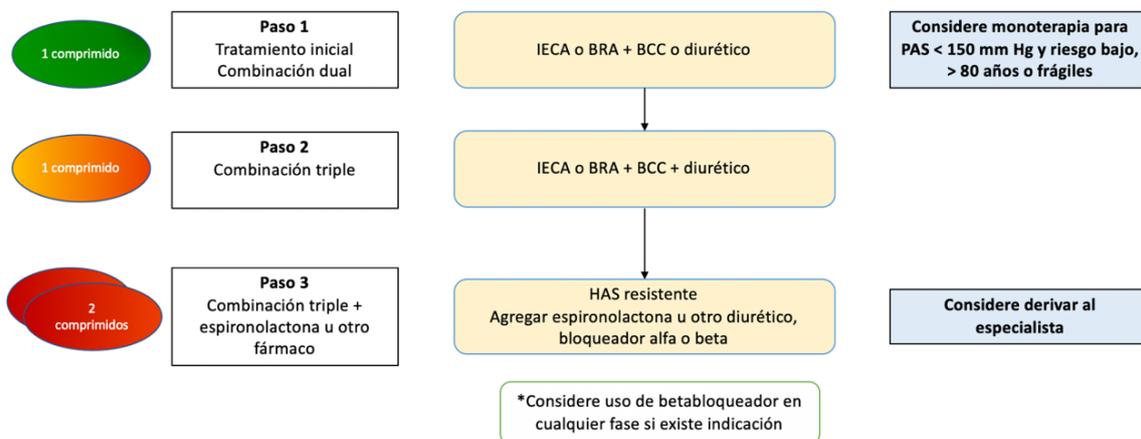


Figura 3. Recomendaciones de tratamiento en sujetos con HAS no complicada por la Sociedad Europea de Cardiología. HAS: hipertensión arterial sistémica; PAS: presión arterial sistólica; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA: bloqueador del receptor de angiotensina; BCC: bloqueador de canales de calcio. Modificado de: Mancia G, Williams B, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021–104.

Ettehad y cols., realizaron un metanálisis de 123 estudios con 613,815 participantes para evaluar la reducción del riesgo relativo de desenlaces CV mayores, proporcionales a la magnitud de la reducción de la presión

arterial. Por cada 10 mm Hg de reducción de la PA sistólica se logró una reducción de 20 % de eventos CV adversos mayores (RR 0.80, IC 95 % 0.77-0.83), enfermedad coronaria de 17 % (RR 0.83, IC 95 % 0-78-

0.88), evento vascular cerebral de 27 % (RR 0.73, IC 95 % 0.68-0.77) y de falla cardíaca de 28 % (RR 0.72, IC 95 % 0.67-0.78) así como reducción de 13 % de la mortalidad por todas las causas (RR 0.87, IC 95 % 0.84-0.91).(23)

La meta propuesta por la EHS para el adecuado control de la HAS en sujetos con DM, son una PA sistólica de < 130 mm Hg pero no menos de 120 mm Hg (Recomendación clase I, nivel de evidencia A), excepto en los mayores de 75 años, en donde se propone un rango de 130-139 mm Hg (Recomendación clase I, nivel de evidencia A), ello por su beneficio en la reducción de los eventos vasculares cerebrales, mientras que para la PA diastólica se espera mantener una presión < 80 mm Hg pero no menor de 70 mm Hg (Recomendación clase I, nivel de evidencia C).(5)

En caso de que el control de la presión no sea suficiente se escalan los fármacos de acuerdo al algoritmo de atención propuesto por la guía internacional, al combinar los tres fármacos: IECA o ARA, BCC y diurético tiazídico, de preferencia en una sola pildora (**Figura 3, paso 2**).(5)

Cuando la combinación de tres fármacos no es suficiente para alcanzar las metas de PA, entonces se agrega un antagonista de aldosterona, diurético de asa, alfa bloqueador o betabloqueador, mismo que puede utilizarse en cualquier paso si el enfermo padece insuficiencia cardíaca, angina de pecho, fibrilación auricular, infarto del miocardio o embarazo (**Figura 3, paso 3**).(5)

Esta aproximación de la guía europea asegura que el régimen de tratamiento incluya un IECA o un ARA, fármacos que han demostrado reducir la nefropatía y ralentizar el declive de la función renal por la DM (enfermedad renal asociada a diabetes o antes conocida como nefropatía diabética).(5)

La American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) recomiendan iniciar tratamiento con antihipertensivos a una PA de 130/80 mm Hg o superior con un objetivo de tratamiento de < 130/80 mm Hg, con las mismas indicaciones respecto a los grupos de fármacos (IECA, ARA, diuréticos tiazídicos y BCC) pero con la precisión de que los IECA y los ARA tienen la mejor eficacia para prevenir la excreción de albúmina urinaria. (24)

Por su parte la Sociedad Internacional de Hipertensión (International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines) en su versión 2020, recomienda mantener metas de presión < 130/80 mm Hg y < 140/80 mm Hg en los adultos mayores con DM, incluyendo como primera línea el tratamiento con los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en asociación con un diurético tiazídico o un calcio antagonista sin olvidar las metas de tratamiento para dislipidemia.(25)

Conclusiones.

La asociación de DM y HAS es frecuente y confiere un mayor riesgo para presentar desenlaces CV mayores. Los antihipertensivos pueden tener efectos en la homeostasis de la glucosa, mismos que deben ser tomados en cuenta al momento de la prescripción. Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la HAS en sujetos con DM incluyen fármacos que han demostrado tener impacto en la reducción de la morbimortalidad en sujetos con DM, sin embargo, debe individualizarse el tratamiento de cada enfermo con un proceso de prescripción que sea dinámico y que incluya la revaloración para evaluar cumplimiento de metas y efectos adversos, sin perder de vista el abordaje holístico de la multimorbilidad.

Referencias

1. IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf [Internet]. [citado el 20 de febrero de 2022]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
2. Passarella P, Kiseleva TA, Valeeva FV, Gosmanov AR. Hypertension Management in Diabetes: 2018 Update. *Diabetes Spectr* 2018;31(3):218–24.
3. Pavlou DI, Paschou SA, Anagnostis P, Spartalis M, Spartalis E, Vryonidou A, et al. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas* 2018;112:71–7.
4. Cheung BMY, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14(2):160–6.
5. Mancia G, Williams B, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–104.
6. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10- Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35(5):922–44.
7. Rizos CV, Elisaf MS. Antihypertensive drugs and glucose metabolism. *World J Cardiol* 2014;6(7):517–30.
8. SaizSatjes M, Martinez-Martin FJ. Manidipine: an antihypertensive drug with positive effects on metabolic parameters and adrenergic tone in patients with diabetes. *Drugs Context* 2018; 7:212509.
9. Karnes JH, Gong Y, Arwood MJ, Gums JG, Hall KL, Limacher MC, et al. Alteration in fasting glucose after prolonged treatment with a thiazide diuretic. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104(3):363–9.
10. 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.
11. Scheen AJ. Type 2 Diabetes and Thiazide Diuretics. *Curr Diab Rep* 2018;18(2):6.
12. Zhang X, Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Clin Hypertens* 2016;18(4):342–51.
13. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Fini M, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:6.
14. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, Gebrekirstos ST, Berhe DF. Anti-Diabetic Effect of Telmisartan Through its Partial PPAR γ -Agonistic Activity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 3627–35.

15. Sarafidis PA, Bakris GL. Do the metabolic effects of beta blockers make them leading or supporting antihypertensive agents in the treatment of hypertension? *J Clin Hypertens* 2006;8(5):351–6; quiz 357–8.
16. Egan B, Flack J, Patel M, Lombera S. Insights on β -blockers for the treatment of hypertension: A survey of health care practitioners. *J Clin Hypertens* 2018;20(10):1464–72.
17. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988;31(7):415–20.
18. Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ, Lyons SK. Medication-induced hyperglycemia: pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8(1):e000801.
19. Azmi MB, Qureshi SA. Methanolic Root Extract of *Rauwolfia serpentina* Benth Improves the Glycemic, Antiatherogenic, and Cardioprotective Indices in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Adv Pharmacol Sci* 2012;2012:376429.
20. Yoshino S, Iwasaki Y, Matsumoto S, Satoh T, Ozawa A, Yamada E, et al. Administration of small-molecule guanabenz acetate attenuates fatty liver and hyperglycemia associated with obesity. *Sci Rep* 2020;10(1):13671.
21. Kakoulidis I, Thomopoulos C, Ilias I, Stergiotis S, Togiatis S, Michou A, et al. Alpha-Methyl dopa May Attenuate Insulin Demand in Women with Gestational Diabetes Treated with Betamethasone. *Healthcare* 2022;10(1):135.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1): S144–74.
23. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022): 957–67.
24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):e13–115.
25. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334–57.