

Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus

Discutidores: Sandra B. Abrahão e Marcello Marcondes
Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da USP

Apresentação do Caso

ACG era motorista profissional aposentado, branco, com 68 anos de idade, natural de São Paulo. Relatava diagnóstico de diabetes mellitus e hipertensão arterial em 1989. A sua queixa era de falta de ar e inchaço há 2 meses. Referia que, sem antes nada sentir, há três anos, começou a apresentar emagrecimento gradual, cansaço e poliúria. Na época procurou médico, tendo sido internado para investigação. Informava sentir "batedeira", fadiga e dispnéia aos médios esforços.

ACG relatava história familiar positiva para hipertensão (pai e mãe hipertensos) e também avó materna com diabetes mellitus. Fumava cigarros há 50 anos (1 e 1/2 maço/dia), era etilista social, tinha vida sedentária e não praticava esportes.

O exame físico mostrou paciente em bom estado geral, hidratado, dispnéico +, acianótico, anictérico, descorado +. O seu peso era 80kg e a altura 1,68 m. A medida da pressão arterial em membro superior direito, deitado, era de 200x150 mm Hg e o pulso de 68 bpm. Os pulmões apresentavam murmúrio vesicular preservado bilateralmente, sem ruídos adventícios, o coração, bulhas rítmicas, normofonéticas, ritmo cardíaco em 2 tempos e o abdômen era plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda, sem visceromegalia, com ruídos hidroaéreos presentes e descompressão brusca negativa. A punho percussão (sinal de Giordano) era positiva à esquerda. Havia edema + em membros inferiores. Os pulsos periféricos eram presentes e simétricos. Exame neurológico normal. O exame fundoscópico mostrou presença de cruzamentos artério-venosos patológicos e exsudatos duros, sem hemorragias, sem papiledema.

A avaliação complementar revelou: uréia= 41 mg/dl, creatinina= 1,4 mg/dl, sódio plasmático= 140 mEq/l, potássio plasmático= 3,3 mEq/l, potássio urinário= 79 mEq/24h, sódio urinário= 141 mEq/24h; ácido úrico= 9,2 mg/dl, glicemia de jejum= 208

mg/dl, fósforo= 3,0 mg/dl, cálcio= 5,4mg/dl, clearance de creatinina= 63 ml/min, enzimas hepáticas= normais, hemoglobina glicosilada= 10%, colesterol total= 293 mg/dl, LDL-colesterol= 179 mg/dl, triglicérides = 345 mg/dl, reação de Machado-Guerreiro = negativa. O hemograma mostrou hematócrito = 36,1%, leucócitos = 9.000/mm³ (67% neutrófilos, 27% linfócitos, 1% monócitos, 5% eosinófilos, 0% basófilos), plaquetas = 240.000. O exame da urina revelou glicosúria= 2,0g/l, proteinúria= ausente, densidade urinária= 1021, 16 leucócitos por campo e 5 hemácias por campo. A urocultura foi positiva, com crescimento de *Klebsiella pneumoniae* maior do que 100.000 colônias por ml. O eletrocardiograma apresentava alterações de repolarização ventricular e sinais de sobrecarga de ventrículo esquerdo. O ecocardiograma mostrava hipertrofia simétrica de ventrículo esquerdo com hipocinesia difusa do miocárdio, aorta, átrio esquerdo, átrio e ventrículo direitos e valvas normais; septo com 17 mm e parede posterior = 14 mm. A radiografia de tórax mostrava cardiomegalia, às custas de ventrículo esquerdo além de aorta alongada e alargada. A ultrasonografia abdominal era normal (rim direito medindo 11,8 cm e rim esquerdo 12,5 cm) e a cintilografia renal evidenciou rim direito discretamente diminuído, função glomerular preservada, vias excretoras pérvias, com baixa probabilidade de hipertensão renovascular. A arteriografia renal seletiva era normal, sem lesões estenóticas, ramificações das artérias renais intra-parenquimatosas diminuídas.

As dosagens da atividade plasmática de renina foram: a) veia renal esquerda= 2,2 ng/ml/h, veia renal direita= 1,5 ng/ml/h, veia cava inferior = 2,0 ng/ml/h. Durante a internação, foi obtida normalização dos níveis pressóricos com dieta hipossódica (4,0g/dia de sal), metildopa 1 g/dia, propranolol 80 mg/dia e hidroclorotiazida 50 mg/dia. A infecção urinária foi tratada com sulfametoxazol-trimetoprim 400-160 mg durante 10 dias. As uroculturas de controle 15 e 45 dias após o término do tratamento foram negativas. ACG recebeu alta no 12º dia com a mesma prescrição e orientações gerais de medidas higieno-dietéticas: 1) parar de fumar; 2) praticar exercícios diários - caminhar; 3) reduzir o peso dieta hipocalórica (2000 calorias / dia), hipossódica (4,0 g/dia), com baixo

teor de colesterol (300 mg/dia).

Mantido em regime ambulatorial com retornos a cada três meses. Nos primeiros retornos, o paciente mantinha-se assintomático com níveis pressóricos normais. Dois anos depois, começou a apresentar discreto edema de membros inferiores. Ao exame físico seu peso era 117 Kg, a pressão arterial era 220x130 mm Hg, pulso de 98 bpm, dispnéico +, e descorado +. A ausculta pulmonar mostrava murmúrio vesicular preservado bilateralmente e estertores subcrepitantes em bases direita e esquerda. O coração apresentava bulhas rítmicas, normofonéticas, sem sopro e o abdômen era plano, flácido, fígado palpável em rebordo costal, doloroso, ruídos hidroaéreos presentes, descompressão brusca negativa, baço não percutível, não palpável. Havia edema ++ em membros inferiores e os pulsos periféricos estavam preservados e simétricos. O eletrocardiograma e a radiografia de tórax estavam inalterados em relação aos anteriores.

O exame de urina apresentava glicosúria= 8,5 g/l, proteinúria= 3,0 g/l, densidade urinária= 1010, leucócitos= 2 por campo, hemácias= 2 por campo, e a urocultura era negativa. O hemograma mostrou hematócrito= 35,0%, leucócitos= 5.000 por mm³ (diferencial normal). Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), gamaglutamiltransferase (gamaGT), dehidrogenase láctica (DHL), creatinofosfoquinase (CPK) e fosfatase alcalina (FA) estavam normais. Uréia sérica= 62 mg/dl, creatinina sérica= 2,9 mg/dl, sódio plasmático= 139 mEq/l, potássio plasmático= 3,5 mEq/l, ácido úrico= 11,5 mg/dl, glicemia= 312 mg/dl, clearance de creatinina= 42 ml/min, colesterol total= 302 mg/dl, HDL-colesterol= 41 mg/dl, LDL-colesterol= 192 mg/dl, triglicérides= 330 mg/dl. Ecocardiograma com septo= 15 mm, parede posterior= 13 mm. ACG foi orientado a seguir dieta mais rígida, visando perder peso, reduzir ingestão calórica, ingestão de sódio e de lipídeos. A terapêutica antihipertensiva também foi substituída para inibidor da enzima de conversão e diurético de alça. Passou a receber maleato de enalapril 20 mg/dia e furosemide 40 mg via oral pela manhã. Para o controle do diabetes foi administrado clorpropamida. As medidas não farmacológicas foram enfatizadas: exercício, parar de fumar, redução de sal, de lipídeos, perda de peso.

Seis meses depois, o paciente retornou referindo melhora acentuada. O edema havia diminuído, o peso era 92 Kg, a pressão arterial era 140x96 mm Hg e o pulso 80 bpm. Havia proteinúria 24h= 1,2g, uréia= 52 mg/dl, creatinina = 2,5 mg/dl, clearance de creatinina = 49 ml/min, Na urinário = 70 mEq/24h, K urinário = 50 mEq/24h. Há 1 semana o pa-

ciente retornou assintomático. Peso= 80 Kg, pressão arterial= 140x90 mm Hg, Na urinário = 86 mEq/24h, K urinário= 40 mEq/24h, clearance de creatinina = 50 ml/min, proteinúria 24h = 0,6 g. Fundo de olho: retinopatia hipertensiva A₂H₁ e diabética. Ecocardiograma: septo= 14 mm, parede posterior= 12 mm.

Discussão

Sandra B. Abrahão (Hospital das Clínicas da FMUSP) e Marcello Marcondes (Hospital das Clínicas da FMUSP) -Em resumo, trata-se de paciente do sexo masculino, 68 anos, tabagista, com história de diabetes mellitus não insulino-dependente e hipertensão arterial diagnosticada há 3 anos. Hipertensão e diabetes mellitus são condições crônicas comuns, que freqüentemente co-existem. Estudos populacionais sugerem que a hipertensão ocorre mais freqüentemente entre diabéticos que na população geral^{1,12}, sendo aproximadamente 2 vezes maior a sua prevalência em diabéticos. Além disso, a prevalência da hipertensão aumenta com a idade e é relativamente maior em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependentes (DMID) que com diabetes mellitus não insulino-dependente (DMNID). As causas diferem de acordo com o tipo de diabetes. No DMID, a hipertensão ocorre principalmente naqueles pacientes que desenvolvem nefropatia, como se um traço familiar de hipertensão pudesse ser responsável pela progressão do dano renal³. Krolewski e col¹³ demonstraram que o risco da doença renal em pacientes com DMID está associado à predisposição genética à hipertensão essencial. Essa predisposição parece aumentar a sensibilidade à nefropatia, principalmente em pacientes com controle inadequado de glicemia. Esta diferença na predisposição à hipertensão entre pacientes diabéticos com ou sem nefropatia pode ser devida à presença de velocidade maior no contratransporte sódio/lítio nas hemácias de diabéticos com nefropatia, quando comparados a diabéticos sem nefropatia¹³. No DMNID, a hipertensão é mais comum desde o princípio do diabetes, podendo ser considerada como consequência da hiperinsulinemia e resistência à insulina induzida pela obesidade. (fig. 1). Estudos têm sugerido que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia são os distúrbios metabólicos mais importantes que ligam hipertensão, obesidade, diabetes e hiperlipidemia^{17,21}. Por outro lado, (fig. 2) a associação entre hiperinsulinemia e hipertensão também têm sido demonstrada em indivíduos não obesos^{20,21}. A variável mais importante no esquema proposto na figura 2 é a resistência à insulina seletiva. Isto significa que,

embora um indivíduo ou animal possa apresentar a capacidade de captação de glicose danificada, outras ações fisiológicas da insulina podem estar preservadas. No que se refere à hipertensão, uma das ações potencialmente importantes da insulina é a sua capacidade de induzir à retenção renal de sódio. Assim, a resistência à insulina em pacientes hipertensos obesos e não-obesos é seletiva, envolvendo predominantemente o metabolismo glicídico, embora o metabolismo dos aminoácidos e ácidos graxos também possam estar envolvidos. A resistência seletiva à insulina é tecido-específica (afetando predominantemente a musculatura esquelética, embora fígado, adipócitos e leucócitos também possam ser afetados) e via-específica (embora só a síntese de glicogênio esteja afetada, durante a cetoacidose diabética, todas as vias anabólicas são resistentes aos efeitos da insulina). Portanto, é provável, que em um indivíduo ou animal, o grau com que a resistência à insulina é tecido ou via-específica, possa determinar se haverá desenvolvimento de hipertensão ou não. Como demonstrado na figura 2, algumas das conseqüências fisiológicas e tecido-específicas através das quais a resistência à insulina pode resultar em hipertensão, incluem alterações na estrutura e função vascular, alterações no fluxo iônico, ativação do sistema nervoso simpático e aumento da retenção renal

de sódio. Quando a hipertensão e diabetes coexistem, as complicações vasculares são mais severas, incluindo retinopatia, nefropatia e coronariopatia, embora os mecanismos responsáveis por esses riscos aumentados não sejam conhecidos⁴.

A hiperinsulinemia que está endogenamente presente no DMNID e que é exogenamente administrada ao DMID, poderia ser o principal fator responsável pela aterosclerose e doença coronariana⁴. Além disso, são vários os tipos de hipertensão que podem ocorrer em pacientes com diabetes mellitus (tab. I). A hipertensão essencial é a mais prevalente, ocorrendo principalmente nos

Tabela I - Tipos de hipertensão arterial em pacientes com diabetes mellitus.

Potencialmente curável cirurgicamente (inclui Síndrome de Cushing, feocromocitoma, aldosteronismo primário, uropatia obstrutiva, coarção de aorta e estenose de artéria renal)

Nefropatia ausente clinicamente

hipertensão essencial
hipertensão sistólica isolada

Nefropatia presente

hipertensão renal

Nefropatia presente

hipertensão supina com hipotensão ortostática

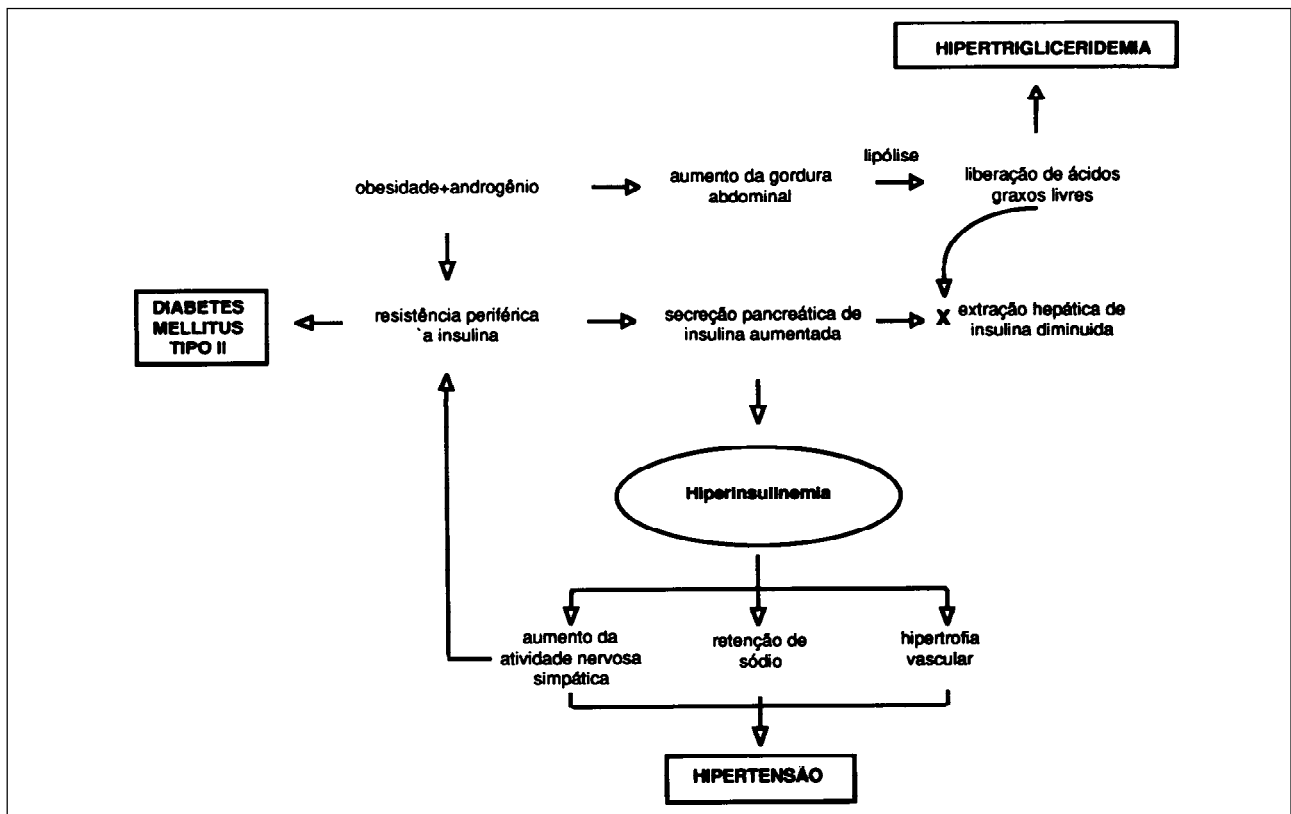


Fig. 1 - Mecanismo esquemático mostrando como a obesidade poderia induzir intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hipertensão via hiperinsulinemia (Adaptado Ref (25)).

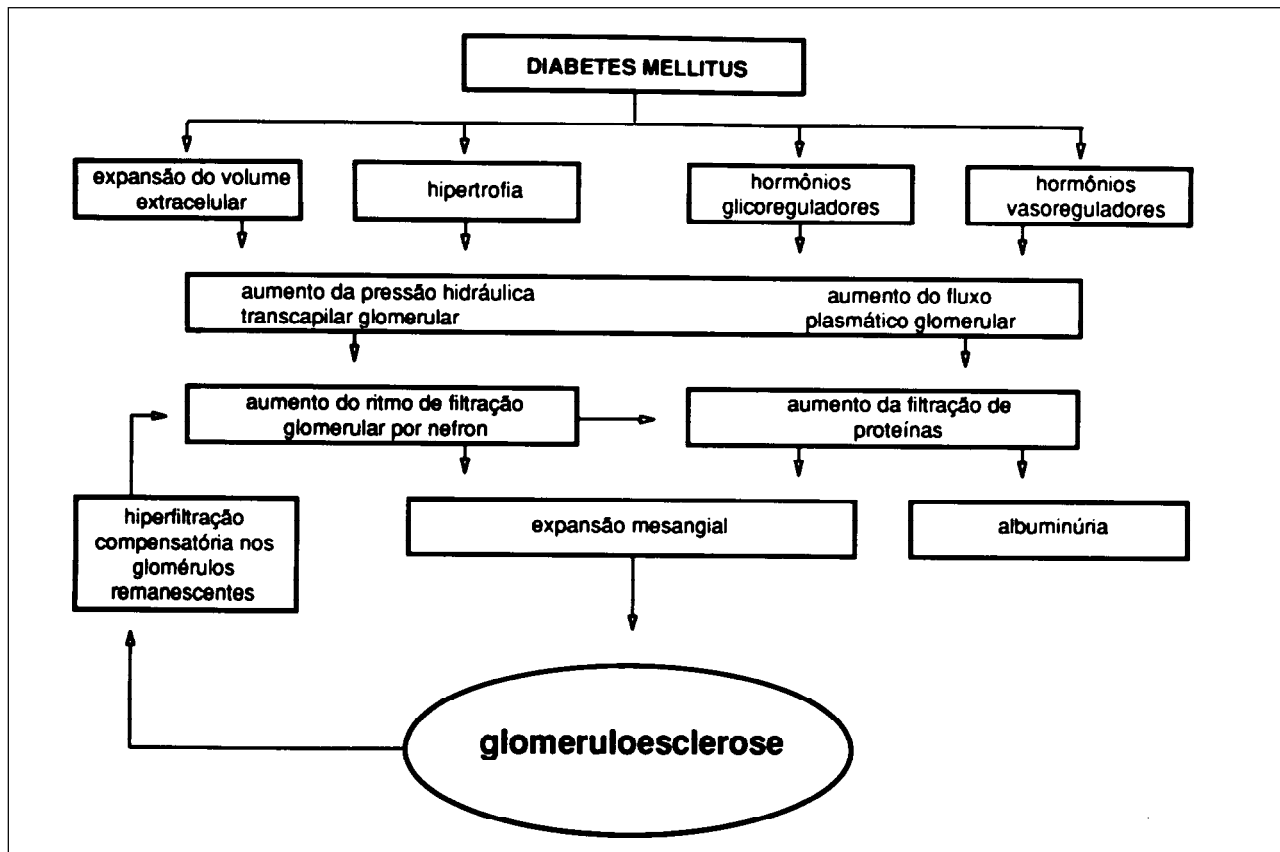


Fig. 2 - Representação esquemática do mecanismo proposto para explicar como a resistência à insulina pode resultar em hipertensão (Adaptado Ref 21).

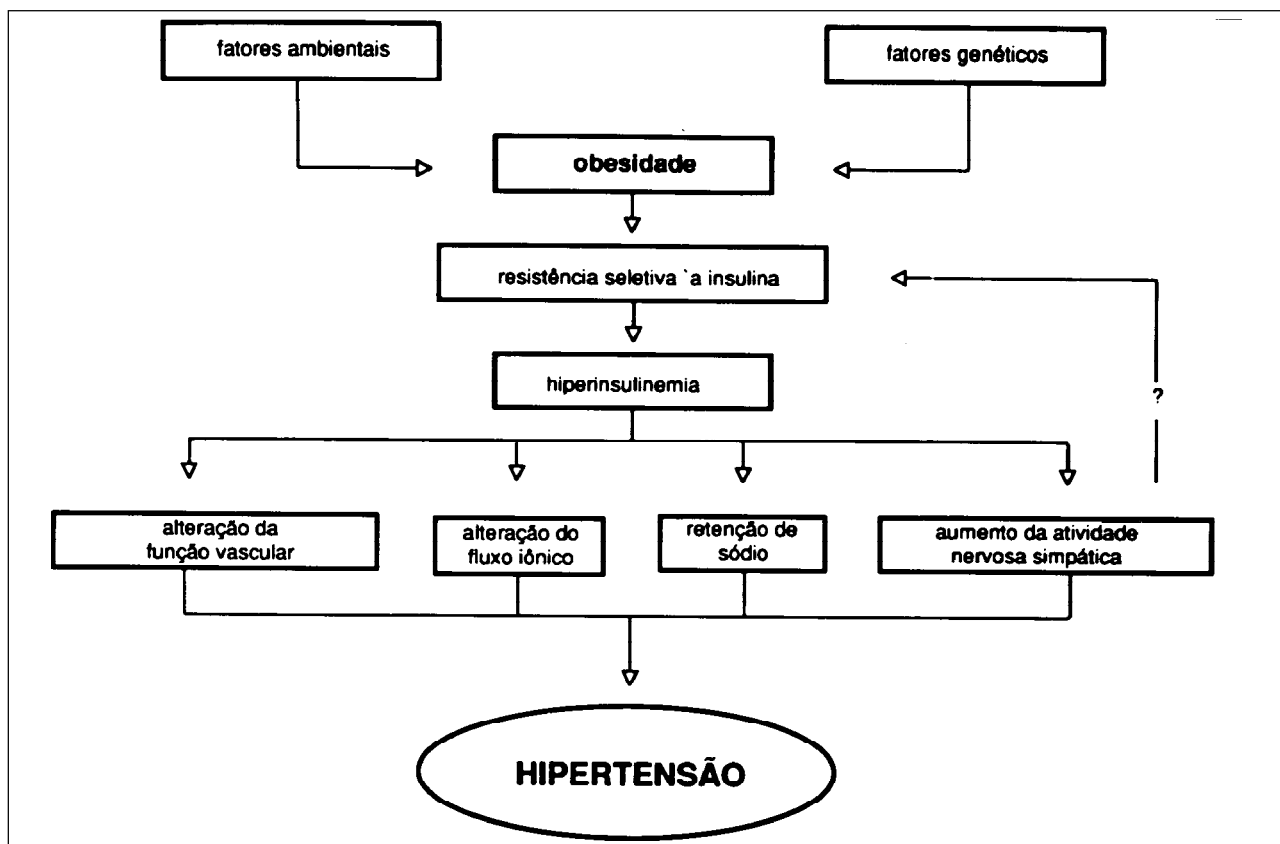


Fig. 3 - Papel hipotético da hiperfiltração glomerular no estabelecimento e progressão da nefropatia diabética (Adaptado Ref 25).

DMNID em cerca de 30% dos pacientes. Nos pacientes DMNID, sua prevalência correlaciona-se com a duração do diabetes: 5% aos 10 anos, 33% aos 20 anos e 70% aos 40 anos de doença⁵. Geralmente é leve e moderada e raramente maligna. A nefropatia diabética, com proteinúria constantemente acima de 0,5 g/24h, ocorre em 10% dos pacientes diabéticos. Corresponde a um estágio de evolução do diabetes, caracterizado por proteinúria, hipertensão e que da do ritmo de filtração glomerular. A hipertensão associada à nefropatia diabética é uma forma de hipertensão renal, com retenção hídrica e salina, aumento da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco, principalmente se existir anemia. Outros tipos de hipertensão ainda ligados ao diabetes podem ser hipertensão sistólica isolada, mais frequente em idosos, mas que pode ocorrer em qualquer idade; e, por fim, a hipertensão supina com hipotensão ortostática, que ocorre primariamente em pacientes com nefropatia autonômica. Nos pacientes com DMID, a hipertensão é usualmente associada ao “ início “ da nefropatia e estudos recentes sugerem que a pressão arterial se eleva na fase da presença de proteinúria clínica^{6,7}. Sabe-se que a proteinúria é a marca laboratorial da nefropatia diabética manifesta e é altamente preditiva da uremia e mortalidade precoce⁸, enquanto que a micro-albuminúria caracteriza a fase incipiente da doença. Numa fase anterior ocorre a micro-albuminúria cuja presença quase dobra a prevalência da hipertensão, retinopatia proliferativa e neuropatia⁹.

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética (hipertensão, hiperglicemia, fumo, cistopatia diabética, dieta hiperprotéica e duração da doença), o único realmente estabelecido é a hipertensão. Sabe-se que esta piora, enquanto terapêutica anti-hipertensiva eficaz, melhora a progressão da glomerulopatia estabelecida^{10,12}. Como existe um estado de hiperfiltração glomerular nos pacientes com DMID nos estágios iniciais (fig. 3), e como existe uma vasodilatação acentuada, pequenas reduções na pressão arterial podem reduzir a pressão hidráulica do capilar glomerular, prevenindo o desenvolvimento da injúria glomerular. No entanto, tem sido demonstrado que não basta reduzir a pressão arterial, mas sim a pressão intraglomerular para prevenir a injúria glomerular. Assim, monoterapia com hidralazina¹⁴, ou associação de hidralazina, reserpina e hidroclorotiazida¹⁵ não foram capazes de prevenir a injúria glomerular no diabetes experimental. Por outro lado, os inibidores da enzima de conversão têm se mostrado benéficos na prevenção da

nefropatia diabética em ratos com diabetes induzido por estreptozotocina¹⁴⁻¹⁶ e em humanos²³. Esses estudos sugerem que as alterações hemodinâmicas são fatores fundamentais no desenvolvimento e progressão da glomerulopatia diabética^{16,22}. O efeito protetor da inibição da enzima de conversão estaria associado à normalização tanto da pressão sistêmica, quanto glomerular¹⁶. Os inibidores da enzima de conversão, por diminuírem a geração de angiotensina II, induziriam à dilatação da arteríola glomerular eferente e ao relaxamento mensangial. A combinação destes efeitos resultaria na redução da pressão capilar glomerular. Morelli e col²³, após 90 dias de tratamento de pacientes diabéticos com enalapril, concluíram que a ação primária desse poderia ser modular às propriedades intrínsecas de barreira da membrana glomerular. O caso descrito mostra evolução de três anos de um paciente aparentemente pouco aderente ao tratamento, tanto farmacológico, quanto não farmacológico, que evoluiu com deterioração da função renal e posterior melhora após tratamento anti-hipertensivo eficaz. Sabe-se que o objetivo do tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes mellitus deve ser prevenir a morbidade e a mortalidade. A decisão de iniciar tratamento requer a consideração de, pelo menos, dois fatores: a severidade da pressão arterial e nível de glicemia e a presença ou ausência de outras complicações ou fatores de risco adicionais. O enfoque não-farmacológico é sempre a recomendação inicial (tab. II). Considerando o impacto adicional à vasculopatia hipertensiva em pacientes com diabetes mellitus, pacientes com pressão arterial maior ou igual a 140x90 mm Hg devem ser considerados para o tratamento farmacológico, se pelo menos três meses de tratamento não-farmacológico não forem suficientes para normalização dos

Tabela II - Tratamento não-farmacológico no manuseio de pacientes com diabetes mellitus e hipertensão.

Dieta	<p>mehora do controle glicêmico normalização dos níveis pressóricos redução de hiperlipidemia</p> <p>conteúdo: sódio - restrição depende de avaliação individual cálcio, magnésio e potássio - não recomendada suplementação até o momento carboidratos - 55-60% gorduras - 30% (10% da ingesta calórica total=gorduras saturadas) colesterol - 250-300 mg/dia proteínas - restrição para retardar progressão da nefropatia diabética álcool - uso controlado</p>
Exercícios	programa regular de exercícios aeróbicos sob supervisão médica.

níveis pressóricos na hipertensão leve. O tratamento farmacológico da hipertensão em pacientes com diabetes mellitus se acompanha de várias intercorrências e problemas. Isto porque, o tratamento a longo prazo de duas patologias crônicas pode resultar em interação medicamentosa, ou criar situação, na qual a terapia para uma doença afeta adversamente a outra. A escolha do agente deve basear-se sempre nos níveis glicêmicos, pressóricos, níveis de potássio plasmáticos, metabolismo lipídico e fatores de risco.

Perguntas e Respostas

Décio Mion (Hospital das Clínicas da FMUSP) - Qual é, na sua opinião, o papel dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos?

Dra. Sandra Abrahão: Sabe-se que nos estágios iniciais do DMID existe um estado de hiperfiltração glomerular, e como existe uma vasodilatação acentuada, pequenas reduções na pressão arterial podem reduzir a pressão hidráulica do capilar glomerular, prevenindo o desenvolvimento da lesão glomerular. No entanto, não basta reduzir a pressão arterial, mas sim a pressão intraglomerular para prevenir a lesão glomerular. O efeito protetor dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina estaria associado à normalização tanto da pressão sistêmica, quanto glomerular. Por diminuir a geração de angiotensina II, estas drogas induziriam à dilatação da arteríola glomerular eferente e ao relaxamento mesangial e a combinação desses efeitos resultaria na redução da pressão capilar glomerular. Estudo recente de Morelli e col mostrou após 90 dias de tratamento com enalapril, que a ação primária dessa droga poderia ser, não só atuar hemodinamicamente, mas sim, modular as propriedades intrínsecas da barreira da membrana glomerular.

Oswaldo Kohlmann Junior (Escola Paulista de Medicina) - Quais os eventuais problemas com o uso de inibidores da enzima de conversão em pacientes hipertensos e diabéticos?

Dra. Sandra B. Abrahão - Existem algumas desvantagens potenciais e alguns cuidados devem ser tomados com o uso de inibidores da enzima de conversão em pacientes hipertensos diabéticos. Muito raramente pode ocorrer proteinúria²⁶ e sugerir falsamente nefropatia diabética. As doses individuais devem ser ajustadas à função renal e, como a maioria dos pacientes com DMID se torna hipertensa quando se instala a nefropatia, faz-se necessário um controle contínuo dos parâmetros renais. Isso inclui dosagem de

potássio plasmático, não apenas devido ao risco da hipercalemia decorrente da perda de função renal agravada pela terapêutica, mas também e muito raramente, pela existência de hipoaldosteronismo hipo-reninêmico em estágios avançados do diabetes.

Antes do início do tratamento com inibidores da enzima de conversão deve-se excluir a existência de estenose de artéria renal, pois tem sido relatada deterioração reversível da função renal nesta situação²⁷. Durante o tratamento a atenção deve ser voltada à monitorização da função renal e dos níveis de potássio plasmático.

Dr. Oswaldo Kohlmann Junior - Como os diferentes hipotensores podem afetar a resistência à insulina? Qual a importância desses efeitos?

Dra. Sandra Abrahão - Uma série de estudos clínicos tem demonstrado que o tratamento com betabloqueadores seletivos e com diuréticos tiazídicos reduzem a sensibilidade à insulina em 15 a 30%²⁸⁻³¹. Durante o tratamento com diltiazem, antagonista dos canais de cálcio, não houve efeito significativo sobre a sensibilidade à insulina, concentrações de insulina e lipoproteínas. Resultados similares foram reportados com nifedipina de liberação lenta³¹.

O uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina mostrou melhora na sensibilidade à insulina³⁰, menores concentrações de insulina no teste de tolerância à glicose endovenosa e as concentrações de lipoproteínas não se alteraram. O tratamento com prazosin melhorou a sensibilidade à insulina e produziu diminuição das concentrações de insulina e glicose^{32, 33}.

A importância desse efeito dos agentes anti hipertensivos sobre a resistência à insulina é fundamental e sabe-se hoje que a melhora na sensibilidade à insulina e a redução dos níveis plasmáticos de insulina são atributos desejáveis ao se considerar a terapêutica anti-hipertensiva ideal.

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia resultante são hoje reconhecidas como fatores que podem ser responsáveis por hipertensão, hiperlipidemia, diminuição da trombólise, redução da tolerância à glicose e diabetes.

A hiperinsulinemia tem sido identificada como um fator de risco independente para a doença coronariana, além de promover crescimento da célula muscular lisa e formação de placa aterosclerótica.

Referências

1. Cristlieb AR - Treating hypertension in the patient with diabetes mellitus. *Med Clin North Am*, 1982; 66: 1373-88
2. Pele S, Di'Alonso CA - Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA*, 1967; 202:104-10.
3. Vikerti GC, Keen H, Wiseman MJ - Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J*, 1987; 295: 515-7.

4. Kaplan NM - Treatment of hypertension: non drug therapy. In: Eckarth C, Fisher MG - Clinical Hypertension, 1990, 5ª Ed. Williams e Wilkins.
5. The Working Group on Hypertension in Diabetes - Statement on hypertension in diabetes mellitus. Arch Intern Med, 1987; 147: 830-842.
6. Nogensen CE, Christensen CK - Blood pressure changes and renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. Hypertension, 1985; 7(Suppl II): II 64-73.
7. Rasmussen BJ, Johnsen KB, Mathiesen ER - Hypertension in diabetes as related to nephropathy early blood pressure changes. Hypertension, 1985; 7 (Suppl II):II-18-20.
8. Kroleswski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn ER - The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. Am J Med, 1985; 78: 785-94.
9. Parving HH, Hommel E, Smidt UM - Protection function and decrease in albuminuria by captopril in insulin-dependent diabetics with nephropathy. Br Med J, 1988; 297: 1086.
10. Nogensen CE, Christensen CK - Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Engl J Med, 1984; 311: 89-93.
11. Parving H-HAR, Andersen UM, Smidt JS, Christiansen B, Scendsen PA - Diabetic nephropathy and arterial hypertension: the effect of antihypertensive treatment. Diabetes, 1983; 32(Suppl 2): 83-7.
12. Drury PL - Diabetes and arterial hypertension. Diabetologia, 1983; 24: 1-9.
13. Kroleswski AS, Canessa M, Waram JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI - Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 1988; 318: 140-5.
14. Fujihara CK, Padilha RM, Santos MM, Zatz R - Role of glomerular hypertension, glomerular hypertrophy and lipid deposition in the genesis of glomerular sclerosis of experimental diabetes (Abstract). Kidney Int, 1990; 37: 506.
15. Anderson S, Rennke HG, Garcia DL, Brenner BM - Short and long term effect of antihypertensive therapy in the diabetic rat. Kidney Int, 1989; 36: 526-36.
16. Zatz R, Dunn R, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM - Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. J Clin Invest, 1986; 77: 1925-30.
17. Modam M, Halkin H, Almog S et al - Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest, 1985; 75: 809-87.
18. Ferrannini E, Haffner SM, Stern MF - Essential hypertension: An insulin-resistant state. J Cardiovasc Pharmacol, 1990; 15 (Suppl.5): 518-25.
19. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al - Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med, 1987; 317: 350-7.
20. Pollare T, Lithell H, Berne C - Insulin resistance as a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. Metabolism, 1990; 39:167-74.
21. Rocchini AP - Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and nonobese subjects. Hypertension, 1991; 17: 837-42.
22. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM - Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci USA, 1985; 82: 5963-67.
23. Morelli E.; Loon N.; Meyer T.; Peter W.; Myers BD.: Effects of converting enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. Diabetes, 1990; 39: 76-82.
24. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Shahab TS, Andersson o the hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. J Hypertension, 1991; 9: 983-6.
25. Kaplan NM - Primary hypertension: pathogenesis. In: Eckart C, Fisher MG - Clinical Hypertension - Baltimore, Williams and Wilkins, 1990.
26. Vidt DG, Bravo EL, Fouad FM Captopril. N Engl J Med, 1982; 306: 214-9.
27. Hircik DE, Browning PL, Kopelman R, Goormo WE, Madias NE et al - Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal artery stenosis or renal artery stenosis in a solitary kidney. N Engl J Med, 1983; 308: 373-6.
28. Pollare T, Lithell H, Morlin C, Prantare H, Hvarfner A, Ljunghall A - Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double blind study with parallel groups. J Hypertension, 1989; 7: 551-9.
29. Pollare T, Lithell H, Selinus¹, Berne C - Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. Br Med J, 1989; 298: 1152-7.
30. 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: 868-73.
31. Sheu WHH, Swislocki ALM, Hoffman B et al - Comparison of the effects of atenolol and nifedipine on glucose, insulin, and lipid metabolism in patients with hypertension. Am J Hypertension, 1991; 4: 199-205.
32. 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: 415-420.
33. Swislocki ALM, Hoffman BB, Sheu WH-H, Chen YD, Reaven GM - Effects of prazosin treatment on carbohydrate and lipoprotein metabolism in patients with hypertension. Am J Med, 1989; 86: 14-18.