

## Tolerância à Glicose e Secreção de Insulina em Pacientes com Hipertensão Arterial Essencial. Efeito do Enalapril

Francisco de Assis Rocha Neves, Nereu Francisco Mezzomo, Nárcia Elisa Bellucci Kohlmann, Osvaldo Kohlmann Jr, Maria Teresa Zanella, Artur Beltrame Ribeiro  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Estudar o efeito do enalapril no metabolismo da glicose e da insulina em pacientes com hipertensão arterial leve ou moderada.

**Métodos** - Após um período de 4 semanas de washout e 2 de placebo, 10 pacientes hipertensos foram tratados com enalapril durante período de 12 a 14 semanas. Teste de tolerância venosa a glicose (IVGTT - 300mg/ev em bolus), com determinações plasmáticas seriadas de glicose e insulina durante 182min, foi realizado antes e após o tratamento.

**Resultados** - Enalapril diminuiu significativamente a pressão arterial (PA) sistólica ( $-19\pm 3\text{mmHg}$ ) e diastólica ( $-10\pm 2\text{mmHg}$ ). Durante IVGTT, enalapril promoveu uma discreta diminuição da área sob a curva de glicose (placebo  $18,966\pm 732,6\text{mg/dl.min}$  e enalapril  $17,575\pm 916,1\text{mg/dl.min}$ ), associado a um discreto aumento da área sob a curva de insulina (placebo de  $3,155\pm 446,99\text{mU/ml.min}$  e enalapril de  $3,577\pm 393,92\text{mU/ml.min}$ ). O clareamento da glicose (Kg) também apresentou uma discreta melhora (Kg-placebo  $2,09\pm 0,33$  e enalapril  $2,56\pm 0,53$ ). A resposta insulínogênica à sobrecarga de glicose aumentou de  $0,16\pm 0,020$  para  $0,21\pm 0,023$  com o uso de enalapril. Já o índice de sensibilidade à insulina não se modificou (placebo  $1,97\pm 0,24$  e enalapril  $1,83\pm 0,21$ ).

**Conclusão** - O tratamento de hipertensos essenciais com enalapril foi seguido de uma discreta melhora, que não foi estatisticamente significativa, de tolerância à glicose, graças a um aumento significativa da resposta insulínogênica à sobrecarga sem modificações na sensibilidade à insulina.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial, teste de tolerância à glicose, inibidores de enzima conversora de angiotensina

## Glucose Tolerance and Insulin Secretion in Patients with Essential Hypertension. Effects of Enalapril

**Purpose** - To investigate the effects of enalapril upon glucose and insulin metabolism in patients with essential hypertension.

**Methods** - After 4 weeks of washout and 2 weeks of placebo therapy, 10 hypertensive patients were treated with enalapril for 12-14 weeks. Intravenous glucose tolerance test (IVGTT) during 182 minutes was performed before and after treatment. Venous blood samples were drawn for glucose and insulin determinations.

**Results** - Enalapril caused a significant fall on systolic ( $-19\pm 3\text{mmHg}$ ) and diastolic ( $-10\pm 2\text{mmHg}$ ) blood pressure. During IVGTT, enalapril induced a small decrease in the area under the curve of glucose (placebo  $18,966\pm 732.6\text{mg/dl.min}$  and enalapril  $17,575\pm 916.1\text{mg/dl.min}$ ) associated with a small increase in the area under the curve of insulin (placebo  $3,155\pm 446.99\text{mU/ml.min}$  and enalapril  $3,577\pm 393.92\text{mU/ml.min}$ ). A small rise in the disappearance rate of glucose (Kg) was also observed following enalapril (placebo  $2.09\pm 0.33$  and enalapril  $2.56\pm 0.53$ ). The insulin responsiveness to glucose increased significantly from  $0.16\pm 0.020$  during placebo to  $0.21\pm 0.023$  during enalapril. The insulin sensitivity remained unchanged (placebo  $1.97\pm 0.24$  and enalapril  $1.83\pm 0.21$ ).

**Conclusion** - In hypertensive patients, the treatment with enalapril induced a small increase (not significant) in glucose tolerance caused by a significant rise in insulin responsiveness to glucose since no modification in insulin sensitivity was observed.

**Key-words:** arterial hypertension, glucose tolerance test, angiotensin-converting enzyme inhibitors

Arq Bras Cardiol, volume 62 (nº 1), 1-5, 1994

pendente para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares, contribuindo, assim, para a progressão da doença aterosclerótica observada nos pacientes hipertensos<sup>5,6</sup>.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o tratamento farmacológico da HA reduz a morbidade e mortalidade por acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal<sup>7-10</sup>. Por outro lado, nenhum estudo controlado demonstrou redução significativa na incidência de infarto agudo do miocárdio, hoje, a principal causa de morte no mundo ocidental<sup>8,11,12</sup>. A explicação para este fenômeno não está clara. Talvez, alguns efeitos metabólicos adversos das drogas anti-hipertensivas, utilizadas nestes estudos, poderiam antagonizar a ação benéfica da redução da pressão arterial (PA). Como exemplo, observamos que o uso de tiazídicos e/ou  $\beta$ -bloqueadores pode levar a piora da tolerância à glicose, resistência à insulina e dislipidemia<sup>13-16</sup>. Já os inibidores da enzima conversora da angiotensina I (ECA) apresentam perfil metabólico favorável ao metabolismo glicídico. Não só não o pioram como também parecem melhorá-lo<sup>17,18</sup>. O mecanismo pelo qual estes agentes melhoram o metabolismo glicídico não está totalmente estabelecido. Enquanto em um estudo observou-se melhora da sensibilidade à ação da insulina<sup>17</sup>, em outro, demonstrou-se uma melhora da tolerância à glicose pelo aumento na secreção de insulina sem modificação na sua sensibilidade<sup>18</sup>.

Na tentativa de esclarecer o mecanismo pelo qual os inibidores melhoram o metabolismo glicídico avaliamos, no presente estudo, o efeito do enalapril no metabolismo da glicose e insulina de pacientes com HA.

## Métodos

Participaram do estudo 10 pacientes com HA (8 mulheres e 2 homens), com idade média de 45 (variação de 19 a 65) anos, índice de massa corporal (IMC)  $<25\text{kg/m}^2$ ; pressão arterial diastólica (PAD)  $>95\text{mmHg}$  e  $<110\text{mmHg}$  e que apresentavam um teste de tolerância oral à glicose normal, definido de acordo com o National Diabetes Data Group<sup>19</sup>. Os pacientes foram orientados a não modificarem a dieta e atividade física a que estavam habituados antes do início do estudo. Nenhum paciente fez uso de outra medicação durante o estudo além das fornecidas. Das 8 mulheres que participaram deste protocolo, 4 encontravam-se em menopausa. Pacientes com alterações clínicas e/ou laboratoriais significantes da função renal, hepática ou tireoideana foram excluídos.

O estudo foi aberto e dividido em 2 fases. Fase 1 - após um período de no mínimo 4 semanas de *washout*, os pacientes receberam placebo durante 2 semanas e fase 2 - foram tratados com enalapril em período de 12 a 14 semanas. Iniciou-se o tratamento com 10mg/dia em dose única e, com o objetivo de se manter a PAD  $<95\text{mmHg}$ , a mesma foi aumentada a cada 4 semanas para 20 ou até

40mg/dia. No final do tratamento, 2 pacientes estavam em uso de 10mg/dia, 2 com 20mg/dia e 6 com 40mg/dia. A aderência ao tratamento foi verificada com a contagem dos comprimidos fornecidos a cada consulta.

As avaliações laboratoriais foram realizadas ao final do período placebo e droga ativa. A PA foi aferida 2 vezes, no braço direito, com o paciente na posição supina (após 5min) e ortostática (após 1min). A PA sistólica (PAS) e PAD corresponderam às fases I e V dos ruídos de Korotkoff, respectivamente. A frequência cardíaca (FC) também foi medida na posição supina e ortostática.

Após 10 a 12h de jejum, às 8h foi puncionada a veia antecubital bilateralmente. Após 30min de repouso, iniciamos a coleta de sangue do período basal nos tempos -13, -8 e -3min. Em seguida, injetamos glicose a 50% (300mg/kg) durante 60s (tempo 0). Novas coletas para as dosagens de insulina e glicose foram realizadas nos tempos: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22, 27, 32, 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 122, 142, 162 e 182. O ritmo de clareamento da glicose (velocidade de queda nos valores plasmáticos de glicose) foi expresso como "Kg" que corresponde ao tempo em que os valores glicêmicos, expressos em escala logarítmica, são reduzidos à metade daqueles observados no tempo de 10min<sup>20</sup>. A resposta insulínogênica à glicose (RIG) foi calculada pela divisão da área sob a curva da insulinemia pela área sob curva glicêmica (área insulina/glicose). O índice de sensibilidade à insulina (ISI) foi calculado pela razão inversa do produto das áreas sob a curva insulinêmica e glicêmica ( $1/\text{área insulina} \times \text{glicose multiplicado por } 10^8$ )<sup>21</sup>.

Os níveis plasmáticos de insulina foram medidos pela técnica de radio-imunoensaio, a glicemia pelo método da glicose-oxidase e o colesterol e triglicérides por técnica enzimática. A análise estatística foi realizada comparando-se as diferenças entre o período em que os pacientes estavam em uso de placebo versus o tratamento com enalapril. Teste "t" de Student pareado foi utilizado para a comparação da PA, FC, peso corporal e IMC. Teste de Wilcoxon foi utilizado na comparação dos valores bioquímicos e metabólicos. Os resultados são expressos pelas médias e seus respectivos erros padrões da média ( $X \pm \text{EPM}$ ).

## Resultados

Durante o tratamento com enalapril, nenhum paciente apresentou efeito colateral importante. O peso corporal (PC) e o IMC não se modificaram com o uso de enalapril (PC-placebo  $58 \pm 2,9$  Kg e enalapril  $58 \pm 2,8$  Kg; IMC-placebo  $22,53 \pm 0,6$  Kg/m<sup>2</sup> e enalapril  $22,52 \pm 0,60$  Kg/m<sup>2</sup>). Na tabela I podemos observar que o tratamento com enalapril diminuiu significativamente a PAS e a PAD na posição supina ( $-19 \pm 3,09\text{mmHg}$  -  $p=0,0002$  e  $-10 \pm 1,79\text{mmHg}$  -  $p=0,004$ , respectivamente) e ortostática ( $-11 \pm 3,44\text{mmHg}$  -  $p=0,01$  e  $-8 \pm 2,69\text{mmHg}$  -  $p=0,02$ , respecti-

vamente). A FC, por sua vez não se modificou com o tratamento (p=0,33). Enalapril diminuiu em 35% os níveis de triglicérides (placebo 146±23,27mg/dl e enalapril 95±7,6mg/dl, n=09 p=0,05) sem modificação significativa nos níveis plasmáticos de colesterol (placebo 210±14,46mg/dl e enalapril 167±19,76mg/dl, n=08 p=0,11). O potássio plasmático não se modificou com o uso de enalapril (placebo 4,0±0,11mEq/l x enalapril 4,2±0,13mEq/l, p=0,16).

Durante a curva glicêmica venosa (IVGTT) (fig. 1) observamos uma discreta diminuição da glicemia dos pacientes quando em uso de enalapril. A análise da área sob a curva de glicose (ACG) mostrou que quando comparado ao período placebo, o tratamento com enalapril promoveu uma pequena queda, não estatisticamente

significante, da mesma de 7,3% (ACG - placebo 18.966±732,6mg/dl.min e enalapril 17.575±916,1mg/dl.min) (tab. II). Por outro lado, o tratamento com enalapril aumentou discretamente, sem atingir significância estatística, os níveis de insulinemia durante IVGTT (fig. 2), de forma que a área sob a curva de insulina (ACI), durante o período placebo, foi de 3.155±446,99mU/ml.min e, após o uso de enalapril, de 3.577±393,92mU/ml.min. Em função do pequeno aumento da insulinemia, o clareamento da glicose (Kg) também apresentou um discreto, e não estatisticamente

	Período	
	Placebo	Enalapril
<i>Posição supina</i>		
PA sistólica	166±6,05	148±6,95*
PA diastólica	103±2,03	94±2,57*
FC	68±3,18	67±2,90
<i>Posição ortostática</i>		
PA sistólica	156±6,23	145±6,96*
PA diastólica	107±2,30	99±3,15*
FC	75±2,79	76±4,26

PA- pressão arterial; FC- frequência cardíaca; X±EMP \* p<0,05 em relação ao período placebo

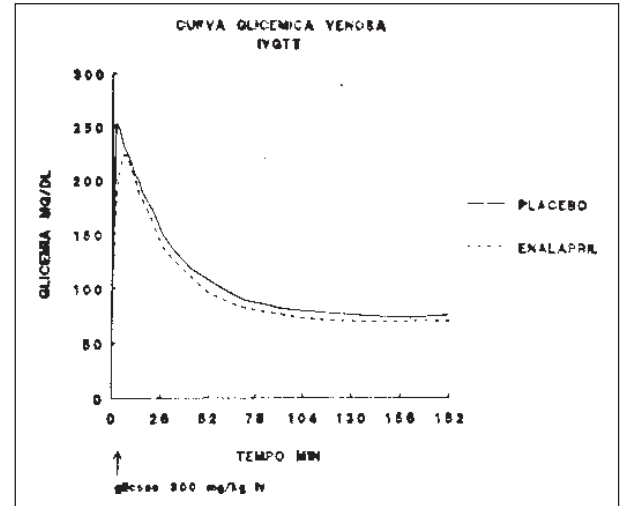


Fig. 1 - Valores da glicemia durante a sobrecarga venosa de glicose (IVGTT - glicose 300mg/kg em bolus) de pacientes com hipertensão arterial essencial nos períodos placebo e enalapril.

Paciente		Idade anos	Peso (Kg)	Tempo HA anos	ACG mg/dl.min	ACI mU/ml.min	RIG	ISI
1	PLA	64	51,9	11	20374	1865	0,09	2,63
	ENA		52,1		20273	1621	0,08	3,04
2	PLA	45	56	4	19335	2967	0,15	1,74
	ENA		56,5		18938	3268	0,17	1,62
3	PLA	56	51,6	6	17828	3006	0,17	1,87
	ENA		50,9		18038	2762	0,15	2,01
4	PLA	19	59,9	0,5	20678	6562	0,32	0,74
	ENA		59		12900	4512	0,35	1,72
5	PLA	51	62,9	7	18075	2397	0,13	2,31
	ENA		62,5		17700	3474	0,20	1,63
6	PLA	39	44,6	2	18540	2179	0,12	2,48
	ENA		44,1		15975	3679	0,23	1,70
7	PLA	56	64,5	6	21638	3512	0,16	1,32
	ENA		64		19065	4589	0,24	1,14
8	PLA	33	48,8	6	14220	2304	0,16	3,05
	ENA		49,5		14445	3256	0,23	2,13
9	PLA	45	68	6	21810	4422	0,20	1,04
	ENA		67,7		22703	6107	0,27	0,72
10	PLA	40	73,6	2,5	17168	2339	0,14	2,49
	ENA		72,5	2499	0,16	2,55		
X±	PLA	45±13	58±3	5,1±3	8966±733	3155±447	0,16±0,20	1,97±0,2*
	ENA		58±3		17575±916	3577±394	0,21±0,02	1,83±0,2

RIG- área sob a curva de insulina/glicose; ISI- (1/área de insulina x glicose) X10<sup>8</sup>; \*p<0,05 PLA X ENA

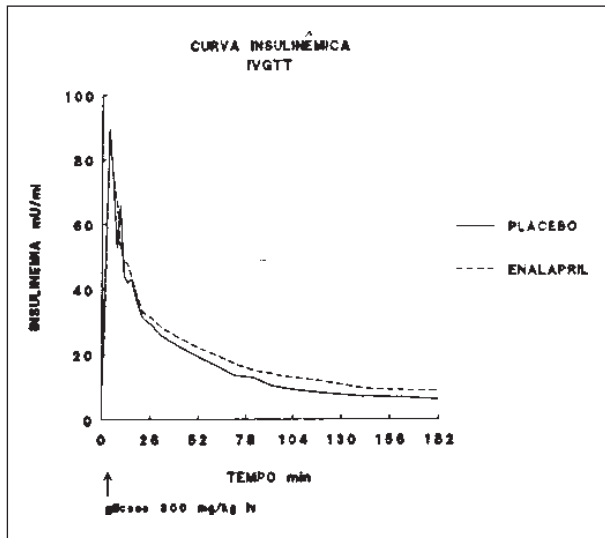


Fig. 2 - Valores da insulinemia durante a sobrecarga venosa de glicose (IVGTT - glicose 300mg/kg em bolus) de pacientes com hipertensão arterial essencial nos períodos placebo e enalapril.

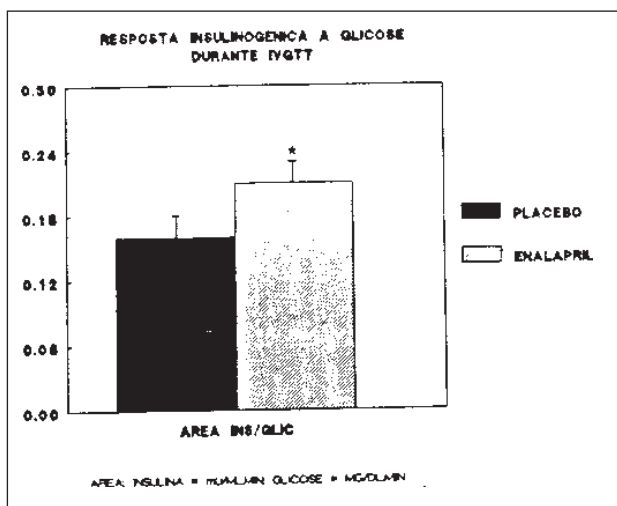


Fig. 3 - Resposta insulínogênica a sobrecarga venosa de glicose (RIG) calculada pelos valores da área sob a curva de insulina dividido pela área sob a curva de glicose durante IVGTT nos períodos placebo e enalapril. \*  $p < 0,02$ .

significante aumento (Kg - placebo  $2,09 \pm 0,33$  e enalapril  $2,56 \pm 0,53$ ).

Quando avaliamos a resposta insulínogênica à glicose - RIG (fig. 3 e tab. II) observamos que enalapril promoveu um aumento estatisticamente significativo da mesma em 26%. Assim, a RIG aumentou de  $0,16 \pm 0,020$  (período placebo) para  $0,21 \pm 0,023$  com o uso de enalapril ( $p < 0,02$ ). Por outro lado, não observamos modificação no índice de sensibilidade à insulina (ISI) com o tratamento com enalapril (ISI - placebo  $1,97 \pm 0,24$  e enalapril  $1,83 \pm 0,21$ ).

## Discussão

No presente estudo confirmamos que enalapril é um eficiente agente antihipertensivo quando administrado como droga única a pacientes com uma forma leve e moderada de HA. Além do efeito hipotensor, o enalapril não alterou negativamente o metabolismo glicídico, como fazem diuréticos e  $\beta$ -bloqueadores<sup>13-16</sup>. Na realidade, observamos tendência a uma discreta melhora no metabolismo da glicose após uso de enalapril. Assim, a inibição da ECA com enalapril promoveu um discreto aumento do clareamento da glicose durante a IVGTT. Isto é, os níveis plasmáticos de glicose, durante a sobrecarga venosa de glicose, diminuíram mais rapidamente após o uso de enalapril. Esta resposta mais agilizada parece ser resultado de um aumento da resposta insulínogênica à sobrecarga de glicose, pois não houve modificação na sensibilidade à ação periférica da insulina. Estes resultados estão de acordo com os observados por Santoro e col, que demonstraram que o tratamento de hipertensos essenciais com cilazapril (outro inibidor da ECA) aumentou a resposta insulínogênica à sobrecarga oral de glicose sem modificar a sensibilidade à ação da insulina<sup>18</sup>.

A importância clínica do aumento da resposta insulínogênica à glicose, induzida pelo enalapril, não está clara. Talvez, o incremento da capacidade pancreática para secretar insulina possa ser importante para aqueles pacientes que apresentam discreta deficiência na resposta insulínogênica à sobrecarga de glicose, como por exemplo, diabéticos tipo II ou mesmo alguns hipertensos essenciais<sup>22,23</sup>. Possivelmente, o aumento da RIG possa se constituir em um dos mecanismos envolvidos na diminuição dos níveis glicêmicos que foi observada em alguns pacientes com diabetes melito tipo II ou com HA quando em uso de inibidores da ECA<sup>24-26</sup>. Por outro lado, Pollare e col observaram que a melhora na tolerância à glicose de pacientes com HA em uso de captopril, se deu em função da melhora da sensibilidade à ação periférica da insulina e não devido ao aumento da RIG<sup>17</sup>. O mecanismo pelo qual enalapril aumentou a secreção pancreática de insulina não foi esclarecido em nosso estudo. Assim, a RIG não se correlacionou com os níveis plasmáticos de potássio ( $r=0,11$   $p=0,73$ ) ou mesmo com a resposta pressórica induzida pelo enalapril ( $r=0,1$   $p=0,38$ ). No estudo de Santoro e col, ao contrário dos nossos resultados, o aumento da RIG foi correlacionado a retenção de potássio induzida pelo inibidor da ECA (cilazapril)<sup>18</sup>.

Apesar de aumentar a insulinemia, o uso de enalapril diminuiu moderadamente os níveis de triglicérides sem alterar significativamente o colesterol total. Estes resultados estão de acordo com aqueles que demonstraram que inibidores da ECA não parecem exercer efeitos negativos sobre o metabolismo das gorduras, podendo algumas vezes, inclusive estar associados a melhora no controle dos

níveis dos lipídeos, contrariamente ao que se observa com o uso de diuréticos<sup>27-30</sup>.

O tratamento de hipertensos essenciais com enalapril foi seguido de uma discreta melhora, que não foi estatisticamente significativa, na tolerância a glicose graças a um aumento significativa da resposta insulinogênica à sobrecarga de glicose sem modificação na sensibilidade à insulina.

### Referências

1. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM - Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 419-23.
2. Castelli WP, Anderson K - A population at risk: prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 24): 23-32.
3. Fuller JH - Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 1985; 7 (suppl II): II3-7.
4. The Working Group on Hypertension in Diabetes. Statement on hypertension in diabetes mellitus: final report. *Arch Intern Med* 1987; 147: 830-42.
5. Kannel WB - Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J* 1987; 114: 918-25.
6. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-74.
7. Veterans Administration Cooperative Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. I. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1028-34.
8. Veterans Administration Cooperative Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143-52.
9. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality in persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-71.
10. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-77.
11. Helgeand A - Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 1980; 69: 725-32.
12. Medical Research Council Working Party. MCR trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-107.
13. Medical Research Council Working Party in Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981; 2: 539-43.
14. Ames RP - Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Am J Cardiol* 1983; 51: 632-8.
15. Weinberger MH - Antihypertensive therapy and lipids: evidence, mechanism, and implications. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1102-5.
16. Kannel WB, Carter BL - Initial drug therapy for hypertensive patients with hyperlipidemia. *Am Heart J* 1989; 118: 1012-21.
17. 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.
18. Santoro D, Natli A, Galvan AQ, Masoni A, Gazzetti P, Ferranini E - Glucose tolerance and insulin secretion in essential hypertension after treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Hypertens* 1991; 9(suppl 6): S406-7.
19. National Diabetes Data Group - Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
20. Ikkos D, Luft R - On the intravenous glucose tolerance test. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1957; 25: 312-34.
21. Sluiter WJ, Werklen D, Terpstra P, Retsna WD, Doorenbos H - Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach (II approximation of the peripheral insulin resistance after oral glucose loading). *Diabetes* 1976; 25: 245-9.
22. De Fronzo RA - Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35: 389-97.
23. Mezzomo NF, Neves FAR, Zanella MT, Kohlmann Jr O, Ribeiro AB - Resposta insulinogênica a glicose (RIG), sensibilidade à insulina (SI) e tolerância à glicose (TG) e hipertensos essenciais. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59(suppl II): 557.
24. Ferriere M, Lachmkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Mirouze J - Captopril and insulin sensitivity. *Ann Intern Med* 1985; 102: 134-5.
25. McMurray J, Fraser DM - Captopril, enalapril and blood glucose. *Lancet* 1986; 1: 1035.
26. Helgeland A, Strommen R, Hagelund CH, Treli S - Enalapril, atenolol and hydrochlorothiazide in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1986; 1: 872-5.
27. Weinberger MH - Influence of an angiotensin converting enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects hypertension. *Hypertension* 1983; 5(suppl III): 132-8.
28. Weinberger MH - Blood pressure and metabolic responses to hydrochlorothiazide, captopril, and the combination in black and white mild-to-moderate hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: S52-5.
29. Okun R, Kraut J - Prazosin versus captopril as initial therapy. Effect on hypertension and lipid levels. *Am J Med* 1987; 82(suppl 1A): 58-63.
30. Andronico G, Piazza G, Mangano MT, Mule G, Carone MB, Cerasola G - Nifedipine vs enalapril in treatment of hypertensive patients with glucose intolerance. *J Cardiovasc. Pharmacol* 1991; 18(suppl 10): S52-4.