

EDITORIAL

Hipertensión arterial y diabetes

R. Marín

Hospital Nuestra Señora de Covadonga. Oviedo.

Es un hecho bien conocido que la hipertensión arterial (HTA) ocurre más frecuentemente en pacientes con diabetes mellitus (DM) que en la población general¹⁻⁴. La posibilidad de que individuos con tensión arterial (TA) elevada se hagan diabéticos también está incrementada (hasta en un 63 %), comparada con personas con TA normal⁵.

Al igual que en la población general, la HTA ocurre más frecuentemente en diabéticos varones que en mujeres antes de la quinta década. Es más frecuente en estas últimas por encima de los cincuenta años. La prevalencia de la HTA se incrementa con la edad en ambos sexos.

Tanto la HTA como la DM son conocidos factores de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular^{6, 7}. La tendencia de la HTA a favorecer accidentes vasculares cerebrales, cardiopatía isquémica, fallo cardíaco, nefrosclerosis, etc., puede ser aditiva a la capacidad de la diabetes para inducir micro y macroangiopatía y también tener una influencia adversa sobre la progresión de la nefropatía y quizá la retinopatía⁸.

Clasificación de la hipertensión arterial en diabetes

La DM no es una enfermedad homogénea. El estudio de la HTA debe distinguir entre diabetes tipo I y II.

La *diabetes tipo I* es el resultado de una destrucción de las células beta del páncreas, mediada inmunológicamente, y que requiere necesariamente terapéutica de reemplazo con insulina⁹. Constituye una minoría de pacientes (menos del 10 %). También es conocida como diabetes insulín dependiente (DID) o diabetes juvenil, pues suele comenzar en las dos primeras décadas de la vida, y es rara después de los cuarenta años. Entre un 30 y un 45 % de estos pacientes desarrollan nefropatía^{10, 11} y en el curso de la misma aparece la HTA. Algún enfermo puede tener HTA en ausencia de alteración renal. En este caso lo más probable es que tenga HTA esencial.

La *diabetes tipo II* es el resultado de una combina-

ción de alteraciones: resistencia a la acción de la insulina y disminución de la secreción pancreática en respuesta a la hiperglucemia¹². Constituye el 90-95 % de los diabéticos. Puede ser tratada con dieta o hipoglucemiantes orales, y sólo infrecuentemente precisa insulina exógena. También se denomina diabetes no insulín dependiente (DNID) y diabetes del adulto, pues en la mayoría de los casos se presenta después de los cuarenta años. La prevalencia de HTA ha sido estimada en un 40 % en varones y un 53 % en mujeres¹³. Habitualmente no está ligada a nefropatía, y en un porcentaje elevado la HTA y la DM están asociadas con obesidad¹⁴. Su naturaleza probablemente sea esencial.

No parece que en pacientes diabéticos exista un aumento de *formas secundarias de HTA*. La prevalencia de estenosis de arteria renal no está incrementada¹⁵. El feocromocitoma y el síndrome de Cushing son ocasionales, al igual que en la población general¹⁶. La HTA acelerada (maligna) es extremadamente rara en pacientes diabéticos, a menos que esté presente una causa secundaria.

Algunos pacientes con neuropatía severa pueden presentar hipertensión supina con hipotensión ortostática. Su manejo terapéutico es muy difícil¹⁷.

En relación con la patogénesis de la HTA en la diabetes no existen demasiados estudios¹⁸⁻²¹, encontrándose todavía bastantes puntos conflictivos^{22, 23}. Sólo dos hechos son evidentes: 1) el contenido de Na corporal está incrementado, y 2) la infusión exógena de norepinefrina o de angiotensina II produce una respuesta presora incrementada²⁴. Ambos factores podrían concomitantemente predisponer al desarrollo de HTA.

Hipertensión arterial en diabetes insulín dependiente

En este tipo de diabetes la HTA se desarrolla junto a la nefropatía y tiende a ser más severa cuando la función renal disminuye²⁵. Aunque histológicamente los glomérulos de todos los diabéticos tienen alteraciones al cabo de unos años, sólo el 35-45 % tienen signos de nefropatía clínica²⁶⁻²⁸. Los criterios que la definen son: proteinuria mayor de 300 mg/veinticuatro horas, HTA y progresivo deterioro de la función renal. Previa a esta situación de nefropatía abierta, es posible diferenciar tres estadios más precoces^{29, 30}. En el *estadio 1* hay hipertrofia renal e hiperfunción,

Correspondencia: Dr. Rafael Marín Iranzo.
Servicio de Nefrología.
Hospital Nuestra Señora de Covadonga.
33006 Oviedo.

pero sin alteraciones histológicas. El mecanismo patogénico inicial parece ser una presión intraglomerular incrementada. En el *estadio 2* (a partir del tercer año) comienzan a aparecer las lesiones glomerulares (engrosamiento de membrana basal y expansión del mesangio). La TA y la excreción de albúmina son todavía normales. El *estadio 3* (diez-quince años de evolución con gran variación) se caracteriza por la presencia de microalbuminuria (MA), hiperfunción glomerular y tensiones arteriales aún normales, pero más elevadas que controles sanos o diabéticos sin MA. Parece que ya se inicia el cierre de algunos glomérulos³¹.

El término microalbuminuria fue acuñado por Viberti³², y define una elevación anormal de albúmina en orina, en ausencia de proteinuria clínica (medida por métodos estándar). Debe determinarse en reposo, con buen control metabólico, y en ausencia de piuria y fallo cardíaco. Es patológica por encima de 20 µg/min. y hasta 200 µg/min., lo que corresponde aproximadamente a 30-300 mg/veinticuatro horas. Mogensen ha ideado el término de *nefropatía incipiente* (coincide con el *estadio 3* recién descrito): presencia de MA entre 20 y 200 µg/min., hiperfiltración glomerular (alrededor de 160 ml/min.) y cifras de TA de un 10 a un 15 % mayores que en sujetos controles³³⁻³⁵. Estos hechos, sobre todo una MA mayor de 30 µg/min., comportan un alto riesgo de desarrollar nefropatía «abierta» en los diez años siguientes³⁶.

El *estadio 4* es la fase de nefropatía abierta o clínicamente manifiesta: proteinuria > de 0,3 g/veinticuatro horas, filtrado glomerular entre 70 y 130 (con progresivo descenso del mismo), HTA franca, expansión mesangial severa (con muchos glomérulos esclerosados) e hiperfiltración sobre los glomérulos sanos, que permite el avance de la enfermedad. Característicamente, la nefropatía suele aparecer a los quince-veinte años de evolución de la diabetes, siendo rara observarla antes de los diez años y pasados treinta años de enfermedad^{37, 38}.

El papel que juega la TA en la fase de nefropatía incipiente puede que sea importante: un reciente estudio³⁹ con un pequeño grupo de pacientes ha mostrado que la progresión de la enfermedad, medida por el aumento anual de la excreción de MA, puede ser revertida con un tratamiento antihipertensivo muy precoz. Lo mismo se ha descrito tras conseguir un óptimo control metabólico, después de dos años de terapéutica intensiva con bomba de infusión continua de insulina⁴⁰.

La HTA que provoca la nefropatía abierta acelera el curso de la enfermedad renal^{41, 42}. La proteinuria se hace persistente y se inicia un progresivo deterioro de la función renal, sin que podamos ya impedir su avance⁴³. En un período de tiempo muy variable, que oscila entre meses y dieciséis años (media de diez

años), se llega a la uremia terminal^{11, 37, 44}. Un control metabólico óptimo no suele alterar el curso evolutivo⁴⁵⁻⁴⁸. Sin embargo, Parving y Mogensen⁴⁹⁻⁵⁴ han demostrado que una prolongada reducción de la TA a niveles casi normales es capaz de enlentecer el paulatino deterioro del filtrado glomerular y retrasar en algunos años la necesidad del tratamiento con diálisis. También se consigue una disminución en la cantidad de proteinuria excretada.

¿Por qué hasta un 60-65 % de pacientes insulino-dependientes están protegidos contra la nefropatía y por tanto, permanecen normotensos? Recientes observaciones sugieren que la susceptibilidad a padecer enfermedad renal puede estar asociada con una predisposición genética a tener HTA^{55, 56}. Se ha comprobado que los DID con padre o madre hipertensos tienen triplicado el riesgo de padecer nefropatía⁵⁷. Asimismo, los enfermos con nefropatía tienen valores más altos de velocidad máxima de contratransporte litio-sodio en los hematíes. La actividad de este sistema es considerada como un factor de riesgo de HTA esencial, transmitido genéticamente⁵⁸. El exceso de riesgo de estos dos marcadores es más llamativo en pacientes con mal control metabólico en la primera década de enfermedad. La predisposición a la HTA permitiría una incrementada susceptibilidad para producir afectación renal. La HTA no sería una consecuencia del daño renal, sino un importante contribuidor al mismo. La actividad del contratransporte Li-Na eritrocitario podría servir como indicador de riesgo de nefropatía en pacientes con DID.

Hipertensión arterial en diabetes no insulino-dependiente

Tanto la HTA como la nefropatía han sido poco estudiadas en este tipo de pacientes⁵⁹⁻⁶¹, quizá en relación con lo difícil que resulta precisar el comienzo de la enfermedad. En un 25-30 % de pacientes la HTA precede o coincide con el diagnóstico de la diabetes²⁵. En el resto se presenta durante la evolución de la enfermedad. No es un requisito necesario el descenso previo de la función renal. Si la HTA se presenta sin proteinuria, el descenso de la función es lento y probablemente no mayor que en el caso de pacientes con HTA esencial de la misma edad. Sólo un 9 % de enfermos presentan insuficiencia renal importante⁵⁹. Por otra parte, no se ha comprobado que en los diabéticos mayores de cuarenta años exista relación entre nivel de presión arterial y progreso de la nefropatía⁶². La proteinuria aparece más tempranamente que en la DID, pero es menos importante: sólo en un 16 de casos es mayor de 0,5 gramos. La nefropatía en la DNID es, por tanto, menos frecuente⁶³ y tiene un pronóstico relativamente bueno. La morta-

lidad por insuficiencia renal es sólo del 3-4 %, frente un 30 % en DID^{64, 65}.

La presencia de MA, como marcador precoz de nefropatía, tiene en diabetes tipo II un valor pronóstico muy inferior al mostrado en DID. No obstante, se correlaciona con una mayor mortalidad^{53, 66}.

La HTA de la DNID tiene, según todo lo dicho, pocas veces relación con nefropatía. En dos tercios de los casos se asocia con obesidad y su etiología más frecuente es, probablemente, la esencial. Sin embargo, su prevalencia es 2-2,5 veces mayor que la de individuos de la misma edad no diabéticos, incluso después de hacer ajustes para el peso⁶⁷.

La principal causa de mortalidad la constituye la patología cardiovascular, siendo la HTA sistólica su principal marcador^{68, 69}. En muchos pacientes mayores de sesenta y cinco años, la HTA se presenta sólo o muy predominantemente como sistólica.

Las bases fisiopatológicas sobre la asociación entre DNID, HTA y obesidad no están aclaradas. La hiperinsulinemia y/o la resistencia a la insulina es un hallazgo común a los tres procesos y podría constituir una de las claves explicatorias^{14, 70, 71}.

Tratamiento

No hay trabajos específicos referidos a la eficacia del tratamiento antihipertensivo en diabéticos, ni tampoco del nivel de TA que hace recomendable el comienzo del mismo. Posiblemente sea válido todo lo conocido para enfermos no diabéticos. Con cifras de 140/90 debe iniciarse el tratamiento, primero con medidas higiénico-dietéticas, y si en tres meses no son eficaces, añadir drogas hipotensoras. Debe reducirse el exceso de peso, restringir la sal (5 gramos día), no fumar y realizar ejercicio físico. La dieta hipoproteica disminuye la hiperfiltración glomerular y la MA y podría diferir el progreso de la nefropatía incipiente⁷².

Casi todas las drogas antihipertensivas tienen desventajas teóricas o limitaciones cuando se utilizan en sujetos diabéticos⁷³. Idealmente deberían ser bien toleradas subjetivamente, no deberían afectar adversamente al metabolismo de la glucosa, del K ni de los lípidos. Tampoco deberían provocar hipotensión ortostática, ni disfunción sexual, ni enmascarar los síntomas de hipoglucemia, ni agravar funcionalmente la enfermedad de vasos coronarios ni periféricos.

El tratamiento convencional (diuréticos y/o betabloqueantes en la primera etapa y simpaticolíticos en la segunda) utilizado clásicamente en HTA esencial es más problemático en diabéticos⁸. Las consecuencias metabólicas (empeoramiento de la tolerancia a la glucosa, hipocaliemia, hipercolesterolemia, etc.) de la *terapéutica tiazídica* hacen que su indicación sea muy discutida⁷³. Su bajo coste, fácil manejo y

ausencia de estudios epidemiológicos a largo plazo sobre su riesgo potencial animan a utilizarlos, aunque a dosis pequeñas.

Si bien hay diversas razones teóricas para evitar la terapia con betabloqueantes (enmascaran los signos de hipoglucemia, producen hiperglucemia, etc.), en los pasados diez años muchos hipertensos diabéticos han recibido estas drogas y habitualmente han sido bien toleradas. Es recomendable inclinarse por el uso de bloqueantes selectivos de los *receptores B-1*⁷⁴.

Dentro del grupo de los simpaticolíticos, la metildopa no altera la homeostasis de la glucosa, pero produce hipotensión ortostática e impotencia sexual, lo mismo que la clonidina y la guanetidina.

Los *bloqueadores α -adrenérgicos* (prazosín) no alteran el metabolismo hidrocarbonado ni de los lípidos, y pueden ser una mejor opción, aunque también se describe hipotensión ortostática con las primeras dosis.

En situaciones de enfermedad renal se ha demostrado, a nivel experimental y clínico, que la interrupción del sistema renina-angiotensina-aldosterona con drogas inhibitoras de la enzima convertidora (I. de la ECA) tiene efectos protectores⁷⁵⁻⁷⁷. Con estos fármacos se ha descrito disminución de la proteinuria, tanto en casos de nefropatía diabética avanzada⁷⁸ como en nefropatía diabética incipiente⁷⁹. Esta reducción se relaciona fundamentalmente con una disminución de la presión intraglomerular inducida por la inhibición de la angiotensina II, lo que podría traducirse en una protección contra la esclerosis glomerular⁸⁰. Algunos trabajos recientes han señalado que los I. de la ECA producen una mejoría de la función renal en pacientes hipertensos con deterioro de la misma^{81, 82}. No está todavía bien determinado si este efecto también se produce en enfermos con DM^{83, 84} y si su eficacia es superior al de las drogas más convencionales hasta ahora utilizadas. Los efectos secundarios de los I. de la ECA suelen ser poco manifiestos: no alteran la secreción de la insulina, ni tienen efecto sobre el control de la glucemia⁸⁵, ni de los lípidos. Tampoco causan hipotensión ortostática.

Los fármacos bloqueantes de los canales lentos del calcio también muestran un efecto favorable sobre la hemodinámica renal^{86, 87} y no alteran el metabolismo hidrocarbonado ni de las lipoproteínas⁸⁸. Con nifedipina se ha descrito retención de líquidos en un 20 % de pacientes.

Los I. de la ECA y los antagonistas del calcio tienden a convertirse (solos o asociados entre sí) en drogas de elección en cualquier etapa del tratamiento de la DM, sea o no insulindependiente⁸⁹.

En vista de la elevada prevalencia de diabetes en la población⁹⁰ y del potencial impacto que el tratamiento antihipertensivo puede causar sobre su morbilidad, sería muy deseable programar trabajos a largo plazo para: 1) contemplar el posible benefi-

cio preventivo que la terapéutica hipotensora (junto a una optimización del tratamiento insulínico) pueda tener en la fase de nefropatía incipiente. Para ello es necesario que la determinación de MA sea un procedimiento rutinario en la práctica asistencial⁹¹; y 2) definir el papel que dicha terapéutica pueda tener sobre la enfermedad vascular cerebral, cardíaca y periférica. Hasta ahora sólo está probada su utilidad en la enfermedad renal establecida.

Bibliografía

- Fuller JH: Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 7 (suppl II):3-7, 1985.
- Christlieb AR: Treating hypertension in the patient with diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 66:1373-1388, 1986.
- Drury PL: Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia* 24:1-9, 1983.
- Trost BN, Weidmann P y Beretta-Piccoli C: Antihypertensive therapy in diabetic patients. *Hypertension* 7 (Suppl II):102-108, 1985.
- Pell S y D'Alonzo CA: Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA* 202:104-110, 1967.
- García JM, McNamara PM, Gordon T y Kannel WB: Morbidity and mortality in diabetic in the Framingham population. *Diabetes* 23:105-111, 1974.
- Thygesen K, Strate M, Hansen L y Harvald B: Survival of diabetic hypertensive patient. *Hypertension* 7 (Suppl II):14-17, 1985.
- Weidman P, Mogensen CE y Ritz E: Hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 7 (Suppl II):1-2, 1985.
- Krolewski AS, Warram JH, Rand LJ y Khan CR: Epidemiological approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Eng J Med* 317:1390-1398, 1987.
- Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S y Deckert T: Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 25:496-501, 1983.
- Krolewski AS, Warram JA, Christlieb AR, Busick EJ y Kahn CR: The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78:785-794, 1985.
- De Fronzo RA, Diebert D, Hender R, Felig P y Soman V: Insulin sensitivity and insulin binding in maturity onset diabetes. *J Clin Invest* 63:939-946, 1979.
- Turner RC: United Kingdom prospective diabetes survey. III. Prevalence of hypertension and hypertensive therapy in patients with newly diagnosed diabetes. *Hypertension* 7 (Suppl II):8-13, 1985.
- Modan H, Halhin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A y Fuchs Z: Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809-817, 1985.
- Munichoodappa C, D'Elia JA, Libertino JA, Gleason RE y Christlieb: Renal artery stenosis in hypertensive diabetics. *J Urol* 121:555-558, 1979.
- Goldfien A: Pheochromocytoma. *Clin Endocrinol Metab* 10:479-488, 1981.
- The Working Group on Hypertension in Diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report. *Arch Intern Med* 147:830-842, 1987.
- Weidmann P, Beretta-Piccoli C y Trost BN: Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 7 (Suppl II):33-42, 1985.
- O'Hare JA, Ferriss JB, Brady D, Twomey B y O'Sullivan DJ: Exchangeable sodium and renin in hypertensive diabetic patient with and without nephropathy. *Hypertension* 1985, 7 (Suppl II):43-48, 1985.
- Chatel R, Weidmann P, Flammer J, Ziegler WH, Beretta-Piccoli C, Vetter W y Reubi FC: Sodium, renin, aldosterone, catecholamines and blood pressure in diabetes mellitus. *Kidney Int* 12:412-421, 1977.
- Christlieb AR: Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus. *Diabetes* 25:820-825, 1976.
- Wiseman MJ, Drury PL, Keen H y Viberti GC: Plasma renin activity in insulin dependent diabetic with raised glomerular filtration rate. *Clin Endocrinol* 21:409-414, 1984.
- Christlieb AR, Kaldany A y D'Elia JA: Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes* 25:969-974, 1976.
- Drury PL, Smith GM y Ferriss JB: Increased vasopressor responsiveness to angiotensin II in type (insulin-dependent) diabetic patients without complications. *Diabetologia* 27:174-179, 1984.
- Reubi FC, Franz KA y Horber F: Hypertension as related to renal function in diabetes mellitus. *Hypertension* 7 (Suppl II):21-28, 1985.
- Knowles HC: Magnitude of the renal failure problem in diabetes. *Kidney Int* 6 (Suppl I):2-7, 1974.
- Mogensen CE y Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Eng J Med* 311:89-93, 1984.
- Oakley WG, Pyke DA, Tattersall RB y Watkins PJ: Long-term diabetes. *Q J Med* 43:145-156, 1974.
- Mogensen CE: Diabetes mellitus and the kidney. *Kidney Int* 21:673-675, 1982.
- Mogensen CE: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 31:673-689, 1987.
- Osterby R, Anderson AR, Gundersen HJ, Jorgensen HE, Mogensen CE y Parving HH: Quantitative studies of glomerular ultrastructure in juvenile diabetics with incipient nephropathy. *Diabetic Nephropathy* 3:95-100, 1984.
- Viberti GC, Mackintosh D, Bilous RW, Pickup JC y Keen H: Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variations of glycaemia. *Kidney Int* 21:714-720, 1982.
- Feldt-Rasmussen, Borch-Johnsen K y Mathiesen ER: Hypertension in diabetes as related to nephropathy. Early blood pressure changes. *Hypertension* 7 (Suppl II):18-20, 1985.
- Wiseman M, Viberti GC, Mackintosh D, Jarret RJ y Keen H: Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type I (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26:401-405, 1984.
- Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PA y Deckert T: Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 26:406-410, 1984.
- Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argyropoulos A, Mahmud U y Keen H: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* I:1430-1432, 1982.
- Hostetter TH: Diabetic nephropathy. En *The Kidney*. Brenner BM, Rector FC, vol. II. WB Saunders Company. Philadelphia, pp. 1377-1402, 1986.
- McCray RF, Pitts TO y Puschett JB: Diabetic nephropathy: natural course, survivorship and therapy. *Am J Nephrol* 1:206-218, 1981.
- Christensen CK y Mogensen CE: Effect of antihypertensive treatment on progression of disease in incipient diabetic nephropathy. *Hypertension* 7 (Suppl II):109-114, 1985.
- Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER y Deckert T: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* II:1300-1304, 1986.
- Berkman J y Rifkin H: Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis. Report of a case. *Metab Clin Exp* 22:715-722, 1973.
- Mauer SM, Azar S y Brown MD: The effect of Goldblatt hypertension on development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes* 27:738-744, 1978.

43. Christensen CK: Abnormal albuminuria and blood pressure rise in incipient diabetic nephropathy by exercise. *Kidney Int* 25:819-823, 1984.
44. Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H y Viberti GC: Effect of blood glucose control on increase glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Eng J Med* 312:617-621, 1985.
45. Viberti GC, Bilous RV, Mackintosh D, Bending JJ y Keen H: Long-term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetes. *Br Med J* 286:598-602, 1983.
46. Hasslacher C, Ritz E, Terpstra J, Gallasch G, Kunowski G y Rall C: Natural history of nephropathy in type I diabetes. Relation to metabolism and blood pressure. *Hypertension* 7 (Suppl II):74-78, 1985.
47. Bending JJ, Viberti GC, Watkins PT y Keen H: Intermittent clinical proteinuria and renal function in diabetes: evolution and the effect of glycaemic control. *Br Med J* 292:83-86, 1986.
48. Nyberg G, Blohmé G y Nordén G: Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabetologia* 30:82-86, 1987.
49. Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial antihypertensive treatment. *Scand J Clin Laborat Invest* 36:383-388, 1976.
50. Mogensen CE: Antihypertensive treatment inhibiting the progression of diabetic nephropathy. *Acta Endocrinol* 94 (Suppl 238):103-111, 1980.
51. Mogensen CE: Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 285:685-689, 1982.
52. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM y Svendsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduce rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* i:1175-78, 1983.
53. Mogensen CE y Christensen CK: Blood pressure changes and renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *Hypertension* 7 (Suppl II):64-73, 1985.
54. Parving HH, Andersen AR, Hommel E y Smidt U: Effects of long-term antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Hypertension* 7 (Suppl II):114-117, 1985.
55. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LM, Christlieb AR, Knowles WC y Rand LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 318:140-145, 1988.
56. Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Gupta A y Viberti GC: Increased sodium-lithium countertransport activity in red-cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 318:146-150, 1988.
57. Viberti GC, Keen H y Wiseman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J* 295:515-517, 1987.
58. Williams RR, Hunt SC, Kuida H, Smith JB y Ash KO: Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. *Am J Epidemiol* 118:338-344, 1983.
59. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM y Vernet AT: The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 21:730-738, 1982.
60. Greene DA: Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *Am J Med* 80 (Suppl 5A):39-53, 1986.
61. Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1:168-188, 1978.
62. Jones RH, Hayakawa H, Mackay JD, Parsons V y Watkins PJ: Progression of diabetic nephropathy. *Lancet* i:1105-1106, 1979.
63. Clements RS: New therapies for the chronic complications of older diabetic patients. *Am J Med* 80 (Suppl 5A):54-60, 1986.
64. Deckert T, Poulsen JE y Larsen M: Prognosis of diabetic with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death and complications. *Diabetologia* 14:363-370, 1978.
65. Balodimos MC: Diabetic nephropathy. En *Joslin's diabetes mellitus* (11 ed). Marble A. Philadelphia, pp. 526-561, 1971.
66. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Eng J Med* 310:356-360, 1984.
67. Wilson PWF, Anderson KM y Kannel WB: Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. The Framingham study. *Am J Med* 80 (Suppl 5A):3-9, 1986.
68. Panzram G: Mortality and survival in type II diabetes. *Diabetologia* 30:123-131, 1987.
69. Janka HU y Dirschedl P: Systolic blood pressure as a predictor for cardiovascular disease in diabetes. *Hypertension* 7 (Suppl II):90-94, 1985.
70. Christlieb AR, Krolewski AS, Warram JH y Soeldner JS: Is insulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 7 (Suppl II):54-57, 1985.
71. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L y Bevilacqua S: Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 317:350-357, 1987.
72. Wiseman MJ, Boggetti E, Keen H y Viberti GC: Changes in renal function in response to protein restricted diet in type (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 30:154-59, 1987.
73. Struthers AD, Murphy MB y Dollery CT: Glucose tolerance during antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus. *Hypertension* 7 (Suppl II):95-101, 1985.
74. Barnett AH, Leslie D y Watkins PJ: Can insulin treated diabetics be given beta-adrenergic blocking drugs? *Br Med J* 280:976-978, 1980.
75. Bauer JH y Reams GP: Renal effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. *Am J Med* 81 (Suppl 4C):19-27, 1986.
76. Reams GP y Bauer JH: Effect of enalapril in subjects with hypertension associated with moderate to severe renal dysfunction. *Arch Intern Med* 146:2145-2148, 1986.
77. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW y Brenner BM: Prevention of diabetes glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77:1925-1930, 1986.
78. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Lleda H, Monma H, Ishizaki M, Takahasi H, Sekino H y Sasaki Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetes. *N Eng J Med* 313:1617-1620, 1985.
79. Marre M, Leblanc H, Suárez L, Guyenne TT, Menard J y Pasa Ph: Converting enzyme inhibition in normotensive diabetics patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J* 294:1448-1452, 1987.
80. Anderson S y Brenner BM: Therapeutic implications of converting-enzyme inhibitors in renal disease. *Am J Kidney Dis* 10:81-87, 1987.
81. Fine LG: Preventing the progression of human renal disease: have rational therapeutic principles emerged? *Kidney Int* 33:116-128, 1988.
82. Ruilope LM: Regresión de las lesiones renales en pacientes hipertensos con insuficiencia renal. *Med Clin (Bar)* 90:162-163, 1988.
83. Bjork S, Nyberg G, Mulec, Granens G, Herlitz H y Aurell M: Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 293:471-474, 1986.
84. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, Edsberg B, Nielsen MD y Giese J: Effect of captopril in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Br Med J* 293:467-470, 1986.
85. D'Angelo A, Sartori L, Benetollo P, Gambaro G, Giannini S, Malvasi L, Lavagnini G y Crepaldi G: Captopril in the treat-

- ment of hypertension in type I and type II diabetic patients. *Post J Med* 62:69-72, 1986.
86. Romero JL, Raij L, Granger GP, Ruilope LM y Rodicio JL: Multiple effects of calcium entry blockers on renal function in hypertension. *Hypertension* 10:140-151, 1987.
87. Reams GP, Lan A, Hamory A y Bauer JH: Amlodipine therapy corrects renal abnormalities encountered in the hypertensive state. *Am J Kidney Dis.* 10:446-451, 1987.
88. Trost BN y Weidmann P: Effects of nitrendipine and other calcium antagonist on glucose metabolism in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:S986-S995, 1984.
89. Kaplan NM, Rosenstock J y Raskin P: A differing view of treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 147:1160-1162, 1987.
90. Teruel JL: Nefropatía diabética. *Med Clin (Bar)* 90:67-72, 1988.
91. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, Bahnsen M, Lauritzen M, Hougaard P y Lauritzen E: Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 296:156-160, 1988.