

A hipertensão no diabetes

ANTONIO BARTOLOMEU CRUZERA, RICARDO UTIMURA, ROBERTO ZATZ

O diabetes melito e a hipertensão arterial sistêmica são as duas doenças mais comuns nos países industrializados e a frequência dessas duas patologias nessas populações aumenta com a idade¹. Cerca de 2,5 a 3 milhões de americanos têm diabetes e hipertensão, e a associação dessas duas doenças aumenta consideravelmente o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Estima-se que 35% a 75% das complicações do diabetes possam ser atribuídos à hipertensão; sua prevalência é particularmente alta nos pacientes diabéticos do tipo 1 com nefropatia

clínica e está presente já na fase pré-proteinúrica nos diabéticos do tipo 2. Neste resumo abordaremos a nefropatia diabética e seus aspectos fisiopatológicos, as peculiaridades da hipertensão no paciente diabético e as estratégias para um tratamento racional do paciente diabético e hipertenso com nefropatia.

Palavras-chave: diabetes, hipertensão, nefropatia diabética, resistência insulínica, anti-hipertensivos.

HiperAtivo 1998;4:261-6

Laboratório de Investigação Médica (LIM-16) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Arnaldo, 455 — 3º andar — sala 3342 — CEP 01246-903 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

O diabetes melito e a hipertensão arterial sistêmica são as duas doenças mais comuns nos países industrializados e a frequência dessas duas patologias nessas populações aumenta com a idade⁽¹⁻⁴⁾. Cerca de 2,5 a 3 milhões de americanos têm diabetes e hipertensão, e a associação das duas doenças aumenta consideravelmente o risco de morbidade e mortalidade cardiovasculares^(5,6).

Estima-se que 35% a 75% das complicações do diabetes possam ser atribuídos à hipertensão; sua prevalência é particularmente alta nos pacientes diabéticos do tipo 1 com nefropatia clínica e está presente já na fase pré-proteinúrica nos diabéticos do tipo 2. Neste resumo abordaremos a nefropatia diabética e seus aspectos fisiopatológicos, as peculiaridades da hipertensão no paciente diabético e as estratégias para um tratamento racional do paciente diabético e hipertenso com nefropatia.

NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética não é apenas a principal causa isolada de insuficiência renal crônica terminal, nos Estados Unidos, mas também uma das complicações mais sérias que se desenvolve no paciente diabético. Nos diabéticos do tipo 1, a

incidência de insuficiência renal crônica situa-se entre 20% e 40%, variando entre 10% e 20% nos diabéticos do tipo 2⁽⁷⁾.

Aspectos fisiopatológicos da nefropatia diabética

A patogênese e a progressão da nefropatia diabética correlacionam-se a múltiplos fatores, tais como: alterações hemodinâmicas, nível glicêmico e fatores genéticos⁽⁸⁾.

Alterações hemodinâmicas

Nas fases iniciais da doença, observa-se aumento de 25% a 50% no ritmo de filtração glomerular dos portadores de diabetes melito do tipo 1 e numa significativa proporção de portadores de diabetes melito do tipo 2⁽⁹⁾. Os fatores implicados e que influenciam o ritmo de filtração glomerular no diabetes são múltiplos e incluem: hormônio de crescimento, insulina, glucagon, fatores de crescimento, corpos cetônicos, ingesta protéica, catecolaminas, peptídeo natriurético atrial, prostaglandinas, sistema renina-angiotensina, óxido nítrico. Diversos modelos experimentais têm sido usados para tentar estabelecer a participação de cada um desses fatores na patogênese da hiperfiltração e no desenvolvimento da nefropatia diabética⁽¹⁰⁾.

A hipertensão capilar glomerular pode ocorrer independentemente da hipertensão sistêmica e constitui um fator de grande relevância no desenvolvimento e na progressão da

nefropatia diabética. Essa forma de hipertensão “localizada” determina uma agressão mecânica, induzindo danos à célula epitelial e endotelial e alterando a barreira de filtração glomerular. O aumento da tensão no capilar glomerular leva a espessamento da membrana basal, proliferação de células mesangiais e aumento da produção de matriz mesangial.

Controle glicêmico

Vários estudos demonstram que o controle da glicemia limita a evolução da nefropatia diabética. Num desses estudos, foi observado que um controle glicêmico adequado (medido pela hemoglobina glicosilada — $HbA_{1c} \leq 7,0\%$) reduziu o risco de desenvolvimento de nefropatia (definido pela excreção de albumina) em 50%, quando comparado a um grupo cujos níveis de HbA_{1c} eram maiores que 9,0%⁽¹¹⁾.

Foram propostos alguns mecanismos pelos quais a elevação dos níveis de glicemia influenciaria o desenvolvimento da nefropatia diabética:

- Formação dos produtos finais de glicação avançada: no contexto da hiperglicemia, a glicose se ligaria às proteínas, formando os produtos intermediários de Amadori, compostos não-estáveis cuja reação é de fácil reversão com o controle glicêmico. Com a hiperglicemia persistente, os compostos de Amadori são convertidos nos chamados produtos finais de glicação avançada, compostos estáveis que não se desfazem com o controle da glicemia. Os produtos finais de glicação avançada promovem alteração na estrutura das proteínas, desregulação do sistema enzimático, anormalidades na ligação de certas proteínas a moléculas reguladoras e ativação de componentes da família das citoquinas, por meio da ligação com seu receptor⁽¹²⁾.
- Pode haver, também, a glicosilação de proteínas circulantes, tais como a albumina. A deposição de algumas proteínas no glomérulo tem sido observada, associada ao aumento da produção da matriz mesangial em modelos experimentais⁽¹³⁾.
- O metabolismo da glicose pela via dos polióis, resultando na diminuição de NADPH, glutatona e mioinositol, bem como aumento na produção de sorbitol, embora a participação desse composto na patogênese da nefropatia diabética seja ainda incerta⁽¹⁴⁾.

Aspectos genéticos

Várias linhas de pesquisa evidenciam “susceptibilidade” genética para o desenvolvimento de nefropatia diabética, por meio de estudos de grupos de famílias e de estudos que evidenciam a associação entre nefropatia e história familiar de hipertensão⁽¹⁵⁾.

Recentemente, polimorfismos genéticos no sistema renina-angiotensina têm sido observados e implicados no desenvolvimento e na progressão da nefropatia diabética⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

HIPERTENSÃO E DIABETE

A prevalência de hipertensão em indivíduos diabéticos é duas vezes maior que numa população de não-diabéticos. Essa proporção é válida para o diabete melito do tipo 2 e, provavelmente, também para o tipo 1.

A raça, a idade, o sexo, a presença de proteinúria maciça, o aumento do índice de massa corpórea e o tempo de evolução do diabete melito são os principais determinantes da elevação da pressão arterial, particularmente a pressão sistólica, nos pacientes diabéticos⁽¹⁹⁻²³⁾.

Algumas diferenças na evolução e no aparecimento da hipertensão no diabete são pertinentes:

- Diabete melito do tipo 1 (insulino-dependente): O nível pressórico nesses pacientes mantém-se normal até o desenvolvimento de proteinúria persistente (excreção urinária de albumina maior que 300 mg/24 horas); se a nefropatia não se desenvolver, esses pacientes manter-se-ão normotensos. Uma vez instalada a nefropatia clínica, observa-se aumento da pressão arterial, num ritmo de elevação médio de 1 mmHg/mês (sistólica)⁽²⁴⁾. A pressão sistólica e a diastólica elevam-se proporcionalmente. Um ligeiro aumento da pressão arterial, microalbuminúria (excreção urinária de albumina entre 30 e 300 mg/24 horas), diminuição (ou “normalização”) do ritmo de filtração glomerular e talvez aumento da resistência vascular são marcadores observados na nefropatia diabética incipiente. Alguns autores observaram a presença de microalbuminúria em pacientes diabéticos hipertensos, a qual, juntamente com a redução do ritmo de filtração glomerular, constitui um dos indicadores de alteração estrutural nesse grupo de pacientes.
- Diabete melito do tipo 2 (não-insulino-dependente): Estudos demonstram que, nesses pacientes, a elevação da pressão arterial ocorre de forma independente do aumento da massa corpórea^(25, 26). Aproximadamente 28% dos portadores de diabete melito do tipo 2 já são hipertensos quando o diagnóstico de diabete melito é feito. Muitas vezes a pressão sistólica aumenta mais que a diastólica. A hipertensão, nesses pacientes, não se correlaciona necessariamente com a presença de nefropatia. Particularmente nesse grupo, outros fatores podem estar presentes: obesidade, sedentarismo, idade avançada, dislipidemia, tabagismo, história familiar. A obesidade e a inatividade física, quando associadas à resistência insulínica, correlacionam-se com a elevação da pressão arterial; perda de peso e atividade física melhoram o controle dos níveis pressóricos (Tabela I).

HIPERTENSÃO, HIPERINSULINEMIA E RESISTÊNCIA À INSULINA

Vários estudos têm demonstrado a associação entre hiperinsulinemia e hipertensão e, recentemente, várias revi-

Tabela I. Características da hipertensão em diabéticos do tipo 1 e do tipo 2.

<p>Tipo 1</p> <ul style="list-style-type: none"> — Hipertensão está ausente até o momento do diagnóstico — Desenvolvimento da hipertensão correlaciona-se exclusivamente com o início da doença renal — As pressões sistólica e diastólica aumentam proporcionalmente — Hipertensão correlaciona-se com progressão da doença renal <p>Tipo 2</p> <ul style="list-style-type: none"> — A hipertensão é comum no momento do diagnóstico — A hipertensão correlaciona-se com aumento da obesidade e avanço da idade — A pressão sistólica aumenta mais que a diastólica — A hipertensão correlaciona-se menos freqüentemente com a presença da doença renal
--

sões têm abordado a síndrome de resistência à insulina: diabete melito, hipertensão, dislipidemia, obesidade, doença aterosclerótica coronariana, microalbuminúria⁽²⁷⁻³⁰⁾.

Alguns mecanismos pelos quais a insulina pode estar relacionada ao desenvolvimento de hipertensão foram propostos:

- Hiperinsulinemia e retenção de sódio: estudos em humanos⁽³⁰⁻³²⁾ e em modelos animais⁽³³⁾ têm demonstrado que a insulina é um potente hormônio antinatriurético cujo efeito resulta de uma alça direta do hormônio no túbulo renal, de um efeito indireto mediado pela estimulação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, bem como pela inibição do peptídeo natriurético atrial⁽³⁴⁻³⁸⁾. Está bem estabelecido que o sódio corpóreo total e principalmente a concentração de sódio nas células da musculatura lisa vascular estão aumentados em pacientes diabéticos com hipertensão^(39, 40). Esse aumento na concentração de sódio sensibiliza essas células ao efeito pressórico da angiotensina II e norepinefrina. O efeito anti-hipertensivo dos diuréticos pode estar ligado à reversão desse efeito.
- Hiperinsulinemia e sistema nervoso simpático: a infusão de insulina em doses suficientes para promover euglicemia aumenta a concentração de norepinefrina no plasma⁽³⁶⁾. A estimulação do sistema nervoso simpático pode aumentar a pressão pelo aumento do débito cardíaco, do volume sanguíneo cardiopulmonar, da resistência periférica e da retenção renal de sódio. Sua ativação constitui potente mecanismo de antagonismo à ação da insulina, perpetuando a hiperinsulinemia e “fechando” o ciclo resistência insulínica-hipertensão⁽⁴¹⁾.
- Insulina e sistemas transportadores de cátions: a insulina afeta um número grande de íons, regulando a concentração de sódio, potássio, cálcio e pH celular⁽⁴²⁾ (íons hidrogênio), entre outros. A alteração na regulação de um ou mais desses íons pode estar relacionada ao desenvolvimento de hipertensão. Por exemplo, a insulina estimula o transporte de Na⁺-H⁺, aumentando os níveis de sódio intracelular

e sensibilizando as células da musculatura lisa vascular aos efeitos pressóricos da angiotensina II, norepinefrina e da sobrecarga de sódio⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ (Figura 1).

TRATAMENTO

O enfoque atual no tratamento do paciente diabético e hipertenso abrange não somente o controle dos níveis pressóricos, mas, também, a redução concomitante da albuminúria e a estabilização do ritmo de filtração glomerular. O tratamento

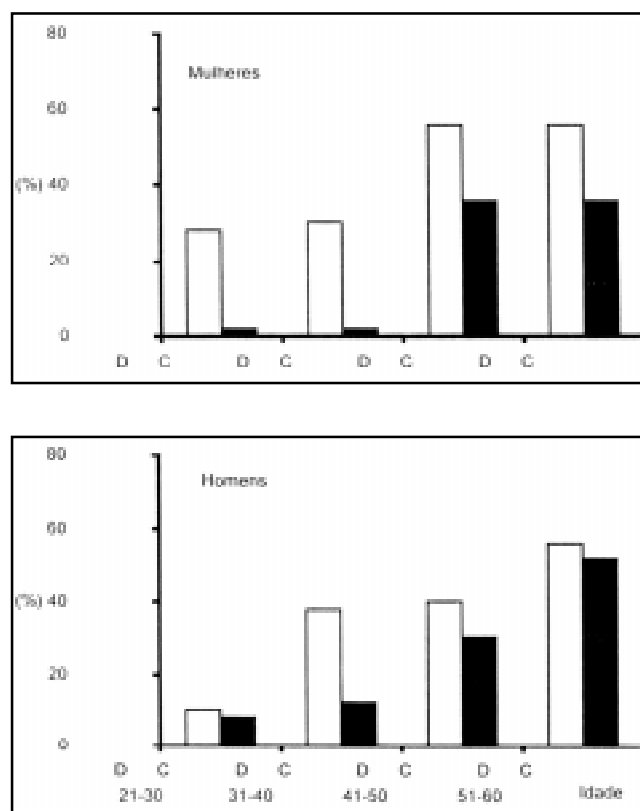


Figura 1. Incidência de hipertensão no diabete melito.

anti-hipertensivo, quando instituído precocemente, ainda na fase de microalbuminúria, pode reduzir satisfatoriamente a albuminúria, prevenindo a evolução para nefropatia clínica⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Diversos estudos foram conduzidos e estão sendo realizados com os mais variados esquemas terapêuticos. Estudos com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio e associação de betabloqueador e diurético resultaram em dados conflitantes⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. No entanto, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina mostraram-se eficazes na redução da albuminúria e houve a estabilização da função renal no período estudado. O mecanismo proposto para tal "renoproteção" seria a atenuação da hipertensão capilar glomerular, que poderia ocorrer independentemente do efeito na redução da pressão sistêmica^(52, 53). Os demais esquemas terapêuticos constituem uma alternativa eficaz para o controle dos níveis pressóricos, porém vários estudos não puderam demonstrar a redução da albuminúria de forma similar à dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina^(54, 55). Vários autores recomendam o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina como primeira opção para o tratamento do paciente diabético, hipertenso e com albuminúria persistente, porém muitas vezes esse esquema não é suficiente para o adequado controle

da pressão arterial; sendo assim, a adição de uma ou mais drogas ao esquema monoterápico inicial é possível e justificável, desde que reduzam satisfatoriamente a pressão arterial aos níveis desejados e não promovam alterações metabólicas (alterações de glicemia e no perfil lipídico) no paciente diabético. Os estudos sugerem que para o paciente diabético e hipertenso os níveis pressóricos desejáveis sejam de 130/85 mmHg ou menos⁽⁵⁶⁾.

Diabete e hipertensão são doenças comuns nos países industrializados. A hipertensão agrava a nefropatia diabética, acelerando o processo. Fatores hemodinâmicos, metabólicos e genéticos estão envolvidos na patogênese da nefropatia, embora a participação efetiva de cada um desses fatores ainda não seja plenamente compreendida. A hipertensão coincide com o início da doença renal no diabetes do tipo 1 e tem participação importante na síndrome de resistência à insulina no diabetes do tipo 2. Normalização da pressão arterial, redução da microalbuminúria e prevenção da nefropatia clínica são os objetivos da terapêutica anti-hipertensiva. Os inibidores da enzima conversora parecem satisfazer esses objetivos; no entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar definitivamente a função renoprotetora desse grupo de drogas ou outros esquemas terapêuticos.

The hypertension in diabetes mellitus

ANTONIO BARTOLOMEU CRUZERA, RICARDO UTIMURA, ROBERTO ZATZ

Diabetes and hypertension are common in western countries. Hypertension aggravates diabetic nephropathy and accelerates progression to end stage renal disease. Hemodynamic, metabolic and genetic factors are involved in the pathogenesis of renal disease although their roles have not been completely understood. Hypertension correlates with onset of renal disease in diabetic Type 1 patients and it is a central feature in so-called insulin resistance syndrome in Type 2 diabetic patients. Normalization of arterial blood pressure, reduction of microalbuminuria and slowing or prevention of progression to overt nephropathy are the goals of the current therapeutic strategies. Current evidence suggests that angiotensin converting enzyme inhibitors fulfill these objectives, although this therapeutic option needs further confirmation. Additional studies are required to determine whether other drugs or therapeutic regimens will also effectively contribute to prevent diabetic nephropathy.

Key words: diabetes, hypertension, diabetic nephropathy, insulin resistance syndrome, antihypertensive drugs.

HiperAtivo 1998;4:261-6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oster JR, Materson BJ, Epstein M. Diabetes mellitus and hypertension. *Cardiovasc Risk Factors* 1990;1:25-46.
2. Fuller JH. Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 1985;2:113-7.
3. Mogensen CE. Diabetes and hypertension. *Lancet* 1979;1:388-9.
4. Sowers JR. Hypertension in the elderly. *Am J Med* 1987;82(suppl 1B):1-8.
5. Christlieb AR, Warram JH, Królewski AS, et al. Hypertension — The major risk factor in juvenile-onset insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1981;30:90-6.
6. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al. Prevalence of diabetic and impaired glucose levels in the US population aged 20-74 years. *Diabetes* 1987;36:523-34.
7. United States Renal Data System: USDRS Annual Data Report. Bethesda, MD, The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, July 1994.
8. Hostetter TH. Diabetic nephropathy: metabolic versus hemodynamics. *Diabetes Care* 1992;15:1205-15.
9. Hostetter TH. Pathogenesis and treatment of diabetic

- nephropathy. *Adv Endocrinol Metab* 1991;2:221-48.
10. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1988;318:140-5.
 11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
 12. Boel E, Selmer J, Jensen T. Diabetic late complications: Will aldose reductase inhibitors or advanced glycosylation end product formation hold promise? *J Diabetes Comp* 1995;9:104-29.
 13. Brownlee M, Pongor S, Cerami A. Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen. *J Exp Med* 1983;158:1739-44.
 14. Chodhury TA, Kumar S, Burnett AH, et al. Nephropathy in type I diabetes: the role of genetic factors. *Diabetic Med* 1995;12:1059-67.
 15. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, et al. Familial clustering of diabetic kidney disease: evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:1161-5.
 16. O' Hare JA, Rolan JM, Walters G, et al. Impaired sodium excretion in response to volume expansion induced by water immersion in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Sci* 1986;71:403-9.
 17. Drury PL, Smithy GM, Ferris GB. Increased vasopressor responsiveness to angiotensin II in type I (insulin dependent) diabetic patients without complications. *Diabetologia* 1984;27:174-9.
 18. Parving HH, Jacobsen P, Tarnow L, et al. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *Br Med J* 1996;313:591-4.
 19. Kamnuel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Dis Chest* 1969;56:43-52.
 20. Golay A, Felber JP, Jequier E, et al. Metabolic basis of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:727-47.
 21. Willians RR, Hunt SC, Huida H, et al. Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. *Am J Epidemiol* 1983;11:338-44.
 22. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in NIDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:917-25.
 23. Koivisto V, DeFronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev* 1986;1:445-81.
 24. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
 25. DeFronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia and coronary artery disease: a complex metabolic web. *Coronary Art Dis* 1992;3:11-25.
 26. Reaven GM, Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
 27. Ferrannini E, Haffener SM, Mitchel BD, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
 28. Mogensen CE, Hansen KW, Mau Pedersen M, et al. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991;14(suppl 4):13-26.
 29. Mogensen CE, Christensen CK. Blood pressure changes and renal function changes in incipient and overt diabetic nephropathy. *Hypertension* 1985;7(suppl II):II8-II13.
 30. DeFronzo RA, Lilly Lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
 31. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-68.
 32. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effects of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
 33. Trevisan R, Fioretto P, Semplicini A, et al. Role of insulin and natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. *Diabetes* 1990;39:289-98.
 34. DeFronzo RA, Goldeberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976;58:83-90.
 35. Baun M. Insulin stimulates volume absorption in the proximal convoluted tubule. *J Clin Invest* 1987;79:1104-9.
 36. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusion on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes* 1981;30:219-25.
 37. Fioretto P, Muollo B, Faronato PP, et al. Relationship among atrial natriuretic peptide and insulin in insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 1992;41:813-21.
 38. Weidmann P, Berretta-Piccoli C, Trost BN. Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1985;7(suppl II):33-42.
 39. Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991;14:220-32.
 40. Daly PA, Landesberg L. Hypertension in obesity and NIDDM: role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991;14:240-8.

41. Anderson EA, Hoffmann RP, Balon TW, et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:2246-52.
42. Julius S. Autonomic nervous dysfunction essential hypertension. *Diabetes Care* 1991;14:249-59.
43. Ortola FV, Ballerman BJ, Anderson S, et al. Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;80:670-4.
44. Nosadini R, Fioreto P, Trevisan R, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Care* 1991;14:210-9.
45. Moore RD, Gupta RK. Effect of insulin on intracellular pH as observed by phosphorus-31 NMR spectroscopy. *Int J Quantum Chem Symp* 1986;33:203-10.
46. Lacourcière Y, Nadeau A, Poirier L, et al. Captopril or conventional therapy in hypertensive type II diabetics. Three year analysis. *Hypertension* 1993;21:789-94.
47. Mathiensen ER, Borch-Johnsen K, Jensen DV, et al. Improved survival in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1989;32:884-6.
48. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
49. Slataper R, Vicknair N, Sadler R, et al. Comparative effects of different antihypertensive treatments on progression of diabetic renal disease. *Arch Intern Med* 1993;153:973-80.
50. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, et al. Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1994;43:1108-13.
51. Sano T, Kawamura T, Matsumae H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on micro albuminuria in well controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:420-4.
52. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.
53. Matsusaka T, Hymes J, Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2025-43.
54. Demarie BK, Bakris GL. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;113:987-8.
55. Fogari R, Zoppi A, Pasotti C, et al. Comparative effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with non insulin dependent diabetes mellitus and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1995;9:13-5.
56. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure(JNC V), 1997.