

III. HIPERTENSION ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS

Dr. Jorge Rezzonico

Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Clínica Médica III (docente).
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

HIPERTENSION EN LA DIABETES MELLITUS

Hace ya cuarenta y dos años que se escribieron los primeros trabajos que describían un aumento de la incidencia de hipertensión arterial en pacientes diabéticos.⁽¹⁾

Estudios realizados a posteriori convalidaron estos resultados,^(2 a 7) habiéndose correlacionado positivamente esta incidencia incrementada con la duración de la diabetes y la edad de los pacientes y fundamentalmente con la existencia de la enfermedad renal.⁽⁸⁾ Esta última se caracteriza por lesiones histológicas bien definidas, a las que podríamos considerar como principales responsables de la hipertensión arterial observada en pacientes diabéticos y cuya existencia justifica que algunos autores consideren a esta hipertensión como diabética.

Las lesiones histológicas características del riñón diabético son:

1. La glomerulosclerosis diabética de Kimmelstein y Wilson, descrita en 1936 y de la que pueden distinguirse dos formas principales: nodular y difusa.

La glomerulosclerosis nodular se presenta en alrededor del 25 % de las autopsias de pacientes diabéticos que fueran realizadas en hospitales y que se caracteriza por nódulos esféricos de 20 a 100 micrones de diámetro, que presentan fibras de reticulina muy visibles y depósitos de polisacáridos PAS-positivo y están situados en la periferia de los ovillos capilares de los glomérulos. Evolucionan hasta la hialinización. Son más frecuentes en diabéticos juveniles de larga data.

La glomerulosclerosis difusa consiste en el engrosamiento de ambas caras de las paredes capilares, afecta todas las asas de los ovillos glomerulares, presenta depósitos de una sustancia PAS-positiva primeramente a lo largo de la membrana basal y luego en forma difusa y obliteración de la luz de los capilares. No se ha constatado la presencia de fibras de reticulina. La gravedad de la lesión glomerular se correlaciona perfectamente en estos pacientes con la severidad de la hipertensión.⁽⁹⁾

Existe un tercer tipo de lesión glomerular, siempre secundario a alguno de los dos anteriores, denominado glomerulosclerosis exudativa, que se caracteriza por el depósito de una sustancia aparentemente fibrinoide dentro del espacio de Bowman y adosada a la superficie capsular del ovillo glomerular. Es poco frecuente y grave y se correlaciona mucho más comúnmente que las anteriores con la proteinuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal, o sea la clásica nefropatía diabética.

En general, actualmente se piensa que las lesiones glomeruloscleróticas serían secundarias a la hiperglucemia,⁽¹⁰⁾ admitiéndose que la normoglucemia constante, es decir, en todo momento del día, es imposible de lograr en los diabéticos juveniles con los tratamientos actuales. Algunos autores, ante la evidencia de que ciertos sujetos sufren las primeras manifestaciones de la enfermedad en la etapa de prediabetes, han propuesto una teoría genética para el desarrollo de la glomerulosclerosis, teoría que tiene su talón de Aquiles en el hecho de que la enfermedad aparece en diabetes no genéticas, como la hemocromatosis,⁽¹⁰⁾ diabetes aloxánica en ratas y monos⁽¹¹⁾ y la secundaria a endocrinopatías o pancreatopatías.⁽¹²⁾ Si bien estas últimas son raras,⁽¹²⁾ es más probable que los cambios observados obedezcan a una deficiencia, relativa o absoluta, de la insulina circulante,⁽¹³⁾ que aumentaría el grosor de la membrana basal por aumento de la síntesis de glucoproteínas debido posiblemente a que los caminos metabólicos de glucosa a glucoproteínas no requieren insulina, por lo que podrían utilizarse con cierta preferencia en su ausencia.⁽¹⁴⁾

Además se ha encontrado un aumento de la enzima glucosiltransferasa,⁽¹⁵⁾ importante en la síntesis de membrana basal, en ratas con diabetes aloxánica, normalizándose sus valores con la administración de insulina.

El incremento del FG descrito en diabetes juveniles recientemente diagnosticado jugaría un rol importante en el desarrollo de la nefropatía diabética.⁽¹⁶⁾

Otra causa de la misma estaría relacionada con el aumento de captación de macromoléculas circulantes por el mesangio secundario a un aumento de permeabilidad glomerular capilar a las proteínas, debido a su engrosamiento.⁽¹⁷⁾

El engrosamiento de la membrana basal también podría deberse al aumento de somatotrofina visto en diabéticos juveniles,⁽¹⁸⁾ conociéndose que la somatotrofina estimula la síntesis proteica y sabiendo que los polisomas del riñón diabético muestran más actividad que la normal.⁽¹⁹⁾ Se han encontrado también aumentados en la membrana diabética la proporción de subunidades ricas en hidroxilisina.⁽²⁰⁾

La hiperglucemia conduce a nefrosis glicogéna, la que afecta el túbulo distal a nivel de la mácula densa del aparato yuxtglomerular, lo que podría conducir a disturbios en la regulación de la T. A. debida a la misma.

2. La arteriosclerosis renal afecta, en la diabetes, a la íntima de los pequeños vasos renales,

poseyendo como características distintivas la afeción en grado similar de las arteriolas aferente y eferente y la evolución progresiva de la lesión que puede llevar a la oclusión de la luz arteriolar.⁽²¹⁾ Estas lesiones se correlacionan bien con la severidad de la lesión nodular.⁽²²⁾ Su frecuencia es elevada, observándose en el 83 % de los diabéticos de más de 50 años, en exámenes realizados posmortem.⁽²³⁾

3. La nefrosis tubular se caracteriza por depósitos de glucógeno más frecuentes en los túbulos proximales, acompañados por la presencia de pequeños glóbulos de grasa en los túbulos y en los glomérulos.

Otra lesión renal, que no se puede considerar característica si bien es mucho más frecuente en los pacientes diabéticos, es la pielonefritis. Esta infección renal aparece con más frecuencia en pacientes portadores de una glomerulosclerosis y contribuye a la génesis y desarrollo de la hipertensión arterial en algunos de ellos. La hipertensión debida a una infección crónica normoazoémica presenta una resistencia periférica elevada y un volumen minuto cardíaco normal.⁽²⁴⁾

Existe una diferencia neta entre la fisiopatología de la hipertensión arterial en los diabéticos juveniles y adultos. En los primeros predominan las lesiones renales, correlacionándose positivamente la proteinuria con la hipertensión arterial. En un trabajo clásico sobre el tema se encontró que de 1.072 pacientes diabéticos juveniles, en la mayoría de los cuales la enfermedad había comenzado antes de los 20 años, a los 30 años de edad padecían de proteinuria un 34 %, de hipertensión arterial un 40 % y de retinopatía proliferativa un 29 %, ⁽⁸⁾ siendo aún mayores los porcentajes de glomerulosclerosis diabética subclínica diagnosticada por la anatomía patológica. La pielonefritis que estos pacientes padecen con frecuencia agrava su hipertensión. La frecuencia de hipertensión arterial en los diabéticos francamente proteinúricos es muy elevada (más del 90 %).⁽²⁵⁾ En los diabéticos adultos la incidencia de muerte por enfermedad renal es mucho menor que en los diabéticos juveniles, y la hipertensión presente en ellos la podemos dividir en:

a) Hipertensión secundaria a arteriosclerosis vascular, entidad esta última cuya incidencia estaría aumentada en los diabéticos.^(23, 26) Se ha postulado que este aumento de incidencia podría deberse a una deficiencia en la acción de la insulina endógena que llevaría a una inhibición de la síntesis de fosfolípidos y acumulación de colesterol en la pared de los vasos, secundaria a una disminución de la captación de glucosa. Otro factor que predispondría a la arteriosclerosis es la hipertrigliceridemia,⁽²⁷⁾ constituyente de una hiperlipoproteinemia de tipo IV que presenta una relación comprobada con la diabetes juvenil⁽²⁸⁾ y del adulto.⁽²⁹⁾ La arteriosclerosis produciría un aumento de la tensión arterial a través de la esclerosis de la aorta y de los grandes vasos, y principalmente a través de la esclerosis renal.

b) Hipertensión esencial, cuya frecuencia no estaría aumentada en la diabetes.⁽³⁰⁾

c) Hipertensión secundaria a enfermedades que favorecen el desarrollo de la diabetes, como la enfermedad de Cushing, el feocromocitoma o el aldosteronismo primario, cuyas características están desarrolladas en otra parte del presente trabajo.

Se ha postulado también⁽³¹⁾ un aumento de la incidencia de diabetes en pacientes con estenosis de la arteria renal, aunque este aumento no pudo ser corroborado en otros trabajos.

El papel del sistema renina-angiotensina en el desarrollo de la hipertensión arterial en los pacientes diabéticos no se encuentra hasta el momento totalmente dilucidado.

Se sabe que no intervendría en el desarrollo de hipertensión arterial en los pacientes portadores de una nefropatía diabética, habiéndose, por el contrario, descrito una disminución del PRA (actividad de renina plasmática) en ellos, lo que encuadraría la hipertensión diabética dentro de las hiporreninémicas.⁽³²⁾ Esta disminución del PRA podría deberse a una hialinización de la arteriola aferente y de las células yuxtaglomerulares renales, secundariamente una barrera para la liberación de renina en la circulación⁽³²⁾ o destruyendo así las células productoras de renina del riñón;⁽³⁴⁾ a un decremento de la sensibilidad de los mecanismos receptores para la liberación de renina en la circulación⁽³²⁾ o destruyendo así las células productoras de renina del riñón;⁽³⁴⁾ a un decremento de la sensibilidad de los mecanismos receptores para la liberación de la renina; a un incremento de carga de sodio a la mácula densa, secundario a una diuresis osmótica, o a un decremento de la actividad del Sistema Nervioso Autónomo y a una disminución de las catecolaminas circulantes; se han comprobado casi todas ellas.^(30, 38, 40)

Tanto en los pacientes afectados de diabetes y proteinuria⁽⁴¹⁻⁴²⁾ como en aquellos en los que se encuentra diabetes con hipoaldosteronismo,⁽⁴³⁾ se ha descrito la existencia en su plasma de prorenina o renina inactiva que reemplazaría la forma de renina normal. Esta sustancia no pudo ser detectada en pacientes diabéticos no proteinúricos.^(41, 42) Su importancia fisiológica aún no se ha dilucidado, si bien se ha descrito⁽⁴⁴⁾ que la proporción de esta forma de renina estaría incrementada en los pacientes portadores de una hipertensión hiporreninémica.

Pero, por otra parte, los diabéticos juveniles no complicados tienen un PRA^(38, 45) normal o aumentado, por lo que no puede descartarse un posible mecanismo de angiotensina II en la iniciación de la hipertensión en los diabéticos. Trabajos realizados en niños demuestran que se produce un aumento de la T. A. sistólica en niños diabéticos, en comparación con los no diabéticos, aun antes de la existencia de complicación alguna e independiente de la duración de la enfermedad, debido probablemente a un aumento del volumen minuto cardíaco.⁽⁴⁶⁾

Otros factores por considerar en el desarrollo de la hipertensión en los diabéticos son:

a) La expansión del volumen plasmático,⁽⁴⁶⁾ el que no se debería probablemente a un aumento de la actividad mineralocorticoide, invocándose como posibles causales del mismo una retención de sodio secundaria a enfermedad renal, una hiperosmolaridad plasmática debida a hiperglucemia⁽⁴⁶⁾ o a una disminución del "clearance" de agua libre.

b) El aumento de la resistencia periférica resultante de una disminución de la luz arteriolar, por efecto de la hialinización⁽⁴⁹⁾ y a la falta de insulina, puesto que se ha descrito una acción hipotensora de la insulina no relacionada directamente con la hipoglucemia que se produciría por una disminución de la resistencia periférica imputada a un efecto insulínico directo sobre la respuesta vasoconstrictora a la norepinefrina.^(33, 36, 37) Las catecolaminas no intervienen dentro de los mecanismos que mantienen la hipertensión en los diabéticos.^(47, 48)

La existencia de hipertensión arterial, ya sea sistólica o diastólica, ejerce efectos adversos sobre la progresión de coronariopatías, enfermedades cerebrovasculares y vasculares periféricas, habiéndose descrito una mayor morbimortalidad en coronariopatías y apoplejía en aquellos pacientes hipertensos diabéticos en comparación con los no diabéticos.^(49, 50) Esto nos indica muy gráficamente la importancia que tiene el tratamiento correcto en estos pacientes.

TRATAMIENTO

Como en los pacientes no diabéticos, un adecuado control de la hipertensión mejora sensiblemente el pronóstico al disminuir la incidencia de las complicaciones renales, cardiovasculares y cerebrovasculares.

Por lo tanto, es necesario administrar la terapia adecuada a cada paciente según su tipo de hipertensión.

Los pacientes con hipertensión sistólica secundaria a la arteriosclerosis deben ser tratados con:

1) Diuréticos, teniendo en cuenta que los diuréticos muy kaliuréticos como las tiazidas y furosemida, producen hipokalemia que puede inhibir la producción de insulina.^(50, 51) Por este mecanismo pueden elevar la glucosa sanguínea pacientes controlados por dieta o hipoglucemiantes orales y pueden contribuir al fracaso del control de la enfermedad por estos medios. Se debe, por lo tanto, administrar estos diuréticos evitando cuidadosamente la aparición de hipokalemia, ya sea con la cantidad adecuada de suplemento de potasio por vía oral o combinándolos con diuréticos retentores de potasio, como la amilorida. Los controles de potasio sérico deben ser frecuentes. Se pueden administrar diuréticos kaliuréticos a los pacientes insulínodependientes, por cuanto no afectan la acción de la insulina exógena.

Finalmente acotaremos que debe tenerse en cuenta que el tratamiento con diuréticos aumentaría el colesterol y los triglicéridos plasmáticos.^(52, 53)

2) Derivados de la alfa-metildopa y reserpina. Pueden utilizarse en pacientes que sufren de hi-

pertensión moderada o severa, evitando descensos marcados de la tensión arterial que pueden predisponer a accidentes cerebrovasculares graves, como la trombosis cerebral. No afectan el desarrollo de la diabetes.

Los pacientes con hipertensión nefrótica secundaria a una glomerulosclerosis diabética pueden ser tratados con:

1) Derivados de la metildopa, reserpina y guanetidina. Estas drogas no afectan el desarrollo de la diabetes, por lo que no se deben tomar cuidados especiales al respecto. Se ha descrito que los pacientes portadores de una hipertensión severa o moderada secundaria a una glomerulosclerosis y en su fase tardía, son habitualmente bastante resistentes a esta medicación, probablemente por no ser esta hipertensión dependiente de la acción de las catecolaminas.

2) Diuréticos. Las furosemidas pueden utilizarse más libremente en aquellos pacientes afectados de enfermedad renal en su fase terminal. Los pacientes insulínodependientes son más comunes en este grupo. En el resto de los enfermos se deben emplear con máximos cuidados.

3) La hidralazina. Esta droga es muy efectiva en descender la T. A. de pacientes diabéticos aun en presencia de enfermedad renal severa, lo que sugiere la existencia de mecanismos vasoconstrictores aún no identificados en esta fase de la hipertensión. Como teoría se podría exponer que la vasoconstricción sería secundaria a la disminución a la secreción de las prostaglandinas A, que poseen un efecto vasodepresor y estarían disminuidas en la nefropatía diabética por cuanto son sintetizadas en el intersticio renomedular.^(54, 55)

Lamentablemente, esta droga produce un aumento del trabajo cardíaco que hace factible que pueda producir isquemia o un infarto de miocardio en los pacientes portadores de una arteriosclerosis coronaria, la que se presenta bastante comúnmente en los diabéticos, por lo que su uso es limitado.⁽²⁹⁾

4) Propranolol y otros betabloqueantes. Estas drogas actúan especialmente en las hipertensiones hiperreninémicas, por lo que serían poco efectivas en las hipertensiones que estamos tratando. En cambio, pueden utilizarse con éxito en aquellos pacientes en que coexisten la hipertensión arterial y la diabetes, siempre que la primera sea del grupo de renina normal o elevada. Su uso debe ser cuidadoso en los pacientes insulínodependientes, por cuanto pueden enmascarar los síntomas protectores de hipoglucemia.^(40, 56) Algunos trabajos mostraron una buena respuesta al tratamiento con propranolol en los pacientes nefróticos, deteniendo incluso sensiblemente la progresión de la nefropatía al disminuir la T. A. diastólica elevada, aunque en los diabéticos lábiles pueden provocar un aumento agudo de la misma.⁽⁵⁸⁾

La respuesta hipertensiva se puede deber al bloqueo de la acción betaestimulante de la adrenalina con preponderancia de su efecto alfa.

Otros antihipertensivos también detienen la progresión de la nefropatía, lo que indica que

la etapa terminal de la misma puede ser propuesta efectuando un tratamiento correcto.

También la hipertensión debida a infección crónica renal, que tiene un componente vasoconstrictor, puede tratarse con betabloqueantes o derivados de la alfa-metildopa.

El uso de diuréticos estaría aconsejado por lo que actúan sobre la infección en sí.

5) La hipertensión maligna y encefalopatía hipertensiva: son raras en los pacientes que padecen de una hipertensión secundaria a una glomerulosclerosis y diabetes de larga data. La rareza de este cuadro estaría relacionada con la disminución de la PRA que tienen estos pacientes. Se pueden ver estas emergencias en los pacientes portadores de una hipertensión esencial asociada con una diabetes mellitus de corto tiempo de evolución. El tratamiento de este cuadro

es similar al de los pacientes no diabéticos —hidralazina, clonidina, propranolol, etc.— con la salvedad de que debe evitarse el uso de diazóxido.

Para finalizar, se considera necesario enfatizar que el tratamiento con algunos antidiabéticos orales aumenta la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos.

Los últimos trabajos han comprobado una acción definida de la fenformina sobre la T. A., tanto sistólica como diastólica, habiéndose comprobado un aumento significativo de ambos pacientes tratados en forma prolongada con esa droga, tanto en valores absolutos como relativos, comparados con pacientes que recibieron placebo.

Por estos motivos, se contraindica su uso en diabéticos hipertensos, desaconsejándose el mismo en el resto de los diabéticos. (59^a 60)

BIBLIOGRAFIA

1. Roof, H. F.; Shakey, T. P.: "Arteriosclerosis and hypertension in diabetes". *Ann. Intern. Med.*, 19:873-882, 1939.
2. Liebow, I. M.; Hzilfdxgdin, H. F.; Miller, M.: "Arteriosclerotic heart disease in diabetes mellitus". *Amer. J. Med.*, 18:438-337, 1955.
3. Bryfogle, J. N.; Bradley, R. F.: "The vascular complications of diabetes mellitus". *Diabetes*, 6:159-167, 1957.
4. Freedman, P.; Moulton, R.; Spencer, A. G.: "Hypertension and diabetes mellitus". *Quart. J. Med.*, 27:293-305, 1958.
5. Moss, A. J.: "Blood pressure in children with diabetes mellitus". *Pediatrics*, 130:932-936, 1962.
6. Peli, S.; D'Alonso, C. A.: "Some aspects of hypertension in diabetes mellitus". *JAMA*, 202:104-110, 1967.
7. Peli, S.; D'Alonso, C. A.: "Factors associated with long-term survival of diabetics". *JAMA*, 214:1833-1840, 1970.
8. White, P.: "Natural course and prognosis of juvenile diabetes". *Diabetes*, 5:445-450, 1956.
9. Gellman, D. D.; Pirani, C. L.; Soothill, J. F., y col.: "Diabetic nephropathy: a clinical and pathologic study based on renal biopsies". *Medicine (Baltimore)*, 38:321-367, 1959.
10. Becker, D.; Miller, M.: "Presence of diabetic glomerulosclerosis in patients with hemochromatosis". *New Eng. J. Med.*, 263:367-373, 1960.
11. Gibbs, C. E.; Wilson, R. B.; Gifford, H.: "Glomerulosclerosis in the long-term alloxan diabetic monkey". *Diabetes*, 15:258-261, 1966.
12. Ireland, J. T.; Patnaik, B. K.; Duncan, L. J. P.: "Glomerular ultrastructure in secondary diabetics and normal subjects". *Diabetes*, 16:628-635, 1967.
13. Spiro, R. G.: "Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy". *Diabetologia*, 12:1-14, 1976.
14. Spiro, R. G.: "Role of insulin two pathways of glucose metabolism: in vivo glucosamine and glycogen synthesis". *Ann. NY Acad. Sci.*, 82:366-373, 1969.
15. Spiro, R. G.; Spiro, M. G.: "Effect of diabetes on the biosynthesis of the renal glomerular basement membrane: studies on glycosyltransferase". *Diabetes*, 20:641-648, 1971.
16. Maner, S. M., y col.: "Studies of diabetes nephropathy in animals and man". *Diabetes*, 25 (suppl.):850-857, 1976.
17. Maner, S. M., y col.: "The glomerular mesangium I. Kinetics studies of macromolecular uptake in normal and nephrotic rats". *J. Clin. Invest.*, 51:1092-1101, 1972.
18. Hansen, A. P.: "Normalization of growth hormone hyperresponse to exercise in juvenile diabetics after normalization of blood sugar". *J. Clin. Invest.*, 50:1806-1811, 1971.
19. Peterson, D. T.; Greene, W. C.; Reaven, G. M.: "Effects of experimental diabetes mellitus on kidney ribosomal protein synthesis". *Diabetes*, 20:649-654, 1971.
20. Spiro, R. G.: "Biochemistry of the renal glomerular basement membrane and its alterations in diabetes mellitus". *N. Eng. J. Med.*, 288:1337-1342, 1973.
21. Warrens, Le Compte, P. M.; Legg, M. A.: "The pathology of diabetes mellitus". *Filadelfia, Lea y Febiger*, 1966, p. 200-245.
22. Shea, R. M.; Robbins, S. L.; Mallory, G. K.: "Diabetic nephropathy—Sampling and quantitative evaluation of a autopsy population with Kimmelsteil-Wilson lesions". *Arch. Path. (Chicago)*, 69:447-4565, 1959.
23. Bell, E. T.: "Diabetes mellitus". Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1960.
24. Frohlich, E. D.; Taraxi, R. C.; Dustan, H. P.: "Haemodynamic and functional mechanism in two renal hypertension: arterial and pyelonephritis". *Amer. J. Med. Sci.*, 266:189, 1971.
25. Scribner, B. H.: "Discussion: The Problem of end stage diabetic nephropathy (Goldstein)". *Kidney Int. G. (Suppl. 1):*21-26, 1974.
26. Haynes, N. H.: "Metabolic factors in the epidemiology of the arterial diseases". *Acta Diabetol. Lar.*, 8 suppl. 1:46, 1971.
27. Faisetti, H. L., y col.: "Serum lipids and glucose tolerance in angiographically proper coronary artery disease". *Chest* 58:11-115, 1970.
28. Levy, R. L.; Gluek, C. J.: "Hypertriglyceridemia, diabetes mellitus and coronary vessels disease". *Arch. Ind. Med. (Chicago)*, 123:220-228, 1969.
29. Bjernana, E. L.; Bagdade, J. D., y Porte, D., Jr.: "A concept of the pathogenesis of diabetic lipemia". *Trans. Am. Ass. of Physicians*, 79:348-360, 1966.
30. Portugal Alvarez, J.: "Algunas consideraciones sobre la hipertensión endocrina". *Rev. Clin. Esp.*, 122:87-98, 1971.
31. Shapiro, A. P.; Pérez Stable, E.; Montsós, S. E.: "Coexistence of renal arterial hypertension and diabetes mellitus". *JAMA*, 192:813-816, 1965.
32. Christieb, A. R.: "Plasma renin activity in diabetic with orthostatic hypotension". *J. Clin. Invest.*, 50:18, 1971.
33. Christieb, A. R.: "Diabetes and hypertensive and vascular diseases mechanisms and treatment". *Am. J. Cardiol.*, 35:592-606, 1973.
34. Schileinder, A. M.; Sommers, S. C.: "Diabetes sclerosis of the renal yuxtglomerular apparatus". *Labs. Invest.*, 15:875-884, 1966.
35. Alexander, M. B.; Gake, R. S.: "The effects of insulin on vascular reactivity to norepinephrine". *Diabetes*, 26:611-614, 1977.
36. Mills, D. W.; Hayter, C. J.: "The effect of intravenous insulin on the circulatory responses to tilting in normal and diabetic subjects with special reference to baroreceptor reflex". *Black and Sci.*, 34:4130-30, 1968.
37. Page, M. Mc B.; Watkins, P. J.: "Provocation of postural hypotension by insulin". *Diabetes*, 25:90-95, 1976.
38. Christieb, A. R.; Kaldamy, A. D.; Eila, J. A.: "Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus". *Diabetes*, 25:970-975, 1976.
39. Christieb, A. R., y col.: "Plasma renin activity and blood volume in uncontrolled diabetes: Ketoacidosis, a state of secondary aldosteronism". *Diabetes*, 24:190-193, 1975.
40. Laragh, J.: "Modern system for treating high blood pressure on renin profiling and vasoconstriction-volume analysis: A primary role for beta blocking drug such as propranolol". *Am. J. Med.*, 61:797, 1976.
41. Day, R. P.; Luetsda, J. A., y col.: "Big renin, selective hypoaldosteronism and diabetic nephropathy". *Clin. Res.*, 24:142, 1976.
42. Day, R. P.; Luetsda, J. A., y col.: "Occurrence of big renin in human plasma, amniotic fluid and kidney excreta". *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40:1078-1084, 1975.
43. De Leive, A.; Christlieb, A. R., y col.: "Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus". *N. Eng. J. Med.*, 295:639-643, 1976.
44. Boyd, G. W.: "An inactive higher-molecular-weight renin in normal subjects and hypertensive patients". *Lancet*, 1:215-218, 1977.

45. Gossain, V. V.; Werk, E. E., y col.: "Plasma renin activity in juvenile diabetes mellitus and effects of diazoxide". *Diabetes*, 24:833-835, 1975.
46. Knoch, J.; Panos, J.: "Glycoregulationsstörungen bei essentieller hypertonic". *Z. Ges. Inn. Med.*, 26:441, 1971.
47. Christensen, N. J.: Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and in hypophisectomized subjects". *J. Clin. Invest.*, 51:779-787, 1972.
48. Christieb, A. R.; Janda, H. V.; Kraub, B., y col.: "Vascular reactivity of to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects". *Diabetes*, 25:268-274, 1976.
49. "Sistolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study". *Amer. J. Cardiol*, 27: 335-346, 1971.
50. Kannel, W. B.; Wolf, P. A.; Werter, J., y col.: "Epidemiological assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham study". *JAMA*, 214:301-310, 1970.
51. Sagild, U.; Anderson, B.; Andrasen, P. B.: "Glucose tolerance test and insuline responsiveness in experimental potassium depletion". *Acta Med. Scand.*, 169:243-251, 1961.
52. Ames, P. R.; Hill, P.: "Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension". *Am. J. Med.*, 61:748, 1976.
53. Ames, P. R.; Hill, P.: "Increased in serum lipids during the treatment of hypertension with chlortalidone". *Lancet*, 1:721, 1976.
54. Muirhead, E. E.; Germain, G.; Leach, B. E.: "Production of renomedullary prostaglandins by renomedullary interstitial cells grown in tissue culture". *Circ. Res.* 30, 31 suppl. 2:161-172, 1972.
55. Lee, J. B.; Mc Giff, J. C.; Kannegiesser, H., y col.: "Prostaglandin A: Antihypertensive and renal effects, studies in patients with essential hypertension". *Ann. intern. Med.*, 74:703-810, 1971.
56. Skinner, D. J.; Misbinei, Y.: "Uses of propranolol". *N. Engl. J. Med.*, 293:1205, 1975.
57. Morgensen, C. E.: "Progression in nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effects of initial hypertensive treatment". *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1976, citado por Morgensen, C. E.: "Renal function changes in Diabetes". *Diabetes*, 25:872-879, 1976.
58. Lloyd Mostyn, R. H.; Moran, S.: "Modification by propranolol of cardiovascular effects of induced hypoglycemia". *Lancet*, 1: 1213-15, 1975.
59. University Graip Diabetes Program: "A study of the effects of hypoglycemia agentes on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenofornin therapy". *Diabetes*, 24 (suppl. 1), 65:184, 1975.
60. Williams, R. H., y Palmer, M. P.: "Farewell to phenformin for treating diabetes mellitus". *Ann. Intern. Med.*, 83:567, 1975.
61. Wellman, K. F.; Volk, B. W.: "Nodular intercapillary glomerulosclerosis in diabetes secondary to chronic calcif pancreatitis". *Diabetes*, 25:713-716, 1976.
62. Christan, N. J.: "Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and in hypophisectomized subjects". *J. Clin. Invest.*, 51:779-787, 1972.