

# Tip 2 Diabetik Nefropatili Hastalarda ACE İnhibitörü (Trandolapril) + Kalsiyum Antagonisti (Verapamil) Kombinasyonunun Proteinüri Üzerine Etkisi

Dr. Türker TAŞLIYURT (1), Dr. Hayri POLAT (2), Dr. Müjdat BATUR CANÖZ (3), Dr. Sedat IŞIK(1), Dr. Hanife USTA (1), Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (4)

## ÖZET

Bu çalışmayı ACE inhibitörü Trandolapril ve kalsiyum kanal blokeri (KKB) Verapamil kombinasyonu ve Trandolapril monoterapisinin benzer kan basıncı düzeylerinde antiproteinürik etkilerini karşılamak amacıyla yaptık. Hastaların rastgele gruplara ayrıldığında bu açık çalışmaya Tip 2 DM nedeniyle nefropati gelişmiş 48 hasta katıldı. Çalışma başında kan basıncı, idrarda 24 saatlik protein ve sodyum miktarı, kreatinin klirensi, açlık kan şekeri HbA1c, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçüldü. Kombinasyon grubunda Verapamil dozu 180 mg ile sabit tutulurken her iki grupta da Trandolapril dozu 6 hafta boyunca kan basıncı en az 140/90 mmHg sağlayacak şekilde titre edildi. Altı ay sonunda çalışmayı tamamlayan 42 hastanın sonuçları değerlendirildi. Her iki grupta da çalışma sonunda proteinüride anlamlı şekilde azalma saptandı. Proteinüride sağlanan azalma kombinasyon grubunda (%26), monoterapi grubunda (%21) göre daha fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer kan basıncı düzeyleri sağlayan Trandolapril dozu kombinasyon grubunda (2.07mg) monoterapi grubundan (2.25) anlamlı derecede daha düşük saptandı Her 2 grubun da metabolik parametreler üzerine olumsuz bir etkisi görülmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Proteinüri, Diabetes Mellitus Tip 2, ACE İnhibitörü, Kalsiyum Kanal Blokeri, Trandolapril, Verapamil

## SUMMARY

**The effect of ACE inhibitor (Trandolapril) combination with calcium antagonist (Verapamil) on proteinuria in type 2 diabetic nephropathics**

We performed this study to compare antiproteinuric effects (in the similar blood pressure) of combination therapy of Trandolapril (ACE inhibitor) & Verapamil (Calcium channel blocker) and Trandolapril monotherapy. 48 patient with diabetes mellitus type 2 nephropathy enrolled in this study were randomized. In the beginning of the study; blood pressure, daily hour urinary protein and sodium excretion, creatine clearance, fasting blood glucose, HbA1c, total cholesterol and triglycerides levels of all patient were measures. In combination therapy group while the dosage of Verapamil is fixed at 180 mg; in both groups the dosage of Trandolapril was titrated in order to provide blood pressure at minimum 140/90 mmHg for six weeks. After six months the results of 42 patients who completed study were evaluated. In each group there was a significant decrease in proteinuria after 6 months. Although decrease of proteinuria (%26) in combination therapy group was more than in monotherapy group (%21), the difference between them was not statistically significant. The dosage of Trandolapril which provide similar blood pressure levels, was established significantly low in combination group (2.07 mg) according to monotherapy group (2.55 mg). In each group there was no negative effect in the metabolic parameters.

**Key Words:** Proteinuria, Diabetes Mellitus Type 2, ACE Inhibitor, Calcium Channel Blocker, Trandolapril, Verapamil

## GİRİŞ

Bilinen mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile DM ileri derecede sosyal ve ekonomik sorunlar yaratmaktadır. ABD'de 1992 yılındaki toplam sağlık

harcamalarının %15'i DM ve komplikasyonları için kullanılmıştır. DM'ta aşırı maliyetin %50'den fazlası hastalıkla ilgili komplikasyonlara bağlıdır (1).

Diabetik nefropati halen diyaliz gerektiren ileri dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi olup, tedavi programına alınmış olan hastaların %30'unu oluşturmaktadır (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 10373 DM vakası incelendiğinde nefropati %16.1 sıklıkla tespit edilmiş (3), başka bir çalışmada ise 689 NIDDM ve 606 IDDM hastasında %15 bulunmuştur

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği Uzmanı (1), Şef Yardımcısı (2), Asistanı (3), Klinik Şefi (4)

(4).

DM'lu hastaların katıldıkları çalışmalarda proteinüri şiddetlenmesi ile nefropatinin ilerleme hızı arasında güçlü bir bağlantı gözlemlenmiştir (5, 6). Proteinüri azalması ile de nefropatinin hızında azalma arasında da paralellik mevcuttur (5, 7).

Bu çalışmada Tip 2 Diabetes mellitus nedeniyle nefropati gelişmiş hastalara benzer kan basıncı düzeylerinde bir ACE inhibitörü olan Trandolapril ve Verapamil kombinasyonu ile tek başına Trandolapril kullanımının proteinüri üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz servis ve polikliniklerinden en az 5 yıllık Tip 2 DM'a bağlı nefropati bulguları ve hipertansiyonu bulunan 48 hasta çalışmaya katıldı. Bu hastaların proteinüri seviyeleri 300mg üzerinde idi.

Sekonder hipertansiyonlu olanlar, kreatinin klirensi 50 ml/dk altında olanlar, son bir yılda CVA, ensefalopati, MI, kalp yetmezliği klinik önemi olan kalp aritmileri, klinik öneme haiz karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hematolojik hastalıkları olanlar, anti-aritmik, dijital, MAO inhibitörleri, psikotrop ilaçlar kronik NSAİ, glukokortikoid ve potasyum atılımını engelleyen ilaçlar kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar rastgele gruplandırıldı, daha önce anti-hipertansif kullanan hastalar 10 günlük 'wash-out' periyodundan geçirildiler.

10 dakikalık dinlenme sonrasında supine pozisyonunda sistolik ve diyastolik kan basınçları 5 dakika ara ile ölçüldü ortalamaları alındı.

Protein miktarları 24 saatlik idrarlarda bir gün ara ile iki kez bakılıp ortalaması alınarak hesaplandı.

Çalışmanın 1. grubundaki hastalara (monoterapi grubu) bir ACE inhibitörü olan Trandolapril başlandı. İkinci gruptaki hastalara ise Trandolapril ile birlikte nondihidropridin sınıfı kalsiyum antagonisti olan Verapamil birlikte verildi (kombinasyon grubu). Başlangıçta günlük ilaç dozları monoterapi grubunda 2 mg, 2. grupta ise Trandolapril 2 mg + Verapamil 180 mg idi. Çalışma başlangıcında, 6 hafta boyunca 2 haftalık aralar ile hasta kontrolleri yapıldı.

Sistolik kan basıncı 140mmHg diastolik kan basıncı 90 mmHg altına düşmeyecek şekilde ilaç dozları ayarlandı. Verapamil dozu sabit tutuldu. Trandolapril dozu maksimum 3 mg olarak kabul edildi. Daha yüksek dozlara ihtiyaç duyan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Daha sonraki kontroller ayda bir yapıldı.

İdarda protein Esbach yöntemi ile, idrarda 24 saatlik sodyum miktarı Easylte Na+/K+ cihazı ile çalışıldı. Total kolesterol, trigliserid, glukoz, kreatinin Biscon marka Kit ile enzimatik kolorimetrik yöntemle Olympus Au 5223 otoanalizatör çalışıldı.

Veriler SPSS for Windows 9.0 istatistik paket programda değerlendirildi, karşılaştırmalarda ki-kare standart, Whitney U, eşlendirilmiş dizilerde t testi (paired testi) kullanıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 48 hastanın 42'si (%87.5) 6 aylık çalışma süresini tamamladı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (p>0.05) (Tablo 1)

Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımı						
	Grup 1		Grup 2		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	10	47.6	8	38.1	18	42.9
Kadın	11	52.4	13	61.9	24	57.1

Tablo 1

Her iki grup arasında yaş, ağırlık, DM ve hipertansiyon hastalık süreleri bakımından anlamlılık saptanmadı (Tablo 2).

Grupların yaş, hastalık süresi vücut ağırlıkları dağılımı					
	Grup 1		Grup 2		p
	ortalama	SS(±)	ortalama	SS(±)	
Yaş	69.14	7.65	62.76	7.03	0.786
DM (yıl)	11.76	4.52	12.24	4.90	0.735
HT (yıl)	9.14	3.18	9.29	3.39	0.889
Ağırlık (kg)	75.43	3.68	76.48	4.38	0.406

Tablo 2

Her 2 grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları bakımından çalışma sonunda anlamlı olarak düşme saptandı (Tablo 3, 4).

Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası sistolik arter basınçları			
Sistolik mmHg	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi (TÖ)	171.90±11.01	175.00±8.22	0.308
Tedavi sonrası (TS)	135.48±3.50	135±3.16	0.844
p	0.000	0.000	
T.Ö. - T.S. Fark %	20.99	22.36	0.980

Tablo 3

Gruplara göre TÖ ve TS diyastolik kan basınçları			
Diyastolik mmHg	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi (TÖ)	102.38±.80	104.29±4.27	0.187
Tedavi sonrası (TS)	85.00±3.54	86.19±3.50	0.279
p	0.000	0.000	
T.Ö. - T.S. Fark %	16.91	17.33	0.670

Tablo 4

Kreatinin klirensi açısından her 2 grupta da tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlılık saptanmadı (Tablo 5).

Gruplara göre TÖ ve TS Kreatinin klirensi değerleri			
Kreatinin Klirensi	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi	71.52±.10.89	67.62±9.51	0.223
Tedavi sonrası	69.571±9.46	66.619±9.42	0.317
p	0.016	0.241	
T.Ö. - T.S. Fark %	2.40±4.65	1.32±5.76	0.138

Tablo 5

İdrardaki 24 saatlik protein miktarı açısından gruplarda anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her 2 grupta tedavi öncesine göre anlamlı derecede daha düşük bulundu (Tablo 6).

İdrarda 24 saatlik sodyum miktarı bakımından gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi-sonrası & fark olarak da anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Her 2 grupta da tedavi sonrasında sodyum itrahi tedavi öncesine göre daha düşük bulun-

du (Tablo 7).

Gruplara göre TÖ ve TS idrarda 24 saatlik protein değerleri			
Protein (mg/gün)	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi (TÖ)	1280.71±1127	1563±1518±37	0.498
Tedavi sonrası (TS)	1000.71±960.8	1155±1125±32	0.633
p	0.000	0.002	
T.Ö. - T.S. & fark	20.97±14.78	25.58±10.06	0.087

Tablo 6

Gruplara göre TÖ ve TS idrarda 24 saatlik sodyum değerleri			
İdrarda sodyum	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi	240.33±82.84	244.52±62.19	0.854
Tedavi sonrası	187.48±48.47	187.00±46.31	0.974
p	0.000	0.002	
T.Ö. - T.S. % fark	18.65±14.72	22.87±9.70	0.642

Tablo 7

Açlık kan şekeri bakımından gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tedavi öncesi - sonrası % fark olarak ta anlamlılık yoktu. Her 2 grupta da tedavi sonrasında açlık kan şekeri düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulundu (Tablo 8).

Gruplara göre TÖ ve TS açlık kan şekeri değerleri			
Açlık kan şekeri mg/dl	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi	188.76±58.97	201.52±57.45	0.482
Tedavi sonrası	163.29±39.37	175.10±35.07	0.311
p	0.000	0.003	
T.Ö. - T.S. % fark	11.10±11.61	10.22±14.43	0.072

Tablo 8

HbA1c düzeyi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi, tedavi öncesi - sonrası % fark olarak anlamlı fark oluşmadı. Her 2 grupta da çalışma başlangıcına göre HbA1c düzeyi çalışma başlangıcına

göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 9).

Gruplara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası HbA1c değerleri			
HbA1c	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi	9.49±1.89	8.28±1.57	0.704
Tedavi sonrası	8.59±1.41	8.57±1.18	0.972
p	0.000	0.003	
T.Ö. - T.S. % fark	8.63±7.32	6.80±8.81	0.191

Tablo 9

Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri açısından gruplar arasında çalışma başlangıcı ve bitiminde, tedavi öncesi - sonrasında % fark olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Her 2 grupta da total kolesterol düzeyinde çalışma sonunda anlamlı değişim olmazken, trigliserid düzeyi başlangıca göre daha düşük bulundu (Tablo 10, 11).

Gruplara göre TÖ ve TS total kolesterol değerleri			
Total kolesterol (mg/dl)	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi	216.52±53.95	222.90±58.79	0.716
Tedavi sonrası	211.81±37.88	221.38±39.96	0.429
p	0.397	0.852	
T.Ö. - T.S. % fark	0.49±9.75	1.54±13.35	0.529

Tablo 10

Gruplara göre TÖ ve TS trigliserid değerleri			
Trigliserid mg/dl	Grup 1	Grup 2	p
Tedavi öncesi	197.48±102.79	229.66±122.26	0.361
Tedavi sonrası	152.95±56.01	183.19±75.12	0.147
p	0.003	0.007	
T.Ö. - T.S. & fark	32.96±7704	21.80±30.24	0.538

Tablo 11

Günlük ortalama Trandolapril dozu monoterapi grubunda 2.55 + mg, kombinasyon grubunda ise 2.07 + olarak hesaplandı. Her 2 grubun Trandolapril

dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 12).

Grupların günlük Trandolapril dozları			
	Grup 1	Grup 2	p
Trandolapril dozu(mg)	2.55±0.42	2.07±0.18	0.000

Tablo 12

## TARTIŞMA

UKPDS'de sıkı kan basıncı kontrolü ile genel mortalitede %32, inmede %40, MI'nde %21, diabetik nefropatide %37, kalp yetmezliğinde %56 azalma sağlanmıştır (8).

Yapılan bir çok araştırma DM ve HT'u bulunan hastaların önemli bir bölümünün tedavi edilmediğini göstermektedir. UKPDS için taranan hastalarda bu oran %54 idi (9). Ayrıca antihipertansif tedavi uygulanan hastaların önemli bir yüzdesinde de kan basıncı iyi kontrol edilemiyordu. 2331 hastadan oluşan bir çalışmada hipertansiyon tanısı olan DM'li hastaların yalnızca %18,3'ünde kan basıncı kontrolü yeterliydi (10).

Tip I ve II DM vakalarının üzerinde yapılan birçok çalışma ACE inhibitörleri diabetik nefropatinin ilerlemesi anlamlı derecede yavaşlattığını göstermiştir (11, 12, 13).

ACE inhibitörleri renal otoregulasyonuna hemen hiç etki etmezler (14). Efferent glomerüler arteriollerin dilatasyonu ile intraglomerüler basıncı düşürürler (15), ilaveten diabetiklerde bazal membran permeabilitesini azaltma yeteneğindedirler (14, 16).

Kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmalarda elde edilen veriler antiproteinürik etkilerinin değişken olduğunu göstermiştir. Yakın zamanlarda verilen dihidropiridin (DHP) sınıfı olmayan KKB'lerin Tip II diabetik hastalarda proteinürideki artışı sürekli olarak azalttıkları iddiasını desteklemektedir (17, 18, 19).

Dihidropridin sınıfı KKB'leri proteinüri üzerine nötral bir etki gösterme eğilimindedirler (20, 21). Dihidropridin sınıfı olmayan KKB'leri renal otoregulasyonu hiç etkilemez ve bazal membranın permeabilitesini azaltırlar (14, 22). İlave olarak efferent arteriollerin dilatasyonu da yaparlar (15).

Bakris ve Barnhill, Verapamil ve Lisinopril kombinasyonu 30, Tip II diabetik nefropatili hastada monoterapiler ile karşılaştırmışlardır. Aynı kan basıncı düzeyinde ve daha düşük dozlarda antipro-

teinürik ve renal fonksiyonlar üzerine etkilerinin anlamlı derecede daha iyi olduğunu göstermişlerdir (23, 24). Fioretto ve arkadaşları da Silazapril, Verapamil ve Nifedipin ile yaptıkları çalışmada en iyi etkiyi Silazapril ve Verapamil kombinasyonu ile sağlamışlardır (25). Yakın zamanda ise Bakris ve arkadaşları Trandolapril ve Verapamil kombinasyonu 37 Tip I diabetik nefropatili hastada monoterapilerle karşılaştırmışlar ve benzer sonuçlara varmışlardır (26).

Tip II dibaeti ve hiçbir monoterapi ile kontrol altına alınamayan HT'u bulunan 715 hasta ile yapılan bir çalışmada Figuera ve arkadaşları, Verapamil ve Trandolapril kombinasyonu ile, kan basıncının herhangi bir monoterapi programına göre anlamlı şekilde daha fazla düşürülmesini sağlamıştır (27).

Yaptığımız çalışmada Tip II diabetik nefropatili hastalarda Trandolapril ve Verapamil kombinasyonu ile Trandolapril monoterapisini benzer kan basıncı düzeyleri ile karşılaştırdık. Her iki grubunda idrardaki 24 saatlik protein miktarını istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğünü tespit ettik. Kombinasyon grubunda (% 25,58), monoterapi grubuna göre (%20,97) bu etki daha fazla görülmesine karşın 2 grup arasında anlamlı fark oluşmadı. Bakris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise her iki grupta 12 ay süre sonunda anlamlı derecede antiproteinürik etki oluştururken, kombinasyon grubundaki düşüş (%62), monoterapi grubuna göre (%34) anlamlı derecede daha fazla idi ve böylece kombinasyon grubunda additif bir etkiden bahsedebilmekteydi (22). Bizim çalışmamızda kombinasyon grubunda düşüşün daha fazla olmasına karşın, monoterapi grubuna göre anlamlı çıkmaması, çalışma süresinin kısalığına bağlı olabilir.

Proteinüri ve metabolik parametrelere etki edebilecek yaş, kilo, HT ve DM süresi bakımından her 2 grupta da anlamlı bir fark yoktu. Proteinüriyi etkilediği bilinen membran geçirgenliğindeki değişiklikleri doğrudan ölçmemiş olmamıza rağmen, kan basıncı, idrara çıkan sodyum alınımının gerek ACE inhibitörlerinin gerekse DHP sınıfı olmayan KKB'lerinin antiproteinürik etkilerini azalttıkları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13, 20, 28). Düşük sodyum diyetinin hastalarımızda antiproteinürik etkiye katkılarının olabileceği düşünülmeyle birlikte (şimdiye dek yapılan çalışmalarda da aynı yöntem kullanılmıştı), 2 grup arasında çalışma başlangıcı ve bitiminde idrarla sodyum atılımı açısından anlamlı bir fark yoktu.

Sistolik ve diastolik kan basınçları da her 2 grup arasında anlamlı derecede düşmüştü. Daha önce yapılan çalışmalarda arter basıncı farklılıklarının nefropatideki proteinüri azalmasında önemli ölçüde katkı yaptığı saptanmıştır (29, 30, 31). Çalışma

boyunca bu dikkate alındı ve hastalar pediyodik olarak takip edildiler. Her 2 grup arasında anlamlı bir fark oluşmadı. Böylece antiproteinürik etki kan basıncı değişikliklerinden bağımsız olarak değerlendirilmiş oldu.

Verapamil ve Trandolapril kombinasyonunun metabolik parametreler üzerine olan etkilerini araştıran çalışmalarda Atenolol/Klortalidon, Kaptopril/Hidroclorotiazide ve Enapril/Hidroclorotiazide kombinasyonları ile karşılaştırılmış ve trigliserid düzeylerinde anlamlı derecede düşme sağlanırken diğer parametrelerde nötr bir etki yaptığı, bozulma yapmadığı sonuçlarına varılmıştır (32, 33, 34). Trandolapril ve Verapamil diabetiklerde, insülin direnci olanlarda ve dislipidemik vakalarda uygun ilaçlar olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (35, 36, 37). Bizim çalışmamızda da her 2 grupta da HbA1c ve trigliserid düzeylerinde anlamlı derecede düşme sağlanırken total kolesterol düzeyinde bir farklılık saptanmadı.

Çalışma boyunca aynı düzeyde kan basıncı azalmasını sağlayan Trandolapril ortalama dozları kombinasyon grubunda daha düşük bulundu. Bu da önemli çalışmalarla paralellik gösteriyordu (26, 27).

## SONUÇ

Diabetik hastalarda proteinürideki azalma nefropati ilerleme hızında azalma demektir. Gerek ACE inhibitörleri gerekse DHP sınıfı olmayan KKB'leri diabetik nefropatili olan hastalarda hem arter basıncı hem de proteinüriyi azaltan ilaçlardır. Bir ACE inhibitörü olan Trandolapril ve bir DHP sınıfı olmayan KKB Verapamil kombinasyonu Trandolapril monoterapisini ile karşılaştırılmış ve metabolik parametrelere olumsuz etki görülmesiz anlamlı derecede proteinüride azalma saptanmıştır. Kombinasyon grubunda antihipertansif etki için daha düşük doz Trandolapril ihtiyacı olmuştur.

Diabetik nefropatili hipertansif hastalarda gerek antihipertansif gerekse antiproteinürik etki bakımından kombine tedavinin monoterapiye göre daha etkin olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. **Bloomgarden ZT:** The European Association for The Study of Diabetes Annual Meetings. Diabetes Care 1999; 22: 989-95.
2. **Bethesda MD:** The National Institutes of

- Health. Diabetes and kidney Disease. Annual Data Report 1995.
3. **Yılmaz N, Selçuk H, Müftüoğlu O, Yalçın S:** Onbin diabetlide dejeneratif komplikasyonların sıklığı. *Türk Diabet Yıllığı* 1991; 196
  4. **Arıkan E, Tuğrul A:** Diabet polikliniği istatistikleri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi* 1998.
  5. **Bakris GL:** Mikroalbuminuria. Prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 216-233.
  6. **Gisen Group:** Randomised placebo controlled trial of effect of Ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric nondiabetic nephropathy. *The Rein Trial. Lancet* 1997; 349: 1857-63.
  7. **Remuzzi G, Rugnenenti P, Benigni A:** Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15.
  8. **UKPDS Group:** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
  9. **The Hypertension in Diabetes Study Group:** Prevalance of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
  10. **Donnelly R, Molyneaux L, McGil M.** Detection and treatment of hypertension in patients with NIDDM. Does the rule of halves apply to a diabetic population? *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 37: 35-40.
  11. **Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP:** The effect of ACE inhibition on diabetic nephropaty. *N Eng J Med* 1993; 329: 1456-62.
  12. **Hansson L, Lindholm LH, Niskahen L:** Effect of ACE inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *Lancet* 1999; 353: 611-16.
  13. **Heeg JE, Dejong PE, Van der hem GK, de zeeuw D:** Efficacy and variability of the antiproteinuric affect of ACE inhibition by Lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36: 272-79.
  14. **Tarif N, Bakris GL:** Preservation of renal function. The spectrum of effects by calcium channel blockers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2244-50.
  15. **Bakris GL:** Hypertension in diabetic patient on overview of interventional studies to preserve renal function. *J Hypertens* 1993; 6: 140.
  16. **Moralli E, Loon N, Mayer T:** Effects of ACE inhibition on barrier function in diabetic glomerulopath. *Diabetes* 1990; 89: 2-8.
  17. **Bakris GL, Copley JB:** Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropaty. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
  18. **Bakris GL, Mangrum A:** Calcium channel or beta blocker on progression of diabetic renal disease in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 747-750.
  19. **Wilson MD, Pinson JB:** Verapamil versus ACE inhibitors in versus stages of hypertensive diabetic nephropaty *J Am Nephrol* 1991; 2: 303.
  20. **Bakris GL, Smith AC:** Effects of sodium intake on albumin extrection in patients with diabetic nephropaty threated with long acting calcium antagonists. *Ann Int Med* 1996; 125: 201-203.
  21. **Abbot K Smith AC:** Effect od dihidropyridine calcium antagonists on albuminuria in diabetic subjects. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 274-79.
  22. **Smith AC Toto R:** Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998; 54: 889-96.
  23. **Bakris GL Barnhill BW:** Treatment of arterial hypertension in diabetic humans. Importance of terapedic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912-19.
  24. **Barnhill BW, Bakris GL:** Verapamil potentiates the antiproteinuric effects of ACE in diabetic man. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 304.
  25. **Fioretto P, Frigato F et al:** Effects of ACE inhibitors and calcium antagonists on atrial natriuretic peptide release and action and on albumin extrection rate in hypertensive diabetic patients. *Am J Hypertens* 1992; 5: 837-46.
  26. **Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG:** Effects of an ACE inhibitor and calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropaty. *Kidney Int* 1998; 54: 1283.
  27. **Figuera et al:** A prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetics uncontrolled with monotherapy, the EDIC-TA study. *J Hypertens* 1999; 17: 203.
  28. **Lahorra MA, Bank N, Aymedjan HS:** Sodium restriction corrects hyperfiltration of diabetes. *Am J Physiol* 1988; 254:668-76.
  29. **Viberti G, Groop LC:** Effects of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with IDDM and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275-79.
  30. **Hebert LA, Bain PR:** Remission of nephrotic range proteinuria in type 1 diabetes. *Kidney Int* 1994; 46: 1688-93.
  31. **Gensevoort RT, Slutier WJ, Hemmelder MH:** Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents. A meta analysis of comperative trial. *Neprol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-74.
  32. **Schneider M et al:** Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in con-

trast to beta blocker-low dose chlortalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes. *J Hypertens* 1996; 14: 669-77.

33. **Cifkova R et al:** Effect of a fixed combination of Verapamil SR / Trandolapril and that of Captopril / Hydrochlorotiazide on lipid parameters in patient with hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 133.
  34. **Nicto J et al:** Better control of hypertension type 2 diabetic patients with albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 1999; 3: 134-7.
  35. **Petrie JR et al:** Trandolapril does not effects insulin sensitivity in patients with essential hypertension and impaired glucose tolerance in NIDDM. *J Hypertens* 1997; 14: 1541.
  36. **Libretti A, Catalano M:** SLIP study group lipid profile during antihypertensive treatment. *Drugs* 1993; 46: 16-23.
  37. **Teucher AU et al:** Requirements for antihypertensive therapy in diabetic patients: metabolic aspects. *J Hypertens* 1997; 15: 67-75.
-