

Hipertensión arterial en la diabetes mellitus. Sus implicancias clínicas y enfoque terapéutico

CARLOS A. FELDSTEIN

Programa Hipertensión Arterial, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 8/91. Aceptado: 11/91

Dirección para separatas: Córdoba 2351, Buenos Aires, Argentina

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

La hipertensión arterial (HTA) tiene mayor prevalencia en los pacientes con diabetes mellitus que en la población no diabética.¹⁻⁵ La coexistencia de estas dos enfermedades crónicas es considerablemente mayor que la probabilidad de una asociación al azar. La incidencia aislada de la diabetes mellitus es del orden del 7% en los adultos y se incrementa con la edad (alcanzando alrededor del 12% en los mayores de 65 años). La incidencia de HTA es de aproximadamente 20% en los adultos, aumentando con la edad (desde 1,5% a los 18 años a 44% a los 79 años).⁶

Los estudios de prevalencia de HTA en la diabetes mellitus han mostrado estimaciones que varían entre 40% y 80%.⁷ La incidencia y severidad de la HTA aumenta con la duración de la diabetes.⁹

Existen relativamente pocos estudios epidemiológicos comparativos entre diabetes no insulino dependiente (DNID) y diabetes insulino dependiente (DID) en relación con la incidencia de HTA. Kelleher y colaboradores¹¹ comprobaron un mayor predominio de HTA en los DNID que en los DID. El estudio del Hospital de Clínicas de Buenos Aires,¹² efectuado en 617 diabéticos clasificados según el tipo clínico, mostró una incidencia de HTA del 55% en los DNID y del 29% en los DID. Aun los familiares de pacientes DNID tienen mayor incidencia de HTA que la población general.¹³

La HTA en el diabético aumenta marcadamente los riesgos de desarrollar cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial obstructiva periférica, así como también las lesiones microangiopáticas (nefropatía y retinopatía diabéticas).^{8,14-16} La incidencia de hiperlipidemia es mayor en los DNID hipertensos que en los normotensos; este hecho podría tener cierta relación con el aumento en la morbi-

lidad y mortalidad por cardiopatía coronaria observada en los primeros. En el estudio del Hospital de Clínicas de Buenos Aires, la HTA constituyó el factor de riesgo cardiovascular más frecuente en los pacientes DNID, mientras que en los DID la HTA y la hipertrigliceridemia tuvieron mayor prevalencia (Figura 1). La dislipidemia hallada más frecuentemente en los diabéticos es el aumento de triglicéridos séricos, de las VLDL y de la apo B;²⁰⁻²³ esto podría explicarse, por lo menos en parte, por una disminución de la actividad de la lipoproteín lipasa del tejido adiposo. El aumento de las VLDL se asocia con una reducción en el colesterol-HDL, cuyos niveles están inversamente relacionados con la actividad de la lipasa hepática.²⁰⁻²³ Ha sido descrito también, aunque con menor prevalencia, una elevación del colesterol-LDL.²⁴

Formas clínicas de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus

La HTA en el diabético puede ser esencial o

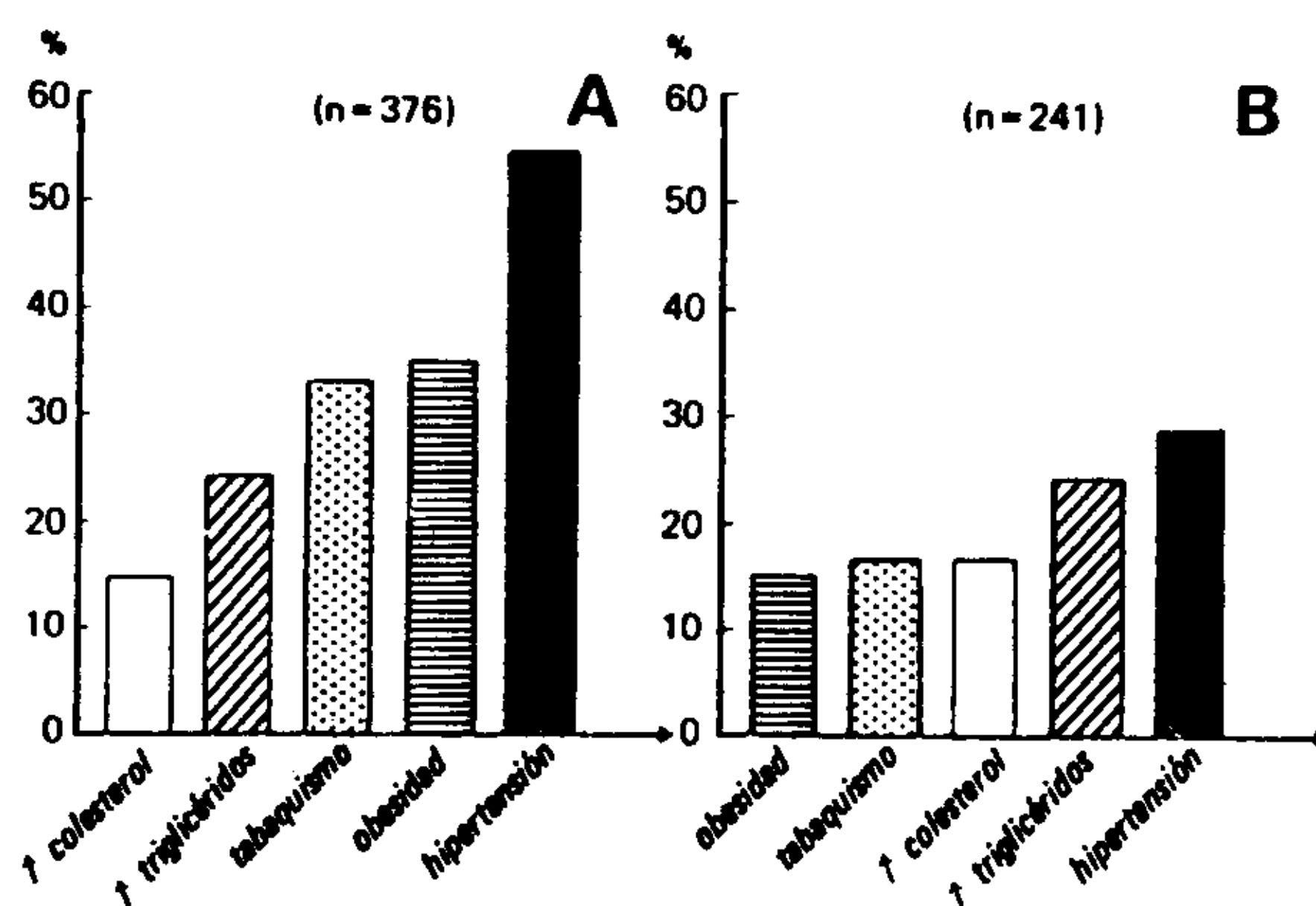


Fig. 1. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en diabéticos (A: diabetes no insulino dependiente; B: diabetes insulino dependiente).

secundaria, la última predominantemente por nefropatía parenquimatosa. Dentro de la hipertensión esencial (la más común en los diabéticos), una forma de presentación habitual es la hipertensión sistólica.²⁵ Janka y Dirschedl²⁵ señalaron que la hipertensión sistólica es el factor de riesgo más importante de las lesiones macrovasculares de la diabetes. Aun cuando la aterosclerosis se presenta con una frecuencia mucho mayor en diabéticos que en la población general, no hay diferencias entre ambas respecto de la incidencia de hipertensión renovascular.⁷

Fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a la diabetes mellitus

En los diabéticos hipertensos se comprueba un aumento de la resistencia vascular periférica y de la reactividad del músculo liso arteriolar a los agonistas como la noradrenalina y la angiotensina II.^{26,27} A esto se asocia la expansión del volumen extracelular evidenciado por un incremento del Na^+ intercambiabile total, con actividad de renina plasmática y concentración de aldosterona plasmática en límites inferiores a lo normal o aun bajos.²⁶ Sin embargo, también en los diabéticos normotensos hay aumento del Na^+ intercambiabile total.²⁷ La complacencia vascular está disminuida, aparentemente por cambios senescentes tempranos de la pared arterial. La alteración de la estructura de la porción elástica de la pared arterial y el desarrollo más temprano y extenso de aterosclerosis explicarían la frecuente asociación de HTA sistólica y diabetes. La disminución de la sensibilidad de los barorreceptores es una causa importante de la hipotensión ortostática y de la mayor variabilidad circadiana de la presión arterial en diabéticos.^{28,29}

El tono y la respuesta simpática, estimados parcialmente por la concentración plasmática de noradrenalina, es usualmente normal en diabéticos sin insuficiencia renal descompensada ni cetoacidosis.³⁰

Se ha registrado sobrepeso³¹ en el 75 % de los DNID y en el 66 % de aquellos con HTA asociada.

La hiperinsulinemia, que revela una resistencia a la insulina, puede tener importancia en la patogénesis de la HTA en el diabético. Welborn y colaboradores³² fueron los primeros en señalar la resistencia a la insulina con altos niveles de insulinemia en ayunas y postsobrecarga de glucosa en hipertensos esenciales, aun sin sobrepeso, lo que fue confirmado ulteriormente por Berglund y colaboradores,³³ Ferrannini y colaboradores³⁴ y Christlieb y colaboradores.³⁵

Ferrannini y colaboradores³⁶ demostraron que los hipertensos utilizan 40 % menos glucosa que los normotensos con edades y pesos equivalentes, en respuesta a dosis iguales de insulina exógena, mientras que el descenso asociado del K^+ plasmático y de los ácidos grasos no esterificados es similar. Estos autores consideraron que la resistencia a la insulina observada en los hipertensos es primaria, periférica y no afecta todas las acciones metabólicas de la hormona en la misma forma.

La hiperinsulinemia podría jugar un rol en la etiopatogenia de la hipertensión, a través del incremento de la reabsorción de Na^+ por el riñón,³⁷ el Na^+ total intercambiabile y la expansión del volumen de líquido extracelular. Otra de las acciones por las que la hiperinsulinemia puede intervenir en la génesis de la HTA es la modificación del transporte iónico transmembrana. Se ha comprobado un aumento de la actividad del intercambio Na^+/H^+ en la membrana celular en HTA esencial. Este sistema de transporte tiene una relación estoiquiométrica 1:1 para el H^+ o el litio, es inhibido específicamente por la amilorida³⁸ y se halla bajo una fuerte influencia genética. Tiene importancia fundamental en el mantenimiento del pH celular³⁹ y puede alterar el intercambio de Ca^{2+} .⁴⁰ En hipertensos esenciales se ha comprobado un aumento en el intercambio Na^+/H^+ en plaquetas.⁴¹ Mangili y colaboradores⁴² observaron una mayor actividad del contratransporte Na^+/Li^+ en glóbulos rojos de diabéticos hipertensos cuando se los comparó con diabéticos normotensos.

La hiperinsulinemia produce un aumento de la actividad del intercambio Na^+/H^+ ,⁴³ lo que conduce a un aumento del contenido citosólico de Na^+ y de Ca^{2+} , alcalosis intracelular y mayor respuesta a los agentes vasopresores.

La capacidad de la bomba de Ca^{2+} para expulsar ese catión de la célula está reducida en los diabéticos. La alcalosis intracelular estimula a largo plazo la proliferación del músculo liso arteriolar.⁴⁴ Por otra parte, la sobreactividad del sistema nervioso simpático de origen primario puede provocar un aumento secundario de la resistencia a la insulina y elevar la presión arterial.^{45,46} En conclusión, la hiperinsulinemia primaria o secundaria puede tener conexión con el incremento de la resistencia periférica total. Se ha postulado también que la resistencia a la insulina en seres humanos puede ser determinada por el tipo de fibras del músculo esquelético y la densidad de su red capilar.²⁶ El músculo esquelético tiene dos tipos de fibras, la tipo I, muy vascularizada y con elevada capacidad de O_2 , y

la tipo II, que a su vez puede ser de tipo oxidativo (IIA) o poseer una elevada capacidad glicolítica (IIB), estas últimas con menor densidad capilar.⁴⁷ La proporción de fibras tipo I está determinada genéticamente, mientras que la de tipo IIA y IIB cambia por efecto de las influencias ambientales.⁴⁸ Se ha demostrado que las fibras con mayor capacidad oxidativa (I y IIA) son las que tienen la mayor sensibilidad a la insulina. A su vez, la proporción de fibras tipo I en los normotensos es mayor que en los hipertensos, sugiriendo³⁶ que la resistencia a la insulina observada en la hipertensión esencial podría estar determinada genéticamente.

Una hipótesis que relaciona los diferentes mecanismos que pueden intervenir en la génesis de hipertensión arterial esencial en el diabético se esquematiza en la Figura 2.

La hipertensión de origen renal: uno de cada tres DID y uno de cada cinco DNID desarrollan nefropatía diabética después de transcurridos quince años de la enfermedad.³⁰ La prevalencia de HTA en DID alcanza el 21 % en varones entre 18 y 25 años de edad, mientras la población general en ese rango etáreo la presenta en el 3 %.⁴⁹

La presencia de nefropatía diabética diagnosticada por una proteinuria clínica persistente (Dipstick⁺, que representa una excreción diaria > 0,5 g) se asocia con un incremento de cuatro a cinco veces en la prevalencia de HTA en comparación con la de diabéticos sin proteinuria clínica.

Sin embargo, diez a veinte años antes de que se instale una proteinuria clínica persistente hay importantes alteraciones funcionales y estructurales en los riñones de los pacientes diabéticos. La manifestación clínica más tempranamente detectable es el aumento de la excreción urinaria de albúmina (EAU).⁵⁰ La presencia de microalbuminuria persistente (EAU > 15 µg/min) es un índice predictivo altamente confiable de una elevada probabilidad (80 % en DID y 22 % en DNID) de nefropatía clínica en los siguientes diez años. Los pacientes que llegaron a una proteinuria clínica tuvieron mayor filtrado glomerular y niveles más altos de presión arterial. La instalación de microalbuminuria y el empeoramiento de la nefropatía después de su detección son acelerados en el diabético por la coexistencia de HTA.^{51, 52} La HTA aceleraría el daño glomerular por una persistente sobreperfusión glomerular.⁵³

La hiperfiltración glomerular y su consecuencia, la proteinuria, aumentan con la hiperosmolaridad y la elevación de los niveles del

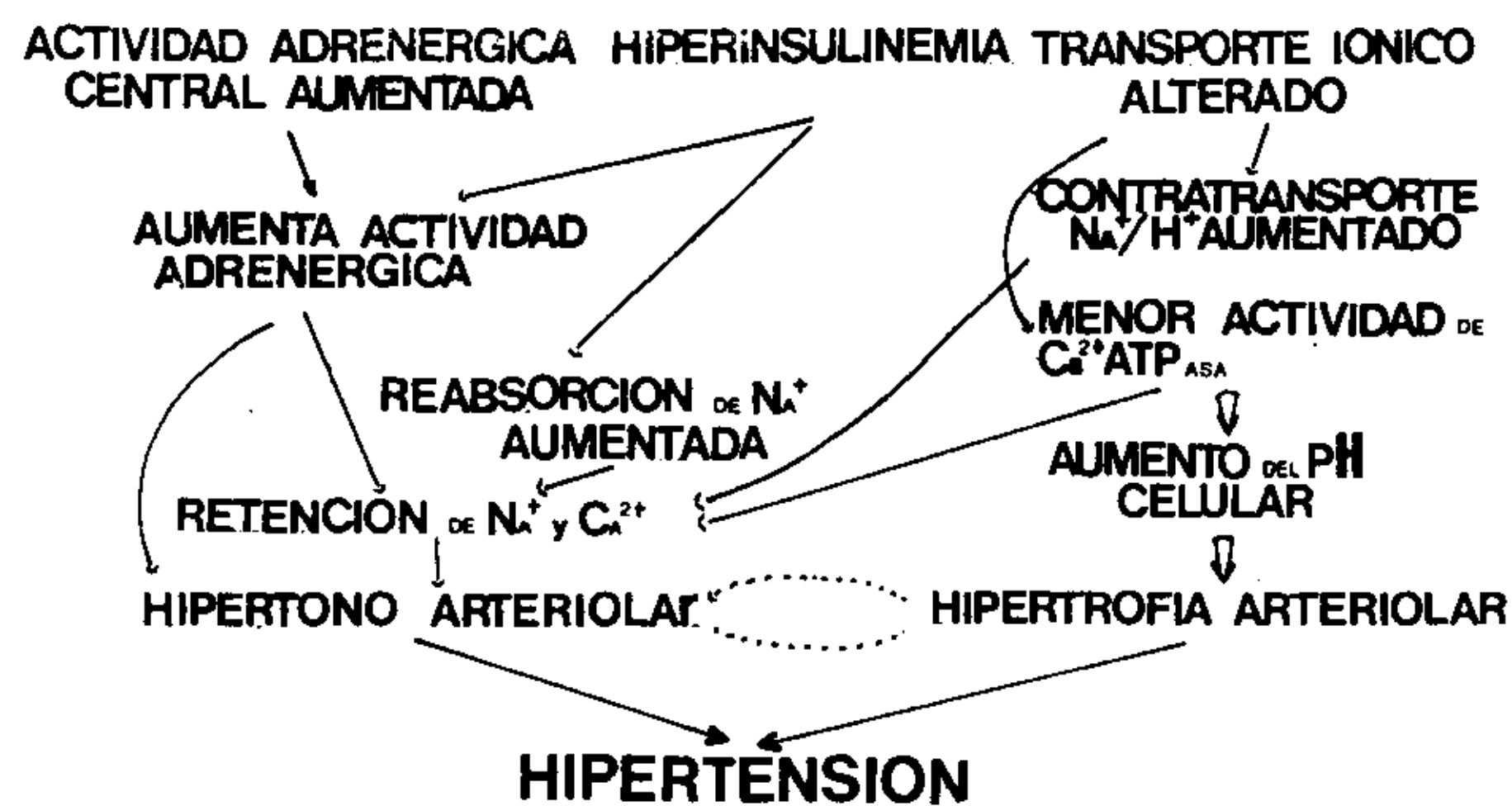


Fig. 2. Mecanismos que posiblemente intervienen en la génesis de la HTA en la diabetes mellitus: interrelaciones entre el aumento de la actividad adrenérgica, la hiperinsulinemia y las alteraciones del transporte iónico transmembrana. Las líneas de punto sugieren que una estimulación prolongada del músculo liso arteriolar por aumento del Ca^{2+} libre citosólico incrementa la reactividad de la pared arterial y es seguida por la hipertrofia de la media. A su vez, la hipertrofia de la media arteriolar es causa de un aumento de la reactividad vascular. Todo esto se traduce en una elevación de la resistencia periférica total y establecimiento de la hipertensión arterial.

péptido natriurético atrial que ocurren en los diabéticos.^{54, 55}

Enfoque terapéutico de la hipertensión arterial en la diabetes mellitus

El tratamiento no farmacológico ocupa un lugar muy importante, dada la mayor propensión del diabético hipertenso a presentar efectos adversos provocados por los agentes antihipertensivos. La reducción del sobrepeso en los DNID obesos mejora no sólo la tolerancia a la glucosa sino que, con frecuencia, se acompaña con disminución de la presión arterial.⁵⁶

La dieta hiposódica (2 g de Na^+ diarios, equivalentes a 88 mmol/día) es eficaz en el diabético, en quien la tendencia a la sobreexpansión del fluido extracelular es bien conocida. Se mantendrá la ingesta de alimentos ricos en Ca^{2+} y se aumentará la de grasas no saturadas.⁴⁸ Se prescribirán ejercicios físicos isotónicos, restricción de bebidas alcohólicas y supresión del tabaquismo, esto último con el propósito de reducir el riesgo de cardiopatía coronaria. El Working Group on Hypertension in Diabetes⁵⁷ sostiene que "debe indicarse tratamiento farmacológico en todos aquellos diabéticos con niveles de presión arterial iguales o superiores a 140/90 mmHg. También deberá instituirse tratamiento farmacológico en aquellos diabéticos con HTA leve, si luego de un período de tres meses en que sólo se apliquen medidas no farmacológicas, la presión arterial no es efectivamente reducida". Cuando en un diabético hipertenso se observan evidencias de daño en los órga-

nos "blanco" se justifica un tratamiento más agresivo de la HTA, buscando reducir los niveles a 135/85 mmHg, con el fin de retardar el agravamiento de la nefropatía.⁵⁸

La determinación de la presión arterial en los diabéticos hipertensos que presenten hipotensión ortostática deberá efectuarse en posición acostada, inmediatamente después de ponerse de pie y luego de transcurrir un minuto en esa posición. Si existe esa condición, las prescripciones terapéuticas deberán efectuarse sobre la base de los controles de la presión arterial obtenidos en posición de pie.⁴⁸

Otro aspecto a tener en cuenta cuando se elige la medicación antihipertensiva es que el riesgo de aterosclerosis en los diabéticos es el doble que en los no diabéticos. Por eso debe considerarse la posible inducción de dislipidemias por drogas antihipertensivas. El Working Group on Hypertension in Diabetes opina que los fármacos de primera elección son los diuréticos tiazídicos, los inhibidores de los receptores α_1 -postsinápticos, los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas del calcio. En el caso de emplear tiazidas se recomiendan dosis bajas (25 mg/día de hidroclorotiazida) para evitar mayores anormalidades metabólicas (incremento de la resistencia a la insulina, disminución de la secreción de insulina provocada por hipokalemia e inadecuado control de la glucemia que en algunos casos conduce al coma hiperosmolar no cetoacidótico).^{48,49} La hipokalemia puede generar arritmias cardíacas.⁴⁸ La inducción de dislipidemias por el empleo de tiazidas puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis.

Los inhibidores de los receptores α_1 -adrenérgicos postsinápticos (prazosin, doxazosin, terazosin y trimazosin) no afectan la secreción de insulina,⁴⁸ mejoran el perfil lipídico (reduciendo el colesterol total, el colesterol-LDL, triglicéridos y VLDL, y aumentan las HDL) por activación de la lipoproteinlipasa y de la lecitin-colesterol-acil-transferasa (LCAT). Su empleo no se acompaña de la disfunción sexual observada con tiazidas, betabloqueantes y drogas de acción central.⁶⁰ Sin embargo, los inhibidores de los receptores α_1 -postsinápticos pueden provocar una severa hipotensión ortostática, por lo que serán utilizados con precaución. Su empleo por períodos prolongados puede asociarse a retención de fluidos; en ese caso podrá requerirse la asociación de diuréticos.⁴⁸

Los inhibidores de la enzima convertidora no tienen efectos adversos sobre los lípidos sanguíneos ni sobre el metabolismo glucídico. Su efecto

de "protección renal" se ejerce reduciendo la hipertensión intraglomerular, que se halla presente aun en etapas muy tempranas de la diabetes⁵³ y que conduce a la esclerosis glomerular.⁶¹ Los inhibidores de la enzima convertidora reducen el tono de la arteriola eferente más que el de la aferente, lo que promueve la normalización de la presión glomerular.⁶² Por otra parte, se ha comprobado recientemente que el captopril disminuye la resistencia a la insulina en pacientes con HTA esencial,⁶³ lo que representa una indudable ventaja sobre las tiazidas. Sin embargo, estos fármacos no deben emplearse en aquellos diabéticos con hipoaldosteronismo-hiporreninémico, pues pueden causar un peligroso aumento de la kalemia.⁷

Los antagonistas del calcio no modifican el metabolismo lipídico ni el hidrocarbonado y su administración prolongada no se acompaña con una alteración significativa de la función sexual.

En el caso de no lograr un control satisfactorio de la HTA con uno de estos agentes, es recomendable proceder a su sustitución por otro, en lugar de emplear el "esquema escalonado" de tratamiento antihipertensivo.⁶⁴

En resumen, la terapéutica de la HTA en el diabético debe ser iniciado tempranamente, tratando de alcanzar cifras tensionales normales-bajas, sobre todo si existen factores de riesgo cardiovascular asociados y/o microalbuminuria persistente. Debe iniciarse con medidas no farmacológicas y, en caso de ser necesario instituir el tratamiento farmacológico, de acuerdo con cada situación clínica, utilizando las drogas con menores efectos adversos y mayor protección de los órganos blanco.

BIBLIOGRAFIA

1. Fuliler J, Eldford J, Goldblatt P, Adelstein AM: Diabetes mortality: new light on an underestimated public health problem. *Diabetologia* 1983; 24: 336-341.
2. Drury P: Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia* 1983; 24: 1-19.
3. Pell S, D'Alonzo C: Some aspects of hypertension in diabetes mellitus. *JAMA* 1967; 202: 104-110.
4. Christlieb AR: The hypertension of diabetes. *Diabetes Care* 1982; 5: 50-54.
5. Jarret RJ, Mc Carthy P, Keen H: The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79-84.
6. Kannel WB, Mc Gee DL: Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 1989; 59: 8-13.
7. Sowers JR, Levy J, Zemel MB: Hypertension and diabetes. *Med Clin N Am* 1988; 72: 1399-1414.
8. United Kingdom Prospective Diabetic Study III: Prevalence of hypertension and hypotensive therapy in patients with newly diagnosed diabetes. A multicenter study. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 11-13.

9. Fuller JH: Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 3-7.
10. Mogensen CE: Diabetes and hypertension. *Lancet* 1989; 1: 388-389.
11. Kelleher C, Kingston S, Barry D, Cole M, Ferriss J, Grealay C, Joyce C, O'Sullivan D: Hypertension in diabetic clinic patients and their siblings. *Diabetologia* 1988; 31: 76-81.
12. Feldstein C, Arpa A: Prevalence of hypertension in diabetes. *J Hypert* 1989; 7 (Suppl 6): 363-364.
13. Krolewski A, Czyzyk A, Kopoczynski J, Rywik S: Prevalence of diabetes mellitus, coronary heart disease and hypertension in the families of insulin-dependent and insulin-independent diabetics. *Diabetologia* 1981; 21: 520-524.
14. García MJ, Mc Namara PM, Gordon T, Kannel W: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-111.
15. Christlieb AR: Diabetes and hypertensive vascular disease. Mechanisms and treatment. *Am J Cardiol* 1973; 32: 592-605.
16. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 89-93.
17. Mogensen CE: Long-term anti-hypertensive treatment inhibits progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 685-688.
18. Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Mathiesen ER: Hypertension in diabetes as related to nephropathy. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 18-20.
19. Dall'Aglio A, Strata A, Reaven GM: Abnormal lipid metabolism in treated hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J of Med* 1988; 84: 899-903.
20. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW: Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; 46: 1756-1767.
21. Goldberg RB: Lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 561-572.
22. Dunn FL: Hyperlipidemia and diabetes. *Med Clin N Am* 1982; 77: 1347-1360.
23. Schonfeld G: Diabetes, lipoproteins, and atherosclerosis. *Metabolism* 1985; 34 (Suppl 1): 45-50.
24. Reaven GM, Hoffman BB: Hypertension as a disease of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Am J of Med* 1989; 87 (Suppl 6A): 2-6.
25. Janka H, Dirscheidl P: Systolic blood pressure as a predictor for cardiovascular disease in diabetes. A 5 year longitudinal study. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 90-94.
26. Weidman P, Beretta-Piccoli C, Trost BN: Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1985; 79 (Suppl 2): 33-42.
27. O'Hare JA, Ferris JB, Bradi D: Exchangeable sodium and renin in hypertensive diabetic patients with and without nephropathy. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl 2): 43-48.
28. Sowers JR, Moranty PK: Changes in low pressure cardiopulmonary baroreceptor function in aging hypertension. *Hypertension* 1987; 10: 274-279.
29. Sowers JR, Mohanty PK: Autonomic nervous system function. *J Hypert* 1988; 6 (Suppl 1): 49-54.
30. Ferris BJ, O'Hare JA, Kelleher C, Sullivan PA, Cole MM, Ross HF, O'Sullivan DJ: Diabetic control and the renin-angiotensin system, catecholamines and blood pressure. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 58-63.
31. Modan M, Halkin H, Almog S: Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-817.
32. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Russel Fraser T: Serum insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966; 1: 1336-1337.
33. Berglund G, Hellstrom A, Ljungman S, Hartford M, Wikstran J: The relationship between obesity-related metabolic factors and vascular changes in early hypertension. *J Hum Hypertension* 1987; 1: 25-30.
34. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
35. Christlieb AR, Krolewski AS, Warram JH, Soeldner JS: Is insulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 54-57.
36. Natali A, Santoro D, Palombo C, Ghione S, Ferrannini E: Diabetes and high blood pressure. *Diab Nutr Metab* 1990; 3: 67-84.
37. De Fronzo RA: The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171.
38. Mahnensmith RL, Aronson PS: The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. *Circ Res* 1985; 56: 773-788.
39. Aickin CC: Intracellular pH regulation by vertebrate muscle. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 349-361.
40. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 1977; 232: C165-C174.
41. Livne A, Balfe JW, Weitch Márquez JA, Grinstein S, Rothsstein A: Increased platelet Na⁺-H⁺ exchange rates in essential hypertension: application of a novel test. *Lancet* 1987; 1: 533-536.
42. Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Gupta A, Viberti GC: Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1988; 318: 146-150.
43. Moore RD: Stimulation of Na-H exchange by insulin. *Biopsy* 1981; 33: 203-210.
44. Moolenaar WH: Effects of growth factors on intracellular pH regulation. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 363-376.
45. Mulvany MJ: Pathophysiology of vascular smooth muscle in hypertension. *J Hypert* 1984; 2 (Suppl III): 413-420.
46. Lever AF: Slow pressor mechanisms in hypertension: a role for hypertrophy of resistance vessels? *J Hypert* 1986; 7: 259-266.
47. Edgerton VR, Smith JL, Simpson DR: Muscle fiber type population of human leg muscles. *Histochem J* 1975; 7: 259-266.
48. Saltin B, Gollnick PD: Skeletal muscle adaptability: Significance for metabolism and performance. *In: Peachey LD (ed): Handbook of physiology: skeletal muscle.* American Physiological Society, Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland, 1983, pp 555-631.
49. Klein R, Klein BEK, Moss SE: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II: Prevalence and risk of diabetic retinopathy when eye at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526.
50. Mogensen CE, Christensen CK: Blood pressure changes and renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl II): 64-73.
51. Hasslacher C, Stech W, Wahl P, Ritz E: Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 6-11.
52. O'Hare JA, Ferris BJ, Twomey B: Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcapillary escape rate of albumin in diabetes. *Diabetologia* 1983; 25: 260-266.
53. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1980; 119: 410-415.
54. Anderson S, Brenner BM: The role of intraglomerular pressure in the initiation and progression of renal disease. *J Hypert* 1986; 4 (Suppl 5): 236-238.
55. Ortola FV, Ballermann BJ, Anderson S: Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 80: 670-674.
56. Heyden S: The workingman's diet. II: Effect of weight reduction in obese patients with hypertension, diabetes, hyperuricemia and hyperlipidemia. *Nutr Metab* 1978; 22: 141-159.

57. Working Group on Hypertension in Diabetes: Statement on hypertension diabetes mellitus. Final report. Arch Intern Med 1987; 147: 830-842.
58. Parving HH, Anderson AR, Smidt UM: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. Lancet 1983; 1: 1175-1178.
59. Sowers JR: The impact of diuresis on potassium and glucose. J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6: S 447-482.
60. Zemel P: Sexual dysfunction in the diabetic patient with hypertension. Am J Cardiol 1988; 61: 27H-33H.
61. Zatz R, Meyer TW, Rennke GH: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 5963-5967.
62. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. J Clin Invest 1986; 77: 1925-1930.
63. Pollare T, Lithell H, Berne C: A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med 1989; 321: 868-873.
64. Kaplan NM, Rosenstock J, Raskin P: A different view of treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 1987; 147: 1160-1162.

MediSoft®

Sistema de Computación de aplicación médica

Comprende:

MediSoft Administración médica

- Entidades médicas
- Pacientes propios
- Pacientes eventuales
- Agenda de Turnos
- Agenda personal

MediSoft Facturación

- Modalidades operativas de prestadores
- Nomencladores
- Planificación y emisión de facturas
- Seguimiento de facturas y cobranzas

MediSoft Organización médica

- Historia clínica hospitalaria
- Clasificación de enfermedades s/O.M.S.
- Vademécums
- Graficación
- Emisión de recetas
- Emisión de textos

Medisoft Estudios complementarios (s/especialidad)

- Para Cardiología: informes de ECO, PEG, etc.

MediSoft Investigación médica

- Gráficos, estadísticas, etc.



DEMOSTRACIONES: En instalación a determinar o en consultorio instalado



MANTENIMIENTO: Asegurado y continuo



ACTUALIZACION DE VERSIONES: Permanente



EQUIPAMIENTO NECESARIO: PC AT compatible con 20 Mb en disco y 640 Kb de memoria mínima

MEDIBYTE

Empresa mixta de Medicina e Informática

Medrano 70 2º G - (1178) Buenos Aires • ☎ 786-7398 982-7172