

당뇨병성 신병증 환자에서의 고혈압 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실

강 신 욱

서 론

고혈압과 당뇨병은 모두 “diseases of civilization”으로, 최근의 생활 방식으로 인해 그 빈도는 점차 증가하고 있다. 국제보건기구의 보고에 의하면, 2010년에는 당뇨병의 유병율이 세계 인구의 3%까지 될 것이라고 한다^{1,2)}. 고혈압과 당뇨병 모두는 연령이 증가함에 따라 빈도가 증가할 뿐만 아니라, 동일인에게서 같이 동반되는 경우가 많은데, 제 2형 당뇨병 환자의 경우 약 70% (WHO criteria : 61%, JNC-V criteria : 80%)에서 임상적 고혈압을 동반하는 것으로 알려져 있다³⁾. 두 질환 모두 심혈관계 질환 및 죽상동맥경화의 위험인자이다. 당뇨병 환자는 비당뇨병 환자에 비해 심혈관계 질환에 의한 사망률이 2-5배, 당뇨병을 동반한 노인에서는 울혈성 심부전의 위험이 약 3배 높은 것으로 알려져 있다. 뿐만 아니라, 고혈압과 당뇨병이 동반되어 있는 경우에는 관상동맥질환, 미세혈관성 합병증, 그리고 뇌졸중의 위험이 의미있게 증가하는 것으로 되어 있다⁴⁾.

제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구 (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes-ABCD⁵⁾, United Kingdom Prospective Diabetes Study-UKPDS⁶⁾) 결과상 수축기와 이완기 혈압이 당뇨병에 의한 신병증과 거대혈관성 합병증의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서도 수축기 혈압이 당뇨병성 망막증과 미세혈관성 합병증과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다⁷⁾. 또한, 인슐린 저항성, 고지혈증, 비만 등 죽상동맥경화의 위험 인자들도 당뇨 및 고혈압과 흔히 동반되기 때문에 이러한 환자에서는 죽상동맥경화가 촉진된다^{8,9)}.

따라서 당뇨병 환자에서의 고혈압 치료는 최근의 의료적인 측면에서 매우 중요한 사안 중의 하나이다.

여기서는 비교적 대규모의 당뇨병 환자를 대상으로 한 전향적인 연구들을 중심으로 당뇨병 환자에서의 고혈압 치료에 대해 기술하고자 한다.

제 1형 당뇨병 환자에서의 고혈압 치료

먼저 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구들을 review해 보겠다. Parving 등이 고혈압을 동반한 제 1형 당뇨병 환자 11명을 대상으로 한 연구¹⁰⁾를 보면, 고혈압 치료에 의해 알부민뇨가 의미있게 감소하였을 뿐만 아니라, 사구체여과율의 감소도 의미있게 둔화되었다고 하였다. 이는 평균 연령이 30세인 환자들을 대상으로 기본 약제인 metoprolol에 hydralazine, 그리고 furosemide을 사용하여 9.7년을 추적 관찰한 결과이었으며, 궁극적으로 정상 신기능에서 말기 신부전증으로의 진행이 평균 7년에서 30년으로 지연되었다고 하였다.

1993년 Lewis 등¹¹⁾은 임상적 신병증을 동반한 409명의 제 1형 당뇨병 환자를 대상으로 captopril을 사용하여 당뇨병성 신병증의 진행과 사망에 대한 연구 결과를 보고하였다. 비록 대상 환자 전부가 고혈압을 동반하고 있지는 않았지만 captopril군에서는 75%, 그리고 placebo군에서는 76%의 환자에서 고혈압의 과거력이 있었다. Captopril군 (207명)과 placebo군 (202명)에서의 혈압은 기존의 약제를 이용하여 140/90 mmHg 이하로 유지한 결과 양군 사이에 평균 혈압의 차이는 없었다. 대상 환자들을 4년간 추적 관찰한 결과 captopril을 사용한 군에서 기저 creatinine이 2배 이상 증가한 환자 뿐만 아니라, 사망하거나 말기 신부전증으로 진행된 환자가 의미있게 적었으며, 이러한 효과는 기저 신기능이 1.5 mg/dL 이상이었던 환자들을 대상으로 하였을 경우 더 탁월하였다. Lewis 등¹²⁾은 captopril study 대상 환자들 중에서 129명의 환자들을 대상으로 2차 연구를 시행하였다. 그들은 기본

약제로 ramipril에 ACEi나 ARB를 제외한 약제를 이용하여 평균 동맥압 92 mmHg 이하를 목표로 치료한 군 (intensive treatment group)과 100-107 mmHg를 목표로 한 군 (less intensive treatment group)으로 분류하여 신기능, 1일 단백뇨 배설량 등을 비교하였다. 최소한 2년간 추적 관찰한 결과 intensive treatment group에서 신기능이 좀더 안정적으로 유지되었으며, 신기능의 감소 정도도 적었을 뿐 아니라, 1일 단백뇨 배설량이 유의하게 감소하였다고 하였다.

최근 Tarnow 등의 연구¹³⁾는 Lewis 등의 연구와는 상이한 결과를 보였다. 그들은 고혈압을 동반한 48명의 제 1형 당뇨병 환자들을 대상으로 ACEi인 lisinopril과 calcium channel blocker인 nisoldipine을 4년간 사용한 결과를 보고하였는데, 알부민뇨의 배설은 lisinopril 사용군에서 유의하게 감소하였으나, 신기능의 감소는 양군 사이에 의미있는 차이가 없었다고 하였다.

이상의 결과들을 종합해 볼 때, 고혈압을 동반한 제 1형 당뇨병 환자에서는 가능한 한 ACEi를 최우선적으로 사용하면서, 평균 동맥압은 92 mmHg 이하로 유지시키는 것이 신기능 유지 뿐만 아니라 환자 생존율에 도움이 될 것으로 생각된다.

제 2형 당뇨병 환자에서의 고혈압 치료

다음으로는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구들을 review해 보겠다. 고혈압을 동반한 제 2형 당뇨병 환자들을 대상으로 한 대규모 study로는 우선 UKPDS¹⁴⁾를 들 수 있는데, 이 연구는 고혈압을 동반한 1,148명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 평균 8.4년을 추적 관찰하였다. 758명의 환자는 혈압을 150/85 mmHg 미만 (tight control group)으로, 그리고 390명의 환자는 180/105 mmHg 미만 (less tight control group)으로 분류되었고, tight control group의 758명은 다시 captopril을 사용한 군 (400명)과 atenolol을 사용한 군 (358명)으로 분류하여 연구를 진행하였다. 연구의 결과상 less tight control group에 비해 tight control group에서 당뇨병과 연관된 end points (24% 감소, $p=0.0046$), 당뇨병으로 인한 사망 (32% 감소, $p=0.019$), 뇌졸중 (44% 감소, $p=0.013$), 그리고 미세혈관성 end points (37% 감소, $p=0.0092$) 등이 유의하게 감소하였으며, 전체 사망율

도 감소하였지만 통계학적 의의는 없었다. Captopril 사용군에 비해 atenolol 사용군에서 체중의 증가 의의 있게 많았으나, 거대 및 미세혈관성 end points의 발생은 양군 사이에 통계학적인 차이가 없었다.

UKPDS 연구와 거의 비슷한 시기에 Estacio 등¹⁵⁾은 Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes(ABCD) Trial의 결과를 보고하였다. 그들은 고혈압을 동반한 470명의 제 2형 당뇨병 환자들을 enalapril을 사용한 군 (235명)과 nisoldipine (235명)으로 나누어 5년간 추적 관찰하였다. 연구 결과상 nisoldipine 사용군에 비해 enalapril을 사용한 군에서 치명적이거나 비치명적인 심근경색의 발생은 유의하게 감소한 반면, 신기능의 감소, 뇌졸중, 울혈성 심부전의 발생, 심혈관계 질환에 의한 사망이나 전체 사망 등은 양군 사이에 차이가 없었다.

위에서 기술한 연구들 외에도 대규모의 환자들을 대상으로 한 항고혈압 치료에 대한 연구 중에서 당뇨병 환자에 대한 분석을 따로 한 연구들로는 The Isolated Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) in the United States¹⁶⁾, Hypertension Optimal Treatment (HOT) study¹⁷⁾, The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study of hypertension in the elderly^{18, 19)}, 그리고 Chinese trial on isolated Systolic Hypertension (Syst-China) study²⁰⁾ 등이 있다. SHEP¹⁶⁾는 수축기 고혈압을 동반한 4,736명의 노인 환자들을 대상으로 한 연구로 이중 583명의 당뇨 환자에 대한 분석을 개별적으로 시행하였다. 대상 환자의 수축기 혈압은 160 mmHg 이상이었으며, 이완기 혈압은 90 mmHg 미만이었으며, 기본 약제로 chlorothalidone에 필요에 따라 atenolol이나 reserpine을 첨가한 군과 placebo 치료군을 평균 4.5년 추적 관찰하였다. 연구 결과를 보면, placebo 군에 비해 chlorothalidone 치료군에서 주요한 심혈관계 사건, 주요한 관상동맥질환 사건, 비치명적인 심근경색, 그리고 치명적인 관상동맥질환 사건 등이 유의하게 감소하였다. SHEP와 유사한 연구로 Syst-Eur 연구^{18, 19)}와 Syst-China 연구²⁰⁾가 있는데, 두 연구 모두 수축기 고혈압을 동반한 노인 환자들을 대상으로 한 연구로 당뇨병 환자에 대한 분석을 개별적으로 시행하였다. 두 연구는 각각 492명과 98명의 제 2형 당뇨병 환자들을 대상으로 기본 약제로 nitrendipine에 enalapril (Syst-Eur)/captopril (Syst-China)이나 hy-

drochlorothiazide를 각각 2년과 3년을 사용한 군과 placebo 치료군을 비교 관찰하였다. 두 연구 모두 유사한 결과를 보였는데, placebo 군에 비해 적극적으로 고혈압을 치료한 군에서 전체 사망율, 심혈관계 질환에 의한 사망율, 심혈관계 질환 사건, 심장질환 사건, 그리고 치명적 또는 비치명적인 뇌졸중 등이 유의있게 감소하였다.

비교적 대규모의 고혈압 환자 (18,790명)를 대상으로 한 HOT 연구¹⁷⁾에서도 당뇨병 환자만을 따로 분석하였는데, 포함 기준에 합당한 고혈압을 동반한 당뇨병 환자는 1,501명이었다. 기저 이완기 혈압은 110-115 mmHg이었으며, 기본 약제로 felodipine에 ACEi나 β -blocker, 그리고 이뇨제를 첨가하는 방식으로 이완기 혈압을 90 mmHg 이하, 85 mmHg 이하, 그리고 80 mmHg 이하의 세 군으로 나누어 평균 3.8년을 추적 관찰하였다. 당뇨병 환자를 대상으로 한 HOT 연구 결과를 보면, 이완기 혈압을 80 mmHg 이하로 유지한 군에서 다른 군에 비해 심혈관계 질환에 의한 사망과 주요한 심혈관계 사건이 유의있게 감소하였으며, 전체 사망율도 감소하였으나 통계학적 의미는 없었다 ($p=0.068$).

당뇨병 환자에서 항고혈압 약제의 효과 비교

고혈압 환자를 대상으로 서로 다른 항고혈압 약제의 효과를 비교한 대규모 연구로는 The Captopril Prevention Project (CAPPP)²¹⁾, The Nordic Diltiazem (NORDIL) study²²⁾, The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2) study²³⁾, 그리고 The International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)²⁴⁾ 등이 있다. 이들 연구가 본래에는 고혈압 환자를 대상으로 한 연구이었지만, 고혈압을 동반한 당뇨병 환자군을 따로 분리하여 분석한 결과를 같이 보고하였다. CAPPP 연구²¹⁾의 경우, 고혈압을 동반한 717명의 당뇨병 환자를 대상으로 captopril 사용군과 고식적인 항고혈압 약제 사용군으로 나누어 심혈관계 이환과 사망을 중심으로 분석한 결과, captopril을 사용한 군에서 전체 일차적인 종료 사건, 전체 심장질환 사건, 전체 치명적인 사건, 그리고 치명적이거나 비치명적인 심근경색의 발생이 유의있게 감소되었다고 하였다.

NORDIL²²⁾이나 STOP-2 연구²³⁾에서는 각각 diltiazem vs. diuretic + β -blocker, conventional drugs vs. ACEi vs. calcium channel blocker의 효과를 비교하였는데, 두 연구 모두에서 전체 사망율, 심혈관질환에 의한 사망율, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 울혈성 심부전증의 발생에 있어 치료 약제에 따른 차이는 없었다고 하였다.

INSIGHT 연구²⁴⁾에서는 고혈압을 동반한 1,139명의 당뇨병 환자를 대상으로 nifedipine GITS vs. coamilofide의 효과를 비교하였는데, nifedipine 사용군에서 치명적인 심근경색과 비치명적인 울혈성 심부전증의 발생이 유의있게 많았으나, 이외의 심혈관계 사건, 심혈관계질환에 의한 이환율이나 사망율, 그리고 전체 이환율이나 사망율은 양군 사이에 전혀 차이가 없었다고 하였다.

이상의 연구 결과들을 종합해 볼 때, 고혈압을 동반한 제 2형 당뇨병 환자에서 ACEi가 다른 항고혈압 약제에 비해 유리한 면이 있을 수도 있지만, 전체적으로는 특정한 약제보다는 고혈압 치료 자체가 가장 중요할 것으로 생각되었으나, 금년에 발표된 LIFE²⁸⁾ 연구 결과는 지금까지의 결론을 다시 생각하게끔 만들었다.

안지오텐신 수용체 길항제의 효과

최근에는 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 안지오텐신 수용체 길항제의 효과를 밝힌 연구들이 계속적으로 보고되고 있다. 대표적인 연구들로는 2001년에 발표된 The Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study²⁵⁾, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)²⁶⁾ 및 Irbesartan Microalbuminuria Type 2 DM in Hypertensive Patients 연구²⁷⁾와 2002년에 발표된 Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients with Diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study²⁸⁾가 있다. 우선 RENAAL study²⁵⁾를 살펴보면, 임상적 신병증을 동반한 1,513명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 losartan 50-100 mg 또는 placebo를 사용하여 평균 3.4년을 추적 관찰하였다. 비록 전체 환자에서 고혈압이 동반되지는 않았지만, 양군 모두 92% 이상의 환자에서 고혈압의

과거력이 있었다. 결과상 placebo 사용군에 비해 losartan 사용군에서 일차적 종료 사건, 기저 creatinine 이 2배 이상 증가한 환자, 말기 신부전증, 그리고 심부전증으로 인한 첫 입원 등이 의의있게 감소하였으나, 전체 사망율이나 심혈관계질환에 의한 사망율은 양군 사이에 통계학적 차이가 없었다. IDNT²⁶⁾ 역시 임상적 신병증을 동반한 1,715명의 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 하였으며, RENAAL study와는 달리 전체 대상 환자에서 고혈압이 동반되어 있었다. 대상 환자들을 irbesartan 300 mg vs. amlodipine 10 mg vs. placebo 세 군으로 분류하여 2.6년을 추적 관찰한 결과, amlodipine과 placebo 군에 비해 irbesartan 치료군에서 일차적 종료 사건과 기저 creatinine이 2배 이상 증가한 환자는 의의있게 감소하였으나, 말기 신부전증, 전체 사망율 및 이차적 심혈관계 종료 사건 등은 세 군 사이에 통계학적 차이가 없었다. Parving 등²⁷⁾은 고혈압과 미세알부민뇨가 동반된 590명의 제 2형 당뇨병 환자들을 대상으로 irbesartan 300 mg vs. irbesartan 150 mg vs. placebo 사용군으로 나누어 24개월 추적 관찰한 결과, placebo 사용군에 비해 irbesartan 300 mg 사용군에서 임상적 신병증으로 진행이 의의있게 감소하였다고 하였다. 가장 최근에 발표된 LIFE 연구²⁸⁾는 고혈압과 심전도상 좌심실 비대 소견이 동반된 1,195명의 당뇨병 환자들을 대상으로 losartan 또는 atenolol을 사용한 후 심혈관계 질환의 이환율과 사망율을 분석하였다. 평균 4.7년을 추적 관찰한 결과, atenolol 사용군에 비해 losartan 사용군에서 일차적 종료 사건, 전체 사망율, 심혈관 질환에 의한 사망율, 심부전증으로 인한 입원 등이 의의있게 감소하였을 뿐만 아니라, 심전도상 좌심실 비대 소견의 호전을 보인 환자가 유의하게 많았다고 하였다.

당뇨병 환자에서 항고혈압 약제 선택 시 고려 사항

당뇨병 환자에서 항고혈압 약제를 선택할 때, 혈압 강하 효과 이외에 약제가 고혈당 및 고지혈증에 미치는 영향도 염두에 두어야 한다. β -blockers와 이뇨제는 인슐린 저항성을 심화시키며, 지질 이상을 초래할 수 있기 때문에²⁹⁻³¹⁾, 당뇨병 환자에서 혈당을 상승시킬 수 있을 뿐만 아니라 심혈관계 질환을 악화시킬 수 있다. 반면에, α -adrenergic blockers나 central-acting sympatholytics는 오히려 인슐린에 대한 감수

성을 증가시키는 것으로 알려져 있으며^{29, 32, 33)}, ACEi나 안지오텐신 수용체 길항제도 인슐린 감수성을 증가시킨다는 보고^{31, 34)}가 있으나 아직까지는 논란의 대상이 되고 있다. 또한 calcium channel blockers는 혈압 강하 효과 외에 동맥경화를 예방하는 효과를 가지고 있는 것으로 알려져 있어, 죽상동맥경화증의 예방에 도움이 되는 것으로 보고되고 있다³⁵⁾.

참 고 문 헌

- 1) Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetes Med* 14:S1-S85, 1997
- 2) King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-1431, 1998
- 3) Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH: Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 17:1247-1251, 1994
- 4) Julius S, Majahalm S, Palatini P: Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 14:310S-316S, 2001
- 5) Mehler PS, Jeffers BW, Estacio R, Schrier RW: Associations of hypertension and complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 10:152-161, 1997
- 6) Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR, on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group: Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412-419, 2000
- 7) Wan Nazaimoon WM, Letchuman R, Noraini N, Ropilah AR, Zainal M, Ismail IS, Wan Mohamad WB, Faridah I, Singaraveloo M, Sheriff IH, Khalid BAK: Systolic hypertension and duration of diabetes mellitus are important determinants of retinopathy and microalbuminuria in young diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 46:213-221, 1999
- 8) Warram JH, Kopczynski J, Janka HU, Krolewski AS: Epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its macrovascular complications. *Endocrin Metab Clin* 26:165-188, 1997
- 9) Goldberg RB: Risk factor modification for cardiac

- disease : cardiovascular disease in diabetic patients. *Med Clin North Am* **84**:81-93, 2000
- 10) Parving HH, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Rossing P, Nielsen F, Gall MA : Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* **22**:188-195, 1993
 - 11) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD : The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* **329**:1456-1462, 1993
 - 12) Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ : Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* **34**:809-817, 1999
 - 13) Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH : Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **23**:1725-1730, 2000
 - 14) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* **338**:645-652, 1998
 - 15) Estacio R, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggestaff SL, Giffird N, Schrier RW : The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* **338**:645-652, 1998
 - 16) Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PF, Gonzales N, Guthrie G, Oberman A, Rutan G, Stamler J : Effect of diuretic-based anti-hypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* **276**:1886-1892, 1996
 - 17) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westering S, for the HOT Study Group : Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* **351**:1755-1762, 1998
 - 18) Birkenhager WH, Staessen JH, Gasowski J, de Leeuw PW : Effects of antihypertensive treatment on endpoints in the diabetic patients randomized in the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *J Nephrol* **13**:232-237, 2000
 - 19) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R : Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* **340**:677-684, 1999
 - 20) Wang J-G, Staessen J, Gong L, Liu L, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group : Chinese Trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* **160**:211-220, 2000
 - 21) Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlöf B, de Faire U, Morlin C, Kalberg B, Wester PO, Björck J-E, for the Captopril Prevention Project (CAPPP) Study Group : Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* **353**:611-616, 1999
 - 22) Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlöf B, Karlberg BE, for the NORDIL Study Group : Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* **356**:359-365, 2000
 - 23) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstens B, Wester P-O, Hedner T, de Faire U, for the STOP-Hypertension-2 Study Group : Randomized trial of old and new anti-hypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 study. *Lancet* **354**:1751-1756, 1999
 - 24) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM : Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS Study : Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* **356**:366-372, 2000
 - 25) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S : Effects of losar-

- tan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**:861-869, 2001
- 26) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**:851-860, 2001
- 27) Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**:870-878, 2001
- 28) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* **359**:1004-1010, 2002
- 29) Eriksson JW, Jansson PA, Foley K, Lithell H: Insulin sensitivity following treatment with the alpha 1-blocker bunazosin retard and the beta 1-blocker atenolol in hypertensive non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens* **14**:1469-1475, 1996
- 30) Lithell HO, Andersson PE: Antihypertensive treatment in insulin resistant patients. *Hypertens Res* **19**(Suppl 1):S75-S79, 1996
- 31) Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, Haenni A, Byberg L, Lithell H: Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol ortrandolapril. *J Hum Hypertens* **14**:175-180, 2000
- 32) Haenni A, Lithell H: Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin resistant hypertensives. *J Hypertens* **17**(Suppl 3):S29-S35, 1999
- 33) De Luca N, Izzo R, Fontant D, Iovino G, Argenziano L, Trimarco B: Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* **17**:1515-1522, 2000
- 34) Moan A, Hoeggen A, Seljeflot I, Risanger T, Arnesen H, Kjeldsen SE: The effect of angiotensin II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity. *J Hypertens* **14**:1093-1097, 1996
- 35) Schiffrin EL, Deng LY: Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients treated with beta-blocker or calcium channel blocker. *J Hypertens* **14**:1247-1255, 1996