

## Kaitan Hipertensi Dengan Diabetes Mellitus<sup>1)</sup>

Oleh: Ahmad H. Asdie

Laboratorium Ilmu/Unit Pelaksana Fungsional Penyakit Dalam,  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito,  
Yogyakarta

---

### ABSTRACT

Ahmad H. Asdie - *Association of hypertension with diabetes mellitus*

The clinical impression of association between hypertension and diabetes mellitus has not been consistently confirmed by epidemiological studies. The variety of methodological problems in this area of research includes the choice of appropriate patients and control group, the measurement techniques used, and consideration of many possible confounding variables.

Hypertension in diabetes mellitus patients contributes substantially to the increased cardiovascular morbidity and mortality, and should be actively treated as accurately as diabetes mellitus itself. The first therapeutic step is reduction of overweight, salt intake, and stop smoking; the omission of interfering drugs and adequate education. Prescription of diuretic drugs or alternatively of calcium antagonists, vasodilators of hydralazin or prazosin. The adds of minoxidil or captopril to the previous drugs should only be taken after evaluation of the overall situation. It should be kept in mind that all anti-hypertensive agents have disadvantages, some of them serious, when used for diabetic patients

*Key Words:* diabetes mellitus - hypertension - cardiovascular mortality - anti-hypertensive treatment - overweight

---

### PENGANTAR

Telah lama para klinisi mendapat kesan bahwa frekuensi hipertensi lebih sering dijumpai pada pengidap diabetes mellitus dibandingkan dengan populasi normal pada umumnya. Usaha membuktikan hubungan hipertensi dengan diabetes mellitus banyak menimbulkan problem metodologis. Ada yang menduga bahwa hipertensi merupakan dampak mikroangiopati maupun makroangiopati yang terdapat pada diabetes mellitus.

Reaven (1988) melontarkan istilah "sindroma X" untuk sindroma klinis yang berupa adanya resistensi insulin, intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, peningkatan VLDL-hipertrigliseridemia, penurunan HDL-kolesterol, dan hipertensi. Kaplan (1989) menyebutnya sebagai "deadly quarter" untuk obesitas

---

1) Sebagian dibacakan pada Pertemuan Ilmiah Berkala Laboratorium Ilmu/Unit Pelaksana Fungsional Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta, 30 Mei 1991.

sentral, intoleransi glukosa, hipertrigliseridemia, dan hipertensi, yang kesemuanya menunjuk kepada adanya insulin-resistensi dan hiperinsulinemia.

Dalam makalah ini disajikan kaitan hipertensi dengan diabetes mellitus, mekanisme yang mungkin mendasari timbulnya hipertensi pada diabetes mellitus, efek terapi anti-hipertensi terhadap morbiditas dan mortalitas diabetes mellitus.

## PEMBAHASAN

### Frekuensi hipertensi pada pengidap diabetes mellitus

Hipertensi tampaknya lebih prevalen pada pengidap diabetes mellitus dibandingkan dengan populasi umumnya (Barrett-Connor *et al.*, 1981; Christlieb, 1973). Banyak penelitian yang berusaha menerangkan hubungan hipertensi dengan diabetes mellitus, tetapi problem metodologis menyebabkan hasil penelitian tersebut sulit ditafsirkan (Drury, 1983). Pada umumnya para peneliti menggunakan rancangan penelitian studi kasus-kelola (*case-control study*), yaitu penderita diabetes mellitus dengan hipertensi dibandingkan dengan penderita non-diabetik. Namun demikian, seringkali karakteristik penderita diabetik dengan faktor-faktor yang mempengaruhi tekanan darah, seperti usia, berat badan, adanya penyakit ginjal, tipe diabetes dan terapi yang digunakan, tidak dijelaskan dengan seksama. Demikian juga pada kelompok kelola (sering pula disebut kelompok kontrol) biasanya diambil dari pasien yang dirawat karena penyakit selain diabetes mellitus, pengunjung atau personel rumah sakit.

Beberapa faktor yang dikenal mempengaruhi tekanan darah seseorang adalah lebar manset, waktu pengukuran tekanan darah, suhu kamar, lama istirahat sebelum tekanan darah diukur, sikap tubuh, kebiasaan merokok, faktor stres dan obat yang biasa diminum. Problem yang timbul pada setiap pengamatan atau pengukuran adalah adanya variasi intra- dan antar-pengamat, yang dapat diatasi dengan jalan pelatihan para pelaksana pengukur tekanan darah, perbaikan kondisi lingkungan pemeriksaan dan sebagainya (Sackett *et al.*, 1985).

Dalam hal tersebut di atas, yang harus diperhatikan pada penelitian kasus-kelola adalah pengukuran tekanan darah kasus (pengidap diabetes mellitus) dan kelola (non-diabetik) harus dilakukan oleh orang yang sama, pada kondisi standard tertentu dengan kualitas kontrol yang memadai. Penelitian yang ada, baik yang dilakukan di negara maju (Keen *et al.*, 1975), di negara berkembang seperti yang dilaporkan oleh Soetardjo *et al.* (1975), Suhandiman *et al.* (1978), Adam (1984), dan Hendromartono (1989), belum memenuhi persyaratan tersebut di atas. Rancangan penelitian deskriptif observasional hanya pada kelompok pengidap diabetes mellitus tidak dapat menerangkan adanya hubungan kausal antara hipertensi dan diabetes mellitus (Fletcher *et al.*, 1988; Sackett *et al.*, 1985).

Walau begitu, tampaknya frekuensi kenaikan tekanan darah sistolik lebih nyata pada pengidap diabetes mellitus, khususnya pada mereka yang lanjut usia. Namun demikian, hubungannya dengan tekanan darah diastolik kurang meyakinkan (Drury, 1983). Laporan kelompok studi United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1985) menunjukkan bahwa hipertensi pada kelompok diabetes lebih prevalen dari kelompok populasi normal. Dampak

hipertensi terhadap morbiditas dan mortalitas diabetes mellitus memerlukan studi lanjut dengan rancangan penelitian yang memadai dengan memperhatikan problem metodologis tersebut di atas.

### Mekanisme hipertensi pada diabetes mellitus

Walaupun hasil penelitian tersebut di atas menunjukkan bahwa hipertensi lebih prevalen pada populasi diabetes mellitus, tetapi hubungan tersebut tidak dapat seluruhnya diterangkan. Hipertensi dapat timbul sebagai akibat nefropati diabetik, tetapi hipertensi banyak dijumpai pada pengidap diabetes yang belum menunjukkan adanya nefropati. Hiperglikemia kronik berperan dalam timbulnya mikroangiopati dan makroangiopati, yang dapat menimbulkan hipertensi dan stenosis arteria renalis, tetapi pada kasus gangguan toleransi glukosa (*impaired glucose tolerance*) kenaikan tekanan darah sudah terlihat nyata (NDDG, 1979). Hiperglikemia sedikit banyak menimbulkan hipervolemia, tetapi tidak semua kasus menunjukkan keadaan demikian (Christlieb *et al.*, 1975).

Data klinis (Christlieb *et al.*, 1985) maupun epidemiologis (Ferrannini *et al.*, 1990) menunjukkan bahwa hiperinsulinemia atau insulin-resistensi diduga berperan utama dalam terjadinya hipertensi (O'Hare, 1988; Reaven, 1988). Insulin mempunyai efek meningkatkan reabsorpsi natrium dari tubulus proximalis ginjal (De Fronzo *et al.*, 1976; Ferrannini *et al.*, 1987; Ferrannini & De Frauro, 1989; Kaplan, 1989; O'Hare, 1988; Reaven, 1988). Keadaan ini meningkatkan volume reabsorpsi yang diduga berperan dalam timbulnya hipertensi. Selain itu, insulin memacu sistem saraf simpatik (Landsberg, 1986), meningkatkan natrium dan kalsium intraseluler (Draznin *et al.*, 1988), sehingga sel otot polos tunica media vasa menjadi mudah terpacu oleh norepinefrin, angiotensin II dan pembebanan NaCl. Insulin merupakan faktor pertumbuhan vasa (melalui mekanisme alkalosis menahun memacu sintesis protein dan proliferasi sel), sehingga tahanan vasa akan meningkat (Lever, 1986). Semua yang tersebut di atas berperan dalam timbulnya hipertensi pada seseorang.

Walaupun informasi ini masih memerlukan penelitian-penelitian lebih lanjut dan dengan jumlah sampel yang lebih banyak, dapat disimpulkan sementara bahwa hipertensi esensial atau hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya mungkin adalah efek fisiologis insulin. Keadaan ini akan menjadi problema jika pengidap hipertensi, terutama bagi penderita yang *obese*, yang biasanya disertai pula dengan hiperglikemia insulin-resisten, kadar trigliserida meningkat (dislipidemia), diikuti dengan penurunan kadar HDL-kolesterol (yang dianggap sebagai faktor protektif penyakit jantung iskemik) merupakan faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner.

### Hipertensi dan mortalitas diabetes mellitus

Angka kematian (mortalitas) di antara penderita diabetes meningkat sejalan dengan meningkatnya tekanan darah sistolik maupun diastolik. Di negara industri, pengidap diabetes mellitus dan gangguan toleransi glukosa mempunyai kecenderungan untuk mati akibat serangan penyakit jantung koroner (PJK) dan gangguan pembuluh darah otak (GPDO, *stroke*) (Fuller *et al.*, 1983).

Dupree & Meyer (1980) melakukan penelitian kasus-kelola yang melibatkan 371 kasus diabetes dan 742 kontrol, mengidap diabetes dengan hipertensi dengan tekanan darah sistolik 160 mm Hg atau lebih, angka mortalitasnya 4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok diabetes dengan normotensi yang mempunyai angka mortalitas 1,5 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Keadaan ini disokong oleh hasil penelitian kelompok Whitehall Study di Inggris (Reid *et al.*, 1974) dan survei Bedford dengan masa pengamatan selama 10 tahun (Jarrett *et al.*, 1982), tetapi tidak tersokong oleh Framingham Study di Amerika Serikat (Kannel & McGee, 1979).

Walaupun metodologis tidak meyakinkan, kematian pengidap diabetes di Indonesia sebagian besar berkaitan dengan PJK maupun GPDO (Sumarmi *et al.*, 1987).

### **Antihipertensi pada diabetes mellitus**

Terapi antihipertensi pada pengidap diabetes mellitus yang teruji secara acak tersamar (*randomized controlled trial*) belum banyak dilakukan. Oleh karena itu penggunaan obat antihipertensi diambil dari obat-obat yang telah teruji untuk kelompok penderita non-diabetik.

#### *Terapi non-farmakologik*

Trost *et al.* (1985) menganjurkan penggunaan antihipertensi cara bertahap (*stepped-care antihypertensive therapy*). Terapi langkah pertama ditujukan terhadap diabetes maupun hipertensinya. Pada langkah ini tidak digunakan terapi farmakologik. Sebelum menambahkan sesuatu ada baiknya dilakukan koreksi terhadap kemungkinan yang mempengaruhi hipertensi, yaitu mengurangi (terlalu banyak) makan; (terlalu banyak) garam; merokok; obat-obat yang mempengaruhi kenaikan tekanan darah, seperti obat kontrasepsi oral, penekan nafsu makan (amfetamina), simpatomimetika, fenilbutazona dan obat yang berkaitan dengan penghambat prostaglandin sintetasa, dan obat mineralokortikoida. Hidup serius tapi santai (tanpa stres) atau pendidikan menanggulangi atau meredakan stres melalui hubungan baik antara penderita dengan dokternya mungkin sangat membantu.

Hal yang amat penting pada langkah pertama ini adalah penerangan kepada penderita tentang bahaya yang berkaitan dengan hipertensi dan diabetes mellitus. Dan risiko tersebut meningkat, jika hipertensi muncul bersama dengan diabetes pada seseorang. Terapi non-farmakologik yang tersebut di atas, seperti penurunan berat badan (Havlik *et al.*, 1983; Pacy *et al.*, 1984), pengurangan asupan garam dan nikotin, pernah dilaporkan bermanfaat. Penurunan berat badan dapat memperbaiki resistensi insulin (meningkatkan kepekaan jaringan terhadap insulin). Efek ini akan lebih nyata jika disertai dengan olah raga yang teratur. Olah raga yang teratur juga memperbaiki profil lemak dan menaikkan kadar HDL-kolesterol (Arakawa, 1988).

#### *Terapi farmakologik*

Tujuan pemberian obat antihipertensi adalah menurunkan tekanan darah ke tingkat normal dengan sesedikit mungkin efek samping dan dengan biaya yang pantas. Pengendalian tekanan darah dalam batas normal dapat meng-

hambat perlangsungan nefropati (Mogensen, 1982), dan mungkin pula retinopati (Knowler *et al.*, 1980). Namun begitu, ketaatan penderita (*compliance*) terhadap pembatasan diet yang ketat belum diteliti dengan baik. Faktor insulin-resistensi, hiperinsulinemia dan faktor risiko aterogenik harus pula dipertimbangkan dalam pemilihan obat antihypertensi pada diabetes mellitus.

### Diuretika

Hampir semua obat antihypertensi mempunyai efek sampingan yang tidak menguntungkan bagi penderita diabetes (Bengtsson, 1979; Drury, 1983). Diuretika tiazida dapat memperjelek toleransi glukosa (MRC Working Party on Mild to Moderate Hypertension, 1981). Risiko gangguan toleransi glukosa dapat bertambah berat karena risiko kehilangan kalium yang tidak dapat dikoreksi dengan pemberian preparat KCl maupun obat diuretika hemat-kalium, triamterena atau spironolaktona (Bengtsson, 1979; Murphy *et al.*, 1982). Jika ada gangguan fungsi ginjal atau keadaan hipoaldosteronisma hiporeninemik, maka pemberian obat diuretika hemat-kalium dapat mengancam jiwa penderita karena risiko hiperkalemia (Christlieb, 1982).

### Obat penyekat beta

Bengtsson *et al.* (1984) melaporkan hasil penelitiannya terhadap 1482 wanita usia muda sampai setengah umur. Penderita yang diobati dengan preparat tiazida mempunyai risiko relatif untuk timbulnya diabetes mellitus sebesar 4,6 kali dibandingkan dengan mereka yang tidak diobati. Obat penyekat beta menurunkan kepekaan jaringan terhadap insulin (Pollare *et al.*, 1989a). Penderita yang mendapat terapi penyekat beta ( *$\beta$ -blocker*) risiko relatifnya 6,1 kali lipat, dan penderita yang mendapat terapi kombinasi tiazida dan penyekat beta risiko relatifnya adalah 11,5 kali. Demikian juga yang didapat oleh Skarfors *et al.* (1989) pada pria yang mempunyai predisposisi diabetes mellitus. Di samping itu, preparat penyekat beta mempunyai efek menghilangkan gejala hipoglikemia; memperpanjang hipoglikemia yang timbul (Christlieb, 1982), karena penyekat beta, mengurangi substrat glukoneogenesis. Selain itu, obat penyekat beta, pada keadaan hipoglikemia dapat menimbulkan krisis hipertensi (Trost *et al.*, 1985), karena stimulasi alfa-adrenergik (sebagai usaha tubuh untuk mengatasi hipoglikemia yang ada) di arteriole (vasokonstriksi) tidak terimbangi oleh stimulasi beta, yang mempunyai efek vasodilatasi. Obat penyekat beta juga mempunyai efek samping hipotensi ortostatik dan impotensi yang dapat mengganggu penderita, khususnya bagi mereka yang telah mengalami gangguan saraf autonom (Trost *et al.*, 1985).

Selain itu obat penyekat beta non-selektif, mempunyai efek meningkatkan kadar trigliserida, VLDL-kolesterol dan menurunkan kadar HDL-kolesterol. Terhadap kolesterol total dan LDL-kolesterol tidak banyak pengaruhnya (Kroene & Naegele, 1988). Obat penyekat beta kardioselektif dan obat penyekat beta dengan aktivitas ISA (*Intrinsic Sympathomimetic Activity*) positif secara kualitatif mempunyai efek yang mirip dengan obat penyekat beta non-selektif, tetapi kurang nyata. Terhadap LVH obat penyekat beta yang tidak mempunyai aktivitas ISA dilaporkan berperan baik (Dzau, 1987).

### Antagonis Ca dan simpatikolitika

Obat antagonis Ca (kalsium) seperti verapamil, nifedipina dan diltiazem, dan obat simpatikolitika (metildopa, guabenz dan clonidina) adalah alternatif lain untuk menanggulangi hipertensi pada diabetes mellitus. Preparat antagonis Ca mempunyai efek lebih baik terhadap kelompok dengan kadar renin rendah (Trost *et al.*, 1985). Kelompok ini lebih sering dijumpai pada diabetes mellitus (Christlieb, 1982). Obat antagonis Ca tidak mempengaruhi kepekaan jaringan terhadap insulin (Pollare *et al.*, 1989b) dan tidak mempunyai efek yang bermakna terhadap metabolisme lemak (Kroene & Naegele, 1988). Selain itu dilaporkan pula bahwa obat antagonis Ca dapat mengurangi pembesaran LVH (Dzau, 1987). Tetapi untuk terapi jangka panjang masih diperlukan penelitian prospektif. Kita tunggu apakah akan memberikan dampak pengurangan morbiditas maupun mortalitas kardiovaskular atau mempunyai efek yang lebih baik dari cara pengobatan yang sudah ada.

Obat simpatolitika terhadap metabolisme lemak efeknya aneka macam. Metildopa dilaporkan tidak mempengaruhi kadar lemak darah. Guabenz dapat menurunkan kadar kolesterol total, VLDL-kolesterol, dan LDL-kolesterol. Clonidin dapat menurunkan kadar kolesterol total (Kroene & Naegele, 1988).

### Vasodilator dan penyekat alfa

Jika dengan cara pengobatan tersebut di atas belum terkuasai, maka dianjurkan penambahan vasodilator (Trost *et al.*, 1985) dengan preparat vasodilator (hidralazina) atau obat penyekat alfa, (prazosina dan doxazosina). Tetapi penggunaan hidralazina mengandung risiko takikardia, sehingga kemungkinan terjadinya serangan infark miokard akut dan angina pectoris meningkat. Doxazosina, suatu penyekat alfa, -adrenergik post-sinaptik, tidak berpengaruh terhadap kadar glukosa darah (Dzau, 1987), dan diduga meningkatkan kepekaan jaringan terhadap insulin (Pollare *et al.*, 1988). Terhadap metabolisme lemak, obat penyekat alfa-1 (doxazosin) dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, VLDL- dan LDL-kolesterol dan meningkatkan kadar HDL-kolesterol (Dzau, 1987; Kroene & Naegele, 1988), sehingga terjadi peningkatan ratio HDL-kolesterol/kolesterol total.

Mekanisme perbaikan profil lemak pada pemakaian doxazosina diduga dengan (Morgan, 1990; Kroene & Naegele, 1988):

- a. menghambat *HMG-CoA reductase*, sehingga sintesis kolesterol di hepar menurun,
- b. memacu aktivitas reseptor LDL, sehingga meningkatkan *clearance* LDL-kolesterol,
- c. memacu aktivitas lipoprotein-lipasa, sehingga *clearance* trigliserida plasma meningkat,
- d. menurunkan sintesis dan sekresi VLDL di hepar, sehingga kadar trigliserida menurun.

Obat penyekat alfa-1 doxazosina juga dilaporkan berefek baik terhadap LVH. Akan tetapi doxazosina kurang efektif dalam ekskresi natrium, sehingga perlu diberi tambahan obat diuretika. Selain itu, juga mempunyai efek samping

hipotensi ortostatik. Oleh karena itu jangan diberikan bersama dengan simpatikolitika selain penyekat beta.

### **Minoxidil dan Captopril**

Pilihan terakhir dalam pengobatan hipertensi pada diabetes mellitus adalah preparat minoxidil atau captopril (inhibitor ACE). Minoxidil harus diberikan bersama dengan diuretika, karena efek retensi garamnya yang cukup kuat dan takikardia. Captopril dilaporkan mempunyai efek memperbaiki resistensi insulin (Dietze *et al.*, 1987; Pollare *et al.*, 1989a) dan tidak mempunyai efek merugikan terhadap metabolisme lemak (Kroene & Naegele, 1988), malah mungkin menurunkan kadar LDL-kolesterol dan sedikit meningkatkan kadar HDL-kolesterol (Saltvedt *et al.*, 1986). Selain itu, pemakaian inhibitor ACE berdampak baik terhadap regresi pembesaran ventrikel kiri (Dzau, 1987). Captopril dilaporkan mempunyai efek mengurangi atau menghambat proteinuria yang sering terdapat pada penderita hipertensi dan diabetes mellitus yang telah lanjut.

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

Walaupun ada beberapa problem metodologis, frekuensi hipertensi pada diabetes mellitus lebih prominen dibandingkan dengan populasi normal. Kenaikan frekuensi hipertensi ini lebih nyata pada kelompok usia lanjut.

Resistensi insulin atau hiperinsulinemia merupakan faktor utama terjadinya hipertensi pada diabetes mellitus dan gangguan toleransi glukosa. Reaven (1988) melontarkan istilah "sindroma X" untuk adanya resistensi insulin, intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, peningkatan VLDL-hipertrigliseridemia, penurunan HDL-kolesterol, dan hipertensi. Kaplan (1989) menggunakan istilah "*deadly quartet*" untuk keadaan klinis dengan obesitas sentral, intoleransi glukosa, hipertrigliseridemia, dan hipertensi.

Data epidemiologis menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko yang penting sebagai penyebab kematian karena penyakit jantung koroner (PJK) dan gangguan pembuluh darah otak (GPDO) pada penderita diabetes dan gangguan toleransi glukosa.

Terapi antihipertensi, non-farmakologis maupun farmakologis, harus diusahakan karena risiko tersebut di atas. Terapi non-farmakologis yang berupa pengaturan diet (pengurangan berat badan), diet rendah garam, berhenti merokok, menghentikan pemakaian obat-obat yang mempengaruhi tekanan darah dan sebagainya.

Pada penambahan obat antihipertensi hendaknya selalu diingat akan kemungkinan efek samping yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lipid, regresi hipertrofi ventrikel kiri, atau risiko serangan takikardia dan hipotensi ortostatik.

### **KEPUSTAKAAN**

Adam, J. M. F. 1984 Hipertensi pada diabetes mellitus. *Simp. Hipertensi: Masalah dan Penanggulangannya*, pp. 65-76, Ujung Pandang.

- Arakawa, K. 1988 Non-pharmacological treatment of hypertension. *Sem. Nephrol.* 2:169-75.
- Barrett-Connor, E., Criqui, M. H., Klauber, M. R., & Holdbrook, M. 1981 Diabetes and hypertension in a community of older adults. *Am. J. Epidemiol.* 113:276-84.
- Bengtsson, C. 1979 Impairment of glucose metabolism during treatment with anti-hypertensive drugs. *Acta Med. Scand. (Suppl.)* 628:63-7.
- , Blohme, G., Lapidus, L., Lindquist, O., Lundgren, H., Nystroem, E., Petersen, K., & Sigurdsson, J. A. 1984 Do anti-hypertensive drugs precipitate diabetes? *Br. Med. J.* 289:1495-7.
- Christlieb, A. R. 1973 Diabetes and hypertensive vascular disease. *Am. J. Cardiol.* 32:592-606.
- 1982 Treating hypertension in the patient with diabetes mellitus. *Med. Clin. N. Amer.* 66:1373-88.
- , Assal, J. P., Katsilambros, N., Williams, G. H., Kozak, G. P., & Suzuki, T. 1975 Plasma renin activity and blood volume in uncontrolled diabetes. *Diabetes* 24:190-93.
- , Krolewski, A. S., Warram, J. H., & Soeldner, J. S. 1985 Is insulin the link between hypertension and obesity? *Hypertension* 7 (Suppl. 2):54-7
- DeFronzo, R. A., Goldberg, M., & Agus, Z. S. 1976 The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J. Clin. Invest.* 58:83-90.
- Dietze, G. J., Rett, K., Jauch, K. W., Wicklmayr, M., Fink, E., Hartl, W., Gunther, B., Fritz, H., & Mehnert, H. 1987 Captopril bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus Type II. *Herz* 12 (Suppl. 1):16-21.
- Draznin, B., Sussman, K. E., Eckel, R. H., Kao, M., Yost, T., & Sherman, N. A. 1988 Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J. Clin. Invest.* 82:1848-52.
- Drury, P. L. 1983 Diabetes and arterial hypertension. *Diabetologia* 24:1-9.
- Dupree, E. A., & Meyer, M. B. 1980 Role of risk factors in complications of diabetes mellitus. *Am. J. Epidemiol.* 112:100-112.
- Dzau, V. J. 1987 Evolution of clinical management of hypertension. *Am. J. Med.* 82 (Suppl. 1A):36-43.
- Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, M. A., Oleggini, M., Graziadei, L., Fedrinelli, R., Brandi, L., & Bevilacqua, S. 1987 Insulin resistance in essential hypertension. *New Engl. J. Med.* 317:350-57.
- , & DeFronzo, R. A. 1989 The association of hypertension, diabetes, and obesity: A review. *J. Nephrol.* 1:3-15.
- , Haffner, S. M., & Stern, M. P. 1990 Essential hypertension: An insulin-resistant state? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 15 (Suppl. 5): S18-25.
- Fletcher, R. H., Fletcher, S. W., & Wagner, E. H. 1988 *Clinical Epidemiology: The Essentials*, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Fuller, J. H., Elford, J., Goldblatt, P., & Adelstein, A. M. 1983 Diabetes mortality: New light on an underestimated public health problem. *Diabetologia* 24:336-41.
- Havlik, R. J., Hubert, H. B., Fabsitz, R. R., & Feinleib, M. 1983 Weight and hypertension. *Ann. Intern. Med.* 98:855-9.
- Hendromartono 1989 Hipertensi pada diabetes mellitus. *Buku Naskah Lengkap I Kongr. Nas. II PERKENI*, pp. 162-74, Surabaya.
- Jarrett, R. J., McCarthy, P., & Keen, H. 1982 The Bedford Survey: Ten years mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 22:79-84.
- Kannel, W. B., & McGee, D. L. 1979 Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 59:8-13.



- Kaplan, N. M. 1989 The deadly quartet: Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 149:1514-20.
- Keen, H., Track, N. S., & Sowry, G. C. S. 1975 Arterial pressure in clinically apparent diabetics. *Diabet. Metab.* 1:159-64.
- Knowler, W. C., Bennett, P. H., & Ballantine, E. J. 1980 Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. *New Engl. J. Med.* 302:645-50.
- Kroene, W., & Naegele, H. 1988 Effects of anti-hypertensive drugs on plasma lipids and lipoprotein metabolism. *Am. Heart J.* 116(part 2):1729-34.
- Landsberg, L. 1986 Diet, obesity and hypertension: An hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q.J. Med.* 236:1081-1090.
- Lever, A. F. 1986 Slow pressor mechanisms in hypertension: A role for hypertrophy of resistance vessels? *J. Hypertension* 4:515-24.
- MRC Working Party on Mild to Moderate Hypertension 1981 Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 2:539-43.
- Mogensen, C. E. 1982 Long-term anti-hypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* 285:685-8.
- Morgan, T. O. 1990 Metabolic effects of various anti-hypertensive agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 15(Suppl. 5):S39-45.
- Murphy, M. B., Lewis, P. J., Kohner, E., Schumer, B., & Dollery, C. T. 1982 Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics: A fourteen-year follow-up. *Lancet* 2:1293-5.
- NDDG (National Diabetes Data Group) 1979 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. *Diabetes* 28:1039-1057.
- O'Hare, J. A. 1988 The enigma of insulin resistance and hypertension: Insulin resistance, blood pressure and the circulation. *Am. J. Med.* 54:505-510.
- Pacy, P. J., Dodson, P. M., Kubicki, A. J., Fletcher, R. F., & Taylor, K. G. 1984 Comparison of hypotensive and metabolic effects of bedrofluazide therapy and a high fibre, low fat low sodium diet in diabetics subjects with mild hypertension. *J. Hypertension* 2:215-20.
- Pollarc, T., Lithell, H., & Berne, C. 1989a A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *New Engl. J. Med.* 321:868-73.
- , ———, & Morlin, C. 1989b Metabolic effects of diltiazem and atenolol: Results from a randomized double blind study with paralel groups. *J. Hypertension* 7:551-9.
- , ———, Selinus, I., & Berne, C. 1988 Applications of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 31:415-20.
- Reaven, G. M. 1988 Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-606.
- Reid, D. D., Brett, G. Z., Hamilton, P. J., Keen, H., & Rosc, G. 1974 Cardiorespiratory disease and diabetes among middle-aged male civil servants: A study of screening and intervention. *Lancet* 1:469-73.
- Sacket, D. L., Haynes, R. B., & Tugwell, P. 1985 *Clinical Epidemiology: A Basic for Clinical Medicine.* Little, Brown & Co., Boston.
- Saltvedt, E., Andreassen, P., Dahl, K., Dyb, S., Flogstad, T., Hallan, H., Josephsen, J., Moum, B., Sandersen, S., Sandvei, P., Torvik, D., Wessel-Aas, T., & Wideroe, T. E. 1986 An improved serum lipid profile in hypertensives during captopril treatment (Abstract). *Postgrad. Med. J.* 62(Suppl. 1):78.
- Skarfors, E. T., Litherll, H. O., Selinus, I., & Aberg, H. 1989 Do anti-hypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? *Br. Med. J.* 298:1147-52.
- Soetardjo, Darmono, & Djokomoeljanto, R. 1975 Penderita diabetes mellitus yang dirawat di Bag. Penyakit Dalam R. S. Dr. Kariadi Semarang. *Naskah Lengkap KOPAPDI III*, pp. 107-114, Bandung.

- Suhandiman, K., Asdie, A. H., & Sutjito 1978 Diabetes mellitus dengan hipertensi. *Buku Naskah Lengkap KOPAPDI IV*, pp. 886-94, Medan.
- Sumarmi, S., & Asdie, A. H. 1987 Sebab-sebab kematian diabetes mellitus tipe 2 di Yogyakarta. *Naskah Lengkap KOPAPDI VII*, Ujung Pandang.
- Trost, B. N., Weidmann, P., & Beretta-Piccoli, C. 1985 Anti-hypertensive therapy in diabetic patients. *Hypertension* 7 (Suppl. 2):102-108.
- UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) III 1985 Prevalence of hypertension and hypotensive therapy in patients with newly diagnosed diabetes. *Hypertension* 7 (Suppl. 2):8-13.
-