

糖尿病에서의 血漿 Renin 活性에 關한 研究

表希政 · 朴正植 · 金聖權 · 崔康元 · 李正相 · 李文鎬

= Abstract =

Plasma Renin Activity in Diabetes Mellitus

Heui-Jung Pyo, M.D., Jung Sik Part M.D., Sung Kwon Kim, M.D.,
Kang Won Choi, M.D., Jung Sang Lee, M.D., Munho Lee M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul
National University

To evaluate the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus, basal plasma renin activity(PRA) and its response to intravenous furosemide were determined in 40 diabetic subjects.

The diabetics were divided into 4 groups according to the presence of nephropathy and/or hypertension.

Uncomplicated diabetics(Group I) were taken as control group and the results of the other groups were compared to this group.

In diabetics with nephropathy alone(Group II), and with nephropathy and hypertension (Group III), basal PRA values were 0.63 ± 0.59 ng/ml/hr., and 0.79 ± 0.62 ng/ml/hr., respectively, both significantly lower than control group. (1.53 ± 1.09 ng/ml/hr.). ($p < 0.05$)

In both of the above groups, the responses to intravenous furosemide tended to be blunted.

On the other hand, in diabetics with hypertension only(Group IV), the basal and stimulated PRA were not significantly different from control. Above results suggests that nephropathy may be one of the factors which suppress renin activity in diabetes mellitus.

I. 緒 論

糖尿病에서 高血壓, 電解質異常, 腎合併症 등은 흔히 發生하는 合併症으로 血壓, 電解質代謝 및 體液量 調節에 重要한 役割을 하는 Renin-Angiotensin-Aldosterone 系에도 變化가 있으리라 豫測된다.

지금까지의 여러 報告에 依하면 合併症이 없는 糖尿病에서 血漿 Renin 活性(Plasma Renin Activity; 以下 PRA 로 略함)은 正常이지만¹⁻³⁾, 微細血管病症이나 電解質異常 등의 合併症을 가진 糖尿病에서는 PRA 가 變化하는 것이 알려져 있다^{4,5,7)}. 이런 Renin-Angiotensin-Aldosterone 系의 變化와 糖尿病에서의 合併

症의 病態生理와는 밀접한 관련이 있을 것이다.

Renin 分泌調節의 機轉은 아직 明白하지는 않으나, 一般的으로 體液量の 增減, 腎遠位細尿管의 Na 濃度の 變化와 自律神經系에 依하여 調節되는 것으로 알려져 있다. 따라서 糖尿病 患者에서의 PRA 變動을 가져올 수 있는 要因은 매우 多様하나, 이 中에서도 腎合併症과 神經病症의 影響은 主目할 만하다.

1976年 Christlieb 等⁶⁾은 高血壓의 合併症을 가진 糖尿病 患者에서 血漿 Renin 活性을 測定한 結果 腎合併症이 같이 同件된 경우에는 PRA 가 低下됨을 관찰하였고, Perez 等⁸⁾도 腎合併症이 있는 糖尿病 患者에서 PRA 와 血漿 Aldosterone 濃도가 低下되어 있으며, 立位 步行에 對한 PRA 의 增加도 鈍化됨을 報告한 바 있다. 그러나 이들 報告가 별로 많지 않고 特別 國內에서는 이에 對한 報告가 전혀 없으며, 著者は 糖尿病에서

* 본 연구논문은 1979년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어 졌음.

PRA의變動을觀察하여 몇가지 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

患者群의 全例에서 網膜病症이 同伴되어 있었다.

II. 對象 및 方法

A) 對 象

1978年 10월부터 1979年 3月 사이에 서울大學校病院 內科에 入院한 糖尿病 患者 40例를 對象으로 하였다.

40例의 糖尿病 患者는 腎合併症과 高血壓의 有無에 따라 4群으로 分類하였다. I群은 臨床的인 合併症이 없는 糖尿病 患者로 15例이며(平均 年齡 50.1歲, 27~64歲), II群은 腎合併症만 있는 糖尿病 患者로 7例(平均 年齡 64.1歲, 51~71歲), III群은 腎合併症과 高血壓이 같이 있는 糖尿病 患者로 8例(平均 年齡 62.0歲, 47~81歲), IV群은 腎合併症은 없으나 高血壓이 있는 糖尿病 患者로 10例(平均 年齡 56.9歲, 50~62歲)이었다.

腎合併症은 臨床的으로 계속적인 蛋白尿를 보이는 患者로써, 2回 以上의 小便檢査上 尿蛋白이 100 mg/dl 以上 나오는 例를 擇하였다.

高血壓은 血壓이 臥位에서 140/90 mmHg 以上이며, 同時에 心電圖, 胸部 X線, 眼底檢査 所見 中 2가지 以上의 高血壓性變化를 보이는 例만을 包含시켰다. 各 糖尿病 患者群의 臨床的 特徵은 表 1에 要約되어 있다.

各 群의 平均 年齡은 合併症이 없는 I群에서 多少 年齡이 낮으나, 高血壓이나 腎合併症을 가진 나머지 患者群 사이에는 有意한 差異가 없었다. 糖尿病의 罹患期間 역시 各 群間의 差異를 볼 수 없었다. 神經病症은 腎合併症이 있는 II群에서 많은 경향을 보이며 特히 이

B) 方 法

各 糖尿病 患者群의 食鹽攝取는 制限하지 않았으며, 利尿劑나 다른 PRA에 影響을 줄 수 있는 藥物을 使用하지 않은 狀態에서 檢査를 施行하였다. 血漿採取는 24時間 尿의 수집이 끝나는 날 아침, 起床前에 臥位에서 靜脈血을 採血하였고, 採血後 즉시 furosemide 40 mg을 靜注하고 2時間 동안 立位 및 步行케 한 후에 다시 採血하였다⁹⁾. 試料는 4°C에서 20分동안 遠沈하여서 血漿을 分離하여 -20°C에 保管後 測定하였다.

血漿 Renin 活性值의 測定은 Dainabot社의 Renin-RIA Kit(Radioimmunoassay Kit for Angiotensin I)를 使用하였고 血漿 1 ml를 37°C, pH 5.7에서 2時間동안 孵化시켜서 生成되는 Angiotensin I의 量을 放射免疫測定法으로 測定하여⁹⁾, 이것을 每時間當, 血漿 1 ml當 生成되는 Angiotensin I의 量(ng/ml/hr)으로 表示하였다.

Angiotensin I의 測定方法은 崔 등이 既述한 바와 같다¹⁰⁾.

이밖에 BUN, Creatinine, Creatinine clearance, Cholesterol, 血清 및 24時間 尿中の Na, K을 測定하였다.

各 平均值 間의 統計的인 比較는 Student's t-test에 依하였다.

III. 成 績

各 糖尿病 患者群의 臨床檢査 成績의 平均值는 表 2

Table 1. Clinical characteristics of diabetics subjects(Mean±S.D.)

	Normotension No Nephropathy (Group I)	Normotension Nephropathy (Group II)	Hypertension Nephropathy (Group III)	Hypertension No Nephropathy (Group IV)
No. of Patients	15	7	8	10
Male/Female	9/6	3/4	6/2	7/3
Age(nears)	50.1±11.4	64.1± 8.5	62.0±10.8	56.9± 4.0
Duration of D.M. (years)	8.9± 6.6	8.9± 6.2	9.9± 7.0	7.0± 5.9
Neuropathy	2	4	2	2
Retinopathy	2	7	5	7
Blood pressure Systolic(mmHg)	126.7±11.8	130.0±21.6	167.5±16.7 (P* < 0.005)	166.0±24.6 (P* < 0.005)
Diastolic(mmHg)	80.7±11.6	82.9±11.1	102.5±16.7 (P* < 0.005)	106.6±18.9 (P* < 0.01)

*Compared with Group I

Table 2. Laboratory characteristics (Mean±S.D.)

	Group I	P	Group II	P	Group III	P	Group IV	P*	P**	P***
Serum										
Na (mEq/L)	139.7±5.2	N.S.	134.5±10.1	N.S.	135.7±7.0	N.S.	134.6±6.2	N.S.	N.S.	N.S.
K (mEq/L)	4.0±0.4	<.025	4.6±0.5	N.S.	4.0±0.9	N.S.	4.3±0.4	N.S.	N.S.	N.S.
Urine										
Na (mEq/D)	273±211	N.S.	188±102	N.S.	149±50	N.S.	171±77	N.S.	N.S.	N.S.
K (mEq/D)	37±14	N.S.	47±33	<.05	24±13	<.05	45±17	N.S.	N.S.	<.025
BUN (mg%)	18±2	N.S.	16±5	N.S.	21±7	<.025	15±5	<.025	N.S.	N.S.
Cr (mg%)	1.1±0.3	N.S.	1.1±0.2	N.S.	1.3±0.3	N.S.	1.3±0.4	N.S.	N.S.	N.S.
Ccr (ml/min)	82±26	<.10	67±17	<.05	52±16	<.005	92±30	N.S.	<.05	<.005
Cholesterol (mg%)	195±38	N.S.	223±56	N.S.	195±65	N.S.	189±65	N.S.	N.S.	N.S.
PRA (ng/ml/hr)										
Basal	1.53±1.09	<.05	0.63±0.59	N.S.	0.79±0.62	N.S.	1.11±0.80	N.S.	<.1	<.05
Stimulated	2.72±1.96	<.05	0.92±0.78	N.S.	1.03±0.76	N.S.	1.73±1.39	N.S.	N.S.	<.1

P: Significance of difference between group means.

P*: Group I. vs. III.

P**: Group II. vs. IV.

P***: Group I. vs. III.

N.S.: Not significant.

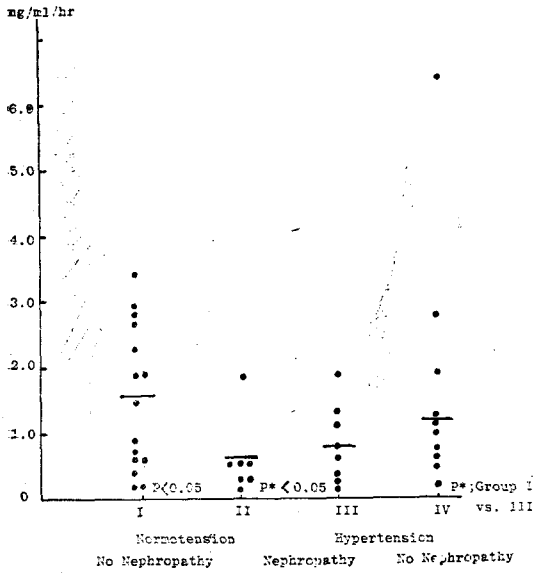


Fig. 1. Basal PRA in each groups of diabetic patients.

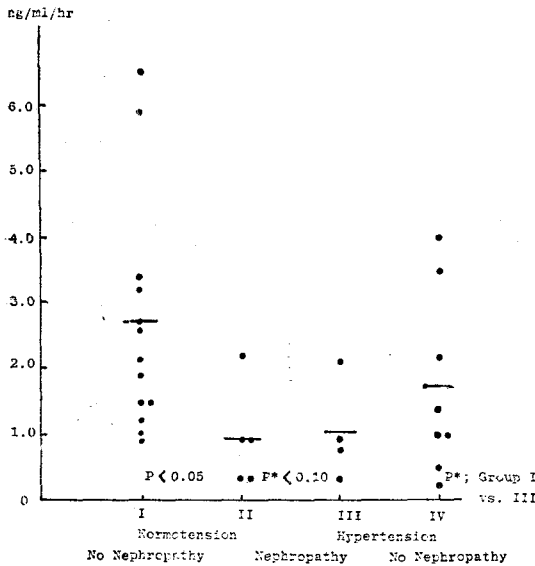


Fig. 2. Stimulated PRA in each groups of diabetic patients.

와 같다.

血清 電解質 濃度는 腎合併症이 있는 II 群에서 合併症이 없는 I 群에 比하여 血清 K⁺濃度가 上昇되어 있는 것 (P < 0.025)을 제외하면 各 群間의 有意한 差異는 없었다.

Renin 分泌調節의 主要한 要因으로 알려진 Na-體液

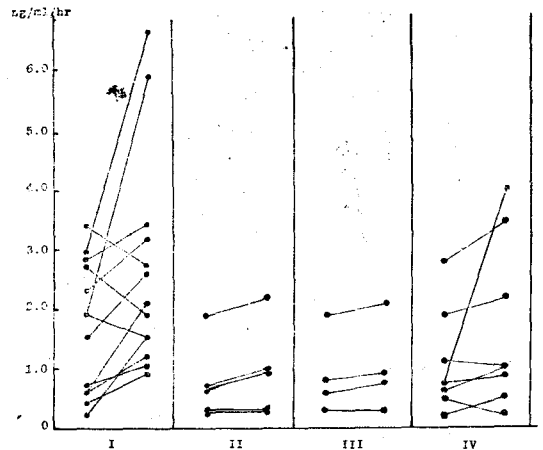


Fig. 3. Individual changes in PRA after intravenous furosemide.

量의 指標인 24時間 尿中 Na 排泄量도, 모두 增加되어 있기는 하지만, 各 群間의 有意한 差異는 없었다. Creatinine clearance는 腎合併症이 있는 II 群과 III 群에서 다른 群에 比하여 有意하게 低下되어 있었다.

以外, 血清 BUN, Creatinine, Cholesterol 值도 各 群間의 差異는 없었다.

基底 및 Furosemide 刺戟試驗後의 PRA 值는 表 2 와 圖 1, 圖 2에 표시되어 있다.

腎合併症이 있는 糖尿病 患者群인 II 群의 基底 PRA 值는 0.63 ± 0.59 ng/ml/hr. (Mean \pm S.D.)으로서 臨床的인 合併症이 없는 I 群 (1.53 ± 1.09 ng/ml/hr)에 比하여 有意하게 低下되어 있으며 (P < 0.05), 腎合併症과 高血壓이 같이 있는 糖尿病 患者群인 III 群의 PRA 值도 0.79 ± 0.62 ng/ml/hr 로서 I 群에 比하여 有意하게 低下되어 있다. 그러나 腎合併症은 없고 高血壓만 同伴된 糖尿病 患者群인 IV 群의 基底 PRA 值는 1.11 ± 0.80 ng/ml/hr 로 I 群과 比較하여 有意한 差異가 없었다.

furosemide 刺戟試驗後 PRA 值도 II 群에서 0.92 ± 0.73 ng/ml/hr 로 I 群 (2.72 ± 1.96 ng/ml/hr)에 比하여 有意하게 低下되어 있으며 (P < 0.05), III 群의 刺戟後 PRA 值는 1.03 ± 0.76 ng/ml/hr 로 역시 I 群과 比較하여 低下되는 傾向은 보이나, 統計的인 有意性에는 미치지 못하였다 (P < 0.1). 또한 II 群과 III 群의 furosemide 刺戟後 가장 높은 PRA 值도, I 群의 平均値보다도 낮은 程度로 抑制되어 있었다.

IV 群의 furosemide 刺戟後 PRA 值는 1.73 ± 1.39 ng/ml/hr 로, I 群과 比較하여서 有意한 差異를 볼 수 없었다.

furosemide 靜注에 의한 Renin 分泌刺戟試驗에 對한 各 群의 反應은 圖 3에 圖式化하였다.

腎合併症이 있는 II群에서 Renin 分泌刺戟試驗이 施行된 5例와, 腎合併症과 高血壓을 같이 가진 III群에서 刺戟試驗이 施行된 4例, 全例에서 furosemide 刺戟에 對한 有意한 증가반응을 보이지 않았다. 그러나 試驗 對象數도 不足하고 해서 對照群(I群)에 對한 統計的인 有意성은 보이지 못하였다.

IV. 考 按

高血壓과 腎合併症은 糖尿病 末期에서의 重要한 合併症들로서^{11~15} 이로 因한 死亡率 또한 높아서, 이 合併症들의 本體를 파악하는 것은 糖尿病 末期 患者들의 合理的인 治療를 위해서도 매우 重要한 일이다.

最近 Christlieb 등은 合併症이 없는 糖尿病 患者에서 PRA 가 正常임을 觀察하였고¹², 또 高血壓의 合併症을 가진 糖尿病 患者에서는 腎合併症이 동시에 있는 경우에만 PRA 가 低下된다고 報告하였다⁴.

또한 Campbell 등은^{16,17} 自律神經系不調에 依한 起立性低血壓이 있는 糖尿病 患者에서 立位 步行에 依한 Renin 分泌刺戟試驗을 施行한 結果, 反應이 현저히 鈍化됨을 報告한 바 있다.

本 研究에서 著者는 腎合併症이나 高血壓, 또는 두 가지를 같이 가진 糖尿病 患者群의 PRA 를 臨床的인 合併症이 없는 糖尿病 患者群의 PRA 와 比較 分析하였다.

各 糖尿病 患者群의 食鹽攝取는 제한하지 않았으나, 各 群間의 24時間尿中 Na 排泄量에는 有意한 差異가 없었으므로 生理的인 Renin 分泌刺戟條件은 비슷한 것으로 보고 各 群의 PRA 值를 相互 比較하였다.

앞의 成績에 依하면 腎合併症이 있는 糖尿病에서는 臨床的인 合併症이 없는 糖尿病보다 基底 및 furosemide 刺戟後 PRA 值 모두 有意하게 低下되어 있으며, 腎合併症과 高血壓이 같이 同伴된 糖尿病에서도 PRA 는 低下되는 傾向을 보였다.

따라서 腎合併症은 糖尿病의 低 Renin 血症의 한 要因으로 보이며 糖尿病에서 腎合併症이 進行됨에 따라 PRA 도 점차로 억제된다고 볼 수 있다.

糖尿病에서 PRA 가 억제되는 機轉은 확실히 밝혀지지는 않았으나 지금까지 알려진 여러 可能한 要因들을 綜合해 보면, 첫째는 體液量의 增加를 들 수 있는데 이는 腎合併症의 進行에 따른 鹽分과 水分의 體內貯溜와, 高血糖에 依한 血漿의 높은 滲透壓 등에 依한 것으로 보

인다^{3,4,7,15,18,19}. 둘째로는 糖尿病에 依한 血管壁 自體의 變化에 따라 血管內 容積이 減少하므로 血管內 有效體液量(effective circulating volume)의 增加가 低 Renin 血症의 原因이 될 수 있겠고²⁰, 셋째로 自律神經系不調에 따른 Renin 分泌刺戟의 減少가 있으며^{16,17,21~23}, 넷째, 組織學的인 배경으로서 傍絲毬體細胞(Juxtaglomerular cell)에 近接한 球心性細胞脈의 hyalinization에 依한 傍絲毬體細胞와 血液사이의 間壁 形成²⁴, 또는 傍絲毬體細胞 自體의 파괴¹ 등을 들 수 있다. 以外에도 Day 등^{25,26}이 主張한 바 있는 Renin 生成成 過程의 결합이나 Angiotensin II에 對한 受容體의 感受性 增加²³ 등이 要因이 되는 것으로 알려져 있다.

이러한 糖尿病性 腎合併症에 依한 低 Renin 血症은 몇가지의 臨床的 義意를 갖고 있는데 우선, 단순한 低 Aldosterone 血症을 가진 患者의 약 30%가 糖尿病을 갖고 있다는 臨床的 報告^{28~29} 역시 糖尿病에서의 低 Renin 血症을 뒷받침하는 事實이다. 또한 糖尿病에서는 약간의 腎機能 障礙나, spironolactone 이나 triamterene 등의 K⁺ sparing diuretics 의 使用 등으로 因하여 K⁺調節의 異常이 있을때는 高칼륨血症의 위험성이 있으므로 특히 조심하여야 할 것이다^{6,19}.

Christlieb 등은¹² 糖尿病에서의 高血壓을 糖尿病에 併發한 本態性 高血壓, 粥狀動脈硬化症에 따른 收縮期 高血壓, 그리고 糖尿病性 腎合併症에 依한 腎性 高血壓의 3가지 形態로 分類하고, 糖尿病性 腎合併症에 依한 高血壓을 糖尿病性 高血壓이라 定義하여, 이 糖尿病性 高血壓에서는 PRA 가 低下됨을 報告한 바 있다⁴.

著者의 成績도 이와 큰 差異가 없어 糖尿病에서 腎合併症과 高血壓이 같이 同伴된 경우 PRA 는 低下되는 傾向을 보였으나 統計的인 有意性에는 미치지 못하였는데, 이는 물론 試驗對象도 부족하지만, 糖尿病性 腎合併症에 포함된 例中の 腎病變이 糖尿病性 腎合併症에 依한 것이 아닐, 즉, 高血壓에 依한 腎病變 같은 것일 可能性을 배제할 수 없기 때문이 아닐까 생각된다.

또한 糖尿病性 高血壓에서의 低 Renin 血症은 高血壓에 對한 一種의 방어기계의 役割을 함으로써 糖尿病에서는 惡性高血壓이 극히 드물다는 臨床的인 事實의 한 要因이 될 수도 있을 것이다^{4,19}.

이와같이 糖尿病性 高血壓은 low-renin, volume-dependent type 으로서, 이 경우의 renin 은 低下되어 오히려 高血壓에 對한 방어기계의 역할을 하므로 治療面에서도 renin 活性을 억제하는 强압제보다는 强력

한 이뇨제와 血管擴張劑의 利用이 타당적하다^{4,15,50,312}.

本 研究에서 各 糖尿病 患者群의 24時間 尿中 Na 排泄量은 모두 150 mEq 以上으로 低 Renin 血症을 立證 하기에는 다소 不適合한 점이 없지 않다³²². 이는 식염 섭취의 制限을 하지 않은 것도 문제가 되겠으나 糖尿病에서의 高血糖에 따른 심한 滲透的利尿가 또한 大量의 Na 利尿의 한 原因이 되지 않았을까 생각된다.

한편, 本 研究에서 對照群으로 잡은 臨床的인 合併症이 없는 糖尿病 患者群의 平均 年齡이 다른 實驗群 보다 다소 낮으므로 年齡에 의한 영향 또한 무시할 수 없으리라 보인다.

神經病症은 주로 感覺異常 等의 症狀에 의하여 결정 되었기 때문에 客觀的인 신뢰도가 낮으나, 腎合併症이 있는 II 群에서 높은 빈도를 보여 이 또한 低 Renin 血症의 한 要因이 되었을 가능성도 배제할 수는 없다^{16,17}.

앞으로 이러한 문제점들을 고려하여서, 糖尿病에서 血漿 Renin 活性을 評價하는데 있어 糖尿病性 神經病症에 對한 研究과, 腎合併症이 있는 경우는 腎組織檢査에 의한 組織學的인 研究가 더욱 必要하리라 생각된다.

V. 結 論

糖尿病에서의 高血壓 및 腎合併症에 따른 Renin-Angiotensin-Aldosterone 系의 動態를 밝히기 위하여 40例의 糖尿病 患者에서 基底 및 furosemide 靜注 2時間 後의 PRA 를 測定하였다.

1) 40例의 糖尿病 患者는 腎合併症과 高血壓의 有無에 따라 4群으로 分類하였으며, 臨床的인 合併症이 없는 I 群에는 15名, 腎合併症이 있는 II 群에서는 7名, 腎合併症과 高血壓이 같이 있는 III 群에는 8名, 高血壓만 있는 IV 群에는 10名의 患者가 속하였다.

2) 各 群의 24時間 尿中 Na 排泄量의 平均値 사이에는 有意한 差異가 없었다.

3) 基底 PRA 値는 I 群이 1.53 ± 1.09 ng/ml/hr. (Mean \pm S.D.), II 群이 0.63 ± 0.59 ng/ml/hr, III 群이 0.79 ± 0.62 ng/ml/hr, IV 群이 1.11 ± 0.80 ng/ml/hr 로써 II 群과 III 群은 I 群에 比하여 有意하게 低下되어 있으나 ($P < 0.05$), 다른 群들 間에는 有意한 差를 볼 수 없었다.

4) furosemide 靜注 2時間 後의 PRA 値는 I 群이 2.72 ± 1.96 ng/ml/hr, II 群이 0.92 ± 0.78 ng/ml/hr, III 群은 1.03 ± 0.76 ng/ml/hr, IV 群은 1.73 ± 1.39 ng/ml/hr 로써 I 群과 II 群 사이에서만 有意한 差異를 보 이고 ($P < 0.05$), 다른 糖尿病 患者群 사이에서는 有意

한 差를 볼 수 없었다.

5) furosemide 靜注에 의한 Renin 分泌 刺戟試驗에 對한 反應도 II 群과 III 群에서는 鈍化되어 있는 양상을 보이나, 試驗對象도 적고하여 統計的 有意性에는 미치지 못하였다.

以上の 成績에서 腎合併症이 있는 糖尿病에서는 血漿 Renin 活性이 低下되며 furosemide 靜注에 의한 Renin 分泌刺戟試驗에 對한 反應도 鈍化됨을 알 수 있었다. 또한 糖尿病性 腎合併症에 의한 高血壓에서도 血漿 Renin 活性은 低下되는 傾向을 보여서 이 경우의 高血壓은 Renin 이외의 다른 要因이 作用할 것으로 보인다.

(本 研究을 始終 指導 校閱하여 주신 恩師 李文鎬 教授님, 李正相 助教授님께 感謝드리며 實驗에 많은 協 助를 하여 주신 同位元素室 徐壹澤 先生님, 徐美卿 嬢에게 深甚한 感謝를 드립니다.)

REFERENCES

- 1) Christlieb, A.R.: *Diabetes and hepertensive vascular disease. Am. J. Cardiol.*, 32:592, 1973.
- 2) Gossain, V.V., Werk, E.E., Sholiton, L.J., Srivastava, L., Knowles, H.C. Jr.: *Plasma renin activity in juvenile diabetes mellitus and effect of diazoxide. Diabetes*, 24:833, 1975.
- 3) Christlieb, A.R., Assal, J.P., Katsilanbros, N., Williams, G.H., Kozak, G.P., Suzki, T.: *Plasma renin activity and blood volum in uncontrolled diabetes. Diabetes*, 24:190, 1975.
- 4) Christlieb A.R., Kaldany, A., D'Elia, J.A.: *Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus, Diabetes*, 25:969, 1976.
- 5) Christlieb, A.R., et. al.: *Decreased response of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthstatic hypotension, Diabetes*, 25:835, 1974
- 6) Perez, G.O., Lespier, L., Jacobi, J., Oster, J.R., Katz, F.H., Vaamonde, C.A., Fishman, L.M.: *Hyporeninemia and hypoaldosteronism in Diabetes mellitus, Arch. Int. Med.*, 137:852, 1977.
- 7) Christlieb, A.R.: *Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus. Diabetes*. 25(suppl. 2):820, 1976.
- 8) 高昌舜, 崔康元, 李弘揆, 李正相: 正常人 및 高血

- 壓息者에서의 Renin 分泌刺激試驗에 관한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 12:1, 1978.
- 9) Purnode, A.: *Application of radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurement of plasma renin activity in normal human subject.* *J. Clin. Endocr.*, 29:1349, 1969.
- 10) 崔康元, 李正相, 趙善衍, 高昌舜, 李文鎬: 本態性高血壓에서 血漿 Renin 活性에 관한 研究. 大韓核醫學會雜誌, 9:21, 1975.
- 11) Watkins, P.J., Blainey, J.D., Brewer, D.B., Fitzgerald, M.G., Malins, J.M., O'Sulliran, D.J. and Pinto, J.A.: *The natural history of diabetic renal disease.* *Quart. J. Med.*, 164:437, 1972.
- 12) Mogensen, C.E.: *Renal function changes in diabetes.* *Diabetes*, 25:872, 1972.
- 13) Kussman, M.J., Goldstein, J.H., Gleason, R.E.: *The clinical course of diabetic nephropathy.* *J. A.M.A.*, 236:1861, 1976.
- 14) Friedman, E.A., Rubin, J.E.: *Nephropathy in diabetes mellitus.* *Cardiovascular Med.*, July 239, 1977.
- 15) Christlieb, A.R.: *Nephropathy, the renin system, and hypertensive vascular disease in diabetes mellitus.* *Cardiovascular Med.*, Apr: 417, 1978.
- 16) Campbell, I.W., Ewing, D.J., Anderton, J.L., Thompson, J.H., Horn, D.B. and Clarke, B.F.: *Plasma Renin Activity in Diabetic Autonomic Neuropathy.* *Europ. J. Clin. Invest.*, 6:3:81, 1976.
- 17) Fernandez-Cruz, A., Lassman, M.N., Noth, R. H., Hollis, J., Braddom, R., Mulrow, P.J.: *Low plasma renin activity (PRA) in normotensive patients with diabetes mellitus and neuropathy.* *Diabetes*, 24(suppl.2):414, 1975.
- 18) Christlieb, A.R.: *Renin, Angiotensin, and norepinephrine in alloxan diabetes.* *Diabetes*, 23: 962, 1974.
- 19) Oh, M.S., Carroll, H.J. and Clemmons, J.E.: *A mechanism for hyporeninemic hypoaldosteronism in chronic renal disease.* *Metabolism*, 23 (12):1157, 1974.
- 20) Dunn, M.J., Tannen, R.T., Vermont, B.: *Low-renin hypertension.* *Kid. Int.*, 5:321, 1974.
- 21) Christensen, N.J.: *Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and in hypophysectomized subjects.* *J. Clin. Invest.*, 51:779, 1972.
- 22) Ueda, H., Yasuda, H., Takabatake, Y., Iizuak, M., Iizuka, T., Ihori, M. and Sukamoto, Y.: *Observations on the mechanism of renin release by catecholamines.* *Circ. Res.* 26 and 27(suppl. 2):195, 1970.
- 23) Christlieb, A.R., Janka, H.U., Kraus, B., Gleason, R.E., Icasas-Cabral, E.A., Aiello, L.M., Cabral, B.V., Solano, A.: *Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects.* *Diabetes*, 25:268, 1976.
- 24) Schindler, A.M., Somoners, S.C.: *Diabetic sclerosis of renal juxtaglomerular apparatus.* *Lab. Invest.*, 15:877, 1966.
- 25) Day, R.P., Luetscher, J.A., Gonzales, C.M.: *Occurrence of big renin in human plasma, amniotic fluid and kidney extracts.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40:1078, 1975.
- 26) DeLeiva, A., Christlieb, A.R., Melby, J.C., Graham, C.A., Day, R.P., Luetscher, J.A., Zager, P.G.: *Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus.* *N. Engl. J. Med.*, 295:639, 1976.
- 27) Schambelan, M., Stockigt, J.R., Biglieri, E.G.: *Isolated hypoaldosteronism in adults.* *A Renin-deficiency syndrome.* *N. Engl. J. Med.*, 287: 573, 1972.
- 28) Perez, G., Siegel, L. and Schreiner, G.E.: *Selective hypoaldosteronism with hypokalemia.* *Ann. Int. Med.*, 76:757, 1972.
- 29) Christlieb, A.R., Kaldang, A., D'Elia, J.A. and Williams, G.H.: *Aldosterone responsiveness in patients with diabetes mellitus.* *Diabetes*, 27: 732, 1978.
- 30) Johe A., Crout, J.R. and Kaplan, N.M.: *Suppressed plasma renin activity in essential hypertension.* *Ann. Int. Med.*, 72:9-16, 1970.
- 31) Laragh, J.H.: *Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles.* *Am. J. Med.*, 55:261-74, 1973.
- 32) Brunner, H.R., Laragh, J.H., Baer, L., Newton, M.A., Goodwin, F.T., Krakoff, L.R., Bard, R.H., Bühler, F.R.: *Essential hypertension; renin and aldosterone, heart attack and stroke.* *New. Engl. J. Med.*, 285:441, 1972.