

Hypertonie und Diabetes

Rolf Stöckli^a, Lukas Zimmerli^b

^aKlinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital, Basel


^bKlinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital, Zürich

Quintessenz

- Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie steigen in ihrer Prävalenz und tragen als starke kardiovaskuläre Risikofaktoren zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität bei.
- Das Ziel in der Hypertoniebehandlung bei Diabetes ist die Blutdrucksenkung unter 130/80 mm Hg.
- Erster Schritt in der Behandlung ist die Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit ACE-Hemmern und/oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten, auch bei normotensiven Patienten mit Mikroalbuminurie.
- Die weitere Behandlung erfolgt stufenweise durch Hinzufügen von Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten und Betablockern (vor allem bei koronarer Herzkrankheit).




Einführung und Epidemiologie

Die weltweit steigende Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 führt zu einer gewaltigen Belastung unseres Gesundheitswesens. Schätzungen der WHO gehen davon aus, dass bis 2025 mehr als 5% der Bevölkerung, also über 330 Millionen Menschen, an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sein werden [1]. Als wesentlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen werden somit auch die diabetischen Komplikationen in Zukunft weiter zunehmen: So steigt das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, bei Typ-2-Diabetikern um das 2- bis 4fache an [2]; dazu ist Diabetes in der westlichen Welt ein Hauptgrund für Erblindung, Nierenversagen und nichttraumatisch bedingte Amputationen. Auch Blutzuckerwerte im Graubereich (impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance; Tab. 1 ) tragen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei.

Hauptgrund für den rasanten Anstieg der Diabeteszahlen ist die alarmierende Zunahme der Adipositas [3], die gleichzeitig auch das Risiko einer arteriellen Hypertonie erhöht. Somit muss befürchtet werden, dass auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bis 2025 auf knapp 30% weltweit zunehmen wird [4]. Die Inzidenz von Hypertonie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist 1,5- bis 3-mal höher als in einer altersentsprechenden nichtdiabetischen Gruppe [5]. Bei diabetischen Patienten findet sich häufiger eine isolierte systolische Hypertonie und – bedingt durch eine autonome Neuropathie – können auch ein fehlender nächtlicher Blutdruckabfall («dipping») und eine höhere Ruheherzfrequenz beobachtet werden [6]. Die Verwendung des Begriffs des «metabolischen Syndroms», bestehend aus gestörter

Glukosetoleranz, Dyslipidämie, Hypertonie und viszeraler Adipositas, mag umstritten sein, beschreibt jedoch die Anhäufung der wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktoren und kann so einen Beitrag an Diagnostik und konsequente Therapie leisten.

Pathophysiologie und Klinik

Sowohl Diabetes mellitus als auch die arterielle Hypertonie sind Hauptrisikofaktoren für die Atherosklerose. Die beschleunigte Atherosklerose wird massgeblich durch die endotheliale Dysfunktion begünstigt. Diese ist Folge eines gestörten Metabolismus, bestehend aus chronischer Hyperglykämie, Dyslipidämie und Insulinresistenz (Abb. 1 ). Diabetes beeinflusst die Funktion von verschiedenen Zell- und Gewebetypen negativ: Endothel, glatte Muskulatur und Thrombozyten.

Das Endothel, die innere Schicht der Gefässe, wirkt als metabolisch aktive Schaltstelle zwischen Blut und Gewebe und moduliert Blutfluss, Gerinnung, Ernährung und Leukozytendiapedese [7]. Bioaktive Substanzen mit Einfluss auf Gefässfunktion und -struktur werden produziert: Prostaglandine, Endothelin, Angiotensin II und Stickoxide. Stickoxid (NO) dilatiert Gefässe und vermittelt einen Grossteil der Endothelinkontrolle auf die Gefässdilatation, hemmt die Thrombozytenaktivierung, reduziert die Leukozytenadhäsion an und die Migration durch die Gefässwand und reduziert die Proliferation der glatten Muskelzellen und deren Migration [8, 9]. Diabetes mellitus beeinträchtigt diese endothelabhängige, NO-vermittelte Vasodilatation.

Die Prävalenz der *koronaren Herzkrankheit (KHK)* ist bei Diabetes mellitus stark erhöht und beträgt bis zu 55%, verglichen mit 2–4% in der Allgemeinbevölkerung [10]. Patienten mit Diabetes, aber ohne bekannte KHK (zumindest in der untersuchten finnischen Population) weisen ein ebenso hohes Risiko für einen akuten Myokardinfarkt auf wie nichtdiabetische Patienten mit einer bekannten KHK [11]. Bei gleichzeitigem Bestehen sowohl eines Diabetes mellitus als auch einer Hypertonie ist das Risiko einer KHK deutlich höher als bei Bestehen eines Risikofaktors allein. In der PROCAM-Studie lag die Inzidenz einer KHK über 4 Jahren in der Gruppe ohne Risikofaktoren bei 6/1000, bei Hypertonie oder Diabetes bei 14/1000 und bei gleichzeitiger Hypertonie und Diabetes bei 48/1000 [12]. Aufgrund der diabetischen Neuropathie kann die Wahrnehmung ischämischer Schmerzen vermindert sein, was zu einer hohen Prävalenz von stummen Ischämien führt.

Diabetes mellitus und Hypertonie sind die häufigsten Ursachen einer terminalen *Niereninsuffizienz*. Jeder



Rolf Stöckli

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1.

	Nüchtern (mmol/l)	Postprandial/«random» (mmol/l)
Normal	<5,6	<7,8
Impaired fasting glucose	5,6–6,9	
Impaired glucose tolerance		7,8–11
Diabetes	>7,0	>11,1

Auch das Risiko einer *zerebrovaskulären Erkrankung* ist bei Diabetes wie auch bei Hypertonie um einen Faktor 1,5–4 erhöht [17], insbesondere bei jüngeren Menschen. Diabetes erhöht bei hypertensiven Patienten das Schlaganfallrisiko um mehr als das Doppelte, eine adäquate Blutdrucksenkung hingegen vermag dieses Risiko um 44% zu senken [18].

Therapie

Sowohl die Definition von Hypertonie als auch von Diabetes ist willkürlich und basiert auf dem steigenden Risiko für Komplikationen. Systolischer und diastolischer Blutdruck sind unabhängige Prädiktoren für Schlaganfall und kardiale Mortalität. Ab einem Blutdruck von 115/75 mm Hg steigt das kardiovaskuläre Risiko in allen Altersgruppen kontinuierlich an [19]. Diese enge lineare Beziehung macht eine numerische Einteilung und Klassifikation der Hypertonie arbiträr. Hypertonie kann am besten als derjenige Blutdruck definiert werden, der eine negative Wirkung auf das kardiovaskuläre System hat. Die UKPD- und die HOT-Studie zeigten den Nutzen einer intensiveren Blutdrucksenkung, insbesondere bezüglich des Risikos für einen Schlaganfall. Diabetische Patienten erreichten das beste Outcome bei einem diastolischen Zielwert von <80 mm Hg [18, 20]. Auch die ABCD-Studie zeigte eine Reduktion der Gesamtmortalität bei einem diastolischen Zielwert von 75 mm Hg (erreichter Wert war 132/78 mm Hg) [21, 22]. Neuste Empfehlungen setzen den Zielblutdruck in unkomplizierten (nichtdiabetischen) Fällen unter 140/90 mm Hg und bei *diabetischen hypertensiven Patienten unter 130/80 mm Hg* an [23, 24], basierend auf der Evidenz, dass der Nutzen einer Blutdrucksenkung bei Hochrisikopatienten ausgeprägter ist.

Die bereits erwähnte UKPD-Studie demonstrierte den Nutzen einer intensivierten Kontrolle von Glykämie und Blutdruck. In der Nachbeobachtungszeit über weitere 10 Jahre verschwanden die Unterschiede in Blutdruck und HbA_{1c} zwischen Interventions- und Kontrollgruppe innerhalb eines Jahres. Der Nutzen der früheren besseren Kontrolle der Glykämie bezüglich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität persistierte jedoch über die gesamte Beobachtungszeit, während der Nutzen der Blutdrucksenkung nicht anhielt. Dies unterstreicht die Bedeutung einer anhaltenden und möglichst optimalen Blutdruckkontrolle [25, 26].

Nichtpharmakologische Massnahmen

Massnahmen wie Gewichtsverlust, vermehrte körperliche Aktivität und die Einschränkung der täglichen Kochsalzeinnahme haben günstige Auswirkungen sowohl auf den Verlauf von Typ-2-Diabetes wie auch auf die arterielle Hypertonie. Eine gute Evidenz, dass die Um-

stellung der Ernährung langfristig eine Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion erzielen kann, fehlt jedoch.

Der diabetische und gleichzeitig hypertensive Patient ist gemäss Definition ein Hochrisikopatient. Die VALUE-

Der diabetische und gleichzeitig hypertensive Patient ist ein Hochrisikopatient

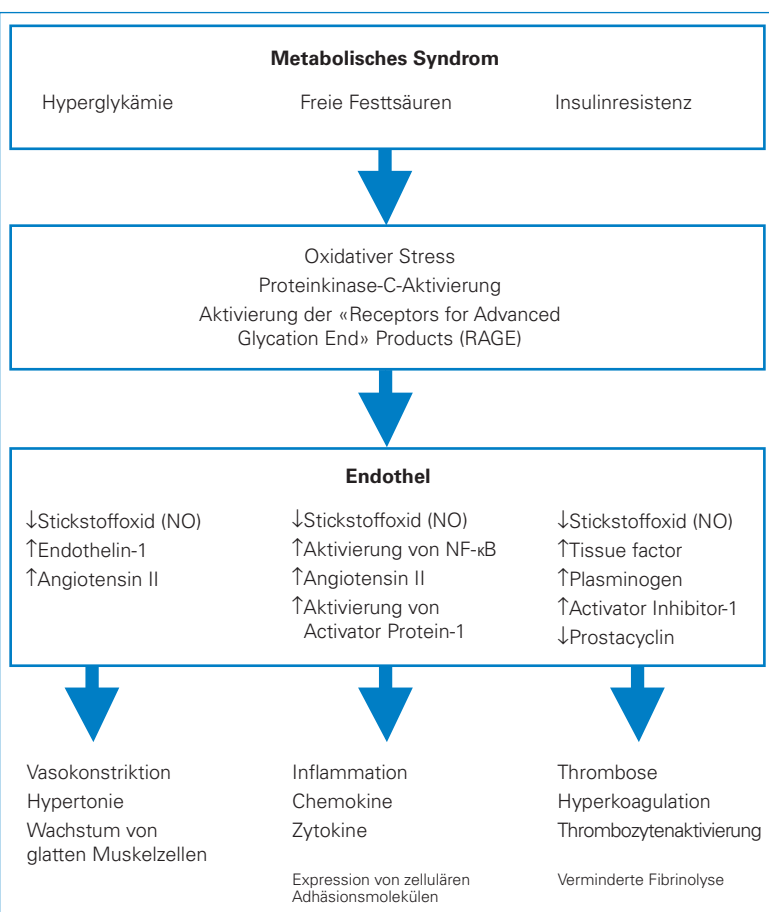


Abbildung 1

Pathogenese und Konsequenzen der endothelialen Dysfunktion bei Diabetes mellitus.

ritte Diabetiker entwickelt eine diabetische Nephropathie, deren erstes Zeichen das Auftreten einer Mikroalbuminurie (20–200 µg Albumin/min) ist. Diese kann in eine manifeste Nephropathie übergehen und ist ein Marker für das Bestehen einer kardiovaskulären Erkrankung [13]. Mit höherem Blutdruck steigt das Risiko einer Niereninsuffizienz, eine adäquate Blutdrucksenkung unter 130/80 mm Hg kann diesen Prozess bei diabetischen Patienten verlangsamen [14].

Auch das Risiko einer *peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK)* ist bei Patienten mit Diabetes um das 2- bis 4fache erhöht [15], assoziiert mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Mortalität [16]. Alle Patienten sollten deshalb regelmässig nach den entsprechenden Symptomen gefragt werden, und mindestens einmal jährlich sollte eine gründliche Untersuchung der Füsse durchgeführt werden (Neuropathie), um das Auftreten eines diabetischen Fusses zu verhindern.

Studie hat uns gezeigt, dass eine rasche Senkung des Blutdrucks innert weniger Monate kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduzieren kann. Es gibt somit keinen Grund, eine medikamentöse Behandlung als Ergänzung zu nichtpharmakologischen Massnahmen nicht einzuleiten [27].

Medikamentöse Behandlung

Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Die pharmakologische Beeinflussung des RAAS durch ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB) ist ein Eckpfeiler in der Behandlung des hypertensiven, diabetischen Patienten. Beide Substanzgruppen haben signifikante Reduktionen von Endpunkten gezeigt (Verbesserung von Mikroalbuminurie, Verzögerung der Progression von Mikro- zu Makroalbuminurie, Verzögerung der Abnahme der Nierenfunktion). Die Datenlage

ist für ACE-Hemmer bezüglich Typ-1-Diabetes und für ARB bei Typ-2-Diabetikern solider. So hatte die «American Diabetes Association» initial die Empfehlung abgegeben, ACE-Hemmer als Medikament der ersten Wahl bei Typ-1-Diabetikern und ARB bei Typ-2-Diabetikern einzusetzen. Kürzlich jedoch wurden aufgrund der nun vorhandenen Evidenz beide Medikamentengruppen als gleichwertig für das ge-

samte Spektrum Diabetes/Hypertonie beurteilt [28]. Beide Substanzgruppen werden bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie auch bei normotensiven Patienten empfohlen.

Die HOPE-Studie (Intervention mit Ramipril) zeigte eine verminderte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität trotz nur mässigen blutdrucksenkenden Effekts. Dies führte zur Hypothese, dass ACE-Hemmer bei diabetischen Patienten günstige Effekte über die reine Blutdrucksenkung hinaus aufweisen, möglicherweise durch eine Verminderung des Wachstums von glatter Muskulatur in der Gefässwand, verminderte Ausschüttung von Endothelin, gesteigerte Fibrinolyse und erhöhte Produktion von vasodilatierenden Substanzen wie NO und Prostazyklin [29].

Eine *Kombinationstherapie* von ACE-Hemmern und ARB hat nur mässigen additiven Effekt auf den Blutdruck, kann aber eine synergistische Wirkung bezüglich Reduktion der Nephropathie haben [30] und auch günstig bei gewissen Formen der Herzinsuffizienz sein (CHARM-Studie [31]). Vorsicht geboten ist bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz, da ein Anstieg von Kreatinin und Kalium nach Therapiebeginn beobachtet werden kann. Meist wird ein Anstieg des Serumkreatinins um etwa 20–25% beobachtet, bedingt durch eine Reduktion des glomerulären Filtrationsdrucks.

Aldosteronantagonisten wie Spironolacton und Eplerenon haben bei ausgesuchten Patienten ihren Stellenwert, insbesondere können auch sie Endorganschäden und Surrogatmarker wie Mikroalbuminurie und linksventrikuläre Hypertrophie verhindern [32]. Eplerenon weist das günstigere Nebenwirkungsprofil auf (Gynäkologie), ist jedoch teurer [33].

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten hemmen den Kalziumeinstrom durch membrangebundene Kanäle, wodurch ein Abfall des intrazellulären Kalziums mit folgender Vasodilatation resultiert. Sie sind eine effektive Medikamentengruppe, auch bei Patienten mit Diabetes mellitus. Als Monotherapie haben Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem eine etwas günstigere Wirkung als Dihydropyridine (Amlodipin) durch die Abnahme der Proteinurie bei Patienten mit manifester diabetischer Nephropathie [34]. Langzeitdaten analog zu ACE-Hemmern fehlen jedoch. Gemäss einer Metaanalyse [35] haben Kalziumantagonisten einen günstigen Einfluss auf kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (Stroke, koronare Herzkrankheit), allerdings etwas geringer als andere Substanzgruppen bezüglich der Herzinsuffizienz. Da meist Blocker des RAAS primär eingesetzt werden, stellt sich die Frage, ob ein Kalziumantagonist als nächster Schritt hinzugefügt werden sollte. Eine Kombination Verapamil/ACE-Hemmer hat offensichtlich einen etwas günstigeren Einfluss auf eine Proteinurie als die Gabe von Amlodipin und ACE-Hemmern. Neuere Daten zeigen, dass die Kombination von ACE-Hemmern und Amlodipin bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten der Kombination ACE-Hemmer und Thiazid bezüglich Blutdrucksenkung bzw. fataler und nichtfataler kardiovaskulärer Ereignisse überlegen scheint [36]. Insgesamt sind Kalziumantagonisten sehr sichere und wirksame Substanzen und werden häufig eingesetzt, um die Zielwerte zu erreichen.

Betablocker

Betablocker sind kompetitive Hemmer der β -adrenergen Rezeptoren. In der UKPD-Studie wies Atenolol eine vergleichbare Reduktion bezüglich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen wie Captopril auf [18, 37]. Insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben Betablocker ihre Wirkung mit einer relativen Reduktion der Mortalität um 25% gezeigt [38].

Seit Jahren wird die Diskussion geführt, ob Betablocker die Perzeption und Erholung von Hypoglykämien negativ beeinflussen. Nichtselektive Betablocker sind mit einer abgeschwächten gegenregulatorischen Antwort assoziiert, vor allem bei Patienten unter einer Insulinbehandlung [39]. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist jedoch unklar, so zeigte die oben erwähnte UKPD-Studie keine vermehrten oder schwereren hypoglykämischen Episoden. Weitere metabolisch ungünstige Effekte wie ein Anstieg der Triglyzeride und eine Reduktion des HDL-Cholesterins sind beschrieben.

Dies gilt jedoch nicht für alle Substanzen. So weist Carvedilol, ein Alpha- und Betablocker, einen günstigeren Effekt auf und soll auch die Insulinsensitivität etwas verbessern [40]. Generell sollten Betablocker vorzugsweise bei Patienten eingesetzt werden, die eine weitere Indikation aufweisen, wie beispielsweise eine KHK.

Dies gilt jedoch nicht für alle Substanzen. So weist Carvedilol, ein Alpha- und Betablocker, einen günstigeren Effekt auf und soll auch die Insulinsensitivität etwas verbessern [40]. Generell sollten Betablocker vorzugsweise bei Patienten eingesetzt werden, die eine weitere Indikation aufweisen, wie beispielsweise eine KHK.

Spironolacton und Eplerenon können bei ausgesuchten Patienten Endorganschäden und Surrogatmarker wie Mikroalbuminurie und linksventrikuläre Hypertrophie verhindern

Carvedilol, ein Alpha- und Betablocker, soll auch die Insulinsensitivität etwas verbessern

Diuretika

Thiazid-Diuretika wirken weniger als eigentliche Diuretika, sondern v.a. als Natriuretika, und sind ebenfalls ein Eckpfeiler in der Behandlung der arteriellen Hypertonie [41]. Dennoch gibt es auch hier zu beachten, dass die Insulinresistenz negativ beeinflusst werden kann.

Dieser ungünstige Effekt auf den Glukosemetabolismus scheint mittel- und langfristig keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu haben [42]. Diuretika haben einen gut dokumentierten schützenden Effekt gegen Schlaganfälle [43]; somit sollten sie in der Regel Teil einer antihypertensiven Behandlung bei Patienten mit hohem Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen sein, jedoch vor allem in Kombination mit einem ACE-Hemmer oder ARB.

Unter Thiaziden kann ein Anstieg der Harnsäure beobachtet werden, was bei empfindlichen Patienten einen Gichtanfall auslösen kann.

Alphablocker

Alphablocker hemmen die α -postsynaptischen adrenergen Rezeptoren. Sie scheinen einen günstigen Effekt auf metabolische Parameter zu zeigen, indem sie die Insulinresistenz und das LDL-Cholesterin leicht vermindern und das HDL-Cholesterin anheben [44]. Die klinische Bedeutung dieser Effekte ist jedoch unklar. Trotz dieser Effekte zeigte die ALLHAT-Studie eine Unterlegenheit gegenüber Chlortalidon. Alphablocker gelten somit nicht als First-line-Medikamente bei unkomplizierter Hypertonie, können jedoch hilfreich in Ergänzung sein.

Kombinationstherapie

Medikamente zur Blockade des RAAS (ACE-Hemmer oder ARB) sind die wichtigsten Substanzen bei diabetischen hypertensiven Patienten. Als zweiter Schritt bei noch ungenügender Wirkung wird in der Regel die Ergänzung durch einen Kalziumantagonisten oder ein Thiazid-Diuretikum empfohlen. Betablocker können als Ergänzung vorzugsweise bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verwendet werden und können auch einer «Standard-Dreierkombination» (RAAS-Blockade, Thiazid-Diuretikum, Kalziumantagonist) beigefügt werden.

Falls eine weitere Eskalation nötig ist, um die (bei Diabetikern strengen) Zielwerte zu erreichen, bieten sich Alphablocker oder andere zentral wirksame Substanzen wie beispielsweise Moxonidine an.

Empfohlene Literatur

- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229–34.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703–13.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351(9118):1755–62.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension:

Über den Blutdruck hinaus ...

In einer Hochrisikosituation wie bei diabetischen Patienten mit Hypertonie ist eine adäquate Kontrolle der Lipide von wesentlicher Bedeutung. So konnte Atorvastatin den primären Endpunkt (akute KHK, Mortalität, instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, Stroke) bei diabetischen Patienten mit einem initialen LDL-Cholesterin von 3,04 mmol/l über 4 Jahre um 37% reduzieren (CARDS-Studie [45]). Vergleichbare Resultate existieren für verschiedene Statine, die Diskussion um den anzustrebenden LDL-Zielwert, sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprophylaxe, ist jedoch noch nicht abgeschlossen. Aktuell empfiehlt die AGLA (Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose) einen Zielwert für das LDL-Cholesterin bei Diabetikern von <2,6 mmol/l und von <1,8 mmol/l bei gleichzeitiger koronarer Herzkrankheit [46].

Diabetes: Kausalität und antihypertensive Behandlung?

Seit über 20 Jahren haben verschiedene Untersuchungen die Beeinflussung der Glukosetoleranz durch Diuretika gezeigt. Andere Substanzengruppen wie Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmer schienen hingegen in Untergruppen die Diabetesinzidenz eher zu reduzieren. In der ALLHAT-Studie entwickelten rund 10% der Population über 4–6 Jahre einen Diabetes mellitus, das Risiko dafür war jedoch in der Chlorthalidongruppe zwischen 40 und 60% gegenüber der Lisinoprilgruppe und um 18–30% gegenüber der Amlodipingruppe erhöht [47]. Die erste Studie, die als primären Endpunkt die Reduktion der Diabetesinzidenz durch einen ACE-Hemmer (Ramipril) untersuchte, zeigte jedoch über eine Beobachtungszeit von 4 Jahren keine Reduktion der Diabetesinzidenz in einem Hochrisikokollektiv mit gestörter Glukosetoleranz (DREAM [48]). Somit existiert momentan keine Evidenz, dass durch die Auswahl der antihypertensiven Medikation ein Diabetes verhindert werden kann.

Korrespondenz:

Dr. med. Rolf Stöckli
Klinik für Endokrinologie
Diabetologie und Klinische Ernährung
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
rstoekli@uhbs.ch

- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462–536.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1565–76.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253–9.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Hypertonie und Diabetes /

Hypertension et diabète

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414–31.
- 2 Grossman E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):304–10.
- 3 Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782–7.
- 4 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–23.
- 5 Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 Pt 2):41S–45S.
- 6 Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension*. 2000;35(5):1038–42.
- 7 Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91(10):3527–61.
- 8 Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, Gordon D, Webb RC. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996;78(2):225–30.
- 9 Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(11):4651–5.
- 10 Carozza JP Jr, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1993;118(5):344–9.
- 11 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229–34.
- 12 Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988;116(6 Pt 2):1713–24.
- 13 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421–6.
- 14 Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):646–61.
- 15 Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837–45.
- 16 Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepantalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1241–5.
- 17 Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Hankey GJ, Anderson CS. Predictors of death and vascular events in the elderly: the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(4):863–8.
- 18 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703–13.
- 19 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–13.
- 20 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755–62.
- 21 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):B54–64.
- 22 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford 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*. 1998;338(10):645–52.
- 23 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1462–536.
- 24 Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761–88.
- 25 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.
- 26 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1565–76.
- 27 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022–31.
- 28 Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S13–61.
- 29 Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253–9.
- 30 Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2268–74.

- 31 Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772–6.
- 32 Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(6):310–1.
- 33 Croom KF, Perry CM. Eplerenone: a review of its use in essential hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(1):51–69.
- 34 Bakris GL. Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1990;112(9):707–8.
- 35 Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med*. 2004;116(1):44–9.
- 36 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417–28.
- 37 Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):713–20.
- 38 Goldstein S. Beta-blockers in hypertensive and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1996;156(12):1267–76.
- 39 Clausen-Sjoberg N, Lins PE, Adamson U, Curstedt T, Hamberger B. Effects of metoprolol on the counter-regulation and recognition of prolonged hypoglycemia in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand*. 1987;222(1):57–63.
- 40 Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2227–36.
- 41 Lant A. Diuretic drugs. *Progress in clinical pharmacology*. *Drugs*. 1986;31(Suppl 4):40–55.
- 42 Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005;95(1):29–35.
- 43 Messerli FH, Grossman E, Lever AF. Do thiazide diuretics confer specific protection against strokes? *Arch Intern Med*. 2003;163(21):2557–60.
- 44 Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism*. 1990;39(2):167–74.
- 45 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia*. 2005;48(12):2482–5.
- 46 www.agla.ch.
- 47 Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–97.
- 48 Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, Hedner T, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1007–14.