

# Hypertension et diabète

Rolf Stöckli<sup>a</sup>, Lukas Zimmerli<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital, Basel


<sup>b</sup>Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital, Zürich

## Quintessence

- Le diabète et l'hypertension artérielle ont une prévalence croissante. En tant que facteurs de risque cardiovasculaire puissants, ils contribuent à une morbidité et mortalité considérables.
- Le but du traitement de l'hypertension en cas de diabète est d'abaisser la tension artérielle en dessous de 130/80 mm Hg.
- La première étape du traitement est le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par inhibiteurs de l'ECA ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine, même chez des patients normotendus ayant une microalbuminurie.
- La suite du traitement se fait par étapes avec adjonction de diurétiques thiazidiques, antagonistes du calcium et bêtabloquants (surtout en cas de cardiopathie ischémique).




## Introduction et épidémiologie

L'incidence et la prévalence du diabète de type 2 sont en augmentation dans le monde entier et occasionnent une énorme surcharge de notre système de santé. Dans ses estimations, l'OMS part du principe que, d'ici 2025, plus de 5% de la population, soit plus de 330 millions de personnes, auront un diabète de type 2 [1]. En tant que très important facteur de risque de maladies cardiovasculaires, les complications diabétiques vont donc elles aussi augmenter: le risque de décéder d'un accident cardiovasculaire est multiplié par 2–4 chez les diabétiques de type 2 [2]; le diabète est en outre l'une des principales causes de cécité, d'insuffisance rénale et d'amputations pour causes non traumatiques dans le monde occidental. Les glycémies dans la zone grise (impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance; tab. 1 ) contribuent elles aussi à accroître le risque cardiovasculaire. La principale raison de cette évolution fulgurante des chiffres sur le diabète est l'augmentation alarmante de l'obésité [3], qui accroît elle aussi le risque d'hypertension artérielle. Il nous faut donc également craindre que sa prévalence atteigne pratiquement 30% d'ici 2025 dans le monde entier [4]. L'incidence de l'hypertension chez les diabétiques de type 2 est 1,5–3 fois plus élevée que dans un collectif non diabétique d'âge comparable [5]. Les diabétiques ont plus souvent une hypertension systolique isolée et – secondaire à une neuropathie autonome – peuvent également présenter une absence de baisse tensionnelle nocturne («dipping») de même qu'une fréquence cardiaque au repos plus élevée [6]. Le

terme «syndrome métabolique», comportant intolérance au glucose, dyslipidémie, hypertension et obésité viscérale, peut être controversé, mais décrit bien l'accumulation des plus importants facteurs de risque cardiovasculaire et peut donc apporter sa contribution au diagnostic et au traitement qui en résulte.

## Physiopathologie et clinique

Le diabète et l'hypertension artérielle sont les plus grands facteurs de risque d'athérosclérose, dont la progression est notablement favorisée par la dysfonction endothéliale. Cette dernière est la conséquence d'un métabolisme perturbé avec hyperglycémie chronique, dyslipidémie et insulino-résistance (fig. 1 ) . Le diabète influence dans un sens négatif la fonction de plusieurs types de cellules et tissus: endothélium, musculature lisse et thrombocytes.

L'endothélium, la couche interne des vaisseaux, agit comme interface métaboliquement active entre le sang et les tissus et module la perfusion sanguine, la coagulation, l'apport énergétique et la diapédèse leucocytaire [7]. Des substances bioactives sont produites qui influencent la fonction et la structure vasculaire: prostaglandines, endothéline, angiotensine II et monoxyde d'azote (NO). Le NO dilate les vaisseaux et module en grande partie l'effet de l'endothéline sur la vasodilatation, inhibe l'activation plaquettaire, diminue l'adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire et leur migration à travers elle, de même qu'il freine la prolifération des cellules musculaires lisses et leur migration [8, 9]. Le diabète diminue cette vasodilatation endothéliale sous l'effet du NO.

La prévalence de la *cardiopathie ischémique (CI)* est fortement augmentée dans le diabète et peut atteindre 55%, contre 2–4% dans la population en général [10]. Les diabétiques n'ayant aucune CI connue (du moins dans le collectif finlandais examiné) ont un risque tout aussi accru d'infarctus aigu du myocarde que les patients non diabétiques ayant une CI connue [11]. En présence à la fois d'un diabète et d'une hypertension, le risque de CI est nettement plus élevé qu'en présence d'un seul de ces facteurs de risque. Dans l'étude PROCAM, l'incidence de la CI pendant 4 ans dans le groupe sans facteur de risque a été de 6/1000, de 14/1000 en cas d'hypertension *ou* de diabète et de 48/1000 en cas d'hypertension *et* de diabète [12]. Avec la neuropathie diabétique, la perception des douleurs ischémiques peut être diminuée, ce qui fait augmenter la prévalence des ischémies à bas bruit.



Rolf Stöckli

Les auteurs précisent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêts en rapport avec cet article.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 623 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

Tableau 1. Glycémies dans la zone grise.

	A jeun (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

Le risque de *maladie vasculaire cérébrale* est multiplié par 1,5–4 dans le diabète tout comme dans l'hypertension [17], surtout chez les patients jeunes. Chez les hypertendus, le diabète augmente le risque d'accident vasculaire cérébral de plus de 2 fois, et une baisse adéquate de la tension artérielle a par contre pu réduire ce risque de 44% [18].

## Traitement

La définition du diabète, tout comme celle de l'hypertension, est arbitraire et se base sur le risque accru de complications. Les tensions systolique et diastolique sont des facteurs de prédiction indépendants d'accident vasculaire cérébral et de mortalité cardiaque. A partir d'une tension artérielle de 115/75 mm Hg, le risque cardiovasculaire augmente régulièrement dans toutes les classes d'âge [19]. Cette relation linéaire étroite rend arbitraire toute subdivision et classification numérique de l'hypertension. L'hypertension peut le mieux se définir comme la tension artérielle ayant un effet négatif sur le système cardiovasculaire. Les études UKPD et HOT ont montré l'avantage d'une baisse tensionnelle plus intensive, surtout sur le risque d'accident vasculaire cérébral. Les diabétiques ont atteint le meilleur résultat avec une tension diastolique <80 mm Hg [18, 20]. L'étude ABCD a elle aussi montré une diminution de la mortalité globale avec une valeur cible de tension diastolique de 75 mm Hg (valeur atteinte 132/78 mm Hg) [21, 22]. Les toutes dernières recommandations donnent une valeur tensionnelle cible inférieure à 140/90 mm Hg pour les cas non compliqués (non diabétiques) et *inférieure à 130/80 mm Hg* chez les *diabétiques hypertendus* [23, 24], sur la base des preuves que l'avantage d'une baisse tensionnelle est plus important chez les patients à haut risque.

L'étude UKPD déjà citée a démontré le bénéfice d'un contrôle plus intensif de la glycémie et de la tension artérielle. Pendant la période de suivi de 10 autres années, les différences de tension artérielle et d'HbA<sub>1c</sub> ont disparu entre les groupes intervention et témoin en l'espace d'une année. Mais le bénéfice du meilleur contrôle précoce de la glycémie sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires a persisté pendant toute la période de suivi, ce qui n'a pas été le cas pour celui de la baisse tensionnelle, ce qui souligne bien l'importance d'un contrôle permanent et le plus optimal possible de la tension artérielle [25, 26].

## Mesures non pharmacologiques

Les mesures telles que perte pondérale, davantage d'activité physique et limitation de la consommation

journalière de sel ont des répercussions avantageuses aussi bien sur l'évolution du diabète de type 2 que sur l'hypertension artérielle.

Mais il manque toujours une bonne preuve que le changement de régime alimentaire permette d'atteindre à long terme une baisse de la morbidité et de la mortalité.

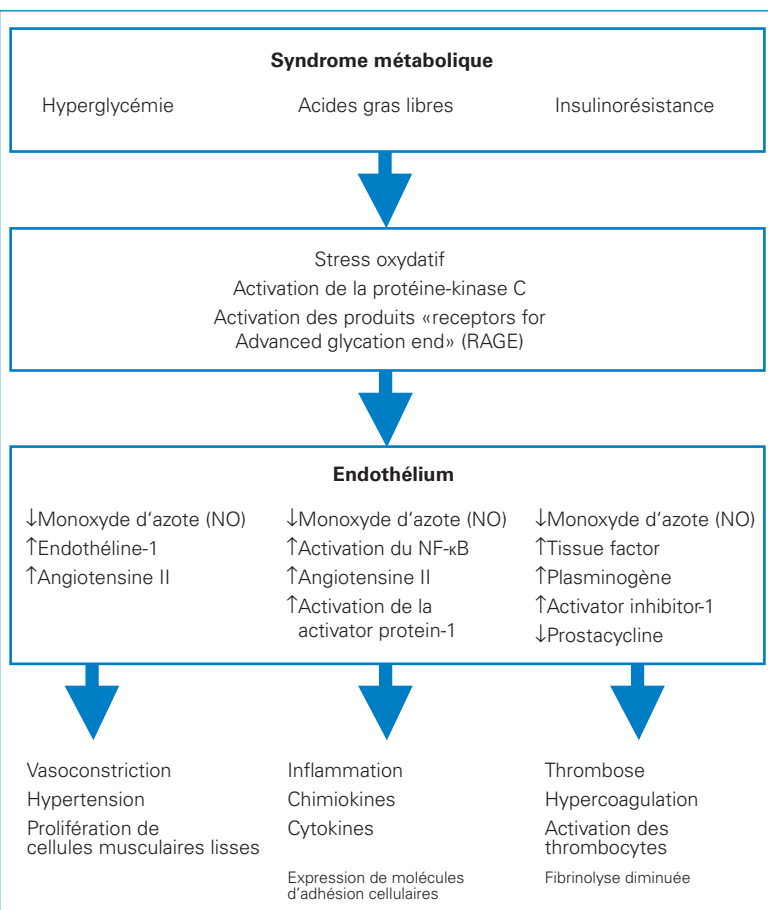


Figure 1 Pathogenèse et conséquences de la dysfonction endothéliale dans le diabète.

Diabète et hypertension sont les causes les plus fréquentes d'*insuffisance rénale terminale*. Un diabétique sur trois développera une néphropathie diabétique, dont la première manifestation est une microalbuminurie (20–200 µg d'albumine/min). Elle peut évoluer vers la néphropathie manifeste et est un marqueur de la présence d'une maladie cardiovasculaire [13]. Avec l'hypertension, le risque d'insuffisance rénale augmente et une baisse tensionnelle en dessous de 130/80 mm Hg peut freiner ce processus chez les patients diabétiques [14]. Le risque d'*artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)* est multiplié par 4 chez les diabétiques, et est associé à une mortalité cardiovasculaire nettement accrue [16]. Tous ces patients doivent donc être régulièrement interrogés sur les symptômes d'AOMI et un examen attentif de leurs pieds doit être fait au moins une fois par an (neuropathie) de manière à prévenir un pied diabétique.

Le patient diabétique et hypertendu est par définition un patient à haut risque. L'étude VALUE nous a montré qu'une baisse rapide de la tension artérielle peut réduire significativement en quelques mois les accidents cardiovasculaires. Il n'y a donc aucune raison de ne pas mettre en route un traitement médicamenteux en complément des mesures non pharmacologiques [27].

### Traitement médicamenteux

#### *Blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*

L'influence pharmacologique du SRAA par inhibiteurs de l'ECA et antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA) est une pierre angulaire du traitement du patient diabétique et hypertendu. Ces deux classes de substances ont fait preuve de baisses significatives des paramètres (diminution de la microalbuminurie, ralentissement de la progression de la micro- et de la macroalbuminurie,

ralentissement de la diminution de la fonction rénale). Les résultats sont plus solides sur le diabète de type 1 pour les inhibiteurs de l'ECA et sur le diabète de type 2 pour les ARA. L'American Diabetes Association avait initialement recommandé les inhibiteurs de l'ECA comme médicaments de première intention chez les diabétiques de type 1 et les ARA chez les diabétiques de type 2. Mais avec les preuves actuelles, ces deux classes de médicaments sont considérées comme équivalentes pour l'ensemble du spectre

diabète/hypertension [28]. Toutes deux sont recommandées chez les diabétiques avec microalbuminurie, même chez les patients normotendus.

L'étude HOPE (intervention avec le ramipril) a montré une morbidité et une mortalité cardiovasculaires plus faibles malgré un effet hypotenseur modéré seulement, ce qui a fait naître l'hypothèse que les inhibiteurs de l'ECA ont des effets avantageux chez les diabétiques, allant plus loin que la seule baisse tensionnelle, éventuellement par diminution de la prolifération de la musculature lisse dans la paroi artérielle, sécrétion plus faible d'endothéline, fibrinolyse accrue et production plus importante de substances vasodilatatrices telles que NO et prostacycline [29].

Un *traitement combiné* par inhibiteurs de l'ECA et ARA n'a que des effets additifs modestes sur la tension artérielle, mais peut avoir des effets synergiques sur le ralentissement de la progression de la néphropathie [30] et être avantageux dans certaines formes d'insuffisance cardiaque (étude CHARM [31]). Mais une certaine prudence s'impose en présence d'une insuffisance rénale, car une ascension de la créatinine et du potassium peut être observée après la mise en route d'un tel traitement. La créatininémie augmente la plupart du temps d'environ 20–25%, suite à une diminution de la pression de filtration glomérulaire.

Les *antagonistes de l'aldostérone* tels que spironolactone et éplérénone ont leur intérêt chez des patients sélectionnés, car ils peuvent notamment prévenir des lésions d'organes cibles et corriger les marqueurs tels que

microalbuminurie et hypertrophie ventriculaire gauche [32]. C'est l'éplérénone qui a le meilleur profil d'effets indésirables (gynécomastie), mais elle est plus chère [33].

#### *Antagonistes du calcium*

Les antagonistes du calcium inhibent l'influx de calcium à travers les canaux membranaires, avec pour résultat une chute du calcium intracellulaire et une vasodilatation. Ce sont des médicaments efficaces chez les diabétiques aussi. Les antagonistes du calcium non dihydropyridines tels que le vérapamil et le diltiazem ont un effet un peu meilleur que celui des dihydropyridines (amlodipine), avec diminution de la protéinurie chez les patients ayant une néphropathie diabétique manifeste [34]. Mais il n'y a pas de résultats à long terme comme pour les inhibiteurs de l'ECA. Selon une méta-analyse [35] les antagonistes du calcium ont une influence bénéfique sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique), mais un peu moins marquée que celle d'autres substances sur l'insuffisance cardiaque. Comme la plupart du temps ce sont les inhibiteurs du SRAA qui sont utilisés en première intention, la question se pose de savoir s'il faut leur ajouter un antagoniste du calcium dans un second temps. L'association vérapamil/inhibiteur de l'ECA a manifestement un effet plus marqué sur la protéinurie que celle amlodipine/inhibiteur de l'ECA. De nouvelles données montrent que l'association inhibiteurs de l'ECA et thiazides semble meilleure sur la baisse tensionnelle et les accidents cardiovasculaires fatals et non fatals [36]. De manière générale, les antagonistes du calcium sont des substances très sûres et efficaces et sont souvent utilisés pour atteindre les valeurs cibles.

#### *Bêtabloquants*

Les bêtabloquants sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Dans l'étude UKPD, l'aténolol a diminué les complications micro- et macrovasculaires de la même manière que le captopril [18, 37]. Ils ont surtout fait la preuve de leur effet chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique, avec une baisse relative de la mortalité de 25% [38].

Une discussion est en cours depuis des années sur l'influence négative des bêtabloquants sur la perception

et la récupération des hypoglycémies. Les bêtabloquants non sélectifs sont associés à une baisse de la réponse contre-régulatrice, surtout chez les patients sous insuline [39]. L'importance

**Le carvedilol, alpha- et bêtabloquant, est censé améliorer un peu la sensibilité à l'insuline**

clinique de cette observation n'est cependant pas claire; l'étude UKPD déjà citée n'a révélé aucune augmentation de la fréquence ni de la gravité des épisodes hypoglycémiques. D'autres effets indésirables métaboliques tels qu'ascension des triglycérides et baisse du cholestérol HDL ont été décrits.

Ce qui n'est pas valable pour toutes les substances. Le carvedilol par exemple, alpha- et bêtabloquant, a un effet plus avantageux et est censé améliorer un peu la sensibilité à l'insuline [40]. De manière générale les bêtabloquants doivent être utilisés de préférence chez les patients ayant une autre indication, par exemple une CI.

**Les antagonistes de l'aldostérone tels que spironolactone et éplérénone ont leur intérêt chez des patients sélectionnés, car ils peuvent prévenir des lésions d'organes cibles et corriger les marqueurs tels que microalbuminurie et hypertrophie ventriculaire gauche**

### Diurétiques

Les thiazidiques agissent moins comme véritables diurétiques que comme natriurétiques et sont également une pierre angulaire du traitement de l'hypertension artérielle [41]. Il ne faut pas oublier cependant qu'ils peuvent eux aussi avoir une influence négative sur l'insulinorésistance.

Cet effet négatif sur le métabolisme du glucose semble n'avoir aucun effet à moyen ni à long terme sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires [42]. Les diurétiques ont un effet protecteur bien documenté contre les accidents vasculaires cérébraux [43]; ils doivent donc généralement faire partie du traitement antihypertenseur de patients à haut risque d'accidents vasculaires cérébraux, mais surtout en association à un inhibiteur de l'ECA ou à un ARA.

Une ascension de l'acide urique peut s'observer sous thiazides, ce qui peut déclencher une crise de goutte chez les patients sensibles.

### Alphabloquants

Les alphabloquants inhibent les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques postsynaptiques. Ils semblent avoir un effet bénéfique sur certains paramètres métaboliques, car ils abaissent légèrement l'insulinorésistance et le cholestérol LDL et augmentent le cholestérol HDL [44]. Mais l'importance clinique de cet effet n'est pas claire. Malgré ces effets, l'étude ALLHAT a montré une infériorité par rapport à la chlortalidone. Les alphabloquants ne sont donc pas des médicaments de première intention de l'hypertension sans complication, mais peuvent être un complément très utile.

### Traitement combiné

Pour bloquer le SRAA, les inhibiteurs de l'ECA ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine sont les groupes de substances les plus importants pour les diabétiques hypertendus. L'étape suivante, si l'effet est insuffisant, consiste à leur ajouter un antagoniste du calcium ou un diurétique thiazidique. Les bêtabloquants peuvent être utilisés en complément, de préférence chez les patients ayant une cardiopathie ischémique et ajoutés à une «triple association standard» (inhibiteur du SRAA, diurétique thiazidique, antagoniste du calcium).

S'il faut encore franchir une étape pour atteindre les valeurs cibles (strictes chez les diabétiques), il existe des alphabloquants ou autres substances à effet central comme la moxonidine.

### Références recommandées

- 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.
- 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:

### Plus loin que la tension artérielle ...

Dans une situation à haut risque, comme chez les diabétiques hypertendus, un contrôle adéquat des lipides a une importance capitale. L'atorvastatine a pu abaisser de 37% pendant 4 ans le paramètre principal (CI aiguë, mortalité, angor instable, revascularisation coronarienne, accident vasculaire cérébral) chez des diabétiques ayant un cholestérol LDL initial de 3,04 mmol/l (étude CARDS [45]). Des résultats comparables existent pour plusieurs statines, mais la discussion sur la valeur cible de LDL en prévention aussi bien primaire que secondaire n'est pas encore terminée. Le Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA) recommande actuellement une valeur cible du cholestérol LDL <2,6 mmol/l et <1,8 mmol/l en présence d'une cardiopathie ischémique [46].

### Diabète: causalité et traitement anti-hypertenseur?

Depuis plus de 20 ans, plusieurs études ont montré l'influence des diurétiques sur la tolérance au glucose. D'autres groupes de substances tels qu'antagonistes du calcium ou inhibiteurs de l'ECA ont par contre semblé plutôt abaisser l'incidence du diabète dans certains sous-groupes. Dans l'étude ALLHAT, quelque 10% du collectif ont développé un diabète en l'espace de 4–6 ans, mais le risque a été plus élevé dans le groupe chlortalidone, 40–60% contre le groupe lisinopril et 18–30% contre le groupe amlodipine [47].

La première étude à avoir examiné comme paramètre principal la diminution de l'incidence du diabète sous un inhibiteur de l'ECA (ramipril) n'a montré aucune réduction de celui-ci pendant une période de suivi de 4 ans dans un collectif à haut risque ayant une intolérance au glucose (DREAM [48]). Il n'y a donc pour l'heure aucune preuve qu'un médicament antihypertenseur puisse prévenir un diabète.

### Correspondance:

Dr Rolf Stöckli  
Klinik für Endokrinologie  
Diabetologie und Klinische Ernährung  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
[rstoekli@uhbs.ch](mailto: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 MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253–9.

Vous trouverez la liste numérotée complète des références dans la version en ligne de cet article sous [www.medicalforum.ch](http://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](http://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.