



X. GIRERD, C. DOURMAP, B. HANSEL
Service d'Endocrinologie-Métabolisme,
Unité de Prévention Cardiovasculaire,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

De nombreux travaux ont montré qu'il était possible de retarder l'apparition du diabète de type 2, en particulier chez les patients déjà pris en charge pour une hypertension artérielle.

Les essais menés dans des populations de patients traités pour différentes indications par un bloqueur de SRA (hypertension, insuffisance cardiaque, risque cardiovasculaire élevé) indiquent qu'il existe une moindre incidence du diabète chez les sujets traités par un IEC ou un ARA2 et que ce bénéfice peut être évalué à 22 % (risque relatif 0,78 avec un intervalle de confiance de 0,74 à 0,83) par comparaison aux patients traités par d'autres médicaments.

Selon une hypothèse récente, c'est en jouant sur le recrutement des pré-adipocytes que le blocage du SRA aurait comme conséquence une diminution de l'insulinorésistance.

Plusieurs études cliniques actuellement en cours explorent la relation entre le blocage du SRA et le développement d'un diabète de type 2 : les études DREAM, NAVIGATOR et ONTARGET dont les résultats sont attendus pour la fin de l'année 2007 viendront confirmer les résultats obtenus dans ce domaine.

Prévention du diabète de l'hypertendu

Le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle sont des maladies en expansion dans le monde et en France. En France, on compte environ 3 % de diabétiques, soit près de 2 millions de sujets. Les hypertendus traités sont environ 8 millions, ce qui correspond à 25 % de la population âgée de plus de 35 ans [1].

L'hypertension artérielle et le diabète de type 2 sont fréquemment observés chez le même sujet. Ainsi, une hypertension artérielle a été notée chez 70 % des patients ayant un diabète de type 2 [1]. Chez les sujets qui présentent un syndrome métabolique, c'est l'association d'une hypertension artérielle et d'une intolérance au glucose qui est observée. Enfin, chez des individus sans anomalie de la glycémie initialement, le risque de développer un diabète de type 2 est beaucoup plus fréquent chez les hypertendus que chez les normotendus.

Cette fréquente association entre l'hypertension artérielle et le diabète de type 2 n'est pas fortuite. En effet, chacune de ces deux maladies survient comme étant la conséquence d'interactions entre le patrimoine génétique de l'individu et des modifications de son environnement. Trois facteurs sont particulièrement associés à l'apparition du diabète de type 2 et de l'hypertension artérielle : la sédentarité, l'obésité et le vieillissement.

Depuis plusieurs années, de nombreux travaux ont montré qu'il était possible de retarder l'apparition du diabète de type 2, en particulier chez les patients déjà pris en charge pour une hypertension artérielle.

■ PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE INTOLÉRANCE AU GLUCOSE

Des essais ont été réalisés pour tenter de ralentir ou de stopper le développement du diabète de type 2 chez des patients à haut risque de développer la maladie, en particulier chez les sujets avec une intolérance au glucose.

1. – Les moyens non pharmacologiques

L'action sur le mode de vie a permis d'obtenir des résultats très probants. La combinaison de mesures nutritionnelles en association à l'augmentation de l'activité physique a permis une réduction de 58 % du nombre des sujets passant du stade de l'intolérance au glucose à celui d'un diabète de type 2 [2]. C'est par une amélioration de la sensibilité à l'insuline, conséquence de la perte de poids, que l'on pense que ces mesures non médicamenteuses sont efficaces. Si ces modifications du mode de vie sont bénéfiques pour réduire le risque de développer un diabète de type 2, elles ne peuvent toutefois pas être mises en place dans toutes les circonstances et ne sont pas adaptées à tous les patients.

2. – Les moyens pharmacologiques

En addition des moyens non pharmacologiques, plusieurs approches utilisant des médicaments ayant une action sur les régulations de la glycémie ont montré leur efficacité pour prévenir ou retarder l'apparition d'un diabète de type 2. L'étude DPP (Diabetes Prevention Program), utilisant la metformine, a réduit l'incidence de survenue d'un diabète de 31 % par comparaison au placebo [3]. Dans l'étude STOP-NIDDM, l'acarbose a démontré que le risque de développer un diabète était diminué de 25 % chez les patients ayant une intolérance au glucose par comparaison au placebo [4]. L'étude TRIPOD a évalué dans une petite population de femmes ayant une histoire de diabète gestationnel l'effet de la troglitazone par comparaison à un placebo. Il est montré que l'apparition d'un diabète est diminuée de 55 % chez les femmes traitées [5]. Enfin, l'étude XENDOS [6] indique que l'orlistat, un médicament ayant démontré son action pour faire perdre du poids, a, par comparaison au placebo, réduit le risque de développer un diabète de 37 % chez des sujets obèses, particulièrement ceux ayant initialement une intolérance au glucose.

Ainsi, tous ces médicaments ont démontré leur action pour prévenir ou retarder le passage de l'intolérance au glucose à celui du diabète de type 2. Cette propriété a été essentiellement attribuée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

■ PREVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 CHEZ LES HYPERTENDUS

1. – L'hypertension favorise la survenue d'un diabète

L'élévation tensionnelle est un facteur indépendant de développement du diabète. Ce fait incontestable est aujourd'hui

démonstré dans plusieurs cohortes ayant suivi un nombre important de patients hypertendus.

Dans l'étude ARIC [7] qui a suivi de façon prospective 12552 sujets vivant aux Etats-Unis, âgés de 45 à 64 ans, qui n'avaient pas initialement de diabète, il a été démontré que sur une période de suivi de six années, l'incidence de survenue d'un diabète a été de 29,1 pour 1000 patients-années chez ceux ayant une hypertension, alors qu'elle n'était que de 12 pour 1000 patients-années chez les sujets sans hypertension initialement. Le risque relatif ajusté de l'apparition d'un diabète chez un hypertendu est donc de 2,43 (intervalle de confiance 95 % : 2,16-2,73).

L'étude UKPDS a inclus des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués [8]. Chez 3648 sujets, une hypertension artérielle traitée ou non était notée sur l'ensemble de la population chez 39 % des sujets, mais le pourcentage était plus élevé chez les femmes (46 %) que chez les hommes (35 %). Les patients diabétiques hypertendus présentaient un BMI plus élevé à 30,1 kg/m² que les diabétiques n'étant pas hypertendus dont le BMI était à 28,0 kg/m². Une autre anomalie observée chez ces hypertendus diabétiques était une concentration plus élevée de triglycérides (1,94 versus 1,69 mmol/l, P < 0,0001) et d'insuline (15,0 versus 12,8 mU/l, P < 0,0001) mais ces relations n'étaient plus retrouvées lorsque le surpoids était pris en compte dans l'analyse statistique. Le profil clinique de ces patients hypertendus diabétiques de type 2 était donc celui d'hypertendus avec une insulino-résistance plus marquée.

Ainsi, ces études indiquent que l'apparition d'un diabète chez un hypertendu est d'autant plus fréquente que celui-ci présente un surpoids auquel sont associés des anomalies métaboliques, deux marqueurs de la présence d'une insulino-résistance.

2. – La fréquence de survenue d'un diabète diffère chez l'hypertendu traité selon la nature du traitement antihypertenseur

● Les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants

L'impact des médicaments antihypertenseurs sur le métabolisme des glucides a fait l'objet de nombreuses études depuis des décennies. Les données les plus anciennes indiquaient que les diurétiques, en particulier thiazidiques et utilisés à fortes doses, induisaient une élévation de la glycémie à jeun et pouvaient avoir la conséquence de provoquer l'apparition d'un diabète de type 2. La comparaison aux IEC conduisait à

observer une action défavorable sur l'insulinorésistance des diurétiques thiazidiques alors que les IEC possédaient une action favorable sur ce paramètre [9].

La publication de l'étude ARIC [8] a remis en cause certaines certitudes sur le sujet, car le suivi de 12 552 hypertendus âgés de 45 à 64 ans qui n'avaient pas initialement de diabète démontrait que sur une période de suivi de 6 années, l'incidence de survenue d'une élévation de la glycémie pouvant conduire au diagnostic de diabète n'était pas plus importante dans le groupe des hypertendus traités par un diurétique thiazidique que dans celui qui ne prenait pas de traitement antihypertenseur (risque relatif à 0,91 avec un intervalle de confiance de 0,73 à 1,13). De même, les patients traités par un IEC ou par un antagoniste calcique présentaient une incidence de diabète comparable au groupe n'ayant pas de traitement antihypertenseur. En revanche, chez les patients traités par un bêtabloquant, une augmentation de l'incidence de 28 % des cas de diabète était observée (risque relatif à 1,28, intervalle de confiance: 1,04 à 1,57).

Plusieurs études prospectives comparant chez des hypertendus l'efficacité d'un bêtabloquant à d'autres classes thérapeutiques ont été publiées depuis l'étude ARIC.

>>> La première étude a été LIFE, un essai clinique contrôlé mené chez 9 193 patients hypertendus à haut risque présentant des signes électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche. La comparaison de la survenue d'un événement cardiovasculaire (critère principal de jugement) sous losartan versus aténolol a été réalisée alors que les traitements étaient prescrits en double aveugle. Parmi les critères secondaires figurait l'apparition d'un diabète de type 2 au cours de l'essai. A partir de la population des 7 898 hypertendus qui initialement ne présentaient pas de diabète [10], il a été démontré une incidence de 13,0 pour 1 000 patients-années de diabète chez les patients traités par le losartan et de 17,5 pour 1 000 patients-années chez ceux traités par aténolol. Le risque relatif était de 0,75 (intervalle de confiance de 0,63 à 0,88). Alors que l'incidence est comparable au cours de la première année de traitement, la divergence entre les traitements apparaissait secondairement pour aller en s'amplifiant avec le temps. La recherche de facteurs prédisposant à l'apparition de diabète indiquait comme paramètres les plus prédictifs une glycémie initiale élevée, une concentration basse du HDL-cholestérol, un BMI élevé, une pression artérielle systolique élevée et la présence d'un traitement antihypertenseur avant l'inclusion dans l'étude. Le paramètre permettant la protection vis-à-vis de la survenue d'un diabète était la prescription du losartan, et

ce même si le risque initial du patient de présenter ultérieurement un diabète était faible.

>>> Les résultats de l'étude INVEST [11], réalisée chez des malades hypertendus connus pour avoir une coronaropathie, vont dans le même sens. Les sujets traités par aténolol, en association si nécessaire au trandolapril et à l'hydrochlorothiazide, ont été comparés à des patients traités par le vérapamil, associé si besoin au trandolapril et à l'hydrochlorothiazide. La probabilité de développer un diabète de type 2 en cours d'étude s'est avérée plus importante de 15 % dans le groupe bêtabloquant par rapport au groupe antagoniste calcique. Le risque relatif était à 0,85 (intervalle de confiance de 0,77 à 0,95).

>>> L'étude ASCOT [12] a elle aussi comparé deux stratégies d'utilisation des médicaments antihypertenseurs. L'une comportait un bêtabloquant (aténolol), associé si nécessaire à un diurétique thiazidique (bendrofluméthiazide), l'autre un antagoniste calcique (amlodipine), associé si nécessaire à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (perindopril). Le choix de la stratégie était fixé par randomisation, mais le suivi s'est effectué selon la méthode PROBE (le médecin et le patient avaient la connaissance du traitement prescrit).

L'étude a inclus 19 257 sujets présentant une hypertension artérielle non compliquée ($PA \geq 160/100$ sans traitement ou $\geq 140/90$ chez les hypertendus traités). Les hypertendus inclus étaient considérés comme ayant un risque cardiovasculaire augmenté, car ils présentaient au moins trois autres facteurs de risque cardiovasculaires en plus de l'hypertension. Alors qu'un premier résultat de ASCOT-BP est d'indiquer la remarquable efficacité des deux stratégies sur le contrôle tensionnel, puisque dans les deux bras de l'étude la moyenne de la systolique s'est abaissée en deçà de 140 mmHg, l'étude montre que l'association antagoniste calcique-IEC a eu un effet antihypertenseur un peu plus prononcé que l'association bêtabloquant plus diurétique, avec une baisse moyenne supplémentaire de PAS/PAD de 2,9/1,8 mm Hg sur la durée de l'étude. Pour obtenir le contrôle tensionnel, il a été nécessaire de prescrire une bithérapie chez 52,6 % des patients du groupe antagoniste calcique et chez 54,2 % des sujets du groupe bêtabloquant, 14,3 % des patients du groupe antagoniste calcique sont restés sous monothérapie contre seulement 8,6 % dans le groupe bêtabloquant. Dans cet essai pour lequel l'effet sur le critère principal, qui était les infarctus et les décès d'origine coronarienne, montre une différence de 10 % entre les deux groupes, ce pourcentage n'atteignant toutefois pas le seuil de la significativité en raison de l'arrêt précoce de l'étude, une différence

de 30 % dans le risque d'apparition d'un diabète est observée en faveur du groupe traité par la stratégie basée sur l'antagoniste calcique avec un risque relatif à 0,70 (intervalle de confiance de 0,63 à 0,78).

Une tentative pour regrouper l'ensemble de ces données a été faite par la réalisation d'une méta-analyse [13]. Son résultat indique que les patients exposés à un traitement comportant un bêtabloquant combiné à un diurétique thiazidique augmentent leur risque de développer un diabète de type 2 par comparaison aux sujets qui sont soumis à des médicaments antihypertenseurs ne comportant par cette combinaison. Le risque relatif de voir apparaître un diabète lorsque le traitement ne comporte pas de bêtabloquant est de 0,81 (intervalle de confiance de 0,77 à 0,86).

● *Les IEC et les ARA2*

L'impact sur le métabolisme des glucides des médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine a fait l'objet de nombreuses études. Alors que les données les plus anciennes indiquaient que les diurétiques par comparaison aux IEC possédaient une action défavorable sur l'insulinorésistance, ce sont les essais cliniques de morbi-mortalité qui ont suggéré le potentiel des médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine pour retarder ou empêcher l'apparition d'un diabète de type 2 dans les populations hypertendues traitées.

La première étude qui indiquait une incidence plus faible des nouveaux cas de diabète avec un IEC a été l'essai CAPPP [14]. Dans cette étude, les effets du captopril associé à un diurétique thiazidique ont été comparés à ceux d'un traitement conventionnel par bêtabloquant associé à un diurétique chez des patients présentant une hypertension artérielle diastolique.

Si l'incidence des nouveaux cas de diabète était diminuée de 30 % dans le groupe traité par captopril, il n'était pas observé de différence significative sur le critère principal comportant le décompte des événements cardiovasculaires. Cette action favorable des IEC s'est trouvée confirmée dans l'étude HOPE qui indiquait aussi une diminution de 30 % de l'incidence des nouveaux cas de diabète. Dans la cohorte des patients diabétiques il était même observé un meilleur contrôle de l'HbA1c chez les patients traités par ramipril [15].

Un troisième essai démontrant les effets favorables des IEC a été ANBP-2. Dans cette étude ayant inclus des hypertendus âgés traités par un IEC par comparaison à un traitement di-

- ▶ **L'hypertension artérielle et le diabète de type 2 sont fréquemment observés chez le même sujet.**
- ▶ **L'hypertension artérielle est un facteur qui prédispose au développement du diabète.**
- ▶ **Les patients exposés à un traitement comportant un bêtabloquant combiné à un diurétique thiazidique augmentent leur risque de développer un diabète de type 2.**
- ▶ **Il existe une moindre incidence du diabète chez les sujets traités par un IEC ou un ARA2 et ce bénéfice peut être évalué à 22 % (risque relatif 0,78 avec un intervalle de confiance de 0,74 à 0,83) par comparaison aux patients traités par d'autres médicaments.**
- ▶ **C'est le blocage du SRA qui s'accompagne d'une action bénéfique sur l'équilibre de la glycémie, alors que l'antagoniste calcique est plutôt neutre sur cet effet et que les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants seuls ou associés entre eux possèdent un rôle défavorable.**
- ▶ **Selon une hypothèse récente, c'est en jouant sur le recrutement des pré-adipocytes que le blocage du SRA aurait comme conséquence une diminution de l'insulinorésistance.**
- ▶ **Plusieurs études cliniques actuellement en cours explorent la relation entre le blocage du SRA et le développement**

urétique thiazidique, une diminution de 31 % de l'incidence des nouveaux cas de diabète a été notée [16].

● *Les antagonistes calciques*

Deux études permettent de préciser les effets des antagonistes calciques sur l'incidence du diabète chez l'hypertendu. L'étude ALLHAT [17], qui a comparé un diurétique thiazidique à un IEC et à un antagoniste calcique sur une période de 6 années, a montré que l'incidence des nouveaux cas de diabète était la plus faible dans le groupe traité par l'IEC, et qu'elle était la plus élevée dans celui traité par les diurétiques. Les hypertendus traités par l'antagoniste calcique présentaient une incidence se situant entre les deux autres groupes. Malgré un suivi sur plusieurs années, il n'était pas observé de différence sur le nombre des complications coronaires entre les 3 groupes, ce qui suggérait que le risque lié à l'apparition d'un diabète sous traitement antihypertenseur n'augmente pas le risque de complication cardiovasculaire à moyen terme.

L'étude VALUE [18], qui a comparé un ARA2 à un antagoniste calcique sur une période de 5 années, a montré une diminution de 23 % de l'incidence des nouveaux cas de diabète chez les hypertendus traités par le valsartan. Cette donnée

mise en parallèle avec celle de ALLHAT indique que l'utilisation d'un médicament qui bloque le système rénine-angiotensine (IEC ou un ARA2) possède une action de prévention sur la survenue d'un diabète plus importante que celle que possède un antagoniste calcique.

● *Comparaison de toutes les classes thérapeutiques. Un bénéfice pour les IEC et les ARA2*

L'ensemble de ces résultats suggèrent que c'est bien le blocage du SRA qui s'accompagne d'une action bénéfique sur l'équilibre de la glycémie, alors que l'antagoniste calcique est plutôt neutre sur cet effet et que les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants seuls ou associés entre eux possèdent un rôle défavorable.

Une méta-analyse [19] qui regroupe les essais menés dans des populations de patients traités pour différentes indications par un bloqueur de SRA (hypertension, insuffisance cardiaque, haut risque cardiovasculaire) confirme qu'il existe une moindre incidence du diabète chez les sujets traités par un IEC ou un ARA2, et que ce bénéfice peut être évalué à 22 % (risque relatif 0,78 avec un intervalle de confiance de 0,74 à 0,83) par comparaison aux patients traités par d'autres médicaments.

3. – Mécanismes d'action des IEC ou des ARA2 pour la prévention du diabète

Le diabète de type 2 est secondaire à une insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie. Un hyperinsulinisme avec glycémie normale précède toutefois de plusieurs années l'apparition de l'insulino-déficience. Cet hyperinsulinisme est la conséquence d'une insulino-résistance qui constitue ainsi l'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2.

L'insulino-résistance est la conséquence d'anomalies dans la régulation des métabolismes lipidiques et glucidiques, mais aussi de la perturbation des échanges entre le tissu musculaire et le tissu adipeux.

Dans le tissu adipeux, c'est l'adipocyte qui joue un rôle essentiel car il n'est pas seulement une cellule de stockage, il possède aussi les fonctions d'une cellule endocrine. Il libère des acides gras libres et de nombreuses autres substances – le TNF-alpha, l'IL6, l'IL3, la leptine, l'adiponectine – et il est également capable de sécréter de l'angiotensinogène, ce qui en fait une cellule sensible aux éventuels blocages du système rénine-angiotensine.

Au niveau du tissu adipeux, en particulier de type viscéral, il a été mis en évidence deux catégories d'adipocytes : des adipocytes de grande taille, dont le fonctionnement est altéré et qui libèrent des substances défavorables, et des adipocytes de petite taille, fonctionnels, qui sécrètent l'adiponectine en plus grande quantité.

L'adiponectine qui appartient à la famille des adipocytokines est synthétisée par les adipocytes de la graisse viscérale qui sont différenciés. L'adiponectine est largement impliquée dans les métabolismes glucidiques et lipidiques. Elle augmente la sensibilité à l'insuline, ce qui augmente l'oxydation des acides gras au niveau hépatique et musculaire et diminue leur stockage sous forme de triglycérides. Elle stimule aussi l'entrée du glucose dans la cellule musculaire et diminue la production hépatique du glucose. L'adiponectine est donc un marqueur du fonctionnement des adipocytes, elle est diminuée lorsque les adipocytes deviennent moins performants. Sa concentration plasmatique est abaissée chez le sujet obèse ou en surpoids, en cas de syndrome métabolique, chez le diabétique de type 2 et chez l'hypertendu.

Des travaux montrent que le blocage du SRA par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II entraîne une augmentation de l'adiponectine, ce qui suggère que le blocage du système rénine-angiotensine pourrait agir sur le fonctionnement des adipocytes. Selon une hypothèse récente [20], un défaut de différenciation des adipocytes favoriserait le stockage des graisses dans le foie, le pancréas et le muscle, ainsi que le développement d'une insulino-résistance et d'un dysfonctionnement des cellules bêta-pancréatiques.

Comme la différenciation des adipocytes est sous la dépendance de l'angiotensine II, qui a un effet de feed-back négatif sur la croissance des adipocytes et inhibe le recrutement de pré-adipocytes, le blocage du SRA favoriserait le recrutement des pré-adipocytes et, de ce fait, l'augmentation des adipocytes de petite taille fonctionnels et de la sécrétion d'adiponectine. La conséquence de ce mécanisme de régulation est une diminution de l'insulino-résistance, le phénomène observé lors de la prescription d'un IEC ou d'un ARA2.

■ CONCLUSION

Les essais menés dans des populations de patients traités pour différentes indications par un bloqueur de SRA (hypertension, insuffisance cardiaque, haut risque cardiovasculaire) indi-

quent qu'il existe une moindre incidence du diabète chez les sujets traités par un IEC ou un ARA2, et que ce bénéfice peut être évalué à 22 % (risque relatif 0,78 avec un intervalle de confiance de 0,74 à 0,83) par comparaison aux patients traités par d'autres médicaments.

Selon une hypothèse récente, c'est en jouant sur le recrutement des pré-adipocytes que le blocage du SRA aurait comme conséquence une diminution de l'insulinorésistance.

Plusieurs études cliniques actuellement en cours explorent la relation entre le blocage du SRA et le développement d'un diabète de type 2 : les études DREAM, NAVIGATOR et ONTARGET dont les résultats sont attendus pour la fin de l'année 2007 viendront confirmer les résultats préliminaires obtenus dans ce domaine. ■

Bibliographie

1. GIRERD X, MOURAD JJ, VAISSE B, PONCELET P, MALLION JM, HERPIN D. Estimation of the number of patients treated for hypertension, diabetes or hyperlipidemia in France: FLAHS study 2002. *Arch Mal Cœur Vaiss*, 2003; 96: 750-3.
2. TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERICKSSON JG *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance: Finnish Diabetes Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1343-50.
3. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002; 346: 393-403.
4. CHIASSON JL, JOSSE RG, GOMIS R *et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial: the STOP-NIDDM Trial Research Group. *Lancet*, 2002; 359: 2072-7.
5. BUCHANAN TA, XIANG AH, PETERS RK *et al.* Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk women. *Diabetes*, 2002; 51: 2796-803.
6. TORGERSON JS, HAUPTMAN J, BOLDRIN MN *et al.* Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle for the development of diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 155-61.
7. GRESS TW, NIETO FJ, SHAHAR E, WOFFORD MR, BRANCATI FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *N Engl J Med*, 2000; 342: 905-12.
8. Hypertension in Diabetes Study (HDS). I: prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*, 1993; 11: 309-17.
9. POLLARE TG, LITHELL H, BERNE C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med*, 1989; 321: 868-73.
10. LINDHOLM LH, IBSEN H, BORCH-JOHNSEN K, OLSEN MH, WACHTELL K, DAHLOF B *et al.* for the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*, 2002; 20: 1879-86.
11. PEPINE CJ, HANDBERG EM, COOPER-DEHOFF RM, MARKS RG, KOWEY P, MESSERLI FH *et al.* for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290: 2805-16.
12. DAHLOF B, SEVER PS, POULTER NR, WEDEL H, BEEVERS DG, CAULFIELD M, COLLINS R, KJELDSSEN SE, KRISTINSSON A, MCINNES GT, MEHLSSEN J, NIE-MINEN M, O'BRIEN E, OSTERGREN J. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 895-906.
13. MASON JM, DICKINSON HO, NICOLSOND DJ, CAMPBELL F, FORD GA, WILLIAMS B. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J Hypertens*, 2005; 23: 1777-81.
14. NIKLASON A, HEDNER T, NISKANEN L, LANKE J. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients – a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *J Hypertens*, 2004; 22: 645-52.
15. 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: 253-9.
16. WING LM, REID CM, RYAN P, BEILIN LJ, BROWN MA, JENNINGS GL *et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003; 348: 583-92.
17. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002; 288: 2981-97.
18. JULIUS S, KJELDSSEN SE, WEBER M, BRUNNER HR, EKMAN S, HANSSON L, HUA T, LARAGH J, MCINNES GT, MITCHELL L, PLAT F, SCHORK A, SMITH B, ZANCHETTI A. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004; 363: 2022-31.
19. JANDELEIT-DAHME KA, TIKELLIS C, REID CM, JOHNSTON CI, COOPER ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens*, 2005; 23: 463-73.
20. SHARMA AM, JANKE J, GORZELNIAK K *et al.* Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension*, 2002; 40: 609-11.