A. NANA SINGUIM, J. BLACHER
Unité HTA, Prévention et Thérapeutique Cardiovasculaires, Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôtel-Dieu, PARIS.

Induction du diabète : tous les bêtabloquants sont-ils égaux?

Les indications des bêtabloquants se sont élargies au fil des années que ce soit dans l'hypertension artérielle, le post-infarctus, les troubles du rythme, et plus récemment dans l'insuffisance cardiaque.

Cependant, leurs effets métaboliques ont été mis en causes par de récentes études, les rendant ainsi impopulaires dans certaines indications.

Qu'en est-il réellement ? Quels enseignements pouvons-nous en tirer pour la prise en charge des patients en termes de prévention cardiovasculaire ?

L'apparition du diabète est déterminée par plusieurs facteurs qui peuvent être génétiques et environnementaux. Ainsi, le diabète de type I est le résultat d'un processus auto-immun chez des individus génétiquement prédisposés, responsable d'une lyse des cellules pancréatiques bêta de Langerhans. Le diabète de type II naît de l'insulinorésistance des tissus périphériques et a plus volontiers un caractère familial. Cependant, à ce jour, aucun gène n'a été formellement identifié comme étant directement en cause dans la survenue de diabète de type II.

Les médicaments ont également été incriminés dans la genèse du diabète de type II. C'est le cas notamment des glucocorticoïdes, du diazoxide, de la thiazine, du dilantin, de l'interféron alpha, des diurétiques hypokaliémiants et de bien d'autres.

Les bêtabloquants ont mauvaise presse en matière de prévention cardiovasculaire ces dernières années. Leur potentiel effet diabétogène est sujet à controverse. Qu'en est-il réellement des effets métaboliques des bêtabloquants ? Sont- ils diabétogènes ? Si oui, les différentes classes de bêtabloquants sont-elles toutes logées à la même enseigne en termes de diabétogenèse ? Quelles en sont les principales implications sur la prise en charge des patients en termes de prévention du risque cardiovasculaire ?

MODE D'ACTION DES BETABLOQUANTS

Le système nerveux autonome (SNA) comprend les systèmes adrénergique, cholinergique et non adrénergique non cholinergique (NANC). Il agit essentiellement sur les cellules musculaires lisses, les cellules musculaires cardiaques et les cellules glandulaires. Les médiateurs du SNA sont l'adrénaline et la noradrénaline sécrétées par les surrénales. Ces neurotransmetteurs stimulent les cellules alpha et bêta situées au niveau des différentes cellules de l'organisme (***tableau I***).

Les bêtabloquants agissent donc sur les récepteurs bêta qui se distinguent en trois sous-unités. Les récepteurs bêta-1 et bêta-2 sont bien connus alors que les

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Tissus	Récepteurs	Effet
Cœur Densité du récepteur B1 > B2 > B3	B1, B2	Chronotrope positif Dromotrope positif Inotrope positif
	B3	Inotrope négatif
Vaisseaux sanguins (artères, veines, artérioles du muscle squelettique)	B2	Vasodilatation
	B3	Vasodilatation endothélium dépendant ; angiogenèse
Tissu adipeux	B1 B3	Lipolyse Thermogenèse
Pancréas (cellules de Langerhans bêta)	B2	Sécrétion d'insuline et de glucagon
Foie	B2	Glycogenèse et néoglucogenèse
Muscle squelettique	B2	Augmentation de la contractilité Glycogénolyse Absorption du K+ cellulaire

Tableau I : *Effets médiés par les récepteurs bêta adrénergiques. B1 : récepteur bêta-1, B2 : récepteur bêta-2, B3 : récepteur bêta-3.*

propriétés des récepteurs bêta-3 sont encore un peu méconnues. En effet, l'étude des récepteurs bêta-3 est rendue difficile par le fait qu'ils diffèrent d'une espèce à l'autre. Cependant, il est important de noter que l'effet d'un neurotransmetteur ou d'un médicament dépend de la densité du récepteur et de l'affinité du neurotransmetteur ou du médicament pour ce récepteur.

Ainsi, les bêtabloquants sont surtout connus pour leurs effets inotrope, chronotrope et dromotrope négatifs. Ces effets leur confèrent des propriétés anti-hypertensive, anti-ischémique, tonicardiaque et anti-arythmique.

EFFETS METABOLIQUES SPECIFIQUES DES BETABLOQUANTS

En marge de tous ces effets, les bêtabloquants réduisent la libération des acides gras libres induite par les catécholamines au niveau du tissu adipeux. Cela permet d'améliorer l'énergétique musculaire : d'une part les bêtabloquants inhibent de façon importante l'oxydation des lipides, favorisant le stockage de graisses et la prise de poids et, d'autre part, les concentrations élevées d'acides gras libres entraînent volontiers une diminution de l'utilisation musculaire du glucose et une accumulation d'acétyl CoA dans les cellules bêta du pancréas. Cet excès d'acétyl CoA dans les cellules pancréatiques entraîne leur apoptose (phénomène de lipopotoxicité) [1, 2] (***fig. 1***).

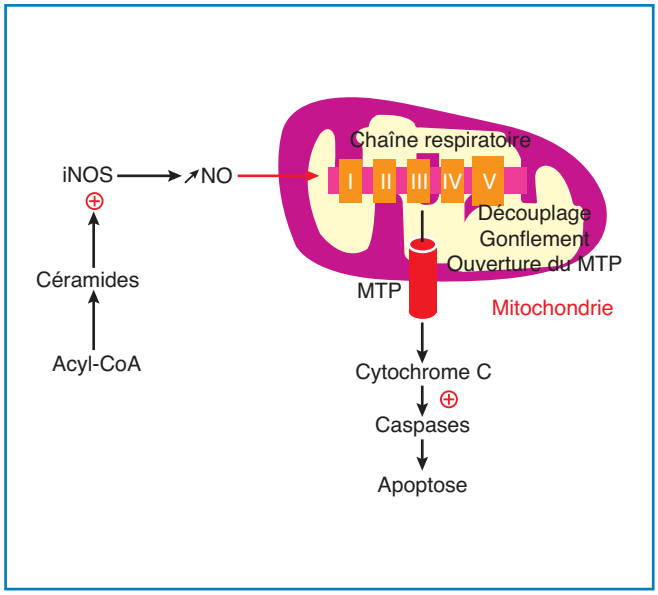

Fig. 1 : *Mécanismes biochimiques impliqués dans la lipotoxicité [3]. NO : monoxyde d'azote ; MTP : pore de perméabilité de transition ; iNOS : inducible nitric oxide synthase.*

De cet excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux découle une insulinorésistance. En effet, le stockage et l'utilisation de glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique la néoglucogenèse est stimulée. Tout cela est responsable de l'apparition d'une hyperglycémie [4] (***fig. 2***). Ainsi, de façon indirecte, les bêtabloquants peuvent favoriser l'installation d'une insulinorésistance puis d'un diabète.

Aujourd'hui, les facteurs favorisant l'insulinorésistance sont bien identifiés : l'âge, l'obésité abdominale, la répartition sous-cutanée et viscérale des graisses, la sédentarité, l'hypertension artérielle, l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL. Les bêtabloquants, compte tenu de leur action sur le métabolisme lipido-glucidique, semblent jouer un rôle non négligeable dans sa survenue, certes chez des patients prédisposés.

Toutefois, on est en droit de se demander si ces effets adverses sont valables pour tous les bêtabloquants, et ce d'autant qu'ils agissent différemment sur un ou deux récepteurs en fonction de leur classe.

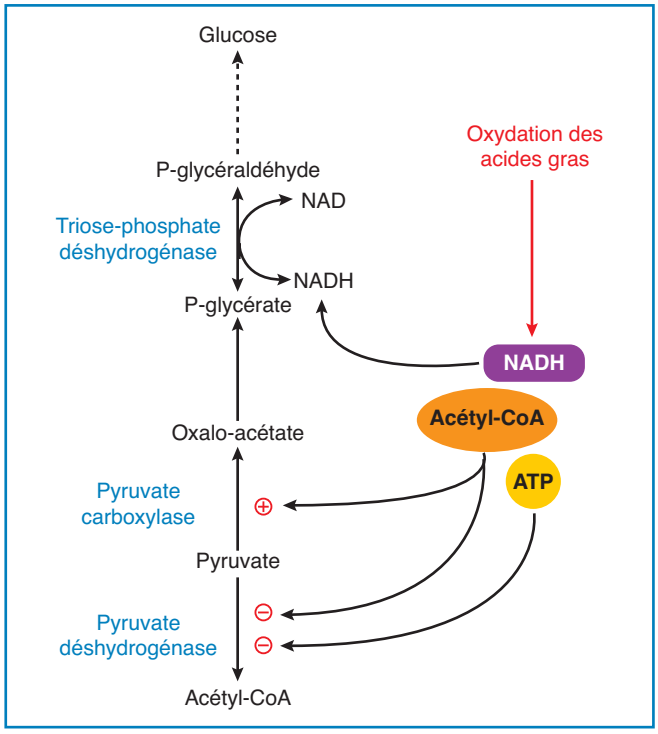

Fig. 2 : *Rôle des acides gras dans la régulation de la néoglucogenèse hépatique [3].*

CLASSES ET SPECIFICITES DES BETABLOQUANTS

Les bêtabloquants peuvent être classés en deux groupes selon leur affinité pour les récepteurs :
– les bêtabloquants non sélectifs qui bloquent de façon compétitive les récepteurs bêta-1 et bêta-2 (bêtabloquants de première génération),
– les bêtabloquants bêta-1 sélectifs qui ont une affinité plus importante pour le récepteur bêta-1 par rapport au récepteur bêta-2 (bêtabloquants de deuxième génération).

De plus, on distingue également des bêtabloquants vasodilatateurs plus récemment développés (bêtabloquants de troisième génération) [5].

1. – La bêta-1 sélectivité

Les bêtabloquants bêta-1 sélectifs sont mieux tolérés, mais surtout ont des effets négatifs moindres que les bêtabloquants non sélectifs sur le métabolisme lipidique et la résistance à l'insuline. Cependant, au sein même de la classe de bêtabloquants sélectifs, il subsiste des différences au niveau de la sélectivité bêta-1. Ainsi, l'indice de sélectivité des bêtabloquants reflète le degré d'affinité pour le récepteur bêta-1 par rapport au récepteur bêta-2.

POINTS FORTS

- **Les bêtabloquants inhibent de façon importante l'oxydation des lipides, favorisant ainsi l'accumulation d'acides gras libres, puis l'apoptose des cellules pancréatiques. Cet excès de graisse se cristallise essentiellement au niveau des muscles et du tissu adipeux, expliquant l'insulinorésistance.**
- **Cependant, les effets des bêtabloquants diffèrent selon leur classe. En effet, les bêtabloquants bêta-1 sélectifs ainsi que les bêtabloquants vasodilatateurs dits de troisième génération améliorent l'insulinorésistance et ne sont donc pas diabétogènes.**
- **Dans le cadre de l'HTA, l'infériorité des bêtabloquants par rapport aux autres antihypertenseurs décriée dans de récentes études est probablement liée à leur moindre efficacité sur la baisse de la pression artérielle centrale. Cette dernière est étroitement liée à la morbi-mortalité cardiovasculaire.**
- **Les bêtabloquants restent fortement recommandés dans le post-infarctus et dans l'insuffisance cardiaque.**
- **Les prochaines études devront répondre aux questions qui subsistent sur la non infériorité des bêtabloquants de troisième génération par rapport aux autres antihypertenseurs en termes de prévention cardiovasculaire.**

Toutefois, plus les doses de bêtabloquants bêta-1 sélectifs sont importantes, plus l'affinité bêta-2 peut se révéler. Ainsi, pour de fortes doses de bêtabloquants bêta-1 sélectif, l'effet néfaste du blocage des récepteurs bêta-2 peut donc s'exercer sur le métabolisme lipido-glucidique, induisant la genèse du diabète de type II (***tableau II***).

2. – Propriétés vasodilatatrices des bêtabloquants

Les bêtabloquants ayant une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) peuvent avoir une action vasodilatatrice par un effet bêta-2 agoniste. Le bucindolol a, en plus de son ASI, des propriétés alpha-bloquantes.

Le labétolol est un bêtabloquant non sélectif ayant un effet vasodilatateur par alpha-blocage. Cependant, son action est plus courte que celle des trois bêtabloquants vasodilatateurs récemment développés : le nébivolol, le carvédilol et le célilprolol. Ces derniers bêtabloquants sont dits de troisième génération et ont une action vasodilatatrice plus puissante que les précédents (***tableau III***).

Le nébivolol se distingue par sa puissance vasodilatatrice d'au moins de 50 % selon les données de la littérature. Il est hautement bêta-1 sélectif et son action vasodilatatrice est liée à l'agonisme bêta-3 qui induit une libération endothéliale de l'oxyde d'azote (NO) mais aussi à un agonisme bêta-2.

Bêtabloquants bêta-1 sélectifs			Bêtabloquants non sélectifs		
Nom	Indice de sélectivité	Effet bêta-3	Nom	Indice de sélectivité	Effet bêta-3
Névibolol		Agoniste	Labétolol	0	
Bisoprolol	+ +		Carvédilol	0	
Céliprolol	+		Propanolol	0	
Bétaxolol	+ +		Pindolol	0	Agoniste
Aténolol	+ +		Cartéolol	0	
Métoprolol	+ +		Nadolol	0	Agoniste
Bévantolol	+ +		Alprénolol		Agoniste
Esmolol	+ +		Bucindolol	0	Agoniste
Acébutolol	+		Oxprenolol	0	Agoniste

Tableau II : *Sélectivité des bêtabloquants et effets bêta-3.*

Bêtabloquants	Carvédilol	Céliprolol	Névibolol
Principale propriété VD	A-bloquant	Agoniste B2	Agoniste B3
Autres propriétés VD	VD directe	VD directe	Agoniste B2
Puissance VD	Modérée	Modérée	Forte (> 50%)
Sélectivité B1	Non sélectif	B1 sélectif	Hautement B1 sélectif
Lipides	Neutre	Amélioré	Neutre
Résistance à l'insuline	Améliorée	Améliorée	Améliorée
Fonction endothéliale	Améliorée	Améliorée	Améliorée

Tableau III : *Propriétés des bêtabloquants de troisième génération. VD : vasodilatation, A-bloquant : alpha-bloquant, B1 : récepteur bêta-1, B2 : récepteur bêta-2, B3 : récepteur bêta-3.*

Le carvédilol est un bêtabloquant non sélectif, son action vasodilatatrice se fait par alpha-blocage.

Le céliprolol est un bêtabloquant bêta-1 sélectif moins vasodilatateur que le nébivolol, car son action vasodilatatrice est due à l'agonisme bêta-2 responsable d'une augmentation de l'activité de synthèse du NO.

Ces trois derniers bêtabloquants vasodilatateurs améliorent l'insulinorésistance et donc ne sont potentiellement pas diabétogènes. Le nébivolol et le carvédilol n'ont pas d'effets délétères sur les lipides alors que le céliprolol a un effet favorable sur les triglycérides et le HDL-cholestérol, mais neutre sur le cholestérol total (***tableau IV***).

Bêtabloquants	Dose	Lipides	Résistance à l'insuline
Aténolol	100 mg 50 mg	↗↗	↗↗ ↗
Bisoprolol	10 mg 5 mg	Non	↗ Non
Carvédilol	25 mg	Non	↘
Propanolol		↗↗↗	↗
Nébivolol	5 mg	Non	↘

Tableau IV : *Effets métaboliques de quelques bêtabloquants.*

3. – L'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)

Les bêtabloquants ayant une ASI sont mieux tolérés et ont moins d'effet métabolique que les bêtabloquants de première génération non sélectif. Peu de données sont disponibles dans la littérature sur leur effet spécifique sur l'insulinorésistance (***tableau V***).

4. – La lipophilie et les effets stabilisateurs de membrane

Le degré de lipophilie des bêtabloquants peut influencer le métabolisme hépatique. Il n'y a pas de données sur leur éventuel effet diabétogène. De même, les effets stabilisateurs de membrane de certains bêtabloquants ne semblent pas influer sur le métabolisme lipido-glucidique (***tableau V***).

Bêtabloquants	Lipophilie	ASI	Stabilisation de membrane
Acébutolol	Modérée	+	+
Aténolol	Basse	0	
Bétaxolol	Modérée	±	+
Bisoprolol	Modérée	0	
Bucindolol	Modérée	+	
Cartéolol	Basse	+	
Carvédilol	Modérée	0	+
Céliprolol	Basse	+	
Esmolol	Basse	0	
Labétolol	Basse	±	
Métoprolol	Haute	0	
Nadolol	Basse	0	
Névibolol	Haute	0	
Oxprénolol	Modérée	+	
Penbutolol	Modérée	+	
Pindolol	Haute	++	
Propanolol	Haute	0	+
Sotalol	Basse	0	
Timolol	Haute	0	

Tableau V : *Lipophilie et effets stabilisateurs de membrane des bêtabloquants. ASI : activité sympathomimétique intrinsèque.*

Les effets spécifiques des bêtabloquants sur le métabolique glucido-lipidique ont été corroborés par plusieurs essais thérapeutiques et méta-analyses. Ainsi, afin de quantifier le risque de survenue du diabète ou le niveau de protection contre sa survenue, une méta-analyse en réseau a récemment été publiée dans le *Lancet*. Cette méta-analyse a montré qu'un traitement par bêtabloquant et diurétique vs placebo augmentait significativement le risque de survenue du diabète. A l'inverse, un traitement par IEC ou ARA 2 réduisait significativement ce risque. Les antagonistes calciques avaient, quant à eux, un effet neutre sur la survenue du diabète.

Cependant, cette méta-analyse présente des limites. En effet, la survenue du diabète n'était pas le critère principal de jugement de toutes ces études analysées ensemble, mais un critère secondaire, limitant ainsi la portée d'une interprétation causale. De plus, la définition du diabète a changé depuis 1993, la limite supérieure de glycémie est passée de 7,8 mmol/L à 7 mmol/L. Enfin, on peut reprocher à cette méta-analyse, le manque d'homogénéité au sein d'une même classe thérapeutique antihypertensive.

Mais la question importante à laquelle ne répondent pas ces différents travaux est de savoir si l'augmentation du risque de survenue de diabète se traduit obligatoirement par une augmentation à terme du risque cardiovasculaire.

PERTINENCE DES EFFETS METABOLIQUES DES BETABLOQUANTS SUR LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Malgré leurs effets métaboliques adverses, les bêtabloquants restent indiqués dans plusieurs situations : l'hypertension artérielle, la cardiopathie ischémique, l'arythmie cardiaque et plus récemment l'insuffisance cardiaque.

Dans le cadre de l'hypertension artérielle (HTA), les bêtabloquants sont parmi les plus anciennes drogues utilisées et ont longtemps été prescrits en première intention dans cette indication. Cependant, leur infériorité par rapport aux autres antihypertenseurs a été récemment mise en cause dans plusieurs essais thérapeutiques.

Ainsi, dans l'étude LIFE [6], près de 9000 patients hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche ont été randomisés en deux groupes, traitement par bêtabloquants (aténolol) vs traitement par ARA 2 (losartan). Les patients sous ARA 2 ont présenté significativement moins de complications cardiovasculaires que ceux qui étaient traités par bêtabloquants.

Plus récemment, l'étude ASCOT-BPLA [7] a montré des résultats similaires. Environ 20000 patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire ont reçu de façon randomisée soit une association amlodipine et perindopril, soit une association aténolol et diurétique thiazidique. Après 5 ans de suivi, les patients randomisés amlodipine-perindopril avaient présenté significativement moins d'événements cardiovasculaires, la mortalité était également plus faible dans ce groupe. Cette étude a donc laissé présager de l'infériorité des bêtabloquants par rapport aux autres anti-hypertenseurs en termes de prévention du risque cardiovasculaire, même si pour le critère de jugement principal, à savoir le risque de survenue d'événement coronaire, la significativité statistique n'a pas été strictement atteinte.

Ces données ont été corroborées par des méta-analyses [8, 9] qui se sont penchées sur la pertinence des bêtabloquants en matière de prévention du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus. Il en ressort que les bêtabloquants sont inférieurs aux autres classes d'antihypertenseurs en termes de

diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Cependant, on peut noter dans ces travaux que la comparaison des bêtabloquants au placebo n'a pas montré d'effets délétères chez les patients randomisés bêtabloquant.

Toutefois, ces différents résultats s'accordant sur l'infériorité des bêtabloquants en matière de prévention du risque cardiovasculaire doivent être mis en exergue. Car, dans la grande majorité des études sus-citées, l'aténolol a été utilisé comme bêtabloquant de référence. Or on sait que les effets des bêtabloquants varient selon leurs classes. Ainsi, la méta-analyse de Lindholm [9] a permis de randomiser plus de 100 000 patients hypertendus traités soit par aténolol, soit par bêtabloquants non aténolol. Ce travail a montré que les bêtabloquants non aténolol n'étaient pas inférieurs aux autres antihypertenseurs en matière de prévention du risque cérébro-vasculaire, de l'infarctus du myocarde (IDM) et de mortalité totale, contrairement à l'aténolol.

Au vu de ces résultats, il est facile et tentant de penser que les effets métaboliques délétères des bêtabloquants expliquent leur infériorité en matière de prévention cardiovasculaire par rapport aux autres antihypertenseurs. En effet, on peut voir chez certains patients hypertendus traités par bêtabloquants apparaître une détérioration de leur équilibre glycémique, voire l'installation d'un diabète. Ces patients peuvent également voir s'installer par les effets adverses des bêtabloquants une hypertriglycéridémie et aussi une baisse du HDL-cholestérol. Cependant, on peut se demander si ces effets métaboliques des bêtabloquants à eux seuls expliquent leur infériorité par rapport aux autres antihypertenseurs en matière de prévention cardiovasculaire. Dans l'étude ASCOT-BPLA [7], l'ajustement de tous ces paramètres métaboliques n'explique qu'en partie la différence d'efficacité notée entre les deux groupes en termes de prévention cardiovasculaire.

Les données de la littérature prêtent aux bêtabloquants une moindre réduction de la pression artérielle centrale pour une même réduction de la pression artérielle brachiale. On sait grâce à de nombreux travaux que la pression artérielle centrale est plus étroitement liée à la survenue d'événements cardiovasculaires que la pression artérielle brachiale [10, 11]. Cela pourrait donc expliquer l'infériorité des bêtabloquants dans la prévention du risque cardiovasculaire. Ainsi, l'étude CAFE [12] a montré que le pronostic cardiovasculaire était plus lié aux paramètres hémodynamiques centraux qu'à la pression artérielle périphérique. Elle a également montré que les patients randomisés aténolol et diurétique thiazidique avaient pour une même baisse de la pression artérielle brachiale, une moindre diminution de la pression artérielle centrale.

Toutes ces données concourent à expliquer l'infériorité des bêtabloquants par rapport aux autres antihypertenseurs en termes de prévention cardiovasculaire.

CONCLUSION

Les bêtabloquants, par leur effet sur le métabolisme lipido-glucidique, favorisent le stockage des graisses et la prise de poids. Cela se traduit chez des patients prédisposés par le développement d'une insulinorésistance, voire d'un diabète de type II. Les bêtabloquants sont donc indirectement diabétogènes.

Les données de la littérature montrent également que l'association d'un bêtabloquant et d'un diurétique thiazidique pourrait être particulièrement diabétogène. Mais on sait également que les bêtabloquants sont moins efficaces que les autres classes thérapeutiques sur la baisse de la pression artérielle centrale, laquelle est étroitement liée à la morbi-mortalité cardiovasculaire. Ces principales données expliqueraient en majorité leur infériorité en matière de prévention cardiovasculaire chez les patients hypertendus. Ainsi, le National Institute of Clinical Excellence [13, 14] (NICE) a révisé les directives concernant l'hypertension artérielle. Les bêtabloquants ne sont donc plus recommandés en première intention dans l'hypertension artérielle non compliquée en Grande-Bretagne, sauf exceptions (femme enceinte, tachycardie notamment).

Cependant, cette réflexion sur les bêtabloquants doit être pondérée par le fait que ceux-ci diffèrent beaucoup en fonction de leurs actions spécifiques. De plus, la plupart des études sur l'effet diabétogène des bêtabloquants sont des méta-analyses d'études utilisant les bêtabloquants moins sélectifs et plus anciens tel que l'aténolol. Ainsi les bêtabloquants bêta-1 sélectifs et les bêtabloquants vasodilatateurs dits de troisième génération sont moins néfastes sur le métabolisme glucidique que les bêtabloquants non sélectifs dits de première génération.

Mais est-ce que pour autant ils sont plus efficaces que les précédents et peut-être équivalents aux autres antihypertenseurs en matière de prévention cardiovasculaire ? La question reste entière car, à ce jour, aucune étude réalisée chez des hypertendus avec comme critère de jugement la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a été publiée dans ce sens.

Toutefois, il demeure des situations cliniques où l'indication des bêtabloquants est formelle tant ces derniers ont montré leur efficacité en termes de diminution de la mortalité ou des événements cardiovasculaires graves. C'est le cas du post-

infarctus et de l'insuffisance cardiaque. Dans ces situations bien précises, on doit prescrire un bêtabloquant même chez les patients à risque de développer un diabète.

Dans les autres cas, notamment celui de l'HTA, le choix du bêtabloquant est pour l'instant laissé à l'appréciation du prescripteur. Deux attitudes se défendent :
– soit on est innovant et on prescrit largement les bêtabloquants de troisième génération en estimant que leurs moindres effets métaboliques néfastes leur confèrent a priori une meilleure action de prévention des événements cardiovasculaires, hypothèse non encore prouvée,
– soit on est conservateur et on préfère réduire la prescription des vieilles molécules dont on vient de montrer tous les effets métaboliques adverses ainsi que leur infériorité en termes de prévention cardiovasculaire, et, concernant les molécules de dernière génération, on attend que les résultats des études en cours soient publiés. ■

Bibliographie

1. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM : genetic and clinical implications. *Diabetes,* 1995 ; 44 : 863-70.

2. Unger RH. The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol,* 2003 ; 65 : 333-47.

3. Girard J. Rôle des acides gras libres dans l'insulino-résistance au cours du diabète non-insulino-dépendant. *Diabete Metab,* 1995 ; 21 : 79-88.

4. Randle PJ, Kerbey AL, Espinal J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation : role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab Rev*, 1988 ; 4 : 623-8.

5. Nebivolol : Pharmacologic Profile of an Ultraselective, Vasodilatory {beta}1-Blocker. *J Clin Pharmacol*, 2008 ; 48 : 225-39.

6. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Beevers G, de Faire U *et al*. for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002 ; 359 : 995-1003.

7. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR *et al*. 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.

8. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension : is it a wise choice ? *Lancet,* 2004 ; 364 : 1 684-9.

9. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension ? A meta-analysis. *Lancet,* 2005 ; 366 : 1 545-53.

10. Asmar R, London G, O'Rourke ME *et al*. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient : a comparison with atenolol. *Hypertension*, 2001 ; 38 : 922-6.

11. Safar M, Blacher J, Pannier B *et al*. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension,* 2002 ; 39 : 735-8.

12. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes – Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation,* 2006 ; 113 : 1 213-25.

13. Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst,* 2006 ; 7 : 61-3.

14. Higgins B, Williams B, Guideline Development Group. Pharmacological management of hypertension. *Clin Med*, 2007 ; 7 : 612-6.