

Traitement antihypertenseur du diabète et de la néphropathie diabétique de type II

Fr. Chantrel, M. Bouiller, I. Kolb et Th. Hannedouche

Service de néphrologie et hémodialyse, Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Résumé • Summary

L'hypertension est une complication fréquente du diabète de type II. L'hypertension artérielle, outre le risque cardiovasculaire en général, exerce plusieurs impacts délétères sur le rein : l'hypertension favorise la survenue d'une néphropathie, la progression de la microalbuminurie vers la néphropathie diabétique avérée, la progression vers l'insuffisance rénale terminale.

Cette revue analyse systématiquement le bénéfice du traitement antihypertenseur chez le diabétique de type II, normoalbuminurique, microalbuminurique et atteint de néphropathie (protéinurie). Sont évoquées également des considérations générales sur l'utilisation des antihypertenseurs dans cette population.

Une approche basée sur la prévention du risque cardiovasculaire global ou absolu est également préconisée compte tenu du risque très élevé chez ces sujets.

Mots clés : Diabète de type II – Néphropathie diabétique – Microalbuminurie – Hypertension artérielle – Traitement antihypertenseur.

Hypertension is very prevalent in patients with type II diabetes. Beside increasing the cardiovascular risk, hypertension has several deleterious effects on the kidney : hypertension promotes the development of diabetic nephropathy, the progression from microalbuminuria to overt diabetic nephropathy and progression to end stage renal disease.

In this review, we analyze systematically the benefit of antihypertensive therapy in patients with type II diabetes, with either normoalbuminuria, microalbuminuria or overt nephropathy.

General considerations are developed about the general use of antihypertensive drugs in this population. An approach based on the prevention of the global or absolute cardiovascular risk is further recommended due to the very high cardiovascular burden in this diabetic patients.

Key words : Type II diabetes – Diabetic nephropathy – Microalbuminuria – Arterial hypertension – Antihypertensive treatment.

● Principales abréviations utilisées dans le texte

Concernant le niveau de preuve des études

Meta : méta-analyse
RCT : essai randomisé contrôlé (étude expérimentale)
Retro : analyse rétrospective (étude cas-témoins)
F : suivi prospectif (étude de cohorte, y compris les études historiques)
X : étude transversale de population (étude de prévalence)
CNR : étude clinique non randomisée
SGD : analyse d'un sous-groupe de diabétiques

Autres abréviations utilisées dans ce texte

D1 : diabétiques de type I
D2 : diabétiques de type II
PA : pression artérielle
Pcr : créatinine plasmatique
IRC(T) : insuffisance rénale chronique (terminale)
EUA : excrétion urinaire d'albumine
BB : bêta-bloqueur

CCB : antagoniste calcique, bloqueur des canaux calciques
DHP : CCB de type dihydropyridine
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
DFG : débit de filtration glomérulaire (ml/min)
 Δ DFG : variation du débit de filtration glomérulaire (ml/min/an)
OR : odds ratio (rapport des cotes)
IC 95 : intervalle de confiance à 95 %

Glossaire des essais thérapeutiques mentionnés dans le texte

ABCD : Appropriate Blood pressure Control in type II Diabetes
ALLHAT : Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ASCOT : Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial
CAPP : Captopril Prevention Project
CIBIS 2 : Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study 2

EPESI : Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly
 FACET : Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial
 HAPPHY : Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial
 HOT : Hypertension Optimal Treatment
 IDNT : Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
 MDRD : Modification of the Diet in Renal Diseases
 MIDAS : Multicenter Isradipine Diuretics Atherosclerosis Study

MRC : Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults
 PRAISE : Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Trial
 RENAAL : Reduction of Endpoint in NIDDM with the All Antagonist Losartan
 SHEP : Systolic Hypertension in Elderly Program
 Syst-Eur : Systolic Hypertension in Europe
 UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

L'hypertension artérielle est fortement associée au diabète. Dans le diabète de type II, l'hypertension artérielle essentielle ou liée à l'obésité précède fréquemment, souvent de plusieurs années, la survenue du diabète et ses liens avec la néphropathie sont moins univoques. Dans ce cas, l'hypertension artérielle constitue essentiellement un facteur de progression de l'insuffisance rénale et de surmortalité-mortalité cardiovasculaire.

L'évolution de la néphropathie du diabète de type I est relativement bien caractérisée par des études longitudinales et les différents stades en sont bien décrits même s'ils sont parfois un peu simplificateurs. Des observations semi-transversales chez certaines populations particulières de diabétiques de type II (Indiens Pima) suggèrent que l'évolution de la néphropathie du diabète de type II est assez similaire à celle de type I.

Dans le diabète de type II, la relation entre l'excrétion urinaire d'albumine et le risque de néphropathie ultérieure est moins clairement établie car la microalbuminurie peut précéder le diabète et une proportion moindre de diabétiques de type II microalbuminuriques évolue par la suite vers la néphropathie diabétique avérée. Une des explications semble être la mortalité cardiovasculaire considérable et précoce ne laissant guère de temps à l'évolution vers la néphropathie diabétique. Un argument en faveur de cette hypothèse est la valeur prédictive majeure de la microalbuminurie sur la morbidité-mortalité cardiovasculaire dans ce groupe de patients.

D'une façon générale, l'objectif d'un traitement antihypertenseur dans ces populations consiste d'une part à prévenir ou à ralentir l'évolution de la maladie rénale mais aussi d'autre part à prévenir les complications et la morbidité-mortalité cardiovasculaire. Schématiquement, trois situations de prévention peuvent être distinguées au cours du diabète de type II :

1. La prévention primaire est la prévention de la survenue d'une néphropathie diabétique chez des sujets diabétiques hypertendus. Le traitement de l'hypertension dans ce cas est destiné à prévenir les complications cardiovasculaires et peut-être déjà à ce stade, la survenue d'une néphropathie.
2. La prévention secondaire. Au stade de néphropathie avérée, le traitement antihypertenseur vise à prévenir la progression de l'atteinte rénale vers l'insuffisance rénale terminale.
3. La prévention tertiaire est la prévention des complications et de la mortalité cardiovasculaire chez les malades diabétiques, en dialyse et/ou en transplantation rénale.

Globalement, les éléments suivants doivent être discutés concernant le traitement antihypertenseur :

- Quels malades doivent bénéficier de ce traitement ?
- Quelle est la cible tensionnelle optimale à obtenir sous traitement ?

- Comment faut-il traiter ? Choix du type de médicaments ; quelles sont les doses maximales ?
- Quelles sont les interférences avec les comorbidités et le contrôle glycémique ?

■ 1. Hypertension artérielle sans microalbuminurie

Chez les sujets diabétiques de type II, l'hypertension artérielle précède souvent la survenue du diabète et sa signification n'est donc pas univoque (HTA essentielle, obésité, HTA réno-vasculaire).

L'étude ABCD¹ (RCT) réalisée chez 950 patients D2 a permis de retrouver une corrélation entre pressions systolique et diastolique et la survenue de la néphropathie diabétique. L'hypertension (PA > 140/90 mmHg) augmente de 86 % (odds ratio 1,86) le risque de survenue de néphropathie diabétique. Ces constatations suggèrent qu'il est possible de *prévenir* la néphropathie du diabète de type II par l'optimisation du traitement antihypertenseur. Cette hypothèse est actuellement examinée dans le Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial chez 2400 D2 hypertendus normoalbuminuriques².

Les données de l'étude HOT³ montrent qu'il n'y a pas de relation en forme de courbe en J entre mortalité cardiovasculaire et niveau tensionnel sous traitement. Chez les sujets non diabétiques il n'y a plus de bénéfice supplémentaire lorsque la pression artérielle est < 134/82 mmHg (effet plateau). En revanche, chez les diabétiques de type II, il persiste une relation linéaire entre la morbidité-mortalité cardiovasculaire et le niveau tensionnel sous traitement. Ceci suggère l'intérêt d'obtenir les niveaux tensionnels les plus bas cliniquement supportés.

Le sous-groupe « Hypertension » (Hypertension Diabetes Study) de l'étude UKPDS (UKPDS 38) comprenait 1148 patients hypertendus répartis en deux groupes, et traités pour obtenir soit une pression artérielle cible « stricte » < 150/85 mmHg, (n = 758), le traitement comportant alors soit du captopril soit de l'aténolol en première intention, soit une pression artérielle cible plus « lâche » < 180/105 mmHg (n = 390), en évitant le recours aux IEC et BB (RCT)⁴.

Au cours du suivi de 8,4 ans la moyenne des pressions artérielles est de 144/82 mmHg dans le groupe contrôle « strict » et de 154/87 mmHg dans le groupe contrôle « lâche ». Les complications ont été significativement réduites dans le groupe contrôle « strict ». La réduction du risque est de :

- 32 % (Intervalle de confiance à 95 % [IC 95] : 6-51 %) pour les morts liées au diabète.
- 44 % (11-65 %) pour les accidents vasculaires cérébraux.

- 37 % (11-56 %) pour les complications microvasculaires avec un effet prédominant sur le développement de la rétinopathie.
- 56 % (6-40 %) pour la survenue de l'insuffisance cardiaque.
- 29 % (1-49 %) pour l'incidence de la microalbuminurie (définie ici par une excrétion urinaire d'albumine > 50 mg/l)
- 39 % (-21-69 %) pour l'incidence de la protéinurie (définie par une excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/l). Ces valeurs non significatives ne concernent qu'un très petit nombre de malades (53 au total).

Il est important de souligner que cette cible tensionnelle dans UKPDS n'est pas facile à obtenir et nécessite fréquemment le recours à une polythérapie : au moins deux antihypertenseurs chez 62 % des patients et trois antihypertenseurs chez 29 % des patients. La stratégie face à l'hypertension résistante à une monothérapie consiste en l'adjonction préférentielle de furosémide 20 à 40 mg par jour.

La comparaison du captopril et de l'aténolol en première intention (RCT) (UKPDS 39) ne retrouve pas, pour une baisse tensionnelle strictement comparable, de différence d'efficacité sur la prévention des complications microvasculaires et macrovasculaires⁵ Il n'y a en particulier pas de différence dans l'incidence de la progression vers la néphropathie. La proportion de patients avec une EUA \geq 50 mg/l à 9 ans est de 31 % et 26 % et avec une protéinurie \geq 300 mg/l de 5 % et 10 % respectivement sous captopril ou aténolol. Il n'y a pas de différence sur la Pcr finale ou dans la proportion de patients avec un doublement de la Pcr initiale.

Dans le sous-groupe diabétique de l'étude CAPPP (RCT, SGD) comparant un traitement antihypertenseur à base d'IEC (captopril 50-100 mg/j) versus BB ou diurétique, 574 patients ont été suivis pendant 6,1 ans en moyenne⁶. Pour une baisse de pression artérielle comparable (11 mmHg pour la pression artérielle systolique) le traitement par l'IEC réduit significativement de 66 % le risque relatif d'IDM et de 48 % la mortalité totale. Il n'y a, par contre, pas de différence d'efficacité entre les deux types de traitement dans la population non diabétique. Il faut aussi noter une incidence plus faible des nouveaux cas de diabète dans le groupe captopril (OR 0,86 ; IC 95 % : 0,74-0,99) ce qui suggère un bénéfice clinique réel des IEC sur l'équilibre métabolique (insulino-résistance).

La restriction sodée modérée à 60 mmol/j a prouvé son efficacité chez le patient diabétique de type II, entraînant une baisse significative de la pression artérielle systolique⁷.

La place des diurétiques thiazidiques chez le diabétique a été remise en question à la suite de l'étude observationnelle rétrospective de Warram et coll.⁸ (Retro) réalisée chez des patients principalement D2 hypertendus et qui conclut à un excès de mortalité dans le groupe traité par diurétiques thiazidiques sans précision de dose par comparaison aux patients ne recevant pas de diurétique. Pour expliquer cet effet délétère, ont été évoqués le rôle de l'hypokaliémie, de l'insulinorésistance et de la majoration de la dyslipidémie. L'examen attentif de l'article retrouve une pression pulsée plus importante dans le groupe traité par diurétique (voir infra) ainsi qu'une proportion plus importante de patients avec une insuffisance rénale (qui constitue en elle-même un risque important de mortalité cardiovasculaire).

L'objectif tensionnel optimal et le choix de la classe thérapeutique ont été évalués dans l'étude ABCD réalisée chez 950 patients diabétiques de type II normo- ou hypertendus, dont 29 % ont une microalbuminurie. Cette étude est conçue selon un schéma bifactoriel : deux cibles de pression artérielle (pression artérielle diastolique 75 versus 80-89 mmHg), et deux types de traitement anti-hypertenseur (dihydropyridine nisoldipine versus énalapril)⁹.

Les résultats de cette étude sont partiellement disponibles en terme de mortalité-morbidité cardiovasculaire dans le sous-groupe des 470 patients hypertendus pour la comparaison nisoldipine versus énalapril. Pour un objectif tensionnel similaire et après ajustement pour les facteurs confondants, le traitement par nisoldipine est associé à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde mortels ou non mortels (OR 9,5 ; IC 95 % : 2,3-21,4) que le traitement par énalapril¹⁰. Ces résultats inattendus suggèrent donc que tous les antihypertenseurs ne sont pas comparables en terme de prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques.

Le risque lié à l'emploi des antagonistes calciques reste donc âprement controversé. Plusieurs études prospectives comparant un IEC versus une dihydropyridine (ABCD, FACET, MIDAS)¹⁰⁻¹² chez des sujets diabétiques de type II, retrouvent une différence significative de morbidité-mortalité cardiovasculaire en faveur des IEC. L'absence de groupes témoins sous placebo ne permet pas d'établir définitivement si ces résultats sont liés à un effet bénéfique des IEC ou au contraire à un effet délétère spécifique des dihydropyridines. En faveur de l'effet délétère des CCB sont les données d'une étude épidémiologique observationnelle (EPESE) retrouvant un excès de mortalité chez les sujets diabétiques âgés traités par une dihydropyridine d'action rapide (nifédipine gélule)¹³. En faveur d'un effet bénéfique supplémentaire des IEC, les relativement bons résultats de HOT avec une DHP d'action lente en première intention. *L'ensemble de ces données suggère donc l'utilisation très prudente des antagonistes calciques de type dihydropyridine chez les diabétiques de type II. Si cette classe s'avère indispensable en raison par exemple d'une contre-indication aux bêta-bloqueurs, aux IEC et au diurétique, il faut alors préférer une dihydropyridine de durée d'action longue. Les études ALLHAT et ASCOT permettront de lever ce doute et la controverse sur l'utilisation de ces produits.*

L'hypertension systolique isolée est une complication fréquente du diabète de type II. Celle-ci est liée à la rigidité accrue de l'arbre artériel et s'accompagne habituellement d'une augmentation de la pression pulsée. Celle-ci est délétère car elle augmente le travail cardiaque et la consommation myocardique d'oxygène tout en diminuant la perfusion coronaire en diastole. Le sous-groupe diabète de l'étude SHEP (PAS >160 mmHg et PAD < 90 mmHg) (n = 583) montre sans ambiguïté que le traitement antihypertenseur à base de diurétiques thiazidiques (chlortalidone 12,5-25 mg \pm β -bloqueurs \pm réserpine) versus placebo réduit l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs de 35 % (valeur similaire aux sujets non diabétiques) mais avec une réduction absolue du risque de 101‰ sur 5 ans (NST = 12)¹⁴ (RCT, SGD). Cette étude suggère donc de recourir de préférence au traitement diurétique thiazidique malgré les données négatives de l'étude rétrospective de Warram et coll.⁸ et les données favorables de Syst-Eur obtenues avec une DHP d'action longue¹⁵.

L'analyse post-hoc dans le sous-groupe diabétique de Syst-Eur (RCT, SGD) a été faite chez 492 patients suivis en moyenne pendant deux ans avec une hypertension artérielle systolique isolée

(PAS 160-219 mmHg et PAS < 95 mmHg). Les patients ont reçu soit un placebo soit un traitement actif par une DHP la nitrendipine 10 à 40 mg/j éventuellement complété par un IEC ou un diurétique. Le traitement actif réduit de 76 % la mortalité cardiovasculaire, de 73 % le risque d'accident vasculaire cérébral et de 55 % la mortalité totale. La réduction absolue du risque est environ deux fois plus importante chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques ceci en raison d'un risque absolu initial plus élevé¹⁶.

● En pratique

- La cible tensionnelle doit être basse < 135/85 mmHg (HOT, UKPDS).
- Il n'y a pas d'argument en faveur d'une cible tensionnelle différente chez les sujets âgés (qui ont le plus grand bénéfice absolu du traitement).
- Le traitement fait appel à un IEC de préférence (CAPP, ABCD). Les BB constituent une alternative raisonnable (UKPDS). Un diurétique est souvent nécessaire en cas de résistance à la monothérapie.
- Devant une HTA systolique isolée après 60 ans, l'objectif est de réduire la pression artérielle systolique en dessous de 160 mmHg lorsqu'elle est initialement supérieure à cette valeur, ou en dessous de 140 mmHg lorsqu'elle est initialement comprise entre 140 et 160 mmHg. Il faut recourir de préférence à un diurétique thiazidique sans dépasser les doses de chlortalidone 12,5-25 mg ou équivalent (SHEP).

■ 2. Hypertension avec microalbuminurie

L'hypertension constitue un risque indépendant de développement de protéinurie chez le diabétique de type II¹⁷. Biesenbach et coll. montrent également une diminution plus rapide de la filtration glomérulaire chez les sujets diabétiques hypertendus (>160 mmHg)¹⁸.

Chez les sujets D2 normotendus, l'étude de Ravid et coll.¹⁹ suggère que l'énalapril réduit l'excrétion urinaire d'albumine, l'incidence de survenue d'une macroalbuminurie et la pente de décroissance de 1/Pcr. Chez 94 patients D2 normotendus microalbuminuriques, randomisés en double insu (énalapril versus placebo) pendant les cinq premières années (RCT) puis suivis en ouvert pendant deux ans²⁰, la créatinine plasmatique et l'excrétion urinaire d'albumine sont restées stables sous traitement IEC (énalapril 10 mg/j) pendant sept ans. Par comparaison, les patients recevant un placebo avaient une augmentation de 16 % de la créatinine plasmatique et une augmentation de la protéinurie (de 123 à 393 mg/j) pendant la même période. A sept ans, le bénéfice de l'énalapril se maintient, diminuant de 42 % le risque de progression vers une macroprotéinurie²⁰.

Des résultats comparables sont retrouvés par Sano et coll. chez soixante-deux D2 normotendus microalbuminuriques à fonction rénale normale et suivis pendant quatre ans après randomisation pour recevoir soit de l'énalapril (5 mg/j) soit un placebo (RCT). L'énalapril réduit la microalbuminurie de 115 ± 80 à 75 ± 45 mg/j alors que celle-ci augmente sous placebo de 94 ± 70 à 150 ± 144 mg/j. Dans les deux groupes cependant il n'y a

pas de modification significative de la clairance de la créatinine²¹.

Plusieurs études ont examiné l'influence des différents types de traitement antihypertenseur.

Dans le sous-groupe microalbuminurique de l'étude de Lebovitz et coll.²², trente-huit patients D2 hypertendus microalbuminuriques ont été randomisés pour recevoir soit énalapril (5-40 mg/j) (n = 17) soit son placebo (n = 21). Après un suivi de trois ans, 21 % dans le groupe placebo et 7 % dans le groupe énalapril évoluent vers le stade de protéinurie permanente.

L'étude de Walker et coll.²³ chez quatre-vingt-quatre patients D2 hypertendus et micro- ou macroalbuminuriques, recevant soit énalapril soit hydrochlorothiazide, le contrôle tensionnel était obtenu de façon équivalente. L'évolution de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire apprécié par la clairance du Tc99DTPA) était non significativement différente (-3 ± 1,4 ml/min/an versus -4,1 ± 1,3 dans le groupe IEC versus diurétique).

L'étude de Velussi et coll.²⁴ (RCT) comportant quarante-quatre patients D2 normo- (n = 26) ou microalbuminuriques (n = 18), randomisés pour recevoir un traitement par cilazapril (2,5 mg/j) ou amlodipine (5 mg/j) pendant trois ans ne retrouve pas de différence significative sur la progression de l'insuffisance rénale (clairance du CrEDTA) et la diminution de la protéinurie. Cependant la puissance de l'étude (effectif trop faible) ne permet pas de conclure sur l'absence de différence réelle d'effet rénal.

Toutes ces études ont en commun un effectif faible (puissance insuffisante pour conclure sur la présence d'un effet différentiel), une population hétérogène (mélange de sujets normo- et microalbuminuriques, normo- ou hypertendus), et enfin une durée d'observation insuffisante (nécessité de recourir à des critères de jugement intermédiaires).

Dans l'étude ABCD réalisée chez 950 patients diabétiques de type II normo- ou hypertendus, 29 % ont une microalbuminurie initialement²⁵. Les résultats de cette étude sont partiellement disponibles dans le sous-groupe des 470 patients hypertendus pour la comparaison nisoldipine versus énalapril. A niveau tensionnel équivalent sous traitement et après ajustement pour les facteurs confondants, il n'y a pas de différence significative en terme de vitesse de progression de la fonction rénale entre les deux classes de médicaments. L'énalapril induit cependant une diminution significative de l'excrétion urinaire d'albumine au cours de la première année de suivi²⁶.

● En pratique

- Le traitement antihypertenseur diminue l'excrétion urinaire d'albumine et la survenue d'une protéinurie. Cet effet est retrouvé aussi chez les patients normotendus.
- Le choix de l'antihypertenseur en terme de bénéfice rénal est mal documenté. Il faut probablement préférer les IEC en première intention bien que les anticalciques non DHP (vérapamil) et les diurétiques puissent représenter une alternative sur la base des critères intermédiaires (microalbuminurie et variations du DFG).
- La cible tensionnelle n'est pas bien définie mais elle est probablement basse car les IEC sont aussi efficaces sur l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients normotendus (valeurs normales hautes)²⁰.

■ 3. Hypertension avec protéinurie

Lorsque la protéinurie survient, la vitesse de perte de DFG et l'effet délétère de l'hypertension sont équivalents à celui observé dans le diabète de type I, et en l'absence d'un traitement agressif, le délai de progression de la protéinurie à l'insuffisance rénale terminale est en moyenne de six à sept ans dans les deux formes de diabète¹⁸.

L'hypertension artérielle chez ces patients s'accompagne le plus souvent d'une absence de baisse tensionnelle nocturne (« non-dipper ») elle-même associée à une augmentation du volume extracellulaire et une forte prévalence de dysautonomie neuro-végétative (X, n = 55)²⁷.

Il n'existe que peu de données sur l'évolution rénale provenant d'essais randomisés contrôlés dans cette population. Deux études sont actuellement en cours avec un bloqueur AT1. L'une de ces études (RENAAL) compare le losartan versus son placebo chez des sujets diabétiques hypertendus avec une protéinurie > 1 g/j et une fonction rénale normale ou peu altérée. L'autre (IDNT) compare l'irbesartan versus amlodipine versus placebo dans une population à peu près similaire. Les résultats de ces études ne seront pas disponibles avant 2003.

Les données d'efficacité reposent actuellement dans ce groupe de malades uniquement sur des études évaluant des critères intermédiaires (pression artérielle, protéinurie, Δ DFG).

- Dans l'étude de Nielsen²⁸ (RCT) trente-six patients D2 hypertendus ont été randomisés pour recevoir pendant 3,5 années soit du lisinopril (10-20 mg/j) soit de l'aténolol (50-100 mg/j). La pression artérielle a été réduite de façon équivalente (-11 mmHg) avec les deux traitements. Le lisinopril a eu un effet anti-protéinurique plus prononcé que l'aténolol (-55 versus -15 %). Cependant, la filtration glomérulaire a diminué en moyenne de 0,60-0,67 ml/min/mois sans différence significative entre les deux groupes avec une diminution biphasique (plus importante dans les six premiers mois de l'étude). Ces résultats correspondent cependant à une réduction d'environ la moitié de la décroissance « naturelle » de la filtration glomérulaire chez ce type de patients (par rapport à un groupe historique).

Il faut aussi noter que plus des 3/4 des patients de chaque groupe sont traités par bithérapie incluant un diurétique (diurétique de l'anse ou thiazidique), ce qui confirme même chez des patients à fonction rénale peu altérée (GFR ~75ml/min/1,73m²) la nécessité de recourir à une polythérapie pour l'obtention des valeurs optimales de pression artérielle.

- Bakris et coll.²⁹ (RCT) ont étudié cinquante-trois diabétiques D2, hypertendus, présentant une insuffisance rénale modérée (Pcr 141-168 μ mol/l) et randomisés en trois groupes de traitement (lisinopril versus CCB non-dihydropyridine versus aténolol) suivis pendant en moyenne 63 \pm 7 mois. La diminution de la filtration glomérulaire était significativement moindre dans les groupes lisinopril et inhibiteur calcique par rapport au groupe bêta-bloqueur (0,98 \pm 0,44 et 1,44 \pm 0,63 versus 3,48 \pm 1,1 ml/min/an respectivement). La protéinurie était réduite de façon similaire dans les groupes IEC et CCB. La mortalité globale était de 11,6 % et 9 % des patients atteignaient le stade d'insuffisance rénale terminale.
- Dans une autre étude ces mêmes auteurs³⁰ ont comparé l'effet du CCB non-DHP vérapamil versus le BB aténolol sur la progression de la néphropathie diabétique chez trente-

quatre D2 Afro-américains suivis pendant cinquante-quatre mois en moyenne (RCT). Dans le groupe vérapamil la variation de Ccr a été plus faible (- 1,7 \pm 0,9 ml/min/an versus - 3,7 \pm 1,4 ml/min/an ; P < 0,01) que dans le groupe aténolol. Une réduction plus importante de la protéinurie a été notée avec le vérapamil. Dans cette étude la normotension (< 140/90 mmHg) est obtenue au prix d'une association de deux médicaments antihypertenseurs chez 20-30 % des patients (dont le furosémide en 2^e ligne). Trois médicaments sont nécessaires chez 40-50 % des patients et même quatre médicaments chez 20-30 %, ce qui illustre la nécessité de polythérapie (incluant un diurétique de l'anse) dans ces populations de patients.

- Par contre l'étude de Guasch³¹ (RCT) réalisée chez trente et un Afro-américains D2 protéinuriques (> 500 mg/j), randomisés en deux groupes pour recevoir soit du captopril soit de l'israpidine (dihydropyridine) a montré une majoration de 50 % de la protéinurie (2 versus 3 mg/mg de créatininurie) dans le groupe israpidine et une diminution de 20 % de la protéinurie (2,83 versus 2,3 mg/mg de créatininurie) dans le groupe captopril en six mois de traitement, ceci indépendamment de tout changement de fonction rénale et après ajustement pour le contrôle tensionnel.
- Dans l'étude de Lebovitz et coll. citée précédemment²² quarante-six patients D2 hypertendus et protéinuriques ont reçu soit un traitement par énalapril (n = 28) soit un traitement conventionnel plus un placebo (n = 18). La protéinurie a baissé de 2,84 \pm 0,04 (SEM) à 2,53 \pm 0,61 g/j dans le groupe énalapril alors qu'elle a augmenté de 3,89 \pm 0,6 à 4,36 \pm 1,0 g/j sous traitement conventionnel + placebo. Après 2,5 ans de suivi il n'a cependant pas été noté de différence significative d'évolution de la fonction rénale (- 6,4 versus - 9,6 ml/min/an).
- Yokoyama et coll.³² rapportent une étude chez 182 D2 insuffisants rénaux modérés (créatininémie: 133-177 μ mol/l) dont 107 développent une insuffisance rénale terminale et sont finalement traités par épuration extrarénale (Retro). Les patients ont été rétrospectivement répartis selon trois groupes en fonction du traitement antihypertenseur : traités sans IEC (n = 98), traités par IEC (n = 28), et normotendus sans traitement (n = 56). Pour un contrôle tensionnel comparable, les patients traités par IEC ont une diminution significative du risque d'évolution vers l'IRCT et ce, essentiellement chez les sujets protéinuriques modérés (> 2,5 g/j), ou l'incidence annuelle d'IRCT était de 1,7 versus 10,7 %. D'autre part l'absence de réponse anti-protéinurique (> 2,5 g/j sous IEC) s'est révélée être un facteur extrêmement péjoratif, multipliant par dix-sept le risque d'évolution vers l'IRCT. Il faut néanmoins noter que dans cette étude japonaise les traitements anti-hypertenseurs non-IEC étaient majoritairement composés par des CCB de type dihydropyridine (nifédipine ou nicardipine) (n = 91/98), ce qui a pu majorer l'évolution vers l'IRCT dans ce groupe.

L'ensemble de ces études suggère un bénéfice des IEC au moins en ce qui concerne la diminution de la protéinurie par rapport aux BB et aux CCB. Cette diminution de la protéinurie est un critère évolutif cliniquement pertinent dans la mesure où il s'agit du facteur principal de progression des néphropathies glomérulaires³³ et où la baisse de protéinurie sous traitement

notamment IEC est corrélée avec la réduction de la vitesse de déclin du DFG à plus long terme y compris chez le diabétique^{33,34}. L'effet bénéfique des IEC sur la fonction rénale est moins bien établi et devra faire l'objet d'études spécifiques incluant la mort rénale comme critère de jugement.

● En pratique

- En l'absence des résultats d'études spécifiques, les recommandations peuvent être raisonnablement extrapolées à partir de l'étude MDRD³⁵ (RCT) pour le niveau tensionnel (pression artérielle cible < 135/85 mmHg voire < 125/75 mmHg en cas de protéinurie > 1g/j) ainsi que des études chez les sujets non diabétiques pour le choix préférentiel d'un IEC^{33, 36, 36}.
- Le groupe d'experts du JNC-VI aboutit à des conclusions analogues et recommande : « La présence d'une néphropathie glomérulaire objectivée par une protéinurie supérieure à 1 gramme par jour doit faire ramener la pression artérielle au-dessous de 125/75 mmHg, quelle que soit l'importance du traitement antihypertenseur à mettre en œuvre »³⁸.

■ 4. Considérations générales sur l'utilisation des traitements antihypertenseurs chez le diabétique de type II avec ou sans néphropathie

Le traitement IEC est généralement efficace et bien toléré chez le sujet diabétique. Une complication potentielle de ces médicaments est la chute brutale de la pression artérielle qui peut entraîner une baisse du DFG d'origine hémodynamique au cours des premiers mois de traitement. La baisse du DFG dans cette situation ne reflète pas des lésions structurelles et dans la mesure où elle est médiée par une réduction de la pression intraglomérulaire, elle peut être associée à un ralentissement à long terme de la vitesse de progression. Il est démontré que cette diminution initiale du DFG est réversible. Chez quarante-deux patients diabétiques D1 hypertendus l'arrêt du traitement IEC a augmenté à la fois la pression artérielle et le DFG (de 76 à 81 ml/min)³⁹. Le risque d'aggravation initial est particulièrement important pour les patients fortement déplétés (régime sans sel, diurétiques) et lorsque la fonction rénale est très altérée ceci peut même amener à recourir plus rapidement à l'épuration extrarénale.

Il faut se méfier également du risque important d'hyperkaliémie ou d'acidose métabolique dans ce contexte (insuffisance rénale, diabète, hypoaldostéronisme, bas débit de sodium au tube collecteur distal). Il est souvent intéressant d'associer un diurétique pour limiter la rétention hydrosodée (insuffisance rénale, syndrome néphrotique) et/ou faciliter l'élimination rénale de potassium. Enfin l'association IEC et AINS comporte un risque plus important de survenue d'IRA et/ou d'acidose métabolique hyperkaliémique.

Il n'y a pas de données spécifiques concernant l'utilisation de bloqueurs AT1 chez les sujets diabétiques atteints de néphropathie diabétique. Ces médicaments exposent a priori cependant

aux mêmes risques d'acidose hyperkaliémique et d'aggravation de la fonction rénale que les IEC.

L'atteinte rénale au cours du diabète de type II n'est pas univoque car un certain nombre de patients développent des lésions artérielles rénales et une néphropathie ischémique. Dans une étude autopsique chez 5194 sujets Sawicki et coll. retrouvent une prévalence accrue de sténose de l'artère rénale chez les diabétiques de type II : 8 % contre 2,2 % dans la population générale non diabétique. Les diabétiques de type II représentent à eux seul la moitié des cas de sténose artérielle rénale athéromateuse dans cette série.

Dans une série prospective de soixante patients, Courrèges et coll.⁴⁰ notent une prévalence de 20-25 % de sténose de l'artère rénale supérieure à 70 % chez des diabétiques de type II hypertendus. Les principaux critères de prédiction de la sténose sont l'HTA rebelle à une trithérapie ou la présence d'une créatinine plasmatique supérieure à 170 µmol/l. Une macroangiopathie est pratiquement toujours présente chez ces malades avec notamment des lésions significatives coronaires, carotidiennes, et des membres inférieurs.

L'utilisation des bêta-bloqueurs chez le diabétique a été longtemps limitée par le risque de minoration des symptômes adrénergiques d'hypoglycémie, de perturbation de l'équilibre glycémique et lipidique (élévation du LDL-cholestérol et des triglycérides, réduction du HDL-cholestérol) et la réduction du débit sanguin périphérique chez l'artéritique. Les BB cardiosélectifs n'empêchent pas la remontée de la glycémie après une hypoglycémie induite par l'insuline⁴¹.

Néanmoins les bêta-bloqueurs ont fait la preuve de leur efficacité en terme de prévention primaire des complications cardiovasculaires (MRC, HAPPY)^{42,43}. En prévention secondaire du post-infarctus, les soixante-treize études randomisées versus placebo (51563 patients) regroupées dans la méta-analyse de Soriano⁴⁴ montrent un risque relatif de décès de 0,89 pour les patients traités par bêta-bloquant, la réduction du risque étant d'autant plus forte que le bêta-bloqueur est sélectif, lipophile, sans activité stabilisatrice de membrane et dépourvu d'activité sympathique intrinsèque (Meta).

Les indications des β-bloqueurs sélectifs devraient probablement être élargies chez tous les diabétiques en prévention primaire. Les β-bloqueurs sélectifs sont indispensables en prévention secondaire et probablement en cas d'insuffisance coronaire symptomatique. Certains β-bloqueurs comme le carvedilol, le bisoprolol (CIBIS 2) ou plus récemment le métoprolol doivent probablement être privilégiés en cas d'insuffisance cardiaque, en plus du traitement conventionnel par IEC + diurétiques y compris probablement chez les patients urémiques et/ou traités par dialyse⁴⁵.

Les antagonistes calciques de type dihydropyridine doivent être évités en raison de l'incertitude qui persiste sur le risque d'accident coronarien aigu, risque encore cependant très controversé⁴⁶. Lorsque cette classe de médicaments s'avère cependant nécessaire, il faut alors préférer une DHP de durée d'action longue (par exemple l'amlodipine qui n'aggrave pas la mortalité chez l'insuffisant cardiaque, étude PRAISE)⁴⁷ ou la félodipine utilisée en première intention dans l'étude HOT³. L'ensemble des antagonistes calciques (DHP ou phénothiazidines) peuvent en outre simuler une rétention hydrosodée en raison d'œdèmes des membres inférieurs liés à leurs propriétés vasodilatatrices.

Les antihypertenseurs centraux et les alpha1-bloqueurs périphériques (prazosine) ont l'intérêt d'être relativement neutres

sur le plan métabolique (lipides, insulino-résistance) mais ils peuvent aggraver l'hypertension orthostatique (dysautonomie) et/ou une impuissance.

Les diurétiques représentent une indication logique du traitement antihypertenseur chez le sujet diabétique a fortiori s'il existe une néphropathie compte tenu de la fréquence et de l'importance d'une rétention hydrosodée. Les principaux inconvénients des diurétiques (hypokaliémie, insulino-résistance, hyperosmolalité chez le sujet âgé, élévation modérée du cholestérol-LDL et des triglycérides) sont dose-dépendants et ne sont guère détectables lorsque des posologies de 12,5 –25 mg d'hydrochlorothiazide ou équivalent sont utilisées. Le recours aux diurétiques de l'anse est souvent indispensable en cas de néphropathie avérée avec ou sans syndrome néphrotique. Le risque d'hypokaliémie est alors négligeable et ces médicaments permettent même de corriger l'hyperkaliémie induite par les IEC tout en potentialisant leurs effets antihypertenseurs.

● Nombre d'antihypertenseurs

Malgré les résultats des différentes études démontrant l'intérêt du meilleur contrôle tensionnel possible chez le diabétique de type II à tous les stades (sans atteinte rénale : UKPDS, HOT et avec atteinte rénale : MDRD) le contrôle tensionnel reste suboptimal chez ces patients et les antihypertenseurs largement sous-utilisés. Dans la cohorte d'inclusion de l'étude IDNT par exemple, 44 % des diabétiques de type II hypertendus avec une néphropathie ne reçoivent pas de traitement antihypertenseur, 40 % reçoivent un seul antihypertenseur, 12 % deux antihypertenseurs et 4 % trois antihypertenseurs. Notons également le faible emploi des diurétiques pourtant nécessaires chez la plupart de ces patients, 40 % ne reçoivent pas de diurétique lors de l'inclusion dans l'essai (E.J. Lewis, communication personnelle).

■ 5. Prévention du risque cardiovasculaire chez le diabétique de type II avec ou sans néphropathie

L'approche décisionnelle du traitement antihypertenseur est traditionnellement basée sur une séparation dichotomique hypertension-normotension basée sur des chiffres tensionnels arbitraires. L'approche récente basée sur le risque cardiovasculaire absolu est plus « globale » et tient compte de l'âge et des facteurs de risque vasculaires associés notamment tabagisme, hypercholestérolémie et hypertrophie ventriculaire gauche.

Cette dernière approche montre de façon générale que les sujets âgés bénéficient le plus, en valeur absolue, des traitements antihypertenseurs, notion qui s'oppose à l'attitude pratique courante qui veut que l'on « tolère » des cibles tensionnelles plus élevées chez les sujets âgés alors que le bénéfice absolu est plus important comme le confirment les résultats de SHEP et de Syst-Eur dans les sous-groupes diabétiques et non diabétiques.

De plus les diabétiques ont un risque très élevé de complications coronariennes notamment infarctus du myocarde. Dans l'étude Finlandaise de Haffner et coll. l'incidence d'infarctus du myocarde à sept ans a été comparée chez 1373 sujets non diabétiques et 1059 diabétiques⁴⁸. L'incidence de primo-infarctus est de 20,2 et 3,5 % et l'incidence de récurrence d'infarctus de

45,0 et 18,8 % chez les sujets diabétiques et non diabétiques respectivement après ajustement pour l'âge, l'hypertension, le cholestérol et le tabagisme. Ces données montrent que les diabétiques présentent globalement un risque coronarien similaire à celui des sujets non diabétiques ayant un antécédent d'IDM et devraient donc probablement être considérés comme étant en situation de prévention secondaire en ce qui concerne la prescription de traitements anti-agrégants plaquettaires, hypocholestérolémiant, bêta-bloqueurs et IEC.

L'étude HOT montre ainsi le bénéfice de l'aspirine à faible dose (75 mg/j) en prévention primaire des accidents coronariens (réduction de 15 % des accidents cardiovasculaires majeurs et de 36 % des infarctus du myocarde ; réductions similaires dans les sous-groupes diabétiques et non diabétiques de cette étude) (RCT)³.

Globalement ces données militent pour non seulement un traitement antihypertenseur « intensif » chez ces patients, mais aussi une prise en charge cardiovasculaire globale et « agressive » de l'ensemble des facteurs de risque.

Adresse de correspondance :

Dr Th. Hannedouche
Service de néphrologie et hémodialyse
Hôpitaux universitaires de Strasbourg
BP 426
F-67091 Strasbourg
Site web : <http://www.nephrohus.org>



Références

1. Mehler PS, Jeffers BW, Estacio R, Schrier RW. Associations of hypertension and complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1997 ; 10 : 152-61.
2. Ruggenenti P, Remuzzi G, on behalf of the Bergamo Diabetic Nephropathy Study Group. Primary prevention of renal failure in diabetic patients: The Bergamo nephrologic diabetes complication trial. *J Hypertens* 1998 ; 16 (Suppl.): S95-S7.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Westerling S, for the HOT Study Group. Effects of blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755-62.
4. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 1998 ; 317 : 703-13.
5. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. *UK Prospective Diabetes Study Group [see comments]. BMJ* 1998 ; 317 : 713-20.
6. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The captopril prevention project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 611-6.
7. Dodson PM, Beevers M, Hallworth R, Webberley MJ, Fletcher RF, Taylor KG. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II

- diabetics: Randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *BMJ* 1989; 298: 227-30.
8. Warram JH, Laffel LM, Valsania P, Christlieb AR, Krolewski AS. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1350-6.
 9. Schrier RW, Savage S. Appropriate blood pressure control in type II diabetes (ABCD trial): Implications for complications. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 653-7.
 10. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggstaff 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: 645-52.
 11. Byington RP, Craven T, Furberg CD, Pahor M. Isradipine raised glycosylated haemoglobin and risk of cardiovascular events. *Lancet* 1997; 350: 1075-6.
 12. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
 13. Pahor M, Kritchevsky SB, Zuccala G, Guralnik JM. Diabetes and risk of adverse events with calcium antagonists. *Diabetes Care* 1998; 21: 193-4.
 14. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzales N, Guthrie G, Oberman A, Ruttan GH, Stamler J, for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
 15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
 16. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic hypertension in Europe trial investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
 17. Hasslacher C, Wolfrum M, Stech G, Wahl P, Ritz E. Diabetische Nephropathie bei Typ-II-Diabetes. *Dtsch Med Wsch* 1987; 112: 1445-9.
 18. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1097-102.
 19. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-81.
 20. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-9.
 21. Sano T, Hotta N, Kawamura T, Matsumae H, Chaya S, Sasaki H, Nakayama M, Hara T, Matsuo S, Sakamoto N. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type II diabetic patients: Results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabetic Med* 1996; 13: 120-4.
 22. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, Schwartz SL, Mengel MC, Segal R, Versaggi JA, Bolton WK. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994; 45 (Suppl. 45): S150-S5.
 23. Walker GM, et al. D2 hypertensive enalapril vs placebo. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 339 (abstract).
 24. Velussi M, Brocco E, Frigato F, Zolli M, Muollo B, Maioli M, Carraro A, Tonolo G, Fresu P, Cernigoi AM, Fioretto P, Nosadini R. Effects of cilazapril and amlodipine on kidney function in hypertensive NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 216-22.
 25. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate blood pressure control in NIDDM (ABCD) trial. *Diabetologia* 1996; 39: 1646-54.
 26. Estacio RO, Biggstaff S, Schrier RW. Effects of a calcium channel antagonist versus an ACE inhibitor on diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 114 (abstract).
 27. Nielsen FS, Rossing P, Bang LE, Svendsen TL, Gall MA, Smidt UM, Parving HH. On the mechanisms of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1995; 44: 783-9.
 28. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1182-8.
 29. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-50.
 30. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB, Vicknair N, Sadler R. Effects of calcium channel or β -blockade on the progression of diabetic nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 744-50.
 31. Guasch A, Parham M, Zayas CF, Campbell O, Nzerue C, Macon E. Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 793-8.
 32. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, Ujihara U, Takahashi C, Omori Y. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 405-11.
 33. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo italiano di studi epidemiologici in nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
 34. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts diminished progression in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45 (Suppl.): S145-9.
 35. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
 36. Hannedouche T, Landais P, Goldfarb B, El-Esper N, Fournier A, Godin M, Durand D, Chanard J, Mignon F, Suc JM, Grunfeld JP. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ* 1994; 309: 833-7.
 37. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann-JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P, Marai P, Marcelli D, Tentori F, Oldrizzi L, Rugiu C, Salvadeo A, Villa G, Picardi L, Borghi M, Moriggi M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
 38. Joint National Committee on Prevention D, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
 39. Hansen HP, Nielsen FS, Rossing P, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH. Kidney function after withdrawal of long-term antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997; 63 (Suppl.): S49-53.
 40. Courrèges JP, Bacha J, Aboud E, André L, Lamarca R. Sténose de l'artère rénale et insuffisance rénale chronique chez le diabétique de type II. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1998; 91: 1077-82.
 41. Passa P, Gauville C, Bentz F, Assan R, Canivet J. Effets de l'acébutolol sur les réactions endocriniennes et métaboliques induites par une hypoglycémie aiguë. Etude chez des sujets normaux et des diabétique insulino-dépendants. *Nouv Press Med* 1979; 330: 1852-7.
 42. The MRC working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.

43. Wihelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: Main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987 ; 5 : 561-72.
44. Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE. Increased survival with β -blockers : Importance of ancillary properties. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1997 ; 34 : 445-56.
45. Zuanetti G, Maggioni AP, Keane W, Ritz E. Nephrologists neglect administration of betablockers to dialysed diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2497-500.
46. Pahor M, Psaty BM, Furberg CD. Treatment of hypertensive patients with diabetes. *Lancet* 1998 ; 351 : 689-90.
47. Packer M, O'Connor M, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1107-14.
48. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type II diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 229-34.