

Le rôle du rein dans le risque cardiovasculaire total

Traitement de l'hypertension chez les patients diabétiques de type 2

Le diabète sucré de type 2 constitue l'un des plus gros problèmes de santé publique. La prévalence est à la hausse dans le monde entier et a pris entretemps des proportions épidémiques [1]. Toutes les données d'études dont on dispose indiquent de manière concordante que le diabète de type 2 est associé à un risque important de maladies vasculaires : par exemple, les décès des suites d'événements cardiovasculaires sont deux à quatre fois plus fréquents chez les personnes diabétiques de type 2 que chez les non diabétiques [2]. Effectivement, les maladies cardiovasculaires sont responsables de 70% des décès chez les patients diabétiques de type 2 [3].

Der Diabetes mellitus Typ 2 stellt eines der grössten Probleme des öffentlichen Gesundheitswesens dar. Die Prävalenz hat mittlerweile epidemische Ausmasse erreicht und nimmt weltweit weiterhin zu [1]. Alle verfügbaren Studiendaten weisen übereinstimmend darauf hin, dass Typ 2-Diabetes mit einem erheblichen Risiko für Gefässerkrankungen einhergeht: Patienten mit Typ 2-Diabetes sterben beispielsweise im Vergleich zu nichtdiabetischen Personen zwei- bis viermal häufiger an kardiovaskulären Ereignissen [2]. Faktisch sind kardiovaskuläre Erkrankungen für 70% der Todesfälle bei Patienten mit Typ 2-Diabetes verantwortlich [3].

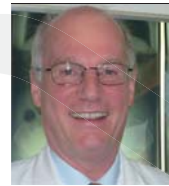
En plus de l'hyperglycémie, un autre facteur décisif pour le développement de maladies vasculaires et rénales chez les patients diabétiques de type 2 est l'existence d'une hypertension artérielle. L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [4] a montré une corrélation positive entre le risque de complications diabétiques et la tension systolique chez les diabétiques de type 2. A l'inverse, un abaissement de la tension systolique moyenne de 10 mmHg chez les diabétique de type 2 est corrélé à une réduction significative des risques d'infarctus du myocarde (-11%), de complications microvasculaires du diabète (-13%) et de la mortalité toutes causes (-15%). C'est dire toute l'importance d'un diagnostic précoce et d'une réduction efficace de l'hypertension artérielle chez les patients diabétiques de type 2 [4]. Or, l'hypertension est souvent difficile à contrôler et nécessite en général un traitement combiné pour atteindre, ou du moins approcher, les valeurs cibles de 130/80 mmHg [5, 6, 11].

Le rein dans le diabète

Le rein est en règle générale le premier organe cible à souffrir du diabète [7]. Le diagnostic précoce d'une microalbuminurie (MAU) prend ici une importance primordiale. La microalbuminurie est un marqueur reconnu de lésions endothéliales ubiquitaires ; de ce fait,



Prof. Dr méd.
Antoinette Pechère-Bertschi
Genève

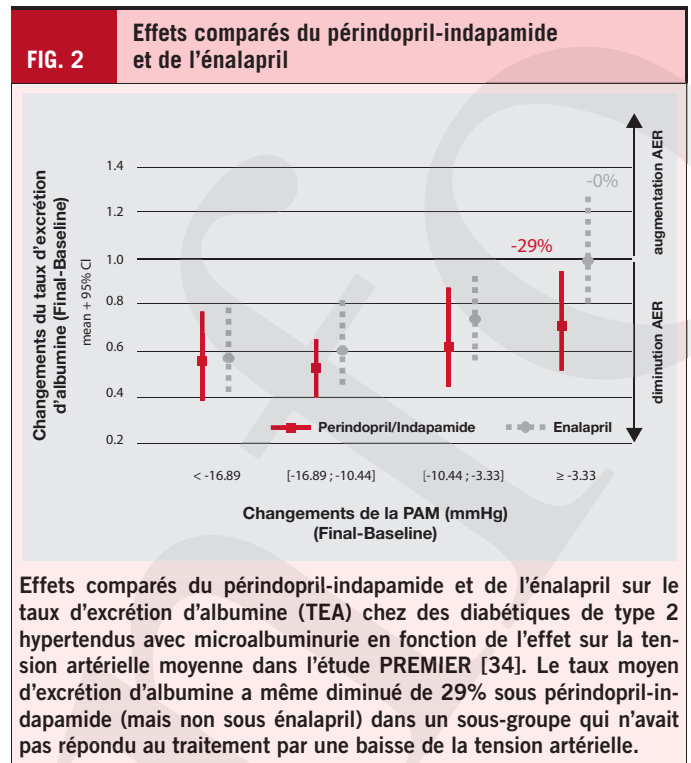
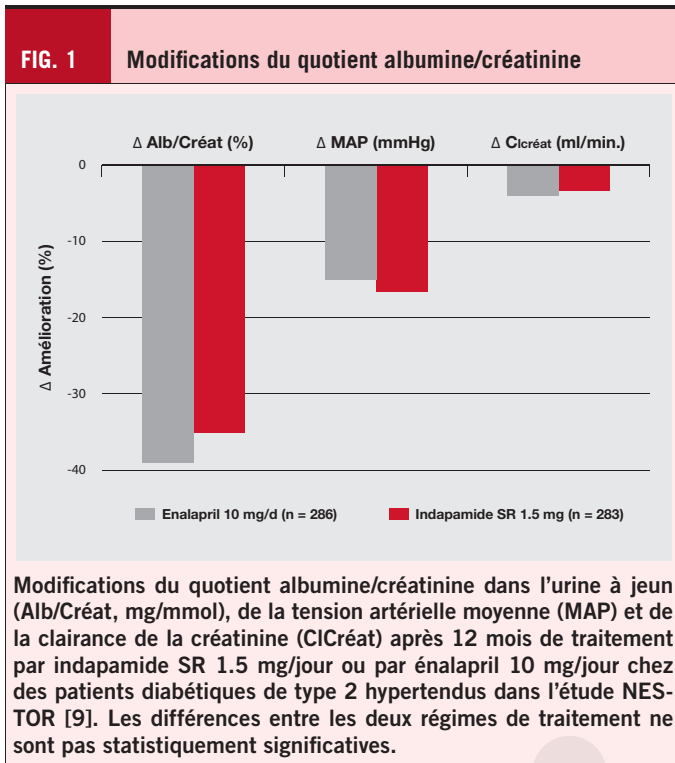


PD Dr méd. Bernhard Hess
Zürich

elle est associée à des cas toujours plus nombreux de cécité causée par une rétinopathie diabétique proliférative et on tend à l'associer à la neuropathie périphérique, autant de manifestations d'une microangiopathie généralisée [12]. Dans le diabète de type 2 par exemple, de loin le plus fréquent, seules environ 20-30% des MAU sont spécifiques d'une néphropathie [13]. En revanche, la MAU est très étroitement associée aux composantes du syndrome métabolique, assez fréquent chez les diabétiques de type 2 (adiposité centrale, hypertension « essentielle », dyslipidémie, insulino-résistance) et aux lésions vasculaires généralisées qui en résultent [14,15]. Ainsi, l'ampleur de la MAU et le degré de protéinurie ont une importance pronostique déterminante non seulement pour le risque rénal, mais aussi et surtout pour le risque cardiovasculaire total.

Cela dit, une albuminurie/protéinurie continuellement en hausse ou persistante n'est pas seulement l'expression d'une lésion généralisée de l'endothélium, mais a aussi des effets néphrotoxiques directs en ce qu'elle accélère la dégénérescence progressive du tissu rénal encore fonctionnel [16]. De nombreuses études récentes [citées dans 16, 17] indiquent qu'une dysfonction rénale – hausse de l'albuminurie/protéinurie accrue et/ou diminution de la clairance rénale – exerce un énorme effet athérogène dès les premiers stades et est associée à un accroissement significatif du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. Par la fenêtre de la microalbuminurie/protéinurie, le rein nous ouvre ainsi une « vue d'ensemble cardiovasculaire ».

Enfin, la néphropathie diabétique pleinement développée est l'une des lésions cardiovasculaires les plus importantes associées au diabète sucré. Elle apparaît chez 30-40% des patients diabétiques de type 2 et constitue la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe, au Japon et aux Etats-Unis [8]. Compte tenu de l'importance pronostique majeure des lésions microvasculaires rénales dans le pronostic cardiovasculaire global, la réduction de la protéinurie est un critère d'évaluation thérapeutique équivalent à celui d'un abaissement de la tension artérielle : dans l'étude RE-



NAAL, c'est l'ampleur de la réduction de l'albuminurie chez les patients traités qui déterminait à quel point le risque cardiovasculaire pouvait être diminué chez les diabétiques de type 2 [18]. Chez tous les diabétiques hypertendus avec MAU, les mesures thérapeutiques doivent par conséquent se concentrer sur les critères d'évaluation équivalents suivants :

- TA 130/80 mmHg (si protéinurie >1 g/j : <125/75 mmHg);
- albuminurie/protéinurie, normaliser si possible mais en tout cas diminuer à <500 mg/j.

Tous les antihypertenseurs n'ont pas la même adéquation pour l'atteinte de ces objectifs. On préférera logiquement une médication possédant un effet à la fois antihypertenseur et intrinsèquement néphroprotecteur (c.-à-d. amélioration de l'hémodynamique rénale et de la membrane basale glomérulaire). Des associations de 2 ou 3 principes actifs seront généralement utiles, sinon nécessaires.

Quelles préparations combinées sont-elles appropriées ?

Un grand nombre d'associations fixes de deux substances antihypertensives se trouvent aujourd'hui sur le marché. La plupart de ces préparations sont composées d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) associé à l'hydrochlorothiazide (HCTZ), un diurétique thiazidique ; le marché offre aussi de plus en plus de produits associant un inhibiteur du SRAA et un antagoniste du calcium. Au vu de l'utilisation toujours plus fréquente de préparations associant des diurétiques thiazidiques dans le traitement de l'hypertension chez les patients diabétiques de type 2, il convient de se demander dans quelle mesure les divers composants ajoutés développent aussi un effet néphroprotecteur.

Parmi les inhibiteurs du SRAA, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) [9, 10] et les antagonistes de récepteurs de l'angiotensine (ARAI) ont clairement montré des pro-

priétés néphroprotectrices dans les études cliniques [11, 19, 20]. Par contre, aucun effet néphroprotecteur n'a encore été mis en évidence pour l'HCTZ administré seul. Une méta-analyse récente de toutes les données dont on dispose sur l'HCTZ, issues d'études cliniques randomisées, a conclu que l'HCTZ, aux posologies les plus utilisées de 12.5-25 mg, était inférieur à toutes les autres classes d'antihypertenseurs sur le plan de l'efficacité hypotensive et qu'il n'existait pas à ce jour de données d'études suggérant une réduction par l'HCTZ de l'incidence d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de mort cardiovasculaire [21]. Le seul diurétique actuel dont on sait qu'il possède une efficacité néphroprotectrice est l'indapamide [9], diurétique sulfonamide non thiazidique possédant également un effet sur les flux calciques se traduisant par des propriétés vasodilatatrices, antihypertensives et antiprotéinuriques, et qui est déjà disponible en association fixe avec un inhibiteur du SRAA.

La néphroprotection par l'indapamide

Les propriétés néphroprotectrices de l'indapamide ont été démontrées dans l'étude NESTOR [9], une étude contrôlée randomisée comparant les effets de l'indapamide et de l'IEC énalapril chez 570 patients hypertendus diabétiques de type 2 avec microalbuminurie. Cette étude menée sur 12 mois a comparé les effets de l'indapamide à libération retardée (1.5 mg/jour) et de l'énalapril (10 mg/jour) sur la microalbuminurie. Comme l'illustre la figure 1, les deux traitements ont montré une efficacité antihypertensive comparable sur 12 mois, avec une réduction significative de la tension artérielle moyenne par rapport aux valeurs initiales.

Les deux traitements ont réduit en outre la microalbuminurie dans une mesure comparable, avec des baisses respectives de 35% (indapamide) et de 39% (énalapril) du quotient albumine/créatinine par rapport à la valeur initiale (figure 1). Après 12 mois, l'albuminurie s'était normalisée chez 40% des patients sous indapamide et 42% des patients sous énalapril. Il en ressort que l'indapamide possède

une efficacité antihypertensive et néphroprotectrice équivalente à celle de l'IEC énalapril chez les diabétiques de type 2 [9].

La néphroprotection entraîne-t-elle une baisse de la mortalité ?

Les IEC avaient déjà montré leur efficacité dans la néphroprotection des patients diabétiques, notamment de type 1 [22, 23]. Chez les diabétiques de type 2, par contre, les premières études ont porté en priorité sur les ARB tels que l'irbésartan [11, 19] et le losartan [20]. Comme l'illustre le tableau 2, aucune étude sur les ARB n'a pu montrer jusqu'ici une réduction de la mortalité cardiovasculaire ou de la mortalité totale chez les patients diabétiques [11, 19, 20, 23-28].

Pour les diabétiques de type 2, on dispose entretemps de données très complètes, notamment de celles des études HOPE (resp. MICRO-HOPE) [10, 29] et ADVANCE [24] (tab. 1) qui montrent non seulement une néphroprotection, mais aussi une réduction de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité totale chez ces patients :

- L'étude HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [29] a évalué les effets de l'IEC ramipril chez des patients à haut risque d'événements cardiovasculaires. Sur 9541 patients au total, 3577 étaient diabétiques et ont reçu soit du ramipril (10 mg/jour) soit un placebo. Le ramipril a produit une diminution significative de 25% du risque du critère combiné d'infarctus du myocarde,

d'AVC et de mortalité cardiovasculaire chez ces patients. Ce bénéfice du traitement par ramipril était constaté indépendamment d'une diminution de la tension artérielle sous l'effet du traitement.

- Une autre étude incomparablement plus grande, l'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation) [24] qui est, avec 11'140 patients, la plus grande étude de morbi-mortalité jamais réalisée chez des patients diabétiques de type 2, a examiné l'effet d'une association fixe de l'IEC périndopril et de l'indapamide sur les événements micro- et macrovasculaires graves. Chez les patients qui devaient présenter en outre un antécédent de maladie cardiovasculaire ou à tout le moins, un facteur de risque supplémentaire de maladie cardiovasculaire, l'association périndopril-indapamide a montré son efficacité dans la prévention aussi bien primaire que secondaire des néphropathies. L'ajout de périndopril-indapamide à un traitement antihypertenseur « de fond » existant a significativement réduit de 21% le risque d'événements rénaux. De plus, le traitement a diminué la mortalité cardiovasculaire (réduction du risque relatif de 18%) et la mortalité totale (réduction du risque relatif de 14%) [24].

En résumé, force est de conclure que dans toutes les grandes études réalisées, l'hypothèse initiale voulant qu'un effet néphroprotecteur soit automatiquement associé à une réduction des critères cardiovasculaires « durs » n'a pu être démontrée jusqu'ici que pour les IEC ramipril et périndopril. Un traitement avec des ARB, par contre, n'a jamais été associé à une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire ou totale dans les études de grande envergure réalisées à ce jour (voir tableau 1). L'étude ROADMAP [30], dans laquelle 4447 patients diabétiques de type 2 ont reçu soit l'ARB olmesartan, soit un placebo en plus de leur traitement antihypertenseur de fond, a certes montré un retard significatif dans le développement d'une microalbuminurie sous olmesartan, mais a aussi montré simultanément une augmentation des événements cardiovasculaires mortels chez les patients déjà porteurs d'une cardiopathie.

TAB. 1 Aperçu des études

Aperçu des études comparant les effets du périndopril-indapamide et de différents ARB sur l'albuminurie, les événements rénaux, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes chez des patients atteints de diabète de type 2 et/ou de maladies cardiovasculaires.

Etudes	(Micro-)Albuminurie		Événements rénaux RRR	Mortalité cardiovasculaire RRR	Mortalité totale RRR
	Prévention primaire	Prévention secondaire			
ADVANCE ²⁴ N=11140 Périndopril/ Indapamide	- 21% P<0.0001	- 22% P=0.0001	- 21% P<0.0001	- 18% P=0.027	- 14% P=0.025
MICRO-HOPE ^{10,29} N=3577* Ramipril	- 24% P=0.027	-	-	- 37% P=0.001	- 24% P=0.004
IDNT ¹¹ + IRMA 2 ¹⁹ N=1715 + 590 Irbesartan	-	- -38% P<0.001	-23% P=0.003 -68% P<0.001	NS	NS
RENAAL ²⁰ N=1513 Losartan	-	-35% P<0.001	-25% P=0.006	-	NS
ONTARGET ^{25,26} RENAL N=25620 Telmisartan	NS	NS	NS	-	NS
TRANSCEND ²⁷ RENAL N=5927 Telmisartan	- 23% P=0.001	- 42% P=0.018	NS	-	NS
DIRECT ²⁸ N=5231 Candesartan	NS	-	- 5.5% P=0.024	-	-
ROADMAP ³⁰ N=4447 Olmesartan	- 23% P=0.01	-	-	↑ P = 0.01	NS

* analyse de sous-groupe uniquement

ARB: Inhibiteurs des récepteurs de l'Angiotensine ; non significatif ; -: non évalué ; RRR: réduction du risque relatif

Périndopril-indapamide : le « premier de classe » ?

L'association périndopril-indapamide est celle de deux principes actifs aux effets antihypertenseurs bien documentés [31-34]. Dans l'étude PREMIER, cette association fixe a diminué la tension systolique moyenne de 14.8 mmHg et la tension diastolique moyenne de 8.8 mmHg sur 12 mois chez des patients diabétiques de type 2. Cette réduction était significativement plus prononcée

TAB. 2

Traitement antihypertenseur chez des patients diabétiques selon de type 2 hypertendus avec microalbuminurie
Val. cibles TA : 130-135/80mmHg

- Protéinurie >500mg/j *ou/et*
- GFR <45ml/min/1.73m² : < 130/80mmHg

0. Restriction de la consommation de sel à 6-8g/jour (correspond à 100-135mmol de Na dans l'urine de 24h)
1. IEC > inhibiteurs des récepteurs AT1 (*recherche de dose !*)
2. + diurétique (renforce l'effet de l'IEC / l'antag. récept. AT1) : indapamide (TFG <35ml/min/1.73m² : diurétique de l'anse !)

Alternative :

+ antagoniste du calcium non dihydropyridinique : vérapamil ; diltiazem

- 1.+ 2. Associations fixes : périndopril/indapamide,
Alternative : trandolapril/vérapamil (moins de données)

3. + carvédilol (α/β-bloquant) ou β-bloquant (surtout si MC) *ou* antagoniste du calcium (protéinurie >500mg/j : **seulement** vérapamil ou diltiazem, si pas encore utilisé sous 2.)

4. + antagoniste du calcium (autre classe que sous 3.)

modifié d'après 13;36-38

que sous monothérapie par énalapril, un régime plus guère utilisé de nos jours [34].

Dans l'étude ADVANCE, l'association fixe périndopril/indapamide a réduit en moyenne la tension systolique de 5.6 mmHg et la tension diastolique de 2.2 mmHg lorsqu'elle était ajoutée à un traitement antihypertenseur de fond chez des diabétiques de type 2 [24]. L'ajout de périndopril-indapamide a en outre réduit la mortalité totale de 14% par rapport au groupe placebo également sous traitement antihypertenseur. Cette baisse de la mortalité totale était due surtout à une réduction de 18% de la mortalité cardiovasculaire [24].

Fait intéressant, la néphroprotection obtenue avec l'association périndopril-indapamide va au-delà du seul effet antihypertenseur. Dans l'étude PREMIER [34], le taux moyen d'excrétion d'albumine sous périndopril-indapamide, mais non sous énalapril, a diminué même dans un sous-groupe de patients qui n'avaient pas du tout répondu au traitement par une baisse de la tension artérielle (fig. 2). Cette néphroprotection indépendante de la tension artérielle pourrait être due entre autres au fonctionnement hypothétique de l'indapamide comme un piège à radicaux libres, ce qui n'a cependant pas encore été établi de façon concluante [34].

Un résultat important de l'étude ADVANCE était que l'association fixe périndopril-indapamide a non seulement diminué l'apparition de microalbuminuries de novo de 21% et freiné la progression de microalbuminuries déclarées par rapport au placebo, mais a aussi augmenté significativement le taux de retour des microalbuminuries existantes à la normoalbuminurie [24, 35]. Il est important de noter que tous ces effets du périndopril-indapamide ont été obtenus en plus des effets d'un traitement antihypertenseur de fond sous lequel près de la moitié des patients avec microalbuminurie ont vu leur albuminurie se normaliser. Compte tenu de l'importance évoquée ci-dessus d'une microalbuminurie dans la progression vers une insuffisance rénale terminale, le retour à la normoalbuminurie pourrait être considéré comme un prédicteur du ralentissement de la dégradation de la fonction rénale avec le temps. Cela aurait pour conséquence qu'un traitement par

l'association périndopril-indapamide pourrait retarder à long terme la progression de la néphropathie vers le stade terminal – et donc vers l'astreinte à la dialyse – chez les patients diabétiques de type 2 [5].

L'étude ADVANCE est la plus grande étude de morbi-mortalité jamais réalisée chez des patients diabétiques de type 2. C'est précisément sa grande taille par rapport à d'autres études comme HOPE qui la met aujourd'hui en situation de montrer le plus grand nombre de changements statistiquement significatifs des critères d'évaluation pour l'association fixe périndopril/indapamide, si bien que cette dernière fait actuellement figure de « premier de classe » dans le traitement des patients diabétiques de type 2 hypertendus avec microalbuminurie/néphropathie. Il n'existe pas d'autres études pareillement dimensionnées ni de comparaisons « head-to-head » avec d'autres associations IEC-diurétique efficaces, et il est possible que de telles études ne voient jamais le jour. La question reste donc ouverte de savoir si l'association néphroprotectrice – théoriquement la plus judicieuse actuellement – des deux substances périndopril et indapamide montrera toujours sa supériorité dans la vie réelle.

Traitement de l'hypertension et de la microalbuminurie chez les patients diabétiques de type 2

Tout ce qui a été dit montre clairement que les patients hypertendus diabétiques de type 2 avec MAU doivent être traités en première intention par un inhibiteur du SRAA, et l'état des données relatives aux critères cardiovasculaires « durs » commande actuellement de préférer les IEC. Les inhibiteurs du SRAA n'atteindront toutefois leur effet protecteur maximum que si le patient réduit simultanément sa consommation de sel à 6-8 g/jour, première condition pour qu'il réponde au traitement par ces médicaments (tab. 2). Comme un traitement combiné sera presque toujours nécessaire dès le début pour atteindre les valeurs cibles de tension artérielle et d'albuminurie, on préférera les associations de principes actifs dont il est prouvé qu'elles réduisent l'albuminurie et la protéinurie. Les associations d'IEC avec l'indapamide (voir ci-dessus) ou avec des antagonistes du calcium non dihydropyridiniques tels que le vérapamil ou le diltiazem [36], disponibles en Suisse, constituent donc la première option de traitement. Un effet de réduction des MAU a pu également être démontré pour le bêta-bloquant carvédilol [37]. Les schémas de traitement antihypertenseur/organo-protecteur chez les patients diabétiques de type 2 hypertendus avec MAU sont résumés au tableau 2.

Prof. Dr méd. Antoinette Pechère-Bertschi

Services d'Endocrinologie, Diabétologie, Hypertension et Nutrition
 et de Médecine de Premier Recours et des Urgences
 Hôpital cantonal Universitaire, 1205 Genève
 antoinette.pechere@hcuge.ch

PD Dr. med. Bernhard Hess

Innere Medizin & Nephrologie/Hypertonie,
 Klinik Im Park, 8038 Zürich

Message à retenir

- ◆ Les patients diabétiques de type 2 ont un risque de mortalité cardiovasculaire deux à quatre fois plus élevé que les personnes non diabétiques
- ◆ Un contrôle efficace de la tension artérielle et un traitement néphroprotecteur antiprotéinurique efficace sont tous deux nécessaires pour protéger les reins, réduire la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale
- ◆ Parce qu'elle trahit l'existence de lésions vasculaires généralisées, la microalbuminurie doit être décelée le plus tôt possible
- ◆ Lorsqu'il existe une microalbuminurie, le traitement antihypertenseur doit privilégier des substances antiprotéinuriques néphroprotectrices. Dans la plupart des cas, plus d'un médicament sera nécessaire pour atteindre la valeur cible de tension artérielle (<130/80 mmHg), raison pour laquelle on donne des préparations combinées
- ◆ La plupart des préparations combinées d'antihypertenseurs se composent d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) associé à l'hydrochlorothiazide (HCTZ). Contrairement aux inhibiteurs du SRAA, l'HCTZ ne montre aucun effet néphroprotecteur
- ◆ Le seul diurétique ayant montré à ce jour un effet néphroprotecteur est l'indapamide, diurétique sulfonamide non thiazidique possédant également un effet sur les flux calciques se traduisant par des propriétés vasodilatatrices, antihypertensives et antiprotéinuriques
- ◆ Les grandes études cliniques dont on dispose ont montré que seuls les IEC, et non les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARB), diminuent aussi bien la mortalité cardiovasculaire que la mortalité totale chez les diabétiques de type 2
- ◆ L'association fixe péridopril-indapamide exerce un effet hypotenseur et néphroprotecteur antiprotéinurique, peut ralentir la progression d'une néphropathie et réduit la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale chez les patients diabétiques de type 2

Take-Home Message

- ◆ Patienten mit Typ-2-Diabetes tragen im Vergleich zu nichtdiabetischen Personen ein zwei bis vier Mal höheres Risiko für kardiovaskulären Tod
- ◆ Zur Nephroprotektion sowie zur Reduktion von kardiovaskulärer und Gesamtmortalität ist sowohl eine wirkungsvolle Kontrolle des Blutdrucks als auch eine wirkungsvolle antiproteinurisch-nephroprotective Therapie erforderlich
- ◆ Die Mikroalbuminurie als Ausdruck eines generalisierten Gefässschadens muss möglichst früh erfasst werden
- ◆ Bei vorhandener Mikroalbuminurie sollen in der antihypertensiven Therapie antiproteinurisch-nephroprotective Substanzen bevorzugt werden. Zur Erreichung des Blutdruckzielwerts (130/80 mmHg) sind meist mehrere Medikamente nötig, so dass Kombinationspräparate zum Einsatz kommen
- ◆ Die meisten antihypertensiven Kombinationspräparate bestehen aus einem Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) in Kombination mit Hydrochlorothiazid (HCTZ). Im Unterschied zu RAAS-Hemmern zeigt HCTZ keine nephroprotective Wirkung
- ◆ Bisher einziges Diuretikum mit nachgewiesener nephroprotectiver Wirkung ist Indapamid, ein Nicht-Thiazid-Sulfonamiddiuretikum mit Kalziumeinstrom-hemmenden Eigenschaften, welches blutdrucksenkend und antiproteinurisch wirkt
- ◆ In der Gesamtheit aller verfügbaren grossen klinischen Studien haben bisher lediglich die ACE-Hemmer, nicht aber die Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), sowohl kardiovaskuläre als auch Gesamtmortalität bei Typ-2-Diabetikern senken können
- ◆ Die Fixkombination Perindopril/Indapamid hat bei Typ-2-Diabetikern eine blutdrucksenkende und antiproteinurisch-nephroprotective Wirkung, kann das Fortschreiten einer Nephropathie verlangsamen und reduziert sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität

Littérature :

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projection. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434-44.
3. Gerstein HC. Diabetes and the HOPE study: implications for macrovascular and microvascular disease. *Int J Clin Pract Suppl.* 2001; 117: 8-12.
4. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.
5. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 646-661.
6. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens.* 2002; 4: 393-404.
7. Ritz E, Zeng XX, Rychlík I. Clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2011; 170: 19-27.
8. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM (editor). *The Kidney.* 8th ed., chapt. 36: 1265-1298. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.
9. Marre M, Garcia Puig J, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens.* 2004; 22:1613-1622.
10. Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 (suppl. 3):S82-S85.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-60.
12. Parving H-H, Hommel E, Mathiesen E et al.. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1988; 296: 156-160.
13. Hess B. Antihypertensive Behandlung beim Diabetes – Fokus Mikroalbuminurie. *Diabetologie* 2007 ; 3 : 439-445.
14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-689.
15. Dinneen SF, Gerstein HG: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418.
16. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15.
17. Ritz E. Renal dysfunction as a novel risk factor: Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Kidney Int* 2005; 67, Suppl 93: S25-S28.
18. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-927.
19. Parving HH, Jehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-8.
20. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-869.
21. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysis of randomized trials. *JACC* 2011; 57: 590-600.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329:1456-1462.
23. Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 828-838.
24. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
25. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
26. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med.* 2008; 358:1547-1559.
27. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, McQueen MJ, Schumacher H, Pogue J et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151: 1-10.
28. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 11-20.
29. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Eng J Med.* 2000; 342:145-53.
30. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. (ROADMAP investigators). Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907-917.
31. Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Invest.* 2007; 27: 734-752.
32. Beckett NS, Peters R, Fletcher AS, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358:1887-1898.
33. Tsoukas G, Anand S, Yang K. Perindopril is effective to significantly lower blood pressure in hypertensive patients untreated or uncontrolled on previous treatments: findings of the CONFIDENCE trial. *J Hypertension.* 2010; 28(e suppl. A): e469.
34. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendi, G et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension.* 2003; 41:1063-1071.
35. De Galan BE, Perkovic V, Nonimiya T, Pillai A, Patel A, Cass A et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 883-92.
36. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004 ; 65: 1991-2002.
37. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al., GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236
38. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Pros and cons of aggressive blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10: 156-161