

## Άρθρο Σύνταξης

## Η Επίδραση στον Καρδιαγγειακό Κίνδυνο του Διαβήτη που Σχετίζεται με την Αντιυπερτασική Φαρμακευτική Αγωγή

ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ<sup>1</sup>, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ<sup>2</sup>, ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Δ. ΠΑΓΟΥΡΕΛΙΑΣ<sup>3</sup>, ΘΩΜΑΣ Δ. ΓΚΟΣΣΙΟΣ<sup>3</sup>, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Γ. ΑΘΥΡΟΣ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Β' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

<sup>2</sup>Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

<sup>3</sup>Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:  
Νεοεμφανιζόμενος  
διαβήτης,  
καρδιαγγειακός  
κίνδυνος,  
αντιυπερτασική  
αγωγή, παλαιότερα  
και νεότερα  
αντιυπερτασικά.

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Βασίλειος Γ. Αθυρός

Μαρμαρά 15,  
Θεσσαλονίκη,  
551 32, Ελλάδα  
e-mail:  
[athyros@med.auth.gr](mailto:athyros@med.auth.gr)

**Ο** διαβήτης τύπου 2 (T2DM) είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (CVD).<sup>1,2</sup> Οι ασθενείς με T2DM έχουν 2-4 φορές αυξανόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο έναντι των μη-διαβητικών και περίπου τα 2/3 των ασθενών με T2DM πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο (CHD) ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.<sup>1,2</sup> Σε αυτό το πλαίσιο, είναι αξιοσημείωτο ότι ο T2DM είναι σχεδόν 2,5 φορές συχνότερος στους υπερτασικούς ασθενείς απ' ό,τι στα νορμοτασικά άτομα και ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι επίσης συχνή στους υπερτασικούς ασθενείς.<sup>3</sup> Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνότερη στους παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς, αλλά μια 40% χαμηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη αναφέρθηκε και σε αδύνατους υπερτασικούς ασθενείς.<sup>4,5</sup> Στοιχεία από τη μελέτη Framingham επίσης δείχνουν ότι περίπου 15-18% των υπερτασικών ασθενών παρουσιάζουν «αντίσταση στην ινσουλίνη» και ότι αυτό μπορεί να συμβάλει στον αυξανόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>6</sup> Επιπλέον, το μεταβολικό σύνδρομο, δηλ. η συνύπαρξη της υπέρτασης, της αντίστασης στην ινσουλίνη, η κεντρική παχυσαρκία, και η δισλιπιδαιμία, αντιπροσωπεύουν μια κοινή οντότητα που συνδυάζεται με αυξανόμενο κίνδυνο τόσο για T2DM όσο και για CVD.<sup>7</sup>

Λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση μεταξύ T2DM και υπέρτασης, δεν προκαλεί έκπληξη ότι πολλοί υπερτασικοί ασθενείς θα αναπτύξουν T2DM ακόμη και χωρίς τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής.<sup>3,8-11</sup> Εντούτοις, τόσο οι επιδημιολογικές μελέτες όσο και οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν συνδέσει την αντιυπερτασική αγωγή με την έναρξη T2DM.<sup>3, 12-14</sup> Μια πρόσφατη διαδίκτυακή μετανάλυση 22 μελετών με περισσότερους από 140.000 υπερτασικούς ασθενείς έχει δείξει ότι, έναντι του εικονικού φαρμάκου, οι β-αναστολείς και τα διουρητικά αυξάνουν τον κίνδυνο για T2DM, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (CCBs) έχουν μια ουδέτερη επίδραση, ενώ τόσο οι ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE) όσο και οι ανταγωνιστές των υποδοχέωτης αγγειοτενσίνης (ARBs) μειώνουν τον κίνδυνο για T2DM.<sup>12</sup> Εντούτοις, στις περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες των αντιυπερτασικών φαρμάκων η ανάπτυξη νεοεμφανιζόμενου T2DM αξιολογήθηκε ως το δευτερεύον καταληκτικό σημείο (Πίνακας 1).<sup>15-33</sup> Επιπλέον, είναι δύσκολο να διαχωριστεί το αποτέλεσμα ενός ενιαίου αντιυπερτασικού φαρμάκου δεδομένου ότι το εικονικό φάρμακο, καθώς επίσης και ο ενεργός παράγοντας, δόθηκαν στις περισσότερες δοκιμές μαζί

**Πίνακας 1.** Περιγραφή μελετών νεοεμφανιζόμενου διαβήτη.

Μελέτη	No	Διάρκεια (έτη)	Θεραπεία	Σχετικός κίνδυνος	p
Active treatment vs. placebo					
EWPHE <sup>15</sup>	840	4.7	Diuretic vs. placebo	1.50	NS
SHEP <sup>16</sup>	4,736	3.0	Diuretic vs. placebo	1.20	NS
HOPE <sup>17</sup>	9,297	4.5	ACEI vs. placebo	0.66	<0.001
SCOPE <sup>18</sup>	4,964	3.7	ARB vs. placebo	0.81	NS
CHARM <sup>19</sup>	3,023	3.1	ARB vs. placebo	0.78	0.02
SOLVD <sup>20</sup>	291	2.9	ACEI vs. placebo	0.26	<0.0001
PEACE <sup>21</sup>	6,904	4.8	ACEI vs. placebo	0.83	0.01
FEVER <sup>22</sup>	9,800	3.3	CCB vs. placebo	1.20	NS
ACEIs or ARBs vs. conventional therapy					
ALLHAT <sup>23</sup>	24,309	4.0	ACEI vs. diuretic	0.70	<0.001
ALPINE <sup>24</sup>	392	1.0	ARB vs. diuretic	0.13	0.03
CAPP <sup>25</sup>	10,985	6.1	ACEI vs. BB/diuretic	0.86	0.039
STOP-2 <sup>26</sup>	4,418	4.0	ACEI vs. BB/diuretic	0.96	NS
LIFE <sup>27</sup>	9,194	4.8	ARB vs. BB	0.75	<0.001
AASK <sup>28</sup>	8153.8		ACEI vs. BB	0.53	0.001
ACEIs or ARBs vs. CCBs					
STOP-2 <sup>26</sup>	4,401	4.0	ACEI vs. CCB	0.98	NS
VALUE <sup>29</sup>	15,245	4.2	ARB vs. CCB	0.77	<0.0001
AASK <sup>28</sup>	612	3.8	ACEI vs. CCB	0.49	0.003
CCBs vs. conventional therapy					
STOP-2 <sup>26</sup>	4,409	4.0	CCB vs. BB/diuretic	0.97	NS
INSIGHT <sup>30</sup>	5,019	3.5	CCB vs. diuretic	0.77	0.023
NORDIL <sup>31</sup>	10,881	4.5	CCB vs. BB/diuretic	0.87	NS
ALLHAT <sup>23</sup>	24,303	4.0	CCB vs. diuretic	0.84	0.04
INVEST <sup>32</sup>	22,576	2.7	CCB vs. BB	0.85	0.004
ASCOT <sup>33</sup>	19,257	5.5	CCB vs. BB/diuretic	0.70	0.001

ACEI: αντιστάσεις μετατραπελικού ενζύμου, ARB: αναστολείς υποδοχέων, CCB: αναστολείς διαύλων, BB: β-αναστολείς

με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Εκτός αυτού, η αναστολή ή η χορήγηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων εκτός των μελετών ποίκιλε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Η μόνη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολόγησε τον αντίκτυπο της αντιυπερτασικής αγωγής στην επίπτωση του T2DM ήταν η μελέτη Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM).<sup>34</sup> Μεταξύ 5.269 ατόμων χωρίς CVD αλλά με επηρεασμένη γλυκόζη πλάσματος νηστείας ή επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη, η επεξεργασία με ραμιπρίλη για 3 έτη δεν μείωσε την επίπτωση T2DM έναντι του εικονικού φαρμάκου. Εντούτοις, υπήρξε αυξανόμενη ελάττωση της ευγλυκαιμίας στην ομάδα της ραμιπρίλης.<sup>34</sup> Είναι αξιοπρόσεχτο ότι οι συμμετέχοντες στη μελέτη DREAM ήταν σχετικά νεότεροι (μέση ηλικία 55 έτη έναντι 65 ετών σε άλλες μελέτες) και δεν ήταν υπερτασικοί (η μέση πίεση στη βασική μετρηση ήταν 136/83 mmHg, δηλ. ουσιαστικά χαμηλότερη απ' ό,τι στις μελέτες υπέρτασης). Ο βαθμός ενεργοποίησης του συστήματος

ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι μεγαλύτερος στα μεγαλύτερα σε ηλικία υπερτασικά άτομα και επομένως η αναστολή του ACE μπορεί να έχει μεγαλύτερη επίδραση σε αυτά έναντι των νεότερων ή των νορμοτασικών ατόμων. Επιπλέον, η τριετής μελέτη μπορεί να ήταν σύντομη για να καταδείξει μια θετική επίδραση της ραμιπρίλης στον κίνδυνο για T2DM.<sup>34</sup>

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα είναι εάν ο T2DM που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της αντιυπερτασικής αγωγής αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της CVD. Διάφορες μελέτες παρατήρησης παρουσίασαν μια δυσμενή επίδραση του νεοεμφανιζόμενου T2DM. Μεταξύ 6.886 υπερτασικών ασθενών που παρακολούθηθηκαν για έναν μέσο όρο 6,3 ετών, οι ασθενείς που ανέπτυξαν υπεργλυκαιμία έναντι εκείνων που δεν ανέπτυξαν είχαν υψηλότερη συχνότητα CVD.<sup>35</sup> Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν υπεργλυκαιμία, εκείνοι που θεραπεύθηκαν με διουρητικά είχαν το μεγαλύτερο κίνδυνο CVD.<sup>35</sup> Σε μια ομάδα 1.860 ατόμων 60 χρονών που παρακολούθηθηκαν για έναν μέσο όρο 17,4 ετών,

εκείνοι που ανέπτυξαν έμφραγμα μυοκαρδίου (MI) παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης μεταξύ της ηλικίας των 50 και 60 ετών από εκείνους που δεν υπέστησαν MI.<sup>36</sup> Η αύξηση στη γλυκόζη αίματος ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για MI ( $p=0,0001$ ) στα άτομα ηλικίας 60 ετών που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, κυρίως β-αναστολείς και θειαζιδικά διουρητικά, αλλά όχι σε εκείνους που δεν ελάμβαναν αγωγή.<sup>36</sup> Στη μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), η οποία περιέλαβε 11.645 άτομα που παρακολούθηθηκαν για μια μέση περίοδο 18,5 ετών, οι ασθενείς που ανέπτυξαν T2DM (περισσότερο από 70% είχε λάβει διουρητικά συχνά στις υψηλότερες δόσεις) είχαν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από CHD, CVD καθώς και θνησιμότητα από κάθε αιτία.<sup>37</sup> Σε μια άλλη μελέτη σε 795 υπερτασικούς ασθενείς αρχικά μη υποβληθέντες σε θεραπεία που παρακολούθηθηκαν μέχρι και 16 έτη (μέση τιμή 6 έτη), οι ασθενείς που ανέπτυξαν T2DM κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είχαν κίνδυνο για CVD παρόμοιο με τον κίνδυνο ασθενών που είχαν T2DM στη βασική μέτρηση.<sup>38</sup> Εντούτοις, αυτά τα συμπεράσματα βασίστηκαν μόνο σε 43 περιπτώσεις νεοεμφανιζόμενου T2DM και σε 63 καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>38</sup> Αντίθετα, μια άλλη μελέτη παρατήρησης σε 686 άντρες, που παρακολούθηθηκαν για 15 έτη, έδειξε ότι νεοεμφανιζόμενος T2DM δεν συνδέθηκε με αυξανόμενο θνησιμότητα από CHD.<sup>39</sup> Εντούτοις, σε μια πιο πρόσφατη έκθεση από την ίδια ομάδα που περιέλαβε 754 υπερτασικά άτομα, που παρακολούθηθηκαν για 25-28 έτη, ο νεοεμφανιζόμενος T2DM συνδέθηκε με αυξανόμενο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, MI και θνησιμότητα από κάθε αιτία.<sup>40</sup> Ο μέσος χρόνος μεταξύ της ανάπτυξης του νεοεμφανιζόμενου T2DM και του MI είναι 9,1 και 9,3 έτη αντίστοιχα, πράγμα που καταδεικνύει ότι απαιτείται μακροπρόθεσμη συνέχιση για να ανιχνεύσει τα δυσμενή αποτελέσματα του νεοεμφανιζόμενου T2DM.<sup>40</sup>

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν επίσης έναν δυσμενή αντίκτυπο του νεοεμφανιζόμενου T2DM. Στη μελέτη Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), η επιζήμηση του νεοεμφανιζόμενου T2DM ήταν υψηλότερη στην ομάδα της χλωροθειαζίδης έναντι της λισινοπρίλης και της αμλοδιπίνης.<sup>23</sup> Σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης, ο νεοεμφανιζόμενος T2DM συνδέθηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο για CHD αλλά όχι για άλλα γεγονότα CVD ή για συνολική θνησιμότητα.<sup>41</sup> Όταν οι 3 ομάδες θεραπείας αναλύθηκαν χωριστά, ο νεοεμφανιζόμενος T2DM

δεν συνδέθηκε με δυσμενή έκβαση στην ομάδα της χλωροθειαζίδης, αλλά συνδέθηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο για τη θνησιμότητα κάθε αιτίας στην ομάδα της αμλοδιπίνης και με μεγαλύτερο κίνδυνο για επεισόδια CHD και καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα της αμλοδιπίνης.<sup>41</sup> Εντούτοις, ο έλεγχος για την αλληλεπίδραση αγωγής και T2DM έδειξε ότι ο νεοεμφανιζόμενος T2DM αυξάνει τον κίνδυνο CVD ανεξάρτητα από την αντιυπερτασική αγωγή.<sup>41</sup> Στη μελέτη Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) όπου 15.245 υψηλού κινδύνου ασθενείς παρακολούθησαν για έναν μέσο όρο 4,2 ετών, η βασισμένη στη βαλσαρτάνη θεραπεία μείωσε τον κίνδυνο T2DM έναντι της αγωγής με αμλοδιπίνη.<sup>29</sup> Οι ασθενείς που ανέπτυξαν T2DM κατά τη διάρκεια της μελέτης είχαν υψηλότερη νοσηρότητα από CVD από τους ασθενείς χωρίς T2DM [αναλογία κινδύνου (HR) 1,43, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) 1,16-1,77  $p = 0,0008$ ].<sup>42</sup> Εντούτοις, η νοσηρότητα CVD ήταν ακόμα υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν T2DM στη βασική μέτρηση (HR. 2,20 έναντι των ασθενών που δεν ανέπτυξαν T2DM 95% CI 1,95-2,49  $p < 0,0001$ ), προτείνοντας ότι ο νεοεμφανιζόμενος T2DM αυξάνει τον κίνδυνο CVD αλλά δεν είναι τόσο καταστρεπτικός όσο ο προϋπάρχων T2DM. Αυτό αναμένεται λαμβάνοντας υπόψη την άμεση σχέση μεταξύ T2DM της διάρκειας και του κινδύνου για αγγειακή επιπλοκή.<sup>42</sup> Στη μελέτη the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), ο T2DM που αναπτύχθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης μεταξύ των συμμετεχόντων στο εικονικό φάρμακο συνδέθηκε με υψηλότερο δείκτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR 1,562 95% CI 1,117-2,184) και συνολικός δείκτης θνησιμότητας (HR. 1,348 95% CI 1,051-1,727) μετά από μια μέση συνέχιση 14,3 χρόνια.<sup>43</sup> Εντούτοις ο T2DM που αναπτύχθηκε στη ομάδα του διουρητικού δεν αύξησε το δείκτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR. 1,043 95% CI, 745-1,459) ή συνολικής θνησιμότητας (HR. 1,151 95% CI, 925-1,433).<sup>43</sup> Επιπλέον, οι ασθενείς που ανέπτυξαν T2DM κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χλωροθาลιδόνη είχαν την καλύτερη πρόγνωση από οι ασθενείς που είχαν T2DM στη βασική μέτρηση.<sup>43</sup> Αυτά τα αποτελέσματα έχουν οδηγήσει μερικούς ερευνητές για να προτείνουν ότι ο νεοεμφανιζόμενος T2DM που συνδυάζεται με την αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να μην έχει τις ίδιες δυσμενείς επιπτώσεις με τον «αυθόρμητο» εμφανισμένο T2DM. Εντούτοις, τα οφέλη της μείωσης της πίεσης του αίματος με τη χλωροθาลιδόνη ίσως να ξεπερνούν τον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου T2DM.<sup>43</sup>

Συμπερασματικά, ακόμα κι αν τα «παλαιότερα» αντιυπερτασικά φάρμακα (δηλ. διουρητικά και β-αναστολείς) εμφανίζονται να αυξάνουν τον κίνδυνο για T2DM ενώ οι «νεώτεροι» παράγοντες έχουν είτε μια ουδέτερη επίδραση (CCBs) είτε μειώνουν τον κίνδυνο (αναστολείς ACE και ARB), δεν είναι εξ ολοκλήρου σαφές εάν ο συνδυασμένος με την αντιυπερτασική αγωγή T2DM αυξάνει τον CVD κίνδυνο. Τα περισσότερα στοιχεία προτείνουν ότι ο T2DM που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της αντιυπερτασικής θεραπείας έχει έναν δυσμενή αντίκτυπο αλλά απαιτούνται καλά σχεδιασμένες μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών και, ιδιαίτερα, με μακροχρόνια παρακολούθηση για να διευκρινιστούν οι επιπτώσεις του νεοεμφανιζόμενου T2DM που συνδέονται με την αντιυπερτασική αγωγή. Έως ότου τα πιο σαφή στοιχεία είναι διαθέσιμα, τα διουρητικά και οι β-αναστολείς, ιδιαίτερα στις υψηλές δόσεις και οι συνδυασμοί τους, πρέπει να είναι μια θεραπεία δεύτερης γραμμής στους ασθενείς με προοπτική μακρού βίου και υψηλό κίνδυνο για T2DM (π.χ. μέσης ηλικίας υπερτασικοί ασθενείς, μεταβολικό σύνδρομο).

#### Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Αυτό το άρθρο σύνταξης γράφτηκε ανεξάρτητα και καμιά επιχείρηση ή όργανο δεν το υποστήριξε οικονομικά. Μερικοί από τους συντάκτες έχουν παρευρεθεί σε συνέδρια, έδωσαν διαλέξεις και έχουν συμμετάσχει σε συμβουλευτικές επιτροπές ή μελέτες που υποστηρίζονται από τις διάφορες φαρμακοβιομηχανίες.

#### Βιβλιογραφία

1. 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: 434-444.
2. Pyrgakis VN. The Treatment of Stable Coronary Artery Disease in Diabetics: The Battle Between “Conservative” and “Invasive” Continues. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50: 341-342.
3. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med*. 2000; 342: 905-912.
4. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet*. 1966; 1: 1336-1337.
5. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987; 317: 350-357.
6. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J*. 1991; 121: 1268-1273.
7. Athyros VG, Karagiannis A, Hatzitolios AI, et al. Standardized arrangement for a guideline-driven treatment of the metabolic syndrome: the SAGE-METS study. *Curr Med Res Opin*. 2009; 25: 971-980.
8. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 273-278.
9. Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1065-1070.
10. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1167-1169.
11. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. The role of renin-angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension in metabolic syndrome: are all the angiotensin receptor blockers equal? *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 191-205.
12. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369: 201-207.
13. Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2004; 27: 247-255.
14. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Kakafika AI, Tziomalos K, Athyros VG. Atenolol: differences in mode of action compared with other antihypertensives. An opportunity to identify features that influence outcome? *Curr Pharm Des*. 2007; 13: 229-239.
15. Fletcher A, Amery A, Birkenhäger W, et al. Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *J Hypertens*. 1991; 9: 225-230.
16. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 741-751.
17. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001; 286: 1882-1885.
18. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003; 21: 875-886.
19. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003; 362: 759-766.
20. Vermees E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107: 1291-1296.
21. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2058-2068.
22. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005; 23: 2157-2172.
23. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk

- hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981-2997.
24. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003; 21: 1563-1574.
  25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on VASCULAR morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999; 353: 611-616.
  26. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: CV mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999; 354: 1751-1756.
  27. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. CV morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
  28. Thornley-Brown D, Wang X, Wright JT Jr, et al. Differing effects of antihypertensive drugs on the incidence of diabetes mellitus among patients with hypertensive kidney disease. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 797-805.
  29. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405-1412.
  30. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431-436.
  31. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on VASCULAR morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000; 356: 359-365.
  32. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2805-2816.
  33. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of CV 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.
  34. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1551-1562.
  35. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and CV events in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 33: 1130-1134.
  36. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ*. 2003; 326: 681-685.
  37. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the Multiple Risk Factor Intervention Trial experience. *Diabetes Care*. 2003; 26: 848-854.
  38. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004; 43: 963-969.
  39. Samuelsson O, Pennert K, Andersson OK, et al. Diabetes mellitus and raised serum triglyceride concentration – are they of prognostic importance? Observational study. *BMJ*. 1996; 313: 660-663.
  40. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Andersson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. *J Hypertens*. 2007; 25: 1311-1317.
  41. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2191-2201.
  42. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Omvik P, Hua TA, Julius S. Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Cardiac Outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial Population. *Hypertension*. 2007; 50: 467-473.
  43. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 29-35.