

# HYPERTENSION ET DIABÈTE :

## à propos d'une association commune mais complexe

A.J. SCHEEN (1), J-C. PHILIPS (2), J-M. KRZESINSKI (3)

**RESUME :** Diabète sucré et hypertension artérielle (HTA) sont deux entités communément observées chez un même individu. La relation entre ces deux entités est cependant complexe et il existe une grande hétérogénéité, que ce soit en ce qui concerne les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ou les présentations cliniques. Ces particularités peuvent avoir des conséquences importantes sur le plan thérapeutique, pour les cibles tensionnelles à viser ou même pour les stratégies pharmacologiques à privilégier. Cet article envisagera les causes de l'HTA dans les différentes formes de diabète, les différents types d'HTA chez le patient diabétique, l'HTA associée à diverses complications spécifiques et les particularités de l'HTA associée à une neuropathie autonome cardio-vasculaire d'origine diabétique.

**MOTS-CLÉS :** Coronaropathie - Diabète - Hypertension - Néphropathie - Neuropathie autonome - Syndrome métabolique

### INTRODUCTION

Hypertension artérielle (HTA) et diabète sucré (DM pour «Diabetes Mellitus») coexistent fréquemment dans la population générale (1). Ces deux pathologies représentent toutes deux des facteurs majeurs de risque cardio-vasculaire (CV) et rénal. Par ailleurs, le DM favorise la survenue d'une HTA, par divers mécanismes complexes, tandis que l'HTA est également reconnue comme un facteur de risque de survenue d'un diabète de type 2 (DT2).

L'analyse des relations entre HTA et DM démontre à la fois une grande complexité sur le plan physiopathologique et une hétérogénéité importante des situations rencontrées en pratique clinique. Nous envisagerons successivement 1) les causes de l'HTA dans les différentes formes de DM; 2) l'histoire naturelle des différentes formes d'HTA chez le patient diabétique; 3) la prise en charge de l'HTA lorsqu'elle est associée à diverses complications spécifiques chez le patient diabétique; et 4) les particularités de

### HYPERTENSION AND DIABETES :

#### ABOUT A COMMON BUT COMPLEX ASSOCIATION

**SUMMARY :** Both diabetes mellitus and arterial hypertension are commonly observed in a single patient. However, the relationship between these two entities is rather complex and there is a great heterogeneity regarding the underlying pathophysiological mechanisms and the clinical presentations. These particularities may have important consequences from a therapeutic point of view, as far as blood pressure targets or even pharmacological strategies are concerned. The present article will discuss the various causes of hypertension in the different types of diabetes, the different forms of hypertension in the diabetic patient, the modalities of treating hypertension in presence of various specific complications (metabolic syndrome, coronary heart disease or renal impairment), and the specificities when hypertension is associated with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.

**KEYWORDS :** Autonomic neuropathy - Coronary heart disease - Diabetes - Hypertension - Metabolic syndrome - Nephropathy

l'HTA associée à une neuropathie autonome cardio-vasculaire (NAC) secondaire au diabète.

### HYPERTENSION DANS LES DIFFÉRENTS TYPES DE DIABÈTE

#### DIABÈTE DE TYPE 1

Le patient diabétique de type 1 (DT1) est généralement confronté à l'hyperglycémie dès le jeune âge (pic d'incidence de la maladie à la puberté), en l'absence de toute autre pathologie. La pression artérielle (PA) est normale au diagnostic et le restera longtemps, sauf si le patient DT1 a hérité, en outre, d'une prédisposition génétique à l'HTA. La PA ne s'élèvera que tardivement avec l'âge, comme dans la population générale non diabétique, en raison du vieillissement des artères et de la perte de «compliance» (augmentation de la rigidité artérielle) qui en découle (2). Comme cette rigidité est favorisée par une hyperglycémie chronique, une HTA (surtout systolique) peut apparaître plus précocement chez les personnes diabétiques que dans la population générale (avancée d'une dizaine d'années environ par rapport à des sujets témoins non diabétiques). Une valeur tensionnelle < 130/80 mm Hg est généralement considérée comme cible chez le patient DT1 indemne

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

(3) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU de Liège.

de néphropathie (3), mais force est de reconnaître que de nombreux patients DT1 ont une HTA méconnue ou sous-traitée comme l'avait montré l'étude européenne EURODIAB (4).

Il existe une condition particulière où la PA peut s'élever encore plus précocement chez le patient DT1. Il s'agit de la survenue d'une néphropathie diabétique (5). Le premier marqueur de néphropathie *incipiens* est l'apparition d'une microalbuminurie qui, en l'absence de mesures thérapeutiques adéquates, va progresser plus ou moins rapidement vers une protéinurie (détectable avec une bandelette urinaire). Ce stade de la néphropathie s'accompagne alors d'une diminution de la filtration glomérulaire et d'une HTA (Fig. 1). Cette HTA est associée à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et joue un rôle majeur dans l'accélération de la perte de la fonction rénale (6). Dès lors, il est indispensable de bloquer le SRAA chez le patient DT1 dès la mise en évidence d'une microalbuminurie (qui doit être recherchée annuellement) et de contrôler aussi bien que possible la PA (si possible avec un objectif < 125/75 mm Hg) (7).

#### DIABÈTE DE TYPE 2

Le patient DT2 présente, dans la plupart des cas, un excès pondéral ou une obésité, avec une distribution de l'adiposité prédominant au niveau abdominal. La grande majorité des patients DT2 présentent un syndrome métabolique, combinant outre l'obésité abdominale et l'hyperglycémie, une HTA et une dyslipidémie athérogène (hypertriglycéridémie et/ou cholestérol HDL abaissé) (8). Le tissu adipeux périviscéral est très actif sur le plan métabolique, ce qui peut expliquer les relations fortes entre obésité, diabète de type 2 et HTA (9, 10). Il est capable de sécréter de nombreuses substances dont certaines sont susceptibles d'activer le SRAA. Par ailleurs, l'insulinorésistance associée à l'obésité abdominale entraîne chroniquement un hyperinsulinisme qui contribue à activer le système nerveux sympathique (SNS) (Fig. 2). Comme l'obésité est présente bien avant l'apparition du DT2, l'HTA est fréquemment présente au moment du diagnostic de DT2, dans au moins un tiers des cas et ce, contrairement à ce qui est observé dans le DT1. A terme, avec le vieillissement (rigidité artérielle déjà évoquée, encore aggravée par la présence d'une dyslipidémie) et, éventuellement, la survenue d'une altération de la fonction rénale, environ 80% des patients DT2 finiront par présenter une HTA. Celle-ci est objectivée plus fréquemment chez les patients suivis dans les centres de référence diabétologiques que chez

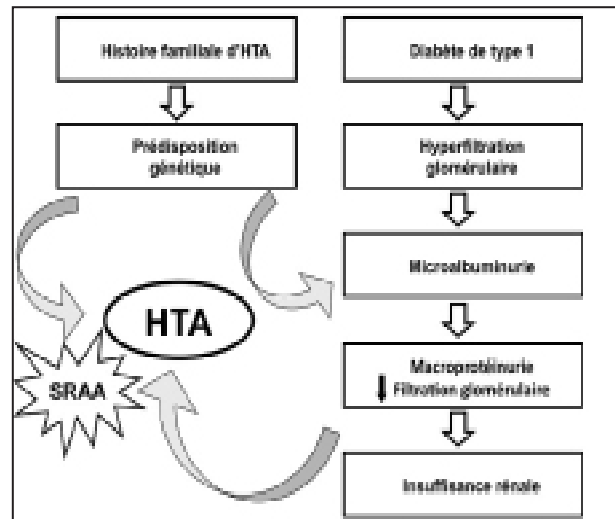


Figure 1. Rôle de la néphropathie diabétique dans la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) chez le patient diabétique de type 1 et rôle adjuvant de la prédisposition génétique. Le traitement impose une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

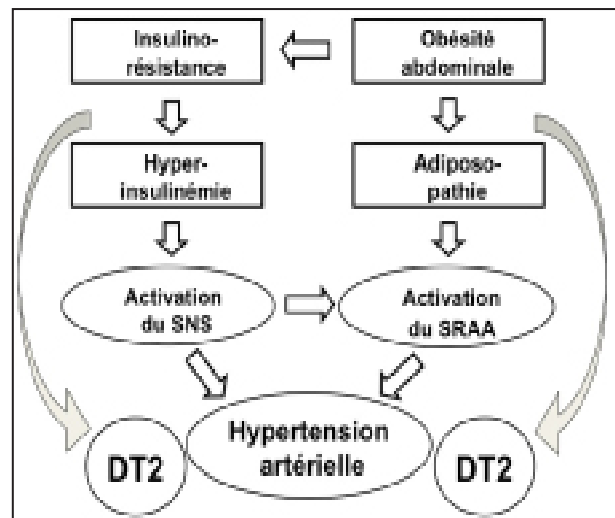


Figure 2. Implication du système nerveux sympathique (SNS) et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) dans l'hypertension artérielle du patient diabétique de type 2 (DT2).

ceux suivis en médecine générale (11). L'HTA du patient DT2 en surpoids ou obèse est généralement assez résistante au traitement. Les mesures hygiéno-diététiques sont évidemment cruciales, mais souvent mal suivies. Diverses études ont montré que la plupart des patients DT2 nécessitent la prescription d'au moins 3 antihypertenseurs pour atteindre les objectifs tensionnels (à tout le moins si ceux-ci sont fixés à un niveau < 130/80 mm Hg) (7).

#### DIABÈTE SECONDAIRE À UNE ENDOCRINOPATHIE

Il peut exister des diabètes secondaires à une sécrétion autonome d'une hormone hyperglycémiant, dotée d'un effet antagoniste vis-à-vis de

l'action de l'insuline (12). Plusieurs hormones peuvent être impliquées et, de façon intéressante, elles sont également capables d'élever la PA (13). C'est le cas de l'adrénaline dans le phéochromocytome, de l'aldostérone dans le syndrome de Conn, du cortisol dans le syndrome de Cushing, ou même de l'hormone de croissance dans l'acromégalie. Dans tous les cas, l'exérèse chirurgicale de la tumeur endocrine conduit à l'amélioration (ou la disparition) à la fois du DM et de l'HTA. Même si ces pathologies sont intéressantes, elles n'en restent pas moins rares, assez souvent suggérées par la clinique et aisément identifiées par les analyses biologiques. Elles ne seront pas évoquées davantage dans cet article.

### DIFFÉRENTS TYPES D'HYPERTENSION CHEZ LE DIABÉTIQUE

On peut, de façon schématisée, reconstituer une histoire naturelle de l'HTA chez le patient diabétique, en particulier le DT2, avec une composante principale qui évolue en fonction de l'âge du patient. Se succéderont ainsi une HTA avec composante génétique, métabolique, rénale et/ou vasculaire (Fig. 3).

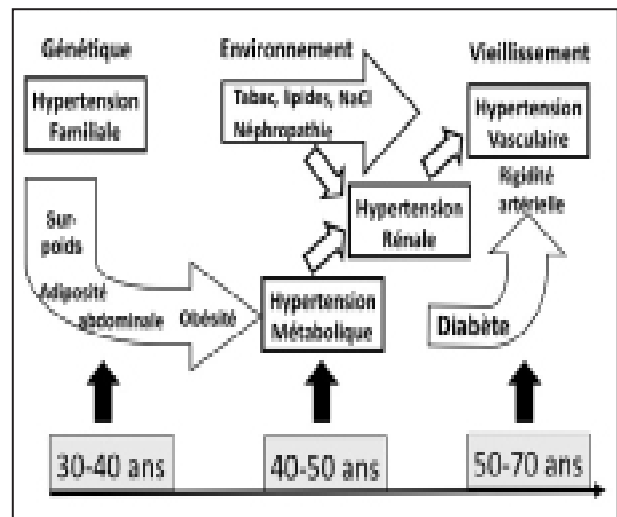


Figure 3. Histoire naturelle schématisée des différentes formes d'hypertension (génétique, métabolique, rénale, vasculaire) en fonction de l'âge et des facteurs de risque associés chez le patient diabétique, en particulier de type 2.

sente également ce qu'il est convenu d'appeler un syndrome métabolique (8), la composante métabolique de l'HTA joue sans aucun doute un rôle majeur pendant une période prolongée de la vie d'un patient DT2.

#### HYPERTENSION GÉNÉTIQUE

L'HTA dite essentielle est plus souvent observée au sein des membres d'une même famille, orientant vers une prédisposition génétique. Ce constat est vrai dans la population générale, mais se retrouve aussi dans la population DT1 ou DT2. Par ailleurs, il est connu de longue date que le risque de néphropathie est plus important si le patient DT1 a des antécédents familiaux d'HTA, tous autres facteurs étant comparables par ailleurs (14).

#### HYPERTENSION MÉTABOLIQUE

L'HTA est plus fréquemment observée chez les personnes avec un excès pondéral et *a fortiori* obèses (9, 10). C'est particulièrement le cas en présence d'une adiposité abdominale, telle qu'on peut l'observer dans le syndrome métabolique. Comme déjà mentionné, le tissu adipeux, surtout intra-abdominal péri-viscéral, est très actif sur le plan métabolique. Par ailleurs, il est souvent infiltré de macrophages capables de libérer des cytokines et d'entretenir une inflammation silencieuse. L'obésité s'accompagne d'une hyperactivité du SRAA et du SNS, qui contribue à l'augmentation de PA (Fig. 2) (9, 10). Comme 80% des patients DT2 ont un excès de poids ou sont obèses et comme la même proportion pré-

#### HYPERTENSION RÉNALE

Un diabète mal équilibré au long cours peut se compliquer d'une néphropathie diabétique. Dans le cas d'un DT1, l'histoire naturelle de la néphropathie est bien connue et dépend, d'une part, d'une prédisposition génétique et, d'autre part, d'une hyperglycémie chronique, comme décrit plus haut. Dans le DT2, les causes de l'atteinte rénale sont plus variées et peuvent combiner une néphropathie diabétique, une néphroangiosclérose hypertensive ou encore d'autres atteintes diverses (infectieuses, médicamenteuses, ...). Par ailleurs, l'obésité et le syndrome métabolique participent également à cette détérioration de la fonction rénale chez le patient DT2 (15). Ce risque augmente avec le nombre de composants de ce syndrome (16). La réduction de la filtration glomérulaire contribue à accroître le risque d'inflation hydro-sodée et, dès lors, le niveau de PA. L'insuffisance rénale peut voir sa vitesse de progression s'accroître chez un patient hypertendu diabétique spontanément ou, plus souvent, après introduction d'un inhibiteur du SRAA si une sténose d'artère rénale (souvent bilatérale) se surajoute au tableau. Cette association est loin d'être exceptionnelle, surtout si une macroangiopathie coexiste (17). Un renforcement de la prise en charge des facteurs de risque de l'athérosclérose est capital avant d'envisager une approche thérapeutique invasive (dilatation); en effet, le

résultat de cette manoeuvre reste controversé et son indication doit donc être discutée au cas par cas (18).

#### *HYPERTENSION VASCULAIRE PAR ATTEINTE DES GROSSES ARTÈRES*

Le diabète sucré entraîne une rigidité artérielle accélérée qui va, par ailleurs, s'accroître avec l'âge, qu'il s'agisse d'un patient DT1 (2) ou d'un patient DT2 (19). Cette rigidité artérielle va entraîner une élévation préférentielle de la PA systolique, avec une diminution de la PA diastolique, ce qui conduit à une augmentation de la PA différentielle ou pression pulsée (avec augmentation de la vitesse de l'onde de pouls). Nous avons montré que la pression pulsée est significativement accrue chez le patient DT1 et chez le patient DT2 par comparaison à des populations non diabétiques appariées pour le sexe, l'âge (50 ans) et le poids corporel et ce, pour un même niveau de PA moyenne (20). Ces différentes anomalies sont responsables d'une augmentation des complications CV, mais aussi rénales (18, 19).

#### **HYPERTENSION ASSOCIÉE À DIFFÉRENTES COMPLICATIONS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE**

L'HTA chez le patient diabétique peut être accompagnée d'autres facteurs de risque CV ou de complications spécifiques dont la présence impose un renforcement de la prise en charge et parfois la prescription de mesures spécifiques. Comme discuté dans un article précédent, les cibles tensionnelles à viser chez le patient diabétique doivent être ajustées en fonction de certaines caractéristiques individuelles, dont la présence de complications (7).

#### *HYPERTENSION CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE AVEC SYNDROME MÉTABOLIQUE*

Le patient DT2 hypertendu est à très haut risque CV, en particulier lorsqu'il cumule encore d'autres facteurs de risque comme une dyslipidémie (fréquemment rencontrée dans le syndrome métabolique) et/ou un tabagisme. Ce type de patient doit être considéré comme ayant un risque équivalent à un patient coronarien avéré et bénéficier d'une approche globale visant à corriger tous Les facteurs de risque (ou au moins la plupart) (8, 21). Les mesures hygiéno-diététiques sont essentielles dans cette prise en charge et seront complétées par des traitements pharmacologiques spécifiques à titre préventif, même en l'absence de complications avérées.

La cible tensionnelle dans cette population doit être  $< 130/80$  mm Hg (7), mais l'atteinte de cet objectif requiert souvent la prescription de plusieurs médicaments antihypertenseurs. La présence d'une insulino-résistance doit faire privilégier un bloqueur du SRAA (effet favorable sur la sensibilité à l'insuline) et, si nécessaire, un antagoniste calcique de type dihydropyridine (effet métabolique neutre) (22).

#### *HYPERTENSION CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE CORONARIEN*

La principale cause de mortalité d'un patient DT2 est l'insuffisance coronaire puisqu'on estime qu'environ la moitié d'entre eux vont décéder d'un infarctus du myocarde (21). La prise en charge devra donc être globale et optimisée, en tenant compte des co-morbidités éventuelles mais sans priver le patient d'un médicament efficace, comme une statine et un antiagrégant plaquettaire (21, 23). Tout patient DT2 hypertendu coronarien devra bénéficier d'un traitement combinant un bloqueur du SRAA et un bêta-bloquant, préférentiellement cardio-sélectif (bêta-1 sélectif) ou avec une composante vasodilatatrice (24). Or, certaines enquêtes ont montré que les patients DT2 coronariens étaient moins souvent traités par bêta-bloquants que les sujets non diabétiques avec les mêmes facteurs de risque (25). Cette sous-utilisation des bêta-bloquants chez le patient diabétique s'explique, sans doute, par la crainte (à vrai dire surestimée) que les bêtabloquants peuvent précipiter une hypoglycémie alors qu'il s'agit sans doute là d'une manifestation indésirable exceptionnelle chez le patient DT2. Par ailleurs, chez le patient DT2 hypertendu avec une coronaropathie, les cibles tensionnelles ne doivent pas être trop strictes de façon à maintenir une perfusion coronaire suffisante. Il vaut mieux viser des valeurs  $< 135/85$  mm Hg que  $< 130/80$  mm Hg, comme discuté dans un article récent (7).

#### *HYPERTENSION CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE AVEC INSUFFISANCE RÉNALE*

Un certain nombre de patients diabétiques vont développer une insuffisance rénale qui va provoquer ou aggraver l'HTA. *A contrario*, cette HTA va accélérer la détérioration de la fonction rénale (5). Enfin, l'insuffisance rénale peut rendre plus délicate le traitement du DT2, notamment en limitant le recours à certains médicaments dont le premier choix que représente la metformine (et dont l'utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale) ou en obligeant certains ajustements posologiques (sulfamides, gliptines, sauf la linagliptine, ...) (23). Le trio

diabète-HTA-insuffisance rénale représente donc un véritable dilemme thérapeutique pour le praticien. En cas d'insuffisance rénale, les cibles tensionnelles doivent être plus strictes pour limiter la chute de la filtration glomérulaire, avec si possible un objectif < 125/75 mm Hg (7). Le blocage du SRAA joue un rôle capital, par son action systémique sur la PA et par son effet spécifique sur l'hémodynamique intra-rénale (6), mais il conviendra de surveiller attentivement la fonction rénale et la kaliémie. Le double blocage du SRAA, un moment proposé (26), est de plus en plus remis en question; il ne peut éventuellement s'envisager chez le patient diabétique qu'en cas de protéinurie importante (> 1g/g créatininurie) qui résiste à la restriction sodée (couplée si nécessaire à un diurétique) et à une posologie maximale d'un inhibiteur du SRAA.

#### **PARTICULARITÉS DE L'HYPERTENSION EN CAS DE NEUROPATHIE AUTONOME DIABÉTIQUE**

Le diabète sucré mal équilibré au long cours peut également se compliquer d'une neuropathie autonome cardio-vasculaire (NAC), avec d'abord une atteinte parasymphatique puis, plus tardivement, une atteinte sympathique (27). La présence d'une NAC peut donner à l'HTA du patient diabétique certaines caractéristiques dont plusieurs peuvent être importantes en pratique clinique. Nous envisagerons successivement l'HTA avec hypotension orthostatique et l'HTA à prédominance nocturne.

#### *HYPERTENSION AVEC HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE*

La complication la plus connue de la NAC, en tout cas de la part du clinicien, est l'hypotension orthostatique (orthostatisme : baisse de la PA systolique d'au moins 20 mm Hg dans les 3 minutes suivant la prise de la position debout; vraie hypotension orthostatique : PA systolique au moins de 120 mm Hg en position couchée et inférieure à 100 mm Hg en position debout) (28, 29). En cas de NAC sévère, le patient diabétique peut donc être confronté à une HTA en position déclive, mais à une hypotension, parfois sévère, en position debout. Cette anomalie particulière est associée à un risque CV considérablement accru et représente une condition difficile à prendre en charge correctement sur le plan médical (30). Très souvent, le médecin devra tolérer une HTA en clinostatisme pour éviter que son patient ne présente des lipothymies excessives en position debout. La gestion des médicaments antihypertenseurs s'en trouve rendue délicate. Le recours à des moyens physiques peut s'avérer

utile comme le port de bas de contention pour limiter la chute de PA en position debout.

#### *HYPERTENSION MASQUÉE LIÉE À UNE HYPERTENSION NOCTURNE*

Une variante de la même problématique est représentée par une absence de diminution de la PA lors du sommeil nocturne (sujet dit «non dipper» selon la terminologie anglo-saxonne). Dans certains cas extrêmes, la PA apparaît normale lorsqu'elle est contrôlée en position debout ou assise durant la journée. Par contre, la PA est anormalement élevée en position déclive lors du sommeil nocturne («HTA masquée»), phénomène qui peut être aisément mis en évidence par un enregistrement ambulatoire de la PA pendant 24 heures (patients appelés «reverse dippers») (31). Divers travaux ont montré que cette HTA nocturne n'était pas innocente, mais qu'elle pouvait s'accompagner de complications vasculaires supplémentaires, y compris une aggravation de la fonction rénale (32). Un moyen simple pour limiter cette HTA nocturne est de demander au patient diabétique qui présente ce phénomène de dormir en surélevant la tête du lit de façon à adopter le type «anti-Trendelenburg» pendant le sommeil.

#### **CONCLUSION**

La coexistence d'un DM et d'une HTA est fréquemment rencontrée en pratique clinique, en particulier en médecine générale. L'histoire naturelle de l'HTA est fondamentalement différente selon qu'il s'agisse d'un DT1 ou d'un DT2. Les deux entités DM et HTA représentent autant de facteurs de risque CV et rénal et nécessitent une prise en charge globale optimisée. En ce qui concerne l'HTA, les modalités de prise en charge en termes de cibles tensionnelles et de choix médicamenteux devront être ajustées en fonction des caractéristiques individuelles des patients concernés.

#### **BIBLIOGRAPHIE**

1. Krzesinski JM, Weekers L.— Hypertension et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 572-577.
2. Benetos A.— Pulse pressure and arterial stiffness in type 1 diabetic patients. *J Hypertens*, 2003, **21**, 2005-2007.
3. American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*, 2011, **34** (Suppl 1), S11-S61.
4. Collado-Mesa F, Colhoun HM, Stevens LK, et al.— Prevalence and management of hypertension in type 1 diabetes mellitus in Europe : the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*, 1999, **16**, 41-48.

5. Weekers L, Krzesinski JM.— La néphropathie diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 479-486.
6. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G.— The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, 2010, **6**, 319-330.
7. Krzesinski JM, Scheen AJ.— Quelles cibles tensionnelles viser chez le patient diabétique de type 2 ? *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 51-56.
8. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au cœur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
9. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, et al.— Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*, 2011, **95**, 903-917.
10. Dorresteijn JA, Visseren FL, Spiering W.— Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev*, 2012, **3**, 17-26.
11. Moore WV, Fredrickson D, Brenner A, et al.— Prevalence of hypertension in patients with type II diabetes in referral versus primary care clinics. *J Diabetes Complic*, 1998, **12**, 302-306.
12. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D.— Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies : the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol*, 2009, **46**, 85-95.
13. Amar L, Lepoutre C, Bobrie G, Plouin PF.— Hypertension artérielle endocrine. *Rev Med Interne*, 2010, **31**, 697-704.
14. Viberti GC, Earle K.— Predisposition to essential hypertension and the development of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **3**, S27-33.
15. Maric C, Hall JE.— Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*, 2011, **170**, 28-35.
16. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, et al.— Metabolic syndrome and kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, **6**, 2364-2373.
17. Courrèges JP, Bacha J, Aboud E, Pradier P.— Prevalence of renal artery stenosis in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2000, **26**, 90-96.
18. Margey R, Hynes BG, Moran D, et al.— Atherosclerotic renal artery stenosis and renal artery stenting : an evolving therapeutic option. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, **9**, 1347-1360.
19. Christen AI, Armentano RL, Miranda A, et al.— Arterial wall structure and dynamics in type 2 diabetes mellitus: methodological aspects and pathophysiological findings. *Curr Diabetes Rev*, 2010, **6**, 367-377.
20. Philips JC, Marchand M, Scheen AJ.— Pulsatile stress in middle-aged patients with type 1 or type 2 diabetes compared with nondiabetic control subjects. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 2424-2429.
21. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al.— Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007, **28**, 88-136.
22. Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I, et al.— Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens*, 2011, **25**, 346-353.
23. Scheen AJ.— Patient coronarien avec co-morbidités: intégrer indications et contre-indications dans le raisonnement pharmaco-thérapeutique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 476-481.
24. Rosendorff C.— Hypertension and coronary artery disease : a summary of the American Heart Association scientific statement. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 790-795.
25. Everly MJ, Heaton PC, Cluxton RJ Jr.— Beta-blocker underuse in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann Pharmacother*, 2004, **38**, 286-293.
26. Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ.— Comment je traite... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 174-181.
27. Philips J-C, Marchand M, Scheen AJ.— La neuropathie autonome cardiaque diabétique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 498-504.
28. Purewal TS, Watkins PJ.— Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy : a review. *Diabet Med*, 1995, **12**, 192-200.
29. Spallone V, Morganti R, Fedele T, et al.— Reappraisal of the diagnostic role of orthostatic hypotension in diabetes. *Clin Auton Res*, 2009, **19**, 58-64.
30. Naschitz JE, Slobodin G, Elias N, Rosner I.— The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension : a clinical dilemma. *Postgrad Med J*, 2006, **82**, 246-253.
31. Ejaz AA, Kazory A, Heinig ME.— 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 952-955.
32. Stella P, Tabak AG, Zgibor JC, Orchard TJ.— Late diabetes complications and non-dipping phenomenon in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, **71**, 14-20.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Belgique.  
Email : Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be