

LE DIABÈTE DE TYPE 2 : voyage au coeur d'une maladie complexe

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

RESUME : La prévalence du diabète de type 2 est en augmentation rapide à travers le monde et cette pathologie représente un problème de santé publique de plus en plus important. Outre les raisons liées au vieillissement de la population, cette progression résulte de l'interaction de plusieurs phénomènes dont (1) un terrain de prédisposition génétique (polygénique) relativement commun, (2) des mécanismes épigénétiques, en partie liés à des anomalies nutritionnelles durant la gestation impactant la programmation pendant la vie foetale, et surtout, (3) un environnement sociétal délétère, favorisant la survenue d'une obésité en facilitant l'accès à une alimentation trop riche (en calories, sucres simples et lipides) et en limitant fortement la pratique d'une activité physique spontanée, ou encore exposant à divers polluants toxiques pour la cellule B. L'environnement «obésogène», présent dès le jeune âge, conduit à une épidémie de «diabésité». La meilleure connaissance de l'histoire naturelle du diabète de type 2 ouvre des perspectives de prévention de cette maladie complexe. Une fois le diabète de type 2 installé, le traitement requiert une approche globale, ciblant l'environnement en privilégiant un style de vie plus sain et en visant la correction de tous les facteurs de risque pour réduire l'incidence des complications, notamment cardio-vasculaires.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Environnement - Epigénétique - Génétique - Maladie complexe*

TYPE 2 DIABETES : JOURNEY IN THE HEART OF A COMPLEX DISEASE

SUMMARY : The prevalence of type 2 diabetes is rapidly growing worldwide and this metabolic disease nowadays represents a major public health concern. Besides the effects of aging, such a progression results from the interaction of several phenomena among which (1) a rather common genetic (polygenic) predisposing pattern, (2) epigenetic mechanisms, at least partially linked to nutritional disturbances during gestation influencing fetal programming, and especially, (3) a deleterious societal environment promoting the development of obesity by giving free access to excess food (rich in calories, sucrose and lipids) and markedly limiting spontaneous physical activity, or exposing to pollutants that could exert a toxic effect on the B cell. Such an obesogenic environment, already present in young age, leads to an epidemics of «diabesity». A better knowledge of the natural history of type 2 diabetes opens perspectives for the prevention of this complex disease. When type 2 diabetes is already present, a global therapeutic approach targeting environment by the promotion of lifestyle changes and the correction of all risk factors is mandatory to reduce the incidence of complications, essentially cardiovascular diseases.

KEYWORDS : *Complex disease - Environment - Epigenetics - Genetics - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est devenu un véritable problème de santé publique, non seulement à cause de sa forte prévalence, en constante progression, mais aussi en raison des pathologies associées, en particulier les maladies cardio-vasculaires responsables d'une morbi-mortalité élevée. Considéré longtemps comme «un petit diabète», comparativement au diabète de type 1, le DT2 s'avère être, en fait, une maladie particulièrement complexe, à tous points de vue (fig. 1). Ainsi, sur le plan physiopathologique, le DT2 combine de multiples anomalies touchant plusieurs organes (1, 2) : le pancréas est caractérisé par un déficit partiel de la sécrétion d'insuline et par une production excessive de glucagon; le

foie se distingue par une production accrue de glucose; le muscle squelettique, consommateur de glucose, est grevé d'une résistance à l'action de l'insuline; le tissu adipeux est responsable d'une production excessive d'acides gras libres et de diverses cytokines pro-inflammatoires. Mais, d'autres organes sont également impliqués comme l'intestin, le cerveau et les reins. La correction de ces multiples anomalies implique souvent la combinaison de divers médicaments, en particulier des agents insulinosécrétagogues et des substances insulinosensibilisatrices (3).

Le DT2 est également une maladie complexe sur le plan de son étiopathogénie (2, 4). En effet, les causes responsables de la survenue d'un DT2 sont multiples. On retrouve généralement une composante génétique importante (terrain de prédisposition) sur laquelle se greffent des facteurs environnementaux, dont certains peuvent déjà exercer leurs effets lors de la vie *in utero*, par des mécanismes épigénétiques (5). Par ailleurs, tout au long de la vie au sein de notre société moderne, l'être humain est confronté à un environnement potentiellement toxique. La «malbouffe», la sédentarité, l'amputation des

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

(2) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service Associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège.

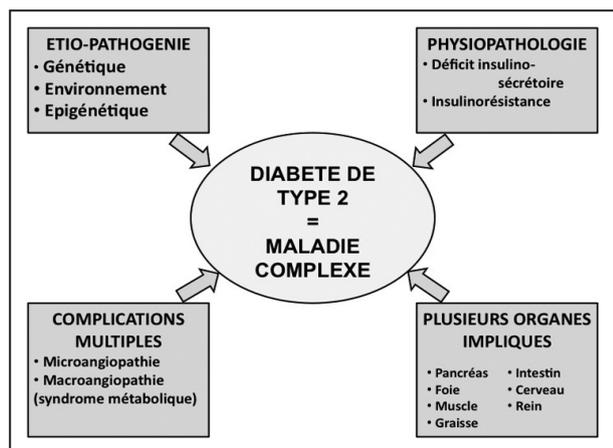


Figure 1. Complexité du diabète de type 2 dans ses différentes composantes étiopathogéniques, physiopathologiques et cliniques.

heures de sommeil conduisent à l'obésité, facteur d'insulinorésistance, et, chez des sujets prédisposés, à un épuisement de la fonction insulinosécrétoire (Fig. 2). Récemment, il a été suggéré que l'exposition chronique à des polluants toxiques, dès le plus jeune âge, pourrait également contribuer au développement d'un syndrome métabolique et d'un DT2 (6).

Le but de cet article est d'emmener le lecteur dans un voyage au cœur de cette maladie complexe qu'est le DT2. Nous focaliserons l'attention sur les aspects étiopathogéniques, en envisageant successivement les rôles de la génétique, de l'épigénétique et de l'environnement. Nous terminerons brièvement par quelques conclusions relatives au dépistage des sujets à risque, à la prévention du DT2 et à son traitement privilégiant les mesures hygiéno-diététiques et une approche globale ciblant tous les facteurs de risque associés, notamment pour réduire le risque de complications cardio-vasculaires.

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE

ARGUMENTS CLINIQUES

Le rôle de la génétique dans l'étiopathogénie du DT2 apparaît évident lors des anamnèses familiales réalisées chez les patients atteints de ce diabète. En effet, dans la très grande majorité des cas, on retrouve la présence d'un DT2 chez un ou plusieurs parents du premier et/ou du second degré. C'est tellement vrai que si l'interrogatoire des antécédents familiaux reste muet à cet égard, il convient de mettre en doute le diagnostic de DT2 et de rechercher un autre type de diabète, secondaire ou autre, *a fortiori* si le patient ne présente pas d'obésité abdominale.

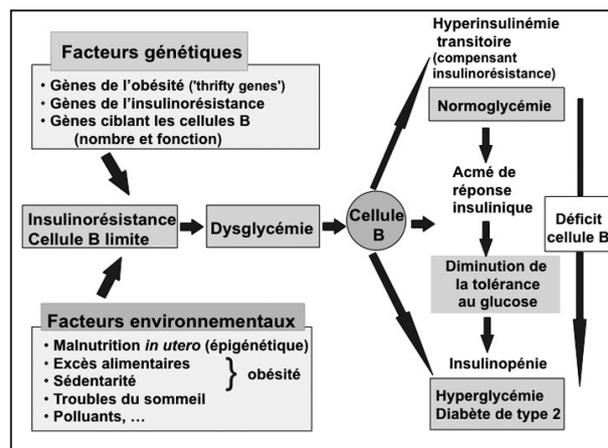


Figure 2. Illustration des mécanismes complexes conduisant à la défaillance de la cellule B et au développement d'un diabète de type 2.

Un argument clinique fort en faveur du rôle de la génétique provient de l'observation des jumeaux. En effet, le taux de concordance du DT2 entre des jumeaux monozygotes atteint quasi 80 %, lorsque le recul du suivi est suffisant, alors qu'il est nettement plus bas (ne dépassant pas 50 %) chez des jumeaux dizygotes (7). Les discordances entre les deux membres d'une même paire pourraient, en partie, s'expliquer par des différences de poids à la naissance puisqu'il a été montré qu'un retard de croissance intra-utérin prédispose à la survenue ultérieure d'un DT2, en accord avec l'hypothèse du «thrifty phenotype» (voir plus loin) (8).

DONNÉES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Bien que le DT2 ait une forte composante génétique au vu de l'anamnèse familiale, il apparaît de plus en plus que les gènes de susceptibilité sont particulièrement nombreux, entraînant une complexité qui a longtemps représenté un cauchemar pour les généticiens (9). Les études récentes d'associations génomiques («Genome-Wide Association Studies» ou GWAS) ont montré que les gènes de susceptibilité identifiés jusqu'à présent impliquent essentiellement la maturation ou la fonction de la cellule B. Cependant, les variants communs de l'ADN de ces gènes n'expliquent qu'environ 10 % de l'héritabilité du DT2. On attend de nouveaux progrès technologiques qui devraient apporter des avancées dans ce domaine et contribuer à progresser dans le démantèlement de l'architecture génétique complexe du DT2 (10).

RÔLE DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE

La définition de l'épigénétique et son rôle dans le développement des maladies complexes ont été rapportés en détail dans un autre article de ce numéro spécial (5). Rappelons que l'épigénétique est le domaine qui étudie comment l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes, sans altération des séquences nucléotidiques. A cet égard, l'épigénétique peut être considérée comme une brèche entre l'inné et l'acquis. Dans le cas spécifique qui nous préoccupe, elle peut représenter un lien moléculaire entre des facteurs environnementaux et le DT2 (11). Dans le domaine des maladies cardio-métaboliques, en général, et du DT2, en particulier, ce sont les modifications épigénétiques survenant lors de l'environnement *in utero*, en relation avec des troubles nutritionnels de la mère, qui ont été les mieux documentées, depuis les travaux de Barker (12). De nombreuses observations, dans des modèles animaux et dans l'espèce humaine, montrent que la programmation fœtale est capable d'influencer le capital de cellules B et, *in fine*, de conduire au développement d'un DT2 à l'âge adulte (13). L'épigénétique contribue à la transmission transgénérationnelle du DT2 et offre, de ce point de vue, certaines perspectives en termes de prévention de la maladie (5, 14).

RÔLE DE L'ENVIRONNEMENT

Le rôle de l'environnement dans la survenue d'un DT2 réside essentiellement dans sa propension à favoriser la prise de poids et, *in fine*, l'obésité (15). Il existe, en effet, un lien extrêmement fort entre l'obésité, en particulier l'adiposité abdominale, et le risque de développer un DT2 (16). L'environnement «obésogène» comprend des conditions qui favorisent, à la fois, la sédentarité extrême et ce que d'aucuns appellent la «malbouffe» (17). Outre ces deux facteurs de risque classiques, d'autres moins connus, comme ceux liés à des troubles du sommeil ou encore à la pollution de notre environnement, ont été incriminés récemment.

SÉDENTARITÉ

Les progrès industriels, en ce compris les avancées en termes de transport et de communication, ont conduit à considérablement réduire notre propension à avoir une activité physique régulière. Ce constat est déjà présent chez les enfants et les adolescents, engendrant à la fois une augmentation de la «fatness» et une diminution de la «fitness» (18). Ainsi, une forte cor-

rélation a été trouvée entre le risque d'être en surpoids ou obèse et le nombre d'heures passées quotidiennement devant un écran de télévision ou d'ordinateur. Il en est de même avec le risque de développer un DT2 (19). La pratique régulière d'une activité physique (au moins 30 min par jour 5 fois par semaine) permet de réduire le risque de développer un DT2 (20). Chez le patient DT2, cette approche contribue à améliorer significativement non seulement le contrôle de la glycémie, mais aussi celui d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (17, 21).

ALIMENTATION

L'alimentation moderne a privilégié la nourriture sucrée et grasse. Outre les effets bien connus sur la survenue d'une obésité (15), divers travaux ont montré que ce type d'alimentation pouvait exercer, par lui-même, une action diabéto-gène, en entravant la fonction de la cellule B et/ou en aggravant l'insulinorésistance. Dès lors, des mesures diététiques ont été proposées non seulement pour traiter le DT2 (22), mais aussi pour prévenir son apparition, en particulier chez les sujets à risque (23, 24). Une étude récente a mis en évidence une interrelation significative entre une alimentation riche en céréales complètes et des variants génétiques, analysés par l'approche GWAS, susceptible d'influer sur le niveau d'insulinémie à jeun, un marqueur indirect d'insulinorésistance; ces observations mettent en évidence les liens, encore mal connus, pouvant exister entre génétique et environnement (25).

PERTURBATIONS DU SOMMEIL

Le rythme circadien et le sommeil jouent un rôle important dans les processus d'homéostasie de la glycémie (26). Notre environnement professionnel (travail par pauses) ou personnel (télévision, internet) peut altérer le sommeil dans sa globalité. Des perturbations quantitatives (diminution des heures de repos) et qualitatives (fragmentation du sommeil, apnée obstructive) du sommeil sont associées à des perturbations métaboliques du couple insuline-glucose, allant de la simple dysglycémie (parfois associée à un syndrome métabolique) à un véritable DT2 (27). Les mécanismes sous-jacents impliquent une augmentation de l'insulinorésistance, sans doute en partie liée à une activation des hormones de stress (catécholamines et cortisol, notamment) (28). Comme notre société moderne contribue à réduire le nombre d'heures de sommeil, ces perturbations de notre environnement sont susceptibles de contribuer également à accroître le

risque de développer un DT2 et représentent des cibles potentielles pour des stratégies de prévention.

TOXIQUES

Diverses données épidémiologiques et expérimentales récentes suggèrent que des polluants environnementaux sont susceptibles d'affecter la fonction de la cellule B dont on connaît le rôle clé dans la physiopathologie du DT2 (6). Parmi ce qu'il est convenu d'appeler les polluants organiques persistants («POPs») (29), les concentrations sériques des pesticides organochlorés et des polychlorobiphényles (PCBs) sont liés, de façon la plus forte et remarquablement consistante, avec la survenue d'un DT2, dans des études transversales comme dans des études prospectives (30). Il a été suggéré que cette problématique, dont on commence seulement à appréhender l'ampleur, pourrait contribuer à l'épidémie d'obésité et de DT2 observée dans les pays industrialisés et, depuis peu, dans les pays émergents. Elle est un exemple particulier de toxiques perturbateurs endocriniens, thématique abordée de façon plus générale dans un autre article de ce numéro (31).

IMPLICATIONS POUR LE DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE ET LA PRÉVENTION DU DT2

La bonne connaissance des facteurs qui prédisposent à la survenue d'un DT2, qu'ils soient génétiques ou environnementaux, facilite grandement le dépistage des sujets à risque (32). Différentes grilles d'évaluation du risque ont été publiées (par exemple, FINRISK) et toutes accordent un poids important aux antécédents familiaux de DT2 (influence de la génétique) et aux perturbations du style de vie (alimentation et activité physique : influence de l'environnement) (33).

Le dépistage des sujets à risque de DT2 est une première étape qui doit cependant se concrétiser dans une seconde étape, celle visant à prévenir cette maladie complexe, en particulier chez les personnes exposées (34). Les premières mesures de prévention consistent à tenter de modifier l'environnement potentiellement toxique dans lequel vit l'individu à risque. Cela passe par les habituelles mesures hygiéno-diététiques visant à promouvoir une alimentation saine et équilibrée et la pratique d'une activité physique régulière. Diverses grandes études prospectives, dont la «Finnish Diabetes Study» et le «US Diabetes Prevention Program», ont démontré que ces mesures étaient capables de réduire de plus de la

moitié le risque de progresser d'une diminution de la tolérance au glucose vers un DT2 avéré. Par ailleurs, un suivi à plus long terme a permis de démontrer, récemment, que cet impact positif persistait à distance de l'intervention active (35, 36). Enfin, dans ces deux études finlandaise et américaine, l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques s'est vérifiée quel que soit le terrain de prédisposition génétique (37, 38).

Le projet pilote en cours EDUDORA² («EDUCATION thérapeutique et préventive face au Diabète et à l'Obésité à Risque chez l'Adulte et l'Adolescent») s'inscrit dans cette dynamique. Il vise à promouvoir un dépistage précoce des sujets à risque, dès l'adolescence, et une prise en charge privilégiant une éducation thérapeutique centrée sur les mesures hygiéno-diététiques, tant chez les personnes à risque que chez les patients présentant déjà un DT2. En particulier, le questionnaire FINRISK, mentionné ci-dessus, y a été largement utilisé dans la population générale de façon à dépister et sensibiliser les personnes à risque de développer un DT2, ce qui les expose aussi à un risque cardio-vasculaire accru. Les objectifs principaux de ce projet novateur, transfrontalier (Wallonie – Luxembourg – Lorraine), ont déjà été brièvement présentés dans la revue (39).

PRISE EN CHARGE GLOBALE DE LA MALADIE COMPLEXE QU'EST LE DT2

Le DT2 est une maladie d'autant plus complexe que cette pathologie s'intègre, le plus souvent, dans ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome métabolique (40). Il en résulte que le patient DT2 est exposé à un risque considérable de maladies cardio-vasculaires, responsables d'au moins deux tiers des décès dans cette population particulière. Dès lors, la prise en charge d'un patient DT2 ne doit pas se focaliser sur le seul contrôle de la glycémie, mais plutôt comporter une approche globale centrée sur tous les facteurs de risque cardio-vasculaire (17, 41). Cette stratégie est la seule garante d'un succès dans la lutte contre les complications coronariennes et cérébro-vasculaires chez le patient DT2. Modifier l'environnement habituel du patient DT2 est sans doute essentiel pour atteindre les objectifs fixés.

L'approche globale doit, dans un premier temps, privilégier les mesures hygiéno-diététiques puisqu'elles sont capables d'améliorer non seulement le contrôle glycémique, mais aussi bon nombre de facteurs de risque associés comme l'excès de poids, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, ... (22). Si ces mesures sont insuf-

fisantes (notamment en raison d'une observance imparfaite), il conviendra de recourir, en plus, à une approche pharmacologique. Dans la plupart des cas, celle-ci devra comprendre une polymédication dont un traitement anti-hypertenseur (associant souvent plusieurs molécules à actions complémentaires, dont assez systématiquement un inhibiteur du système rénine-angiotensine), un agent hypolipidémiant (statine, éventuellement en association avec le fénofibrate) et, en cas de risque cardio-vasculaire élevé, un médicament anti-agrégant (aspirine) (41).

Enfin, en ce qui concerne la stratégie concernant spécifiquement le contrôle de la glycémie, celle-ci vient d'être actualisée dans des recommandations récentes proposées conjointement par l'American Diabetes Association et l'European Association for the Study of Diabetes (42). Ces recommandations mettent en avant une approche centrée sur le patient, tenant compte de l'ensemble des caractéristiques de ce dernier, et proposent un algorithme décisionnel pour les différentes options pharmacologiques. Dans ce dernier, la metformine est le médicament de premier choix incontestable. En cas d'échec, diverses approches pharmacologiques peuvent être ajoutées (sulfamide, inhibiteur de la DPP-4 ou gliptine, pioglitazone, acarbose, agoniste des récepteurs du GLP-1, insuline basale), chacune combinant certains avantages et inconvénients. Face à une maladie particulièrement complexe, ceux-ci doivent être sous-pesés par le clinicien prescripteur afin de proposer le meilleur traitement possible, personnalisé en fonction des principaux objectifs à atteindre, mais aussi des préférences du patient.

CONCLUSION

Le DT2 est une maladie à l'étiologie complexe combinant de fortes influences génétiques, environnementales et épigénétiques. L'importance respective de celles-ci est, bien entendu, différente selon les individus. Par ailleurs, il est évident qu'elles s'intriquent intimement chez nombre d'individus. Quoi qu'il en soit, le point le plus important, sur le plan de la santé publique, est sans doute que ces causes prédisposant au DT2 peuvent être assez facilement détectées et ce, de façon précoce. Ceci permet de dépister aisément les sujets à risque de DT2 et de mettre en route des stratégies de prévention. Comme la génétique et l'environnement *in utero* ne peuvent évidemment être remis en question, ce passé doit, avant tout, être utilisé pour intensifier les mesures hygiéno-diététiques, en modifiant le comportement, au sein d'un environnement

potentiellement toxique, des personnes considérées comme à risque particulièrement élevé. Compte tenu de l'épidémie de DT2 annoncée pour les prochaines décennies, il s'agit là, à n'en point douter, d'un défi majeur à relever par notre société.

BIBLIOGRAPHIE

1. De Fronzo RA.— Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet : a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 2009, **58**, 773-795.
2. Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
3. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Le traitement du diabète de type 2 : entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Rev Med Liège*, 2007, **62** (numéro spécial Synthèse), 40-46.
4. Franks PW.— Gene x environment interactions in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2011, **11**, 552-561.
5. Scheen AJ, Junien C.— Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 250-257.
6. Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, et al.— Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*, 2011, **54**, 1273-1290.
7. Medici F, Hawa M, Ianari A, et al.— Concordance rate for type II diabetes mellitus in monozygotic twins: actuarial analysis. *Diabetologia*, 1999, **42**, 146-150.
8. Vaag A, Poulsen P.— Twins in metabolic and diabetes research: what do they tell us? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, **10**, 591-596.
9. Turner RC, Hattersley AT, Shaw JT, Levy JC.— Type II diabetes : clinical aspects of molecular biological studies. *Diabetes*, 1995, **44**, 1-10.
10. Bonnefond A, Froguel P, Vaxillaire M.— The emerging genetics of type 2 diabetes. *Trends Mol Med*, 2010, **16**, 407-416.
11. Ling C, Groop L.— Epigenetics : a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2009, **58**, 2718-2725.
12. Hales CN, Barker DJ.— Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992, **35**, 595-601.
13. Portha B, Chavey A, Movassat J.— Early-life origins of type 2 diabetes : fetal programming of the beta-cell mass. *Exp Diabetes Res*, 2011, **2011**, 105076.
14. Nolan CJ, Damm P, Prentki M.— Type 2 diabetes across generations : from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*, 2011, **378**, 169-181.
15. Paquot N, De Flines J, Rorive M.— L'obésité : un modèle d'interactions complexes entre génétique et environnement. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 332-336.
16. Scheen AJ.— Diabetes, obesity, and metabolic syndrome. In : *Nutrient-drug interactions* (Ed : Meckling KA), CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton, FL, US, 2007, 1-30.
17. Scheen AJ.— Integrated approach to treatment and prevention. In : *Pharmacotherapy of obesity. Options and alternatives* (Eds : Hofbauer K.G., Keller U., Boss O.), CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 2004, 449-463.

18. Esser N, Paquot N, Scheen AJ.— «Fitness» versus «Fatness» : impacts cardio-métaboliques respectifs aux différents âges de la vie. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 199-205.
19. Grøntved A, Hu FB.— Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality : a meta-analysis. *JAMA*, 2011, **305**, 2448-2455.
20. Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC.— The role of physical activity in type 2 diabetes prevention : physiological and practical perspectives. *Phys Sportsmed*, 2010, **38**, 72-82.
21. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA.— Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, **3**, CD002968.
22. Paquot N.— Le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 391-394.
23. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, et al; Diabetes UK Nutrition Working Group.— Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*, 2011, **28**, 1282-1288.
24. Niede L, Summerbell CD, Hooper L, et al.— Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, **3**, CD005102.
25. Nettleton JA, McKeown NM, Kanoni S, et al.— Interactions of dietary whole-grain intake with fasting glucose- and insulin-related genetic loci in individuals of European descent : a meta-analysis of 14 cohort studies. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 2684-2691.
26. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ.— Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev*, 1997, **18**, 716-738.
27. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E.— Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2006, **166**, 1768-1774.
28. Knutson KL, Van Cauter E, Zee P, et al.— Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes : the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care*, 2011, **34**, 1171-1176.
29. Scheen AJ, Giet D.— Rôle de l'environnement dans les maladies complexes : pollution atmosphérique et contaminants alimentaires. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 226-233.
30. Lee DH.— Persistent organic pollutants and obesity-related metabolic dysfunction : focusing on type 2 diabetes. *Epidemiol Health*, 2012, **34**, e2012002.
31. Dewalque L, Charlier C.— La fertilité masculine menacée par la présence de perturbateurs endocriniens dans l'environnement ? *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 243-249.
32. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B.— Comment j'explore ... le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 113-115.
33. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB.— Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev*, 2011, **33**, 46-62.
34. Scheen AJ, Giet D.— Prévention du diabète de type 2 : un nouveau défi de santé publique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 383-390.
35. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.— Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention : follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 2006, **368**, 1673-1679.
36. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.— 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 2009, **374**, 1677-1686.
37. Uusitupa MI, Stancáková A, Peltonen M, et al.— Impact of positive family history and genetic risk variants on the incidence of diabetes : the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*, 2011, **34**, 418-423.
38. Hivert MF, Jablonski KA, Perreault L, et al.— Updated genetic score based on 34 confirmed type 2 diabetes Loci is associated with diabetes incidence and regression to normoglycemia in the diabetes prevention program. *Diabetes*, 2011, **60**, 1340-1348.
39. Scheen AJ, Bourguignon JP, Guillaume M.— L'éducation thérapeutique : une solution pour vaincre l'inertie clinique et le défaut d'observance. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 250-255.
40. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
41. Scheen AJ, Paquot N.— Quelle nouvelle donne pour traiter les patients diabétiques de type 2 ? *Médecine des Maladies métaboliques*, 2009, **3**, 141-146.
42. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2012, **55**, 1577-1596.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Belgique.
Email : Andre.Scheen@chu.ulg.ac.be