

HYPERTENSION ET DIABÈTE

J-M. KRZESINSKI (1), L. WEEKERS (2)

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle (HTA) chez le patient diabétique est fréquente, affectant à peu près un patient diabétique sur deux. L'hypertension peut précéder l'apparition du diabète. Dans le diabète de type 2, l'insulino-résistance joue un rôle important dans la pathogénie de l'augmentation de pression artérielle. Dans le diabète de type 1, la néphropathie est souvent existante au moment du diagnostic de l'HTA. Quoi qu'il en soit, la conjugaison d'hypertension et de diabète entraîne un risque cardio-vasculaire et de néphropathie particulièrement élevé.

Une prise en charge énergique est recommandée, avec d'abord une modification du style de vie par des moyens non médicamenteux. Ensuite, il faut envisager des médicaments antihypertenseurs souvent multiples, avec une cible tensionnelle à atteindre inférieure à 130/80 mmHg.

L'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine constitue la base du traitement antihypertenseur, associée bien sûr aux diurétiques, et soit aux bêtabloquants s'il existe un problème coronarien, soit aux antagonistes calciques en cas d'atteinte des gros vaisseaux.

Une évaluation régulière du risque cardio-vasculaire et une recherche d'un fléchissement fonctionnel rénal et/ou d'une microalbuminurie sont indispensables.

MOTS-CLÉS : Hypertension artérielle - Diabète sucré - Insulino-résistance - Néphropathie - Risque cardio-vasculaire - Traitement

IMPORTANCE DU PROBLÈME

La prévalence du diabète, particulièrement de type 2, est en augmentation croissante à travers le monde. Cette maladie constitue la première cause de prise en charge en dialyse due à la glomérulosclérose diabétique et aux complications cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, athérosclérose de l'aorte abdominale et des artères rénales, avec secondairement insuffisance rénale). Les complications cardio-vasculaires constituent d'ailleurs la cause principale de mortalité précoce chez les patients diabétiques de type 2 (1).

DIAGNOSTIC

La grande majorité des patients diabétiques est affectée d'un diabète de type 2 (\pm 90% des cas) en rapport avec l'obésité surtout abdominale. Le diagnostic d'hypertension artérielle (HTA) exige, dans ce contexte, toute notre attention pour une bonne mesure de pression artérielle, en choisissant un brassard adapté à la circonférence du bras. L'HTA est généralement

HYPERTENSION AND DIABETES

SUMMARY : Hypertension frequently accompanies diabetes mellitus, as it is present in 50% of diabetic patients. Hypertension can sometimes precede diabetes. In type 2 diabetes, insulin resistance plays a major role in the hypertensive risk. In type 1 diabetes, nephropathy is often noted as soon as hypertension is present. Both hypertension and diabetes increase the risk for cardiovascular and renal complications.

For their prevention, first of all, modification of the diet with increasing exercise must be proposed, associated to antihypertensive agents with a blood pressure target lower than 130/80 mmHg.

Renin-angiotensin blockers constitute the main drug therapy in such patients associated with diuretics or betablocker if angina pectoris is present or even calcium channel blocker when large arteries abnormalities exist.

A frequent evaluation of the cardiovascular risk is required together with research of renal dysfunction or microproteinuria.

KEYWORDS : Hypertension - Diabetes mellitus - Insulin resistance - Nephropathy - Cardiovascular risk - Treatment

de type systolo-diastolique. Avec l'âge et l'athérosclérose des gros vaisseaux, une HTA systolique isolée va cependant apparaître, d'ailleurs plus précocement que chez les sujets non diabétiques.

Très fréquemment, l'HTA est associée au diabète et parfois précède le diagnostic de celui-ci. Elle participe largement aux risques cardio-vasculaires et néphrologiques très élevés du patient diabétique. L'HTA et le diabète interagissent pour accélérer le vieillissement artériel (2).

ETIOLOGIES

Dans le cadre du diabète de type 2, l'étiologie de l'augmentation de pression artérielle est principalement l'excès de poids, l'hyperinsulinisme, l'insulino-résistance avec activation du système sympathique, stimulation du système rénine-angiotensine, rétention hydrosodée et lésions endothéliales au niveau de la microcirculation (1) (Fig. 1).

Dans le diabète de type 1, la pathogénie de l'augmentation de pression artérielle est généralement secondaire à l'existence de la néphropathie diabétique, beaucoup plus rarement en rapport avec une hypertension essentielle.

L'association diabète de type 2 et HTA ne doit pas faire oublier l'existence de rares causes d'HTA d'origine endocrinienne comme le syndrome de Cushing, le phéochromocytome, l'acromégalie présentant aussi une hyperglycémie.

(1) Docteur en Médecine, Chargé de cours et Chef de Service de Néphrologie.

(2) Résident Spécialiste, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman

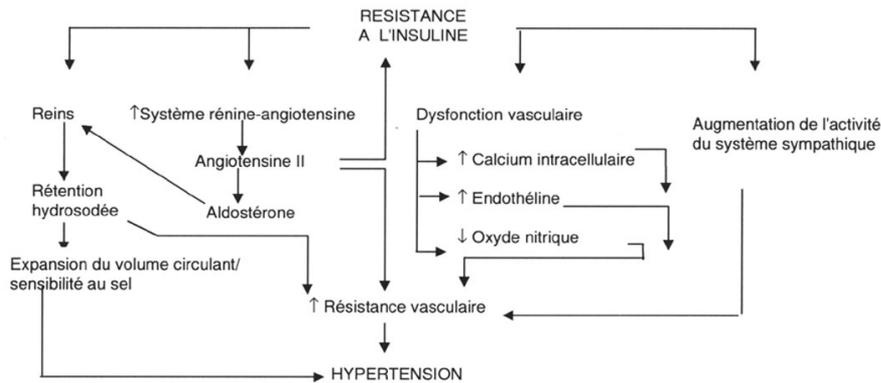


Fig. 1 : Pathogénie de l'hypertension dans le cadre de l'insulino-résistance

mie. Ces situations sont à la fois assez exceptionnelles et accompagnées d'un tableau clinique souvent très évocateur.

EXAMEN PHYSIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE HYPERTENDU

Il est donc nécessaire de confirmer la réalité de l'augmentation de pression artérielle chez ces patients, mesurer la pression artérielle aux deux bras, mais aussi également au niveau des membres inférieurs, car très fréquemment ces patients peuvent présenter une artériopathie périphérique avec une chute de l'index PA cheville/PA bras. La pression artérielle doit aussi être mesurée en position debout, car peut exister une hypotension orthostatique, notamment lorsque des signes de micro-angiopathie et d'atteinte du système nerveux autonome sont présents. Un examen clinique approfondi de l'état artériel est indispensable (2).

Un examen du fond d'œil est aussi nécessaire une fois/an de même qu'une recherche d'une atteinte de type neuropathie diabétique (avec diminution des réflexes ostéo-tendineux).

EVALUATION BIOLOGIQUE DU PATIENT DIABÉTIQUE

Une évaluation de la fonction rénale est nécessaire, basée notamment sur le dosage de créatinine sérique et le calcul de la filtration glomérulaire (GFR) par la formule du MDRD («Modification of Diet in Renal Disease») simplifiée ou par la récolte d'urines de 24 heures. La mesure de cette GFR par la formule de Cockcroft et Gault est souvent biaisée par l'existence d'un excès de poids. Une glycémie et une hémoglobine glyquée sont évidemment indispensables comme dans tout bilan réalisé chez un patient diabétique. Une recherche de microalbuminurie

est nécessaire, au moins une fois par an. En cas de valeur positive, cette anomalie doit être vérifiée, car certains faux positifs existent tels l'infection urinaire, un état de stress, un exercice musculaire important réalisé peu avant la détermination. Une appréciation du bilan lipidique est aussi indispensable à l'évaluation de la prise en charge globale du risque cardio-vasculaire de ce patient.

PRÉVENTION

Avant d'envisager le traitement de l'HTA, il faut rappeler l'importance d'une prévention du diabète de type 2, notamment par un changement du style de vie chez les sujets qui ont une intolérance au glucose et souvent une obésité associée. Tuomilehto et al. (3) ont montré que des changements de style de vie pouvaient prévenir l'apparition du diabète de type 2. Cette étude s'est intéressée à des sujets en excès de poids. L'âge moyen était de 55 ans avec un index de masse corporelle de 31 kg/m². Ces patients devaient réduire leur poids, leur consommation en graisses notamment saturées, augmenter la consommation en fibres et leur activité physique. Grâce à ce programme de changement de style de vie, ils ont perdu à la fin de la première année un peu plus de 4 kg. Cette perte de poids était moindre la deuxième année, mais encore très significative (3,5 kg). L'incidence de diabète cumulée après 4 ans était de 11% dans le groupe "intervention" contre 23% dans le groupe "contrôle". Une réduction de 58% du risque de diabète était donc observée en rapport direct avec les changements de style de vie suivis. Les PA systoliques et diastoliques se sont abaissées significativement plus dans le groupe actif (-5/-5 mmHg) versus le groupe contrôle (-1/-3 mmHg), (p=0,007 pour la systolique et 0,02 pour la diastolique, respectivement).

COMMENT ABORDER LE TRAITEMENT DES PATIENTS DIABÉTIQUES HYPERTENDUS?

Il est d'abord nécessaire, comme pour la prévention du diabète, de modifier le style de vie, d'insister sur la perte de poids, la réduction du sodium (la pression artérielle de ces patients est particulièrement sensible au sel). Il faut augmenter prudemment l'activité physique après réalisation d'un test d'effort et, si possible, arrêter tout tabagisme.

L'étude INTERHEART (4) a montré qu'une consommation plus importante de fruits et de légumes, l'activité physique et la réduction, voire l'arrêt du tabac, entraînaient une diminution considérable du risque de développer un infarctus du myocarde, et ceci a été particulièrement vrai chez le patient diabétique.

QUAND INITIER UN TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR? (FIG. 2)

Les directives européennes de la Société d'HTA et de la Société de Cardiologie publiées en 2003 ont rappelé l'importance de calculer le risque cardio-vasculaire d'un patient avant de décider du traitement médicamenteux antihypertenseur (5).

Le patient diabétique se situe d'emblée dans un risque élevé de problèmes cardio-vasculaires.

Il doit bénéficier d'un traitement antihypertenseur même pour des valeurs de pression dites normales hautes, au-delà de 130 mmHg pour la systolique et de 85 mmHg pour la diastolique. Ce patient doit alors recevoir, outre les conseils hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux avec une cible tensionnelle inférieure à 130/80 mmHg. Ceci est évidemment optimal, plus rarement obtenu dans la pratique quotidienne. Rappelons cependant que dans l'étude UKPDS (6), un abaissement de pression artérielle de 10 mmHg pour la systolique et 5 mmHg pour la diastolique dans le groupe avec un contrôle «optimal» de pression artérielle (valeurs inférieures à 144/82 mmHg), permettait déjà de réduire considérablement les complications macro-vasculaires : réduction de mortalité de 32%, des accidents vasculaires cérébraux de 40%, des infarctus du myocarde de 21% (non significative), de la mortalité de 18% (non significative) et diminution significative de 37% des complications micro-vasculaires (insuffisance rénale, rétinopathie).

Dans l'étude HOT («Hypertension Optimal Treatment») (7), sur l'ensemble de la population hypertendue traitée par antagoniste calcique, diurétique et inhibiteur d'enzyme de conversion, 1.501 sujets étaient diabétiques. Les meilleurs résultats sur le plan cardio-vasculaire ont été obtenus chez les patients soumis au traitement le plus intensif de façon à atteindre la cible tensionnelle diastolique < 80 mmHg. Par rapport au

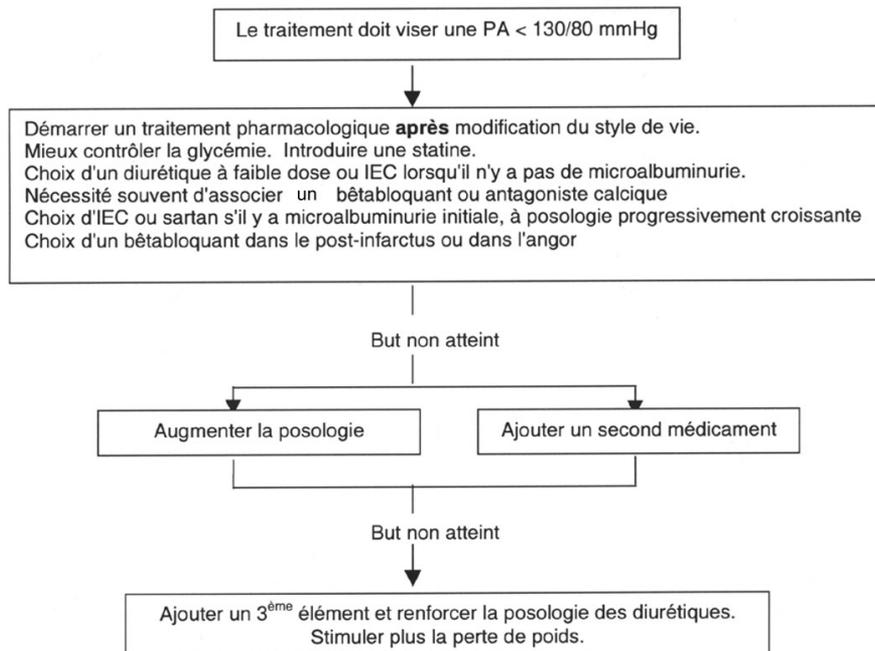


Fig. 2 : Prise en charge de l'hypertension chez les patients avec diabète. Adapté de Sowers (Référence 1).

groupe où la cible diastolique était moins stricte (< 90 mmHg), on relevait une diminution de 67% de la mortalité cardio-vasculaire et de 51% des événements cardio-vasculaires.

QUEL MÉDICAMENT CHOISIR?

En terme de prévention cardio-vasculaire, le choix du médicament antihypertenseur semble avoir moins d'importance au stade de diabète sans microalbuminurie et HTA que si l'objectif est spécifiquement de réduire les complications néphrologiques. Il faut donc prescrire le médicament plus sur une base individuelle en fonction des antécédents et des intolérances éventuelles.

Les diurétiques ont été notamment utilisés dans l'étude SHEP («Systolic Hypertension in the Elderly Program») chez des sujets diabétiques (8). La chlortalidone à faible dose (12,5 à 25 mg/jour) chez des patients de plus de 70 ans a réduit de façon très significative le taux d'accidents cardio-vasculaires à 5 ans (réduction de 34%). Cette réduction a été le double de celle obtenue chez les patients hypertendus non diabétiques.

Rappelons que le patient diabétique requiert souvent plusieurs médicaments antihypertenseurs pour arriver à la cible tensionnelle; les diurétiques sont donc bien souvent incontournables, au moins dans les associations.

Dans l'étude ALLHAT (9), les diurétiques ont fait aussi bien dans la protection cardio-vasculaire que l'amlodipine ou le lisinopril. Il ne faut cependant pas négliger les effets métaboliques de ces traitements diurétiques, surtout thiazides, avec une proportion plus importante de diabète chez les hypertendus non diabétiques au départ, le risque d'hypokaliémie et d'aggravation d'une hyperlipémie; ceci est surtout vrai pour des posologies élevées de diurétiques.

Pour ce qui est du risque de diabète sous diurétique et de son implication sur le risque cardio-vasculaire, une réponse intéressante vient de la publication récente des résultats de l'étude SHEP qui s'est prolongée sur plus de 14 ans (10). Si les diurétiques peuvent effectivement favoriser le développement d'un diabète, celui-ci n'entraîne pas, dans ces conditions de traitement efficace de l'HTA systolique du patient âgé, un risque cardio-vasculaire accru.

Dans l'étude UKPDS citée précédemment, l'aténolol a montré une efficacité dans la protection cardio-vasculaire assez proche de celle du captopril. Rappelons, cependant, que l'aténolol utilisé dans cette étude a tendance à aggraver la résistance à l'insuline des tissus (6). Il peut aussi

masquer les effets cliniques en rapport avec l'hypoglycémie surtout marquée lors de traitements insuliniques. Il est cependant bien connu que les patients diabétiques sont particulièrement à risque de problème coronarien. Un traitement par bêtabloquant est judicieux dans ce cadre, surpassant largement les inconvénients métaboliques glucidiques, mais aussi lipidiques.

Les antagonistes du calcium, neutres sur un plan métabolique, ont démontré leur intérêt chez les patients diabétiques, notamment dans l'étude SYSTEUR (la nitrendipine par rapport au placebo a été particulièrement efficace dans la prévention des complications cardio-vasculaires chez les patients diabétiques) (11). Les antagonistes calciques de type dihydropyridine ne doivent cependant pas être prescrits en première ligne si une microalbuminurie est présente, en raison de leur propriété de vasodilatation préférentielle de l'artériole afférente.

Quoi qu'il en soit, il apparaît que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (inhibiteur d'enzyme de conversion et sartan) apportent un plus dans le concept du traitement de l'hypertension chez un patient diabétique. Déjà au stade d'hypertension sans diabète, ces classes thérapeutiques ont montré une réduction de l'évolution vers le diabète dans à peu près 20 à 25% des cas, principalement par amélioration de la sensibilité à l'insuline (12). Dans l'étude HOPE (13), le ramipril, à fortes doses, administré à raison de 10 mg le soir par rapport à un placebo, a permis une protection cardio-vasculaire, mais aussi néphrologique très intéressante chez les patients diabétiques.

Dans une étude plus récente (DIABHYCAR), le ramipril (à faible dose : 1,25 mg/jour) n'a malheureusement pas démontré ce bienfait (14). Il semble donc que la posologie élevée de l'inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC) soit nécessaire dans la cardio-protection et la néphro-protection attendues avec ce genre de traitement. Ce dernier génère cependant un pourcentage non négligeable de patients signalant une toux en rapport avec l'augmentation du taux de bradykinine induit. Ceci constitue une bonne occasion pour recourir aux antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.

Dans ce cadre particulier, le losartan utilisé dans l'étude LIFE («Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study») a démontré son intérêt par rapport à l'aténolol et ce, pour un même contrôle de pression artérielle (15). En effet, cet antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II a réduit significativement plus la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires des patients hypertendus diabétiques

avec hypertrophie ventriculaire gauche par comparaison au bêtabloquant. Une réduction de 38% de mortalité cardio-vasculaire a été observée. Cette diminution a été de 19% pour les infarctus du myocarde, de 22% pour l'accident vasculaire cérébral et de 40% pour la mortalité totale par rapport à l'aténolol.

ASSOCIATION DE TRAITEMENTS

La prise en charge de l'HTA chez le patient diabétique est souvent suboptimale. Schaars et al. (16) ont constaté chez le médecin généraliste que seuls 20% des hypertendus diabétiques de type 2 atteignent la cible de 135/84 mmHg. Il est clair que pour obtenir la cible tensionnelle idéale d'au moins 130/80 mmHg, il est nécessaire d'associer plusieurs classes thérapeutiques à bonne posologie, réadaptée régulièrement. Souvent, au moins trois médicaments antihypertenseurs sont nécessaires. Un inhibiteur d'enzyme de conversion ou un sartan, un diurétique et soit un bêtabloquant, soit un antagoniste calcique (17).

Chez ces patients diabétiques, il est nécessaire d'insister très fort sur l'adhérence au traitement médicamenteux, parallèlement au renforcement des règles hygiéno-diététiques.

SUIVI

Une surveillance régulière de l'adhérence au traitement et de son efficacité ainsi que de la présence de microalbumine dans les urines est souhaitable, mais trop rarement réalisée en médecine générale. Dans ce contexte précis de microalbuminurie, une étude italienne toute récente (étude BENEDICT) a montré qu'un inhibiteur d'enzyme de conversion (le trandolapril) était largement supérieur au vérapamil pour empêcher les sujets diabétiques d'évoluer vers une microalbuminurie, anomalie qui constitue un témoin de l'existence d'une dysfonction endothéliale et, éventuellement, d'une néphropathie diabétique débutante (18).

BÉNÉFICE PHARMACO-ÉCONOMIQUE

Le traitement antihypertenseur efficace réduit les coûts et améliore le pronostic vital beaucoup mieux qu'un contrôle imparfait et le rapport coût/bénéfice de cette prise en charge est inférieur à celui du contrôle glycémique ou de la réduction du cholestérol chez les patients diabétiques de type 2 (19).

Remarquons cependant, comme l'a remarquablement illustré cette étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* par Gaede et al.

(20), qu'une prise en charge globale des patients diabétiques suivis pendant 8 ans comprenant, outre l'objectif tensionnel de 130/80 mmHg, l'utilisation d'un inhibiteur d'enzyme de conversion, un contrôle strict glycémique (hémoglobine glyquée < 7%) et des paramètres lipidiques, l'arrêt du tabagisme et l'utilisation d'un anti-agrégant plaquettaire pouvait, de façon spectaculaire, réduire le risque d'évolution vers une micro-angiopathie mais aussi, et ce pratiquement de moitié, celui des complications cardio-vasculaires (21).

RECOMMANDATION DE PRUDENCE

Le patient diabétique de type 2 présente fréquemment des lésions athéroscléreuses, notamment au niveau des artères rénales. Il ne faut donc pas oublier de surveiller étroitement la créatinine sanguine dans les jours et semaines après l'introduction des inhibiteurs du système rénine-angiotensine. Il faut aussi éviter l'association IEC ou sartan et anti-inflammatoire chez de tels patients fréquemment atteints d'arthrose (favorisée par l'excès pondéral) sous peine d'exposer le patient à un risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie.

EN CONCLUSION

L'HTA est très fréquemment associée au diabète. Ces deux mauvais compagnons conjuguent leurs efforts pour entraîner un risque cardio-vasculaire majeur (macro-angiopathie), mais aussi une incidence accrue de micro-angiopathie. Cette situation particulièrement peu enviable est pourtant souvent minimisée par les patients. Il est donc important de leur faire prendre conscience de cet état de fait pour améliorer l'adhérence au traitement.

Une prise en charge énergique de tous les facteurs de risque, associée à un contrôle glycémique correct est nécessaire (21).

Une modification du style de vie, une alimentation équilibrée, une pratique d'activité physique et une réduction du sodium alimentaire constituent la première étape de la prise en charge. Un contrôle de pression artérielle optimal par des médicaments antihypertenseurs en association et à posologie correcte, avec une place privilégiée pour les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, constitue véritablement la base de la prise en charge médicamenteuse de cette HTA.

Des encouragements répétés doivent cependant être prodigués auprès des patients pour une observance thérapeutique correcte au long cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sowers J.R.— Treatment of hypertension in patients with diabetes. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 1850-1857.
2. Franklin S.— Do diabetes and hypertension interact to accelerate vascular ageing? *J Hypertens*, 2002, **20**, 1693-1698.
3. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J, Valle T., et al.— Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1343-1350.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.— Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) : case-control study. *Lancet*, 2004, **364**, 937-952.
5. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology.— Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003, **21**, 1011-1053.
6. UK Prospective Diabetes Study Group.— Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ*, 1998, **317**, 703-713.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al.— Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
8. Curb D, Pressel S, Cutler J. et al.— Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA*, 1996, **276**, 1886-1892.
9. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group — Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic; the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, **288**, 2981-2997.
10. Kostis J, Wilson A, Freudenberger R. et al.— 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.
11. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger W. et al.— Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 677-684.
12. Scheen A.— VALUE : analysis and results. *Lancet*, 2004, **364**, 932-933.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators.— Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, **355**, 253-259.
14. Marre M, Lievre M, Chatellier G. et al.— Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin : randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*, 2004, **328**, 495.
15. Lindholm L, Ibsen H, Dahlöf B. et al.— Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Interention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 1004-1010.
16. Schaars C, Denig P, Kasje W. et al.— Physician, organizational, and patient factors associated with suboptimal blood pressure management in type 2 diabetic patients in primary care. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 123-128.
17. Vijan S and Hayward R.— Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus : blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*, 2003, **138**, 593-602.
18. Ruggeninti P, Fassi A, Parvanova A. et al.— Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1941-1951.
19. The CDC Diabetes Cost-effectiveness Group.— Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA*, 2002, **287**, 2542-2551.
20. Gaede P, Vedel P, Larsen N. et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
21. 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.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. J-M. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart tilman, 4000 Liège