

LE DIABÈTE DE TYPE 2 AU COEUR DU SYNDROME MÉTABOLIQUE : Plaidoyer pour une prise en charge globale

A.J. SCHEEN (1), L.F. VAN GAAL (2)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 est souvent associé à d'autres comorbidités dont une obésité abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un état pro-thrombotique. L'ensemble de ces facteurs de risque cardio-vasculaire est regroupé dans ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome métabolique. La prise en charge du patient diabétique de type 2 requiert une approche globale visant à corriger chaque facteur de risque pour réduire substantiellement la morbi-mortalité cardio-vasculaire. La présence d'une microalbuminurie est corrélée avec celle des marqueurs du syndrome métabolique chez le patient diabétique de type 2 comme l'a montré l'enquête DANA réalisée chez des médecins généralistes des régions liégeoise et anversoise et, chez ce type de patient, est considérée comme un marqueur du risque cardio-vasculaire. L'étude OCAPI, réalisée chez des médecins internistes et diabétologues belges, a montré que deux tiers des patients diabétiques de type 2 ont un syndrome métabolique et que les objectifs de prise en charge sont loin d'être atteints en pratique quotidienne, notamment en ce qui concerne le profil lipidique et la pression artérielle. Pourtant, l'étude danoise STENO-2 a démontré que l'optimisation d'une prise en charge multi-risques réduit l'incidence de complications de micro- et de macro-angiopathie de plus de 50 %. Cette stratégie doit être considérée comme un objectif majeur de santé publique si l'on s'en réfère à la prévalence élevée et croissante du diabète de type 2 ainsi qu'au coût financier et humain des complications graves associées à cette maladie.

MOTS-CLÉS : *Maladies cardio-vasculaires - Dyslipidémie - Hypertension artérielle - Syndrome métabolique - Microalbuminurie - Diabète de type 2*

INTRODUCTION

L'image du diabète sucré a été longtemps dominée par l'histoire naturelle du diabète de type 1. Dans ce type de diabète, la carence en insuline s'installe rapidement conduisant à des complications aiguës (acidocétose) et, en raison des imperfections du traitement insulinaire, à des complications de microangiopathie directement liées à l'importance et à la durée de l'hyperglycémie chronique. Ceci a conduit les diabétologues à avoir une vue essentiellement «gluocentrique» de la maladie. Si pareille conception se défend dans le diabète de type 1, il n'en est pas nécessairement de même dans le diabète de type 2. Ce dernier, 10 fois plus fréquent que le diabète de type 1, représente un problème majeur de santé publique (1). Contrairement au patient diabétique de type 1, le patient diabétique de type 2 combine souvent plusieurs pathologies, dont une obésité

**TYPE 2 DIABETES, IN THE HEART OF THE METABOLIC SYNDROME :
PLEA FOR A GLOBAL APPROACH**

SUMMARY : Type 2 diabetes is frequently associated with other comorbidities among which abdominal obesity, arterial hypertension, dyslipidaemia and a prothrombotic state. All these cardiovascular risk factors belong to the so-called metabolic syndrome. The appropriate management of a patient with type 2 diabetes requires a global approach targeting each risk factor in order to reduce cardiovascular morbidity and mortality. Microalbuminuria is correlated with markers of the metabolic syndrome in diabetic patients as shown by the DANA survey performed among general practitioners from the areas of Liège and Antwerp and, in this type of patients, is considered as a prognostic factor of cardiovascular complications. The OCAPI study, performed among Belgian internists and diabetologists, demonstrated that two thirds of diabetic patients have a metabolic syndrome and that the objectives are far from being reached in clinical practice, especially as far as lipid and arterial pressure control is concerned. Interestingly, the Danish STENO-2 study demonstrated that an intensive multi-risk approach reduces the incidence of both micro- and macro-angiopathic complications by more than 50 %. This challenge represents a major public health issue considering the high and increasing prevalence of type 2 diabetes and the major burden associated to this disease.

KEYWORDS : *Cardiovascular disease - Dyslipidemia - Hypertension - Metabolic syndrome - Microalbuminuria - Type 2 diabetes*

abdominale, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, et d'autres anomalies plus occultes comme une dysfonction endothéliale, un status pro-inflammatoire et un état pro-thrombotique. L'ensemble de ces anomalies est regroupé sous le vocable de syndrome métabolique et représente un risque majeur de morbi-mortalité cardio-vasculaire (2,3). L'insuffisance coronarienne (dans plus de 50 % des cas) et les accidents cérébro-vasculaires représentent la première cause de mortalité parmi les patients diabétiques de type 2, étant responsables de près de 75 % des décès. Par comparaison à une population témoin non diabétique, le risque relatif est multiplié par 2 à 6 suivant les sous-groupes étudiés (4). Plusieurs essais d'intervention ont démontré l'intérêt de corriger soit l'hyperglycémie (5,6), soit l'hypertension artérielle (7,8), soit l'hypercholestérolémie (9,10) chez ce type de patient. Compte tenu de la problématique complexe du patient diabétique de type 2 et de la morbi-mortalité associée particulièrement élevée, il paraît essentiel de développer une approche globale, incluant la correction de tous les risques modifiables, plutôt que de se concentrer sur la seule correction de l'hyperglycémie (Figure 1) (11,12). C'est particulièrement le cas chez les patients diabétiques de type 2 qui

(1) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège

(2) Professeur, Chef de Service, Département de Diabétologie, Métabolisme et Nutrition clinique, Hôpital Universitaire d'Anvers, UIA, Anvers

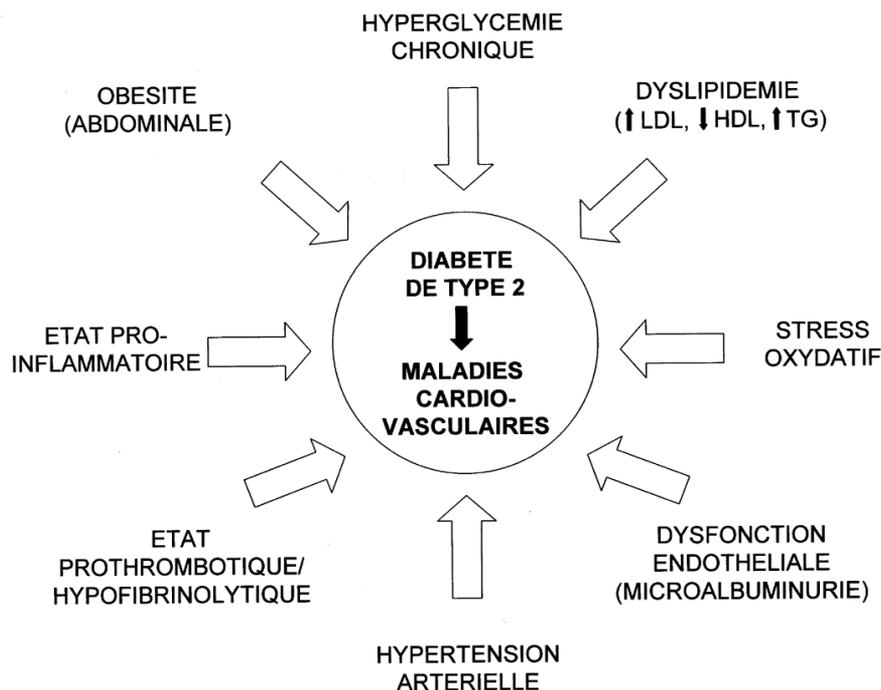


Figure 1 : Approche thérapeutique globale pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2.

présentent une microalbuminurie puisqu'il apparaît que, dans cette population et contrairement au diabète de type 1, cette anomalie est davantage un marqueur de risque cardio-vasculaire que de risque de néphropathie diabétique (13).

MICROALBUMINURIE, MARQUEUR DU SYNDROME MÉTABOLIQUE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 : RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE DANA

L'enquête DANA («Diabetes Assistance and Nephropathy Awareness») a été réalisée en 1997 dans deux régions de Belgique, à Liège et à Anvers, dans le but d'étudier les relations entre la microalbuminurie et les anomalies du syndrome métabolique dans une vaste population de patients diabétiques suivis en médecine générale. Sur un total de 1557 diabétiques de tout type, 1374 patients diabétiques de type 2 ont été évalués avec l'aide de deux infirmières spécialisées et le recours à un laboratoire central accrédité pour les analyses biologiques sanguines. Il s'agit d'une population relativement âgée (moyenne de 67 ans), en grande majorité traitée par hypoglycémiant oraux (74 %, pour 13 % sous régime seul et 13 % sous insuline). Le taux d'HbA_{1c} moyen était de 7,5 %, témoignant d'un contrôle glycémique relativement acceptable, quoique perfectible. La microalbuminurie a été mesurée de façon semi-quantitative sur 3 échantillons d'urine de la nuit, à l'aide du Micral-test® II, avec une lecture visuelle systématiquement

faite par les deux infirmières spécialement entraînées pour cette tâche. Ces dernières ont également mesuré la circonférence de la taille et le rapport tour de taille/tour de hanches de façon parfaitement standardisée. Après exclusion préalable des patients avec infection urinaire (n = 59) ou macroprotéinurie (n = 78), les patients ont été divisés en 4 sous-groupes en fonction de la valeur semi-quantitative de leur microalbuminurie : 1) négative (< 20 mg/l; n = 585); 2) légèrement positive (20 mg/l; n = 315); 3) modérément positive (20-50 mg/l; n = 212); et 4) nettement positive (> 50 mg/l; n = 125). L'analyse de variance globale montre une relation faiblement positive de la microalbuminurie avec l'âge (p = 0,022), la durée connue de diabète (p = 0,016) et le poids (p = 0,024). Par contre, la relation est nettement plus marquée avec la glycémie (p = 0,0001), le taux d'HbA_{1c} (p = 0,0001), le rapport taille/hanche (p = 0,0002), le tour de la taille seul (p = 0,0001), la pression artérielle systolique (p = 0,009) et la triglycémie (p = 0,0005); la relation est négative avec la concentration de cholestérol HDL (p = 0,021). Les différences ne sont pas significatives (sauf déjà pour les indices de l'adiposité abdominale et le taux d'HbA_{1c}) entre les groupes 1 et 2 (microalbuminurie négative et faiblement positive), mais toujours très significatives entre le groupe 1 et les groupes 3 ou 4 (microalbuminurie modérément ou nettement positive, respectivement). Les traitements à visée

cardio-vasculaire (en ce compris les médicaments antihypertenseurs) sont fréquents dans l'ensemble de la population étudiée, davantage chez les patients diabétiques de type 2 obèses que chez les sujets non obèses (71 % *versus* 61 %; $p < 0,001$). Malgré ce traitement pharmacologique plus intensif, les pressions artérielles systolique (145 *versus* 142 mm Hg; $p < 0,003$) et diastolique (85 *versus* 81 mm Hg; $p < 0,001$) restent plus élevées chez les sujets obèses que chez les sujets non obèses. Les médicaments hypolipidémiants restaient, à ce moment, relativement peu prescrits (environ 16 % dans les deux sous-groupes), avec des valeurs de triglycérides plus élevées et de cholestérol HDL plus basses chez les patients obèses par comparaison à celles des sujets non obèses. Ainsi, dans une vaste population de patients diabétiques de type 2 suivie en médecine générale, la microalbuminurie est corrélée, non seulement avec des paramètres directement liés au diabète (durée d'évolution, qualité du contrôle glycémique récent), mais aussi avec des indices typiquement associés au syndrome métabolique (adiposité abdominale, hypertension artérielle, dyslipidémie avec hypertriglycéridémie et abaissement du taux de cholestérol HDL), tous facteurs de risque cardio-vasculaire.

PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE RISQUE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE BELGE OCAPI

L'étude OCAPI («Optimize Cardiovascular Prevention in diabetics») visait à déterminer le risque cardio-vasculaire absolu dans une population de patients diabétiques de type 2 et à analyser le pourcentage de sujets atteignant les objectifs thérapeutiques (cholestérol total < 190 mg/dl, LDL < 115 mg/dl, pression artérielle $< 130/85$ mm Hg) définis en 1998 par la Task Force Européenne pour la prévention de la coronaropathie (15). Cette enquête transversale multicentrique, menée durant l'année 2001 chez 140 internistes et endocrinologues, a recruté 1001 patients diabétiques de type 2 consécutifs. Les données anamnestiques, cliniques, thérapeutiques et biologiques (HbA_{1c} et profil lipidique mesurés dans un laboratoire central) ont été systématiquement récoltées et le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans a été calculé avec la formule de Framingham. Des données complètes ont été disponibles chez 952 patients : âge moyen de 64 années, 52 % de femmes, indice de masse corporelle (IMC) moyen de 29,3 kg/m², 87,5 % de sujets avec un tour de taille > 80 cm (femme) ou > 94 cm (homme), 19 % avec un

tabagisme actif. Au total, 90 % des patients prennent un médicament antidiabétique (51 % sous insuline), 65 % au moins un antihypertenseur et seulement 29 % un hypolipémiant (dont 45 % un fibrate et 55 % une statine). Alors que le taux d'HbA_{1c} est relativement satisfaisant ($< 7,5$ %; N : 2,7-5,8) chez 70 % des patients, les valeurs cibles ne sont atteintes que chez 29 % pour le cholestérol total, 43 % pour le cholestérol LDL et 19 % pour la pression artérielle. Ces chiffres relativement bas se retrouvent même chez les sujets traités par des médicaments spécifiques. Au total, seulement 6,6 % des patients atteignent simultanément les trois objectifs considérés de cholestérol total, cholestérol LDL et pression artérielle. La valeur cible est moins souvent atteinte pour la pression systolique que pour la pression diastolique, ce qui expose le patient à une pression différentielle ou pression pulsée accrue, anomalie considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant. Seulement 19 % des patients atteignent simultanément les trois valeurs cibles lipidiques définies par le National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), soit une cholestérolémie totale < 200 mg/dl, un taux de cholestérol LDL < 100 mg/dl et une concentration de cholestérol HDL > 40 mg/dl, avec un taux de succès approximativement double chez les patients recevant une statine par rapport à ceux traités par un fibrate (32 *versus* 15 %). Le risque cardio-vasculaire absolu moyen à 10 ans est de 19 % (> 20 % chez 37 % des patients et 10-20 % chez 44 % d'entre eux). Dans cette étude, la microalbuminurie n'a pas été enregistrée de façon systématique. Au total, 63 % des patients étudiés présentent un syndrome métabolique tel que défini selon les critères du NCEP-ATP III en 2001, à savoir la présence d'au moins 3 des 5 critères suivants : circonférence de la taille > 102 cm chez l'homme ou > 88 cm chez la femme, triglycérides ≥ 150 mg/dl, cholestérol HDL < 40 mg/dl chez l'homme ou < 50 mg/dl chez la femme, pression artérielle $\geq 130/\geq 85$ mmHg et glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl. Les résultats de cette enquête montrent donc que les patients diabétiques de type 2 ont souvent un syndrome métabolique et sont à haut risque cardio-vasculaire. Plus de 90 % n'atteignent pas simultanément les valeurs cibles de cholestérolémie et de pression artérielle, en dépit d'un traitement hypolipémiant dans un tiers des cas et antihypertenseur dans deux tiers des cas et malgré un contrôle glycémique relativement acceptable. Ces résultats indiquent le besoin d'optimiser la prévention cardio-vasculaire chez les patients diabétiques

de type 2 par une approche globale multi-risques.

INTÉRÊT D'UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE MULTI-RISQUES : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DANOISE STENO-2

L'étude Steno-2 est une étude ouverte en groupe parallèle dont le critère d'évaluation principal a été un critère combiné comportant les décès de causes cardio-vasculaires, les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non mortels, les procédures de revascularisation et les amputations (16). Les résultats essentiels de ce travail ont déjà fait l'objet d'une présentation détaillée dans la rubrique «L'étude clinique du mois» de la revue (17). Les patients diabétiques de type 2 ont été répartis de façon aléatoire, soit dans un groupe recevant un traitement conventionnel en accord avec les recommandations nationales danoises ($n = 80$), soit dans un groupe soumis à une thérapie intensive multifactorielle ($n = 80$). Celle-ci comportait une stratégie par étapes, avec d'abord des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas de non atteinte des objectifs fixés, des traitements pharmacologiques appropriés. Ceux-ci furent centrés sur l'hyperglycémie (objectif : $HbA_{1c} < 6,5\%$), l'hypertension artérielle (objectif : $< 130/80$ mm Hg), les dyslipidémies (objectifs : cholestérol total < 175 mg/dl et triglycérides < 150 mg/dl) et la microalbuminurie. Le traitement pharmacologique a sensiblement été renforcé dans le groupe intensif. Il n'y avait pas de différence significative dans le traitement antihyperglycémiant, mais bien dans les médicaments antihypertenseurs (66 *versus* 52 patients; $p = 0,009$), les statines (57 *versus* 14 patients; $p < 0,001$), le traitement par aspirine (58 *versus* 35 patients; $p < 0,001$) et les suppléments en vitamines anti-oxydantes et en sels minéraux (42 *versus* 0 patients; $p < 0,001$). La prescription de bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine) a été recommandée chez les patients porteurs de microalbuminurie et significativement plus fréquente dans le groupe intensif que dans le groupe conventionnel ($p < 0,001$).

Les diminutions du taux d' HbA_{1c} , des valeurs de pression artérielle systolique et diastolique, des concentrations de cholestérol total et des triglycérides à jeun, et de la microalbuminurie ont été toutes significativement plus prononcées dans le groupe sous traitement intensif que dans le groupe sous traitement conventionnel (voir

détails dans 17). Cette meilleure prise en charge intégrée des facteurs de risque a conduit à une réduction considérable de la morbidité liée à la macro- et à la micro-angiopathie après un suivi moyen d'environ 8 années. Ainsi, par comparaison au groupe dit conventionnel, la réduction du risque relatif, ajustée pour différents facteurs de confusion, a été de 53 % pour les maladies cardio-vasculaires, de 61 % pour la néphropathie, de 58 % pour la rétinopathie et de 63 % pour la neuropathie autonome ($p < 0,001$). Au vu de ces résultats, on peut estimer que seulement 5 patients doivent être traités de façon intensive durant 7,8 années pour éviter un événement cardio-vasculaire majeur, ce qui démontre la rentabilité exceptionnelle de ce type d'intervention intensive multi-risques.

DISCUSSION

Les complications de microangiopathie dépendent spécifiquement de l'hyperglycémie chronique et la prévention de ces complications exige l'obtention d'un excellent contrôle glycémique, comme démontré dans l'étude «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) pour le diabète de type 1 et dans l'étude «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) pour le diabète de type 2. Par contre, les complications de macroangiopathie, très fréquentes chez le patient diabétique de type 2, résultent le plus souvent de la présence concomitante de multiples facteurs de risque vasculaire (4). S'il paraît donc logique d'instaurer une stratégie intensive de prise en charge multi-risques dans cette population, force est de reconnaître que pareille stratégie n'a été que peu utilisée jusqu'à présent, aussi bien dans les études cliniques que dans la pratique quotidienne. Les résultats de l'étude STENO-2 sont à cet égard particulièrement intéressants (16). La diminution de plus 50 % des événements cardio-vasculaires avec l'approche intensive globale est impressionnante, et environ 1,5 à 3 fois supérieure aux résultats publiés avec les interventions centrées sur un seul facteur de risque, que ce soit l'hyperglycémie (5,6), l'hypertension artérielle (7,8) ou l'hypercholestérolémie (9,10). Au vu de l'importante morbi-mortalité dans la population diabétique de type 2, à l'origine d'un coût socio-économique considérable notamment lié aux complications cardio-vasculaires (18), il est capital de développer des stratégies de prise en charge globale et intensive ciblant tous les facteurs de risque modifiables.

L'étude STENO-2 a confirmé l'importance de la microalbuminurie comme facteur de risque

dans la population diabétique de type 2 (13). L'enquête DANA réalisée en Belgique a montré, sur un large échantillon de patients diabétiques de type 2, que la microalbuminurie est significativement associée aux différents marqueurs du syndrome métabolique (14). Tout patient diabétique de type 2 présentant une microalbuminurie doit donc être considéré à haut risque. Chez ce type de patient, tout particulièrement, tous les facteurs de risque vasculaire doivent être évalués et, dans toute la mesure du possible, corrigés de façon énergique. La grande enquête épidémiologique IQPED («Initiative pour la Promotion de la Qualité et Epidémiologie du Diabète sucré») (19), réalisée dans les centres conventionnés de diabétologie en Belgique, a montré que 20 % des 5.185 patients diabétiques de type 2 insulino-requérants évalués ont une microalbuminurie positive (et 4 % une macroprotéinurie), ce qui les expose à un risque élevé de maladies cardio-vasculaires (13). Selon les conclusions de la 3ème Task Force européenne pour la prévention des maladies cardio-vasculaires, les patients diabétiques avec microalbuminurie sont systématiquement considérés comme à haut risque cardio-vasculaire, ce qui rend superflu le calcul de score de risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans dans cette population (20).

L'étude STENO-2 a également montré que l'atteinte des objectifs fixés en termes de valeurs cibles est difficile à obtenir, même dans le contexte d'une étude expérimentale menée dans un centre diabétologique de réputation internationale comme le "Steno Diabetes Center" de Copenhague. Il n'est donc pas étonnant que la prise en charge sur le terrain reste très imparfaite, que l'on considère la situation en médecine générale, comme dans l'enquête DANA (14) ou dans l'étude liégeoise DREAM (21), ou en médecine spécialisée, comme dans l'étude multicentrique OCAP (15) ou dans un grand centre universitaire belge (22). La grande enquête nationale IQPED a confirmé que les patients diabétiques de type 2 devenus insulino-requérants sont des patients combinant de multiples facteurs de risque vasculaires et que nombre d'entre eux ont déjà présenté des complications coronariennes (20,2 %) ou cérébro-vasculaires (8,6 %) ou encore ont des signes objectifs d'artériopathie périphérique (20 %) (19). Compte tenu de l'effectif limité de patients inclus dans l'étude STENO-2, les résultats de cet essai pilote intéressant mériteraient d'être vérifiés dans une vaste étude prospective chez un grand nombre de patients. Il faut cependant craindre que pareille étude ne soit jamais réalisée et on peut, d'ailleurs, se poser la question de

savoir si elle serait encore éthique au vu des nombreuses données accumulées au cours des dernières années plébiscitant une correction de tous les facteurs de risque chez les patients diabétiques de type 2, en ce compris l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'état prothrombotique. De plus, chez ce type de patients à très haut risque, la prescription de médicaments ayant fait la preuve de leur effet protecteur, même en l'absence d'anomalies cliniques ou biologiques patentes, mérite certainement d'être de plus en plus considérée. La prescription systématique d'un anti-agrégant plaquettaire de type aspirine paraît de plus en plus s'imposer chez les patients diabétiques à haut risque vasculaire (23). L'étude HOT («Hypertension Optimal Treatment») a montré que les patients diabétiques tirent un bénéfice significatif d'un abaissement de la pression artérielle en dessous des valeurs admises comme «normales» dans la population générale (24) et de nombreuses études ont démontré l'intérêt de médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans cette population (25). Par ailleurs, le bénéfice de la prescription d'une statine chez le patient diabétique de type 2 «normocholestérolémique» a été démontré récemment dans les études HPS («Heart Protection Study») avec la simvastatine (26) et CARDS («Collaborative Atorvastatin Diabetes Study») avec l'atorvastatine (27). Une approche de type «poly-pill», déjà considérée en détail dans la revue pour ce qui concerne la population générale (28), pourrait donc être envisagée tout spécialement dans cette population diabétique de type 2, même si ce type de stratégie reste encore controversé (29).

CONCLUSIONS

Le temps pour une approche «glucocentrique» dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 paraît bien révolu. Il convient, dès à présent, de considérer ce type de patient dans son ensemble, à savoir un individu cumulant, le plus souvent, de multiples facteurs de risque cardio-vasculaire, en particulier s'il présente une microalbuminurie. L'approche recommandée doit donc être globale, ciblant tous les facteurs de risque modifiables, en particulier l'obésité, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et l'état pro-thrombotique. Semblable prise en charge devrait permettre de réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire de plus de 50 % dans cette population à haut risque. Au vu de la forte prévalence du diabète de type 2 et des complications cardio-vasculaires associées, il s'agit assu-

rément là d'un objectif prioritaire de santé publique dans les pays industrialisés.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leur reconnaissance à tous les médecins généralistes et spécialistes qui ont participé aux enquêtes DANA et OCAPI. Ils remercient également les firmes Bristol Myers Squibb (étude DANA) et Pfizer (étude OCAPI) pour leur important support logistique et financier qui a permis de mener à bien ces deux enquêtes épidémiologiques belges chez des patients diabétiques de type 2.

RÉFÉRENCES

- Lefèbvre PJ.— Le diabète hier, aujourd'hui et demain. L'action de la Fédération Internationale du Diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 273-277.
- Scheen AJ.— Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 29-32.
- Scheen AJ.— Management of the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*, 2004, **29**, 31-45.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P.— Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, **287**, 2570-2581.
- UK Prospective Diabetes Study Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group.— Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ*, 2000, **321**, 405-412.
- Sowers JR.— Treatment of hypertension in patients with diabetes. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 1850-1857.
- Krzyszinski JM, Weekers L.— Hypertension et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 572-577.
- Vijan S, Hayward RA.— Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus : background paper from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 650-658.
- Ducobu J.— Dyslipidémie et diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 578-585.
- Yki-Järvinen H.— Management of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk : lessons from intervention trials. *Drugs*, 2000, **60**, 975-983.
- Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
- Weir MR.— Microalbuminuria in type 2 diabetics : an important, overlooked cardiovascular risk factor. *J Clin Hypertens*, 2004, **6**, 134-141.
- Scheen AJ, Van Gaal L, pour les investigateurs de l'étude DANA (Diabetes Assistance and Nephropathy Awareness).— Microalbuminurie, marqueur du syndrome plurimétabolique dans la population diabétique de type 2 (Résumé). *Diabetes Metab*, 1998, **24**, Suppl 1, P099.
- Scheen AJ, Van Gaal L, au nom des membres du groupe OCAPI.— Risque cardio-vasculaire absolu et objectifs thérapeutiques chez les patients diabétiques de type 2 : étude multicentrique belge OCAPI (Résumé). *Diabetes Metab*, 2002, **28**, 1S26, O49.
- 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.
- Scheen AJ, Estrella F.— L'étude Steno-2 : plaidoyer pour une prise en charge globale et intensive du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 109-111.
- Wallemacq C, Scheen AJ, Van Gaal L.— Le coût du diabète de type 2 : résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 278-284 (N° spécial).
- Nobels F, Debacker N, Scheen AJ, au nom du Conseil Scientifique d'IPQED.— Initiative pour la Promotion de la Qualité et Epidémiologie du Diabète sucré (IPQED). *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 624-627.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... Le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans : de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
- Scheen AJ, Bruwier G, Schmitt H, au nom des membres de l'étude clinique DREAM.— Optimisation de la prise en charge du patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude «DREAM» en médecine générale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 139-146.
- Buyschaert M, Hermans MP.— The treat-to-target paradigm : a cross-sectional survey of current therapies and achieved metabolic control in 800 type 2 diabetic patients. *Acta Clin Belg*, 2005, in press
- Colwell JA.— Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1), S87-88.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al for the HOT Study Group.— Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *Lancet*, 1998, **351**, 1755-1762.
- Strippoli GFM, Craig M, Deeks JJ, et al.— Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy : systematic review. *BMJ*, 2004, **329**, 828-831.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al.— MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, **361**, 2005-2016.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.— Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, **364**, 685-696.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Kulbertus H.— Comment je préviens ... Les maladies cardio-vasculaires par une approche pharmacologique combinée : y a-t-il place pour une «polypill» ? *Rev Med Liège*, 2003, **57**, 527-533.
- Gale E.— The polypill and type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2004, **21**, 8-10.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.