

RÔLE SPÉCIFIQUE DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE DANS LA PRÉVENTION DE L'ANGIOPATHIE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

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

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 est une maladie complexe, associant une hyperglycémie et diverses autres anomalies métaboliques. La réduction de l'hyperglycémie chronique, attestée par un niveau satisfaisant du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), permet de prévenir ou, au moins, de ralentir la survenue des complications vasculaires. La médecine factuelle a déjà apporté de nombreuses preuves pour ce qui concerne le risque de microangiopathie, en particulier la rétinopathie et la néphropathie mais aussi la neuropathie. L'évidence est moins nette en ce qui concerne la macroangiopathie, plus particulièrement la coronaropathie. Cette dernière observation doit amener à élargir la prise en charge du patient avec diabète de type 2 en prenant en compte tous les facteurs de risque. Elle apporte également des arguments pour de nouvelles alternatives thérapeutiques comme le recours à des médicaments hypoglycémisants qui améliorent l'hyperglycémie post-prandiale et/ou l'insulinorésistance. Cette dernière approche paraît prometteuse au vu des résultats obtenus avec la metformine dans la "United Kingdom Prospective Diabetes Study" et devra être confirmée par les grandes études prospectives en cours avec les nouveaux médicaments insulinosensibilisateurs de la famille des thiazolidinediones.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une pathologie fréquente, grevée d'un coût socio-économique extrêmement élevé ainsi que l'a démontré récemment l'étude européenne CODE-2 (1). Trop longtemps considéré comme un "petit diabète", il apparaît évident maintenant qu'il n'en est rien. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a d'ailleurs fait de sa prévention et de son traitement un objectif prioritaire de santé publique pour les prochaines années (2). Le surcoût lié au diabète de type 2 résulte essentiellement de la survenue de nombreuses complications vasculaires (1, 3). Il est classique de séparer celles-ci en complications de microangiopathie (essentiellement rétinopathie et néphropathie, éventuellement neuropathie) et de macroangiopathie (essentiellement coronaropathie, artériopathie cérébrale et périphérique) (4). Une meilleure prise en charge du patient avec diabète de type 2 devrait permettre de réduire, de façon substantielle, la survenue des complications graves et, donc, d'en réduire le coût (1, 3). Par ailleurs, un meilleur contrôle de l'hyperglycémie chronique devrait également

BLOOD GLUCOSE CONTROL AND PREVENTION OF VASCULAR COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENT

SUMMARY : Even if type 2 diabetes is a complex disease combining hyperglycaemia and various other metabolic abnormalities. Reduction of chronic hyperglycemia, assessed by glycated haemoglobin (HbA_{1c}), allows the prevention or the delay of vascular complications. Evidence-based medicine already provided numerous data regarding the risk of microangiopathy, especially retinopathy and nephropathy but also neuropathy. The evidence is less obvious as far as macroangiopathy, especially coronary artery disease, is concerned. This observation should encourage a global approach of the type 2 diabetic patient, taking into account all vascular risk factors. It also provides further arguments in favour of alternative therapeutic modalities, such as the use of hypoglycaemic agents that improve postprandial hyperglycaemia and/or insulin resistance. This latter approach appears to be promising in view of the favourable results with metformin in the United Kingdom Prospective Diabetes Study. It should be confirmed in large prospective ongoing clinical trials with new insulin sensitizers like thiazolidinediones.

KEYWORDS : *Glycated haemoglobin - Macroangiopathy - Microangiopathy - Prevention - Type 2 diabetes*

améliorer l'espérance de vie des patients diabétiques de type 2 (5).

La microangiopathie est spécifique du diabète sucré, qu'il soit de type 2 ou de type 1, et paraît directement liée à la durée et à l'importance de l'hyperglycémie chronique, comme l'avait déjà remarquablement montré en 1978 la grande étude observationnelle de Pirart à Bruxelles chez 4.400 patients suivis pendant 25 ans (6). Une revue de la littérature en langue anglaise de 1970 à 1997 a comptabilisé 20 études de cohortes prospectives ou études randomisées analysables (7). Ces études montrent une forte association indépendante entre hyperglycémie et complications microvasculaires du diabète de type 2 : 13 concernaient la rétinopathie, 5 la néphropathie et 2 la neuropathie. Dans ces études, l'incidence cumulée au fil des années des complications rétiniennes, rénales et nerveuses du diabète sucré apparaît comparable, à niveau glycémique ajusté, dans le diabète de type 2 et le diabète de type 1. L'importance de la mise en oeuvre d'un traitement insulinique intensif visant à abaisser sensiblement le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 9,0 à 7,2 % a été montrée, de façon exemplative, dans la célèbre étude prospective contrôlée américaine, le "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT), chez le patient diabétique de type 1 (8). Dans le diabète de type 2, un traitement hypoglycémiant approprié, amenant à une diminution sensible du taux d'HbA_{1c},

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service.
(2) Agrégé, Chef de Clinique associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

entraîne également une réduction significative des complications de microangiopathie ainsi que l'a démontré le vaste essai clinique "United Kingdom Diabetes Prospective Study" (UKPDS) (9, 10). Les mécanismes moléculaires par lesquels l'hyperglycémie chronique conduit à ces complications de microangiopathie sont de mieux en mieux connus, ce qui laisse entrevoir de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses (11).

Contrairement à la microangiopathie, la physiopathologie de la macroangiopathie ne paraît que partiellement liée à l'hyperglycémie chronique et certaines observations suggèrent une corrélation plus forte avec la glycémie post-prandiale qu'avec la glycémie à jeun (12, 13) (fig. 1). De plus, le patient diabétique de type 2 présente souvent des pathologies associées dans le cadre du syndrome plurimétabolique lié à l'insulinorésistance, parmi lesquelles une hypertension artérielle (environ dans un cas sur deux) ou une dyslipidémie (généralement une hypertriglycéridémie combinée à un abaissement du taux de cholestérol HDL) (14). Cette particularité explique le fait que plus de deux tiers de ces patients vont décéder d'une pathologie cardio-vasculaire au sens large et environ la moitié d'une coronaropathie (15). Il est, dès lors, recommandé d'organiser une prise en charge globale centrée sur tous les facteurs de risque (16-18). La prévention cardio-vasculaire du

patient diabétique de type 2 sera abordée, de façon plus détaillée, dans un autre article spécifiquement consacré à ce sujet (19).

Dans le présent article, nous analyserons les données probantes de la littérature, en accord avec la médecine factuelle, en faveur d'une meilleure prise en charge de l'hyperglycémie chronique du diabète de type 2 de façon à réduire le risque de complications de micro- et de macroangiopathie dans cette population. Les enquêtes réalisées dans de nombreux pays, aux Etats-Unis et en Europe, dont la Belgique, démontrent que le contrôle de l'HbA_{1c} reste globalement insuffisant chez une majorité de patients diabétiques de type 2, ce qui doit amener à un renforcement de la coordination des soins et de la stratégie anti-hyperglycémiant (revue in 20).

EFFETS SUR LA MICROANGIOPATHIE

Plusieurs grandes études prospectives ont démontré qu'un meilleur contrôle glycémique, caractérisé par un abaissement du taux d'HbA_{1c}, s'accompagne, après quelques années de suivi, d'une diminution significative de l'incidence des complications micro-angiopathiques. Nous résumerons ici brièvement les résultats de l'étude de Kumamoto au Japon (21, 22), de l'étude UKPDS en Grande-Bretagne (9, 10) et de l'étude Steno type-2 au Danemark (23).

L'étude japonaise de Kumamoto a randomisé 110 patients diabétiques de type 2 dans deux groupes, l'un traité par injections insuliniques multiples, l'autre traité par une insulinothérapie conventionnelle (21). Pour la moitié, les patients étaient indemnes de rétinopathie et de néphropathie débutante au départ de l'étude (prévention primaire); pour l'autre moitié, ils avaient déjà, à ce moment, une rétinopathie simple ou une microalbuminurie (prévention secondaire). Le taux d'HbA_{1c} a été maintenu à un niveau nettement plus bas dans le groupe intensif que dans le groupe témoin (7,1 *versus* 9,4 %; $p < 0,001$) tout au long des 6 années de suivi. Le développement ou la progression de la rétinopathie ont été significativement réduits chez les sujets sous traitement intensif par comparaison au traitement conventionnel, et ce aussi bien en prévention primaire (7,7 *versus* 32,0 %, $p = 0,039$) qu'en prévention secondaire (19,2 *versus* 44,0 %, $p = 0,049$). Des résultats comparables ont été observés en ce qui concerne l'apparition ou la progression d'une néphropathie : 7,7 % dans le groupe intensif *versus* 28,0 % dans le groupe conventionnel ($p = 0,032$) en prévention primaire et 11,5 % dans le groupe intensif *versus*

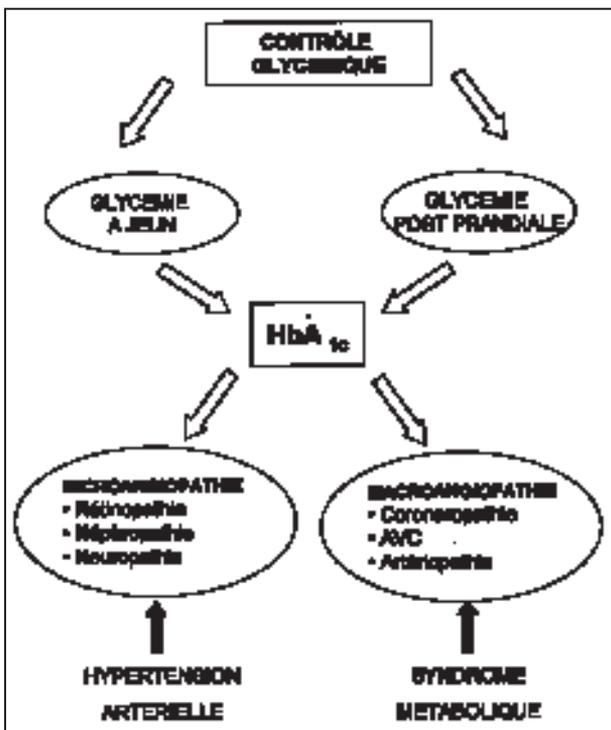


Fig. 1. Influence du contrôle glycémique et du niveau d'HbA_{1c} sur les complications de micro- et de macro-angiopathie chez le patient diabétique de type 2.

32,0 % dans le groupe conventionnel ($p = 0,044$) en prévention secondaire. Enfin, les marqueurs de la neuropathie périphérique (vitesse de conduction nerveuse) et autonome (hypotension orthostatique, variation sinusale) se sont détériorés dans le groupe traité de façon conventionnelle avec un mauvais équilibre glycémique alors qu'ils se sont améliorés dans le groupe traité de façon intensive avec un contrôle glycémique nettement meilleur. Ces résultats ont été confirmés sur le même groupe de patients diabétiques de type 2 lors d'un suivi à plus long terme, de 8 à 10 ans (22). Il y apparaît que le traitement insulinique intensif réduit le risque relatif (RR) de progression de la rétinopathie de 67 % (y compris la nécessité de photocoagulation de 77 %), le RR de progression de la néphropathie de 66 % ainsi que le RR de neuropathie clinique de 64 %, par comparaison au traitement insulinique conventionnel. L'effet bénéfique a été observé dans les deux sous-groupes, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire. Cette étude japonaise a donc retrouvé, dans un groupe limité de patients diabétiques de type 2, les effets bénéfiques d'une insulinothérapie intensive observés dans la DCCT sur une vaste cohorte américaine de patients diabétiques de type 1 (8).

L'UKPDS, réalisée sur une large cohorte de patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués, a montré que l'administration d'un traitement antihyperglycémiant intensif (comportant des sulfamides ou de l'insuline) ($n = 2.729$) permet de réduire le taux d'HbA_{1c} de 7,9 % à 7,0 % en moyenne sur les dix années de suivi par comparaison à un traitement par régime seul ($n = 1.138$) (9). Cette diminution de l'HbA_{1c} s'accompagne d'une réduction relative des complications de microangiopathie de 25 % (IC 95 % : 7-40 %; $p = 0,0099$) et de tous les événements liés au diabète de 12 % (IC : 1-21%; $p = 0,029$), sans diminution significative de la mortalité en relation avec le diabète (- 10 %, NS) ni de la mortalité totale (- 6 %, NS). Dans une analyse ultérieure plus spécifiquement ciblée sur la relation entre le contrôle glycémique et les complications (10), il apparaît que chaque diminution du taux d'HbA_{1c} de 1 % est accompagnée d'une diminution de 21 % de n'importe quel événement lié au diabète (IC : 17-24 %; $p < 0,0001$) et de 37 % (IC : 33-41 %; $p < 0,0001$) des lésions microvasculaires. Aucun seuil n'a pu être objectivé et toute diminution du taux d'HbA_{1c} entraîne une réduction de l'incidence des complications, quel que soit le niveau d'HbA_{1c} de départ. Rappelons qu'outre l'effet bénéfique d'un meilleur contrôle glycémique, l'UKPDS a montré qu'un abaissement de

la pression artérielle de 10 mm Hg pour la systolique et de 5 mm Hg pour la diastolique permettait de réduire, également de façon très significative, la survenue et la progression de la néphropathie et de la rétinopathie.

L'étude Steno type 2 est un essai ouvert en groupes parallèles comparant les effets d'un traitement standard ($n = 80$) et d'un traitement intensif ($n = 80$) chez des patients diabétiques de type 2 suivis pendant une moyenne de 3,8 années (23). Dans le groupe intensif, des antidiabétiques oraux (metformine si obésité, gliclazide en l'absence d'obésité) ont été ajoutés si le taux d'HbA_{1c} était $> 6,5$ % sous régime seul, puis de l'insuline a été administrée si le taux d'HbA_{1c} venait à dépasser 7,0 %. Le niveau d'HbA_{1c} a augmenté de 8,8 à 9,0 % dans le groupe standard et diminué de 8,4 à 7,8 % dans le groupe intensif ($p < 0,001$ entre les 2 groupes). Grâce à ce meilleur contrôle glycémique, les patients sous traitement intensif ont présenté une diminution significative de la progression de la néphropathie (risque relatif ou RR : 0,27; IC 95 % : 0,10-0,75, $p = 0,01$), de la rétinopathie (RR : 0,45; IC 95 % : 0,21-0,95, $p = 0,04$) et de la neuropathie autonome (RR : 0,32; IC 95 % : 0,12-0,78, $p = 0,01$). Il faut cependant signaler que ces résultats remarquables ont été obtenus avec une meilleure prise en charge globale du patient diabétique de type 2, en particulier un traitement plus agressif de l'hypertension artérielle par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en plus du meilleur contrôle glycémique (23). Ces observations ont pu être confirmées lors d'un suivi plus prolongé de 7,8 années (24) : le risque relatif de complications microvasculaires y est très diminué dans le groupe intensif par comparaison au groupe conventionnel. C'est le cas pour la néphropathie (RR = 0,39; IC : 0,17-0,87; $p = 0,003$), la rétinopathie (RR = 0,42; IC : 0,21-0,86; $p = 0,003$) et la neuropathie autonome (RR = 0,37; IC : 0,18-0,79; $p = 0,002$), mais pas pour la neuropathie périphérique (RR = 1,09; IC : 0,54-2,22; $p = 0,66$).

Il apparaît donc évident qu'une intensification du traitement antidiabétique amenant une diminution modérée (de l'ordre de 0,8-1,0 %) du taux d'HbA_{1c} permet de prévenir l'apparition et la progression des trois complications microangiopathiques. Les différences apparaissent significatives dès après 4 années et persistent après une dizaine d'années de suivi. Tant l'étude UKPDS que l'essai Steno type-2 démontrent également l'importance d'un bon contrôle de la pression artérielle, en particulier pour l'évolution de la néphropathie et de la rétinopathie.

EFFETS SUR LA MACROANGIOPATHIE

L'étude UKPDS a montré qu'un traitement intensif du diabète de type 2, par des sulfamides ou par l'insuline, permettant de diminuer le taux d'HbA_{1c} de 7,9 à 7,0 % pendant une période moyenne de 10 années, ne diminuait le risque de coronaropathie que de 16 %, sans atteindre le seuil de la signification statistique ($p = 0,051$) (9). Dans une analyse ultérieure des relations entre l'abaissement du taux d'HbA_{1c} et l'incidence des complications diabétiques (10), il a été montré que chaque réduction de 1 % du taux d'HbA_{1c} est associée à une réduction de 14 % de l'incidence d'infarctus du myocarde (IC : 8-21 %; $p < 0,0001$), soit 2,5 moins importante que celle rapportée pour l'incidence des complications de microangiopathie (- 37 %) décrite ci-dessus. Semblable réduction du taux d'HbA_{1c} s'accompagne également d'une diminution significative des accidents vasculaires cérébraux (- 12 %; IC : 1-21 %; $p = 0,035$) et des complications ultimes de l'artériopathie périphérique (amputation ou décès) (- 43 %; IC : 31-53 %; $p < 0,0001$). Les décès liés au diabète (- 21 %; IC: 15-27 %; $p < 0,0001$) et la mortalité totale (- 14 %; IC : 9-19 %, $p < 0,0001$) sont également diminués de façon hautement significative en cas d'abaissement du taux d'HbA_{1c} de 1 %. Ainsi, si certains ont mis à profit les résultats originaux ambigus de l'UKPDS pour relativiser le rôle du contrôle glycémique sur les complications de macroangiopathie, une analyse plus ciblée de la même étude démontre clairement que la relation entre ces deux paramètres est extrêmement forte.

Comme nous l'avons discuté récemment (18), l'étude Steno-2 a comparé l'effet d'une intervention ciblée, intensive et multifactorielle ($n = 80$) et d'une approche conventionnelle ($n = 80$) vis-à-vis de facteurs de risque modifiables pour les maladies cardio-vasculaires chez des patients avec diabète de type 2 et microalbuminurie (24). Après un suivi moyen de 7,8 années, le risque relatif d'événements cardio-vasculaires majeurs a été de 0,47 dans le groupe intensif (IC 95 % : 0,24-0,73), soit à peine plus élevé que le risque relatif des complications microvasculaires rapportées ci-dessus. Ces résultats tout à fait remarquables démontrent qu'une intervention basée sur des objectifs thérapeutiques précis, intensive, au long cours, dirigée contre de multiples facteurs de risque doit être recommandée chez les patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie (18).

Outre le taux d'HbA_{1c} reflétant une intégration moyenne de la glycémie, il est possible que

les pics d'hyperglycémie post-prandiale jouent un rôle non négligeable dans les complications cardio-vasculaires et coronariennes du patient diabétique de type 2 (12, 13). Cette interprétation découle des observations de diverses études physiopathologiques ou épidémiologiques dont l'étude multicentrique européenne DECODE (25). Cette étude a montré que le risque d'événements cardio-vasculaires est davantage corrélé avec le niveau de l'hyperglycémie 2 heures après une charge orale en glucose qu'avec la valeur de la glycémie à jeun. Ces résultats suggèrent que l'objectif glycémique doit combiner différents paramètres, à savoir la mesure-étalon que représente l'HbA_{1c}, mais sans doute aussi ses composantes que sont la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale (tableau I).

TABLEAU I. VALEURS DÉFINIES COMME OBJECTIFS EN CE QUI CONCERNE LA GLYCÉMIE À JEUN, LE PIC D'HYPERGLYCÉMIE POST-PRANDIALE ET LE TAUX D'HbA_{1c} DANS LES RECOMMANDATIONS DE L'ANAES (FRANCE), DE L'EUROPEAN DIABETES POLICY GROUP (EDPG) ET DE L'AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). CES VALEURS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME "IDÉALES".

	ANAES 1999	EDPG 1999	ADA 2003
Glycémie à jeun/ préprandiale (mg/dl)	70-120	< 110	90-130
Glycémie au pic postprandial (mg/dl)	< 180	< 135	< 180
HbA _{1c} (%)	< 6,5	< 6,5	< 7,0

NB : La glycémie capillaire à jeun est environ 1,0 mmol/l (18 mg/dl) plus basse que la concentration en glucose du plasma veineux

EFFETS INDÉPENDANTS DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

L'étude UKPDS a suggéré que toutes les interventions pharmacologiques anti-hyperglycémiantes pourraient ne pas être équivalentes quant à la protection cardio-vasculaire apportée au patient diabétique de type 2. En effet, pour un contrôle glycémique comparable en termes de valeur d'HbA_{1c}, il apparaît que les sujets qui ont reçu un traitement par metformine ($n = 342$) présentent une réduction significative des décès en relation avec le diabète ($p = 0,0021$), avec une diminution significative des accidents vasculaires cérébraux ($p = 0,032$) et une tendance non significative à la réduction du nombre d'infarctus du myocarde ($p = 0,068$), par comparaison aux sujets qui ont été traités par sulfamides ou par insuline (26). Cette différence pourrait résulter du mode d'action hypoglycémiant différent. En effet, la metformine améliore la sensibilité à l'insuline et permet d'obtenir un meilleur contrôle glycémique avec des taux circulants

d'insuline plus bas, sans entraîner de prise de poids. A l'inverse, les sulfamides, médicaments insulinosécrétagogues, et l'insuline exogène améliorent le contrôle glycémique en augmentant les concentrations plasmatiques d'insuline, ce qui contribue au gain de poids observé sous ces traitements.

Actuellement, de grands espoirs sont placés dans les thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone), nouveaux antidiabétiques oraux insulinosensibilisateurs (27). Outre leurs effets spécifiques sur la glycémie, les glitazones améliorent d'autres paramètres classiquement associés au syndrome d'insulinorésistance. Ainsi, les effets suivants ont été rapportés, au moins dans certaines études : diminution de la masse grasse abdominale, correction de l'hyperinsulinisme, augmentation du taux de cholestérol HDL, diminution de certains marqueurs inflammatoires, abaissement de la microalbuminurie, ... (28). Les effets bénéfiques attendus de ces modifications métaboliques sur la morbi-mortalité n'ont pas encore été démontrés. Plusieurs grandes études prospectives sont actuellement en cours pour apporter la preuve d'une protection contre les accidents cardio-vasculaires chez des patients diabétiques de type 2 traités par ces nouveaux médicaments insulinosensibilisateurs. Des effets favorables pourraient également être attendus chez des sujets insulinorésistants avec simple diminution de la tolérance au glucose, connus pour déjà avoir un risque vasculaire accru.

CONCLUSIONS

Toutes les enquêtes démontrent que la prévalence du diabète du type 2 est en constante augmentation, que les complications de micro- et de macro-angiopathie liées à cette maladie sont de plus en plus fréquentes et que la qualité du contrôle glycémique obtenu par les traitements appliqués dans la pratique quotidienne est souvent très insuffisante. Les études n'ont pas permis d'objectiver de seuil de risque pour les complications vasculaires et toute diminution de la valeur de l'HbA_{1c} conduit à une réduction de l'incidence des complications diabétiques, quelles qu'elles soient (10). Selon les directives françaises de l'ANAES ("Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé") (29), un bon contrôle glycémique du diabète de type 2 est recommandé pour retarder, voire prévenir, la survenue et/ou ralentir la progression des complications dites microvasculaires (recommandation de grade A selon les critères de la médecine factuelle) et pour prévenir la survenue des com-

plications cardio-vasculaires (recommandation de grade B). L'"American Diabetes Association" recommande comme objectif glycémique une HbA_{1c} < 7 % (30) alors que l'"European Diabetes Policy Group" (31) et l'ANAES (29) en France sont encore plus exigeants avec une valeur d'HbA_{1c} < 6,5 % (tableau I). Ces deux valeurs sont inférieures aux valeurs moyennes rapportées dans les enquêtes réalisées en Belgique dans la population diabétique de type 2, que les patients soient suivis en médecine générale (étude DANA et étude DREAM) ou en médecine spécialisée (étude OCAP) (revue in 20). Il est donc important que le corps médical s'intéresse davantage au diabète de type 2 et renforce les stratégies diagnostique et thérapeutique des nombreux patients atteints par cette maladie (16, 18). En effet, seule l'obtention d'une meilleure équilibration glycémique au long cours, particulièrement importante pour la prévention de la microangiopathie, et une meilleure prise en charge de l'insulinorésistance et des facteurs de risque associés, particulièrement importante pour la prévention de la macroangiopathie, permettra de réduire le tribut considérable payé aux complications du diabète de type 2.

RÉFÉRENCES

1. Massi-Benedetti M (Ed).— The cost of diabetes type II in Europe. The CODE-2 study. *Diabetologia*, 2002, **45** (Suppl 1), S1-S28.
2. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus.— *Prevention of diabetes mellitus*. WHO Technical report series, 844, World Health Organisation, Geneva, 1994.
3. Gandjour A, Kleinschmit F, Lauterbach KW and the INTERCARE International Investigators.— European comparison of costs and quality in the prevention of secondary complications in Type 2 diabetes mellitus (2000-2001). *Diabetic Med*, 2002, **19**, 594-601.
4. Klein R.— Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 1995, **18**, 258-268.
5. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer MP.— Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus : a systematic review. *Diabetic Med*, 1999, **16**, 2-13.
6. Pirart J.— Diabetes mellitus and its degenerative complications : a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (part 1). *Diabetes Care*, 1978, **1**, 168-188.
7. Gaster B, Hirsch IB.— The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 1998, **158**, 134-140.
8. Diabetes Control Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.

9. 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.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, et al on behalf of the Prospective Diabetes Study Group.— Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35) : prospective observational study. *BMJ*, 2000, **321**, 405-412.
11. Sheetz MJ, King GL.— Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*, 2002, **288**, 2579-2588.
12. Avignon A, Monnier L.— Rôle spécifique des pics glycémiques postprandiaux sur l'HbA1c et l'angiopathie. *Diabetes Metab*, 2000, **26** (Suppl 2), 12-15.
13. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B, Lefèbvre PJ.— L'hyperglycémie post-prandiale. I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 138-141.
14. Scheen AJ.— Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 29-32.
15. Beckman JA, Creager MA, Libby P.— Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, **287**, 2570-2581.
16. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : approches diagnostiques, objectifs glycémiques et stratégies thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 659-666.
17. Mooradian AD.— Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Current management guidelines. *Arch Intern Med*, 2003, **163**, 33-40.
18. 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.
19. Paquot N, Scheen AJ.— Prévention cardio-vasculaire du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 271-274.
20. 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.
21. Ohkubo Y, Kishihawa H, Araki E, et al.— Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, **28**, 103-117.
22. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N.— Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 patients. *Diabetes Care*, 2000, **23** (Suppl 2), B21-B29.
23. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al.— Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria : the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 1999, **353**, 617-622.
24. 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.
25. The DECODE study group.— European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999, **354**, 617-621.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
27. Campbell IA.— Antidiabetic drugs present and future : will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus ? *Drugs*, 2000, **60**, 1017-1028.
28. Wagstaff AJ, Goa KL.— Rosiglitazone. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2002, **62**, 1805-1837.
29. ANAES.— Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion des complications. *Diabetes Metab*, 1999, **25** (suppl 2), 9-13.
30. American Diabetes Association.— Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1), S33-S50.
31. European Study Group.— A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group. *Diabetic Med*, 1999, **16**, 716-730.

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