



Lipid Club Letter

OCTOBRE 2005

Editeur responsable: Prof. F. HELLER (C.H. Jolimont)
Rédacteur: Prof. J. DUCOBU (CHU Tivoli)

Trimestriel - Octobre 2005

Vol. 17, N° 3

S O M M A I R E

Dyslipidémie et diabète

J. Ducobu 2
(CHU Tivoli)

Une infection à *helicobacter pylori* augmente-t-elle le risque cardiovasculaire des patients diabétiques?

I. De Leeuw 10
C. De Block

Membres fondateurs du BELGIAN LIPID CLUB

Pr E. BALASSE	(U.L.B. Bruxelles)
Pr V. BLATON	(St-Jan, Brugge)
Pr J.C. DAUBRESSE	(Hôpital Civil, Charleroi)
Pr I. DE LEEUW	(U.A. Antwerpen)
Pr J. DUCOBU	(C.H.U. Tivoli, La Louvière)
Dr C. HERBAUT	(U.L.B. Bruxelles)
Pr P. LEFEBVRE	(Univ. de Liège)
Pr E. MULS	(K.U. Leuven)
Pr M. ROSSENEU	(R.U. Gent)
Pr R. ROTTIERS	(R.U. Gent)
Pr A. SCHEEN	(Univ. de Liège)
Pr L. VANHAELST	(V.U. Brussel)
Pr L. VAN GAAL	(U.A. Antwerpen)
Pr B. VELKENIERS	(V.U. Brussel)

Membres du Bureau du BELGIAN LIPID CLUB

Président:	Prof. FR. HELLER (C.H. Jolimont-Lobbes, Haine St Paul)
Past-President:	Prof. L. VAN GAAL (U.A., Antwerpen)
Vice-Président:	Prof. G. DE BACKER (UZ, Gent)
Secrétaires:	Prof. B. BOLAND (UCL, Woluwé) Prof. E. MULS (KUL, Leuven)
Trésoriers:	Prof. Y. CARPENTIER (ULB Bruxelles) Prof. B. VELKENIERS (VUB, Brussel)

Editorial

Comme annoncé précédemment, une nouvelle révision des critères de remboursement des médicaments hypolipidémisants est en voie de finalisation. Le remboursement sera lié au calcul du risque cardiovasculaire à partir de la table de SCORE appliquée à la Belgique. On aurait cru le problème relativement simple si nous n'avions pas été confrontés aux problèmes du diabète que les instances ministérielles ne veulent pas assimiler aux groupes de patients à haut risque cardiovasculaire ! Le diabète n'étant pas pris en considération dans SCORE, le diabète risque de passer à la trappe ! . . . Nous espérons qu'une solution acceptable sera trouvée pour les centaines de milliers de patients diabétiques belges.

Le diabète comme on le voit reste d'actualité puisque 2 articles du Belgian Lipid Club lui sont consacrés, particulièrement en ce qui concerne le risque cardiovasculaire : l'helicobacter pylori est-il un facteur de risque cardiovasculaire chez le diabétique ? La dyslipidémie du diabétique est bien connue, mais quelle est sa pathogénie et quel est le meilleur traitement ?

Notre site web méritait des modifications. Il est en cours de restructuration et ne sera plus accessible pendant une courte période.

Bonne lecture.

Prof. F.R. HELLER,
Président BLC

Réalisé avec l'aide de: Astra-Zeneca, Bristol Myers Squibb, Fournier Pharma, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Novartis, Sanofi-Synthelabo, Sankyo et Schering Plough.

DYSLIPIDEMIE ET DIABETE

Article déjà publié dans la Revue Médicale de Liège 2005 ; 60 : 5-6 : 578-585
Avec l'accord du Rédacteur en Chef, le Professeur A. SCHEEN (Université de Liège)

Professeur J. DUCOBU, CHU Tivoli

RESUME

Les maladies cardiovasculaires constituent la complication la plus fréquente chez les diabétiques.

Le profil lipidique des patients diabétiques de type 2 et de type 1, mal équilibrés, comprend des triglycérides élevés, un HDL bas et des LDL petites et denses, plus athérogènes.

La stratégie de traitement repose sur les Recommandations Européennes qui évaluent le risque global du patient par la méthode SCORE et qui fixe des objectifs lipidiques plus sévères chez les diabétiques. Après les mesures hygiénodietétiques, la lutte contre les facteurs de risque et le contrôle correct de la glycémie, les statines et les fibrates sont recommandés. Si ces statines sont efficaces dans beaucoup de situations, les fibrates semblent être plus efficaces chez les patients diabétiques ou porteurs d'un syndrome polymétabolique.

Mots clés

Dyslipidémie - Diabète
Fibrates - Statines

ABSTRACT

The cardiovascular diseases are the main complications in diabetes. The lipid pattern includes high triglycerides, low HDL and small dense LDL. The treatment strategy is based upon the European Guidelines which insist on global risk evaluation and recommend more severe lipid targets for diabetics than for non diabetics. After changes of lifestyle and control of risk factors, statins or fibrates are the drugs of choice, even if fibrates have specific impact diabetes or in metabolic syndrome.

Key words

Dyslipidemia - Diabetes
Fibrates - Statins

1° INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires constituent la complication la plus fréquente chez les patients diabétiques⁽¹⁾. La mortalité cardiovasculaire ajustée pour l'âge est multipliée par 2 (chez l'homme) et par 4 (chez la femme) en cas de diabète. Les complications cardiovasculaires apparaissent plus tôt et semblent grevées d'un pronostic

plus péjoratif, à tel point que le sujet diabétique, sans antécédents cardiovasculaires, présente un risque de décès cardiovasculaire équivalent à celui d'un patient avec antécédents d'infarctus du myocarde.

Les diabétiques doivent être considérés comme étant en **prévention secondaire**.

Cette constatation se traduit dans la pratique dans le concept de gestion globale du risque cardiovasculaire où les patients diabétiques sont d'emblée classés dans le groupe à «haut risque», ce qui signifie une prise en charge plus vigoureuse.

2° DYSLIPIDEMIE

a) Le profil lipidique des patients avec un **diabète de type 1** est largement lié au contrôle glycémique. L'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a trouvé que les patients avec un diabète de type 1 qui était bien contrôlé sur le plan de la glycémie, avaient des valeurs lipidiques semblables aux sujets normaux, sauf chez les femmes jeunes qui ont souvent un taux plus élevé de cholestérol et un taux plus bas de HDL⁽²⁾.

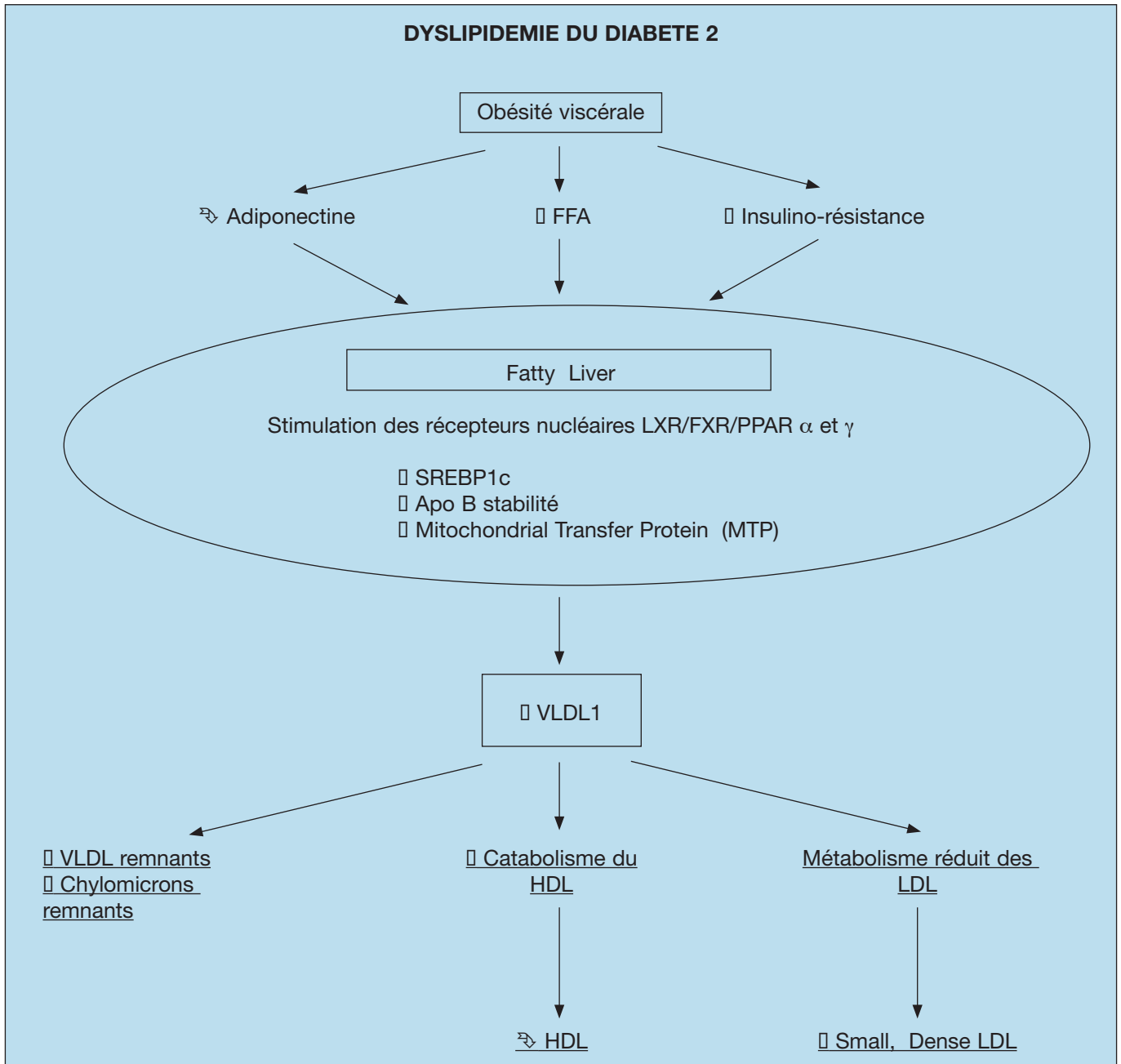
Au contraire, un contrôle glycémique insuffisant est associé avec une hypertriglycéridémie et chez certains patients avec des taux élevés de LDL et bas de HDL.

b) La dyslipidémie du **diabète de type 2** consiste en une association de composants athérogènes incluant des triglycérides (TG) élevés, des LDL petites et denses (small, dense LDL) et des concentrations basses de HDL. La coexistence de ces 3 facteurs aggrave l'accumulation des lipides dans la paroi artérielle et doit être traitée énergiquement^(3,4).

c) **Troubles du métabolisme des VLDL.**

L'augmentation de la sortie d'acides gras libres venant du tissu adipeux viscéral, ainsi qu'une altération de la captation musculaire des acides gras libres, médiée par l'insuline ont pour conséquence une augmentation de la production de VLDL par le foie et en particulier la surproduction des particules appelées VLDL1 (Figure 1). Les mécanismes qui règlent l'assemblage des VLDL dans le foie sont complexes et ne sont pas encore bien établis. La question est de savoir comment le foie est capable de réguler la quantité de triglycérides incorporés dans les particules des VLDL pour produire soit des grosses particules VLDL1, soit de plus petites particules VLDL2.

Figure 1
Mécanismes de la dyslipidémie du diabète 2 (d'après 4)



Les facteurs possibles qui modulent l'assemblage des VLDL dans le foie incluent :

- l'augmentation du flux d'acides gras libres,
- l'excès de disponibilité de graisses dans les hépatocytes, ce qui stabilise l'Apo B et sa durée de vie,
- l'up-regulation du récepteur nucléaire SREBP-1C qui, au niveau des hépatocytes, augmente la lipogénèse de manière importante.
- le taux bas d'adiponectine.

Néanmoins, le rôle le plus important semble joué par l'insulinorésistance. L'accroissement des VLDL1 lié à l'insulinorésistance entraîne l'augmentation des VLDL remnants.

Les résultats de l'étude FIELD (étude qui a inclus 9.795 patients diabétiques randomisés en 2 groupes : fénofibrate versus placebo) ne sont pas encore connus, mais ce qui est déjà acquis, c'est que après

2 ans d'étude, la production de VLDL1 est réduite de 30% dans le groupe traité par le fénofibrate par rapport au groupe traité par le placebo.

d) La concentration des **LDL** est souvent normale chez les diabétiques, mais une augmentation modérée du taux de LDL au-dessus de 160 mg/dl est néanmoins souvent retrouvée chez les patients atteints de diabète de type 2, peut-être en rapport avec une diminution d'activité des récepteurs du LDL.

La relation curvilinéaire entre la cholestérolémie et la mortalité coronaire est similaire chez les diabétiques et chez les non diabétiques mais avec une incidence quatre fois plus élevée chez les diabétiques. Ceci permet de supposer qu'une même quantité de LDL est plus athérogène chez un patient diabétique que chez un sujet non diabétique.

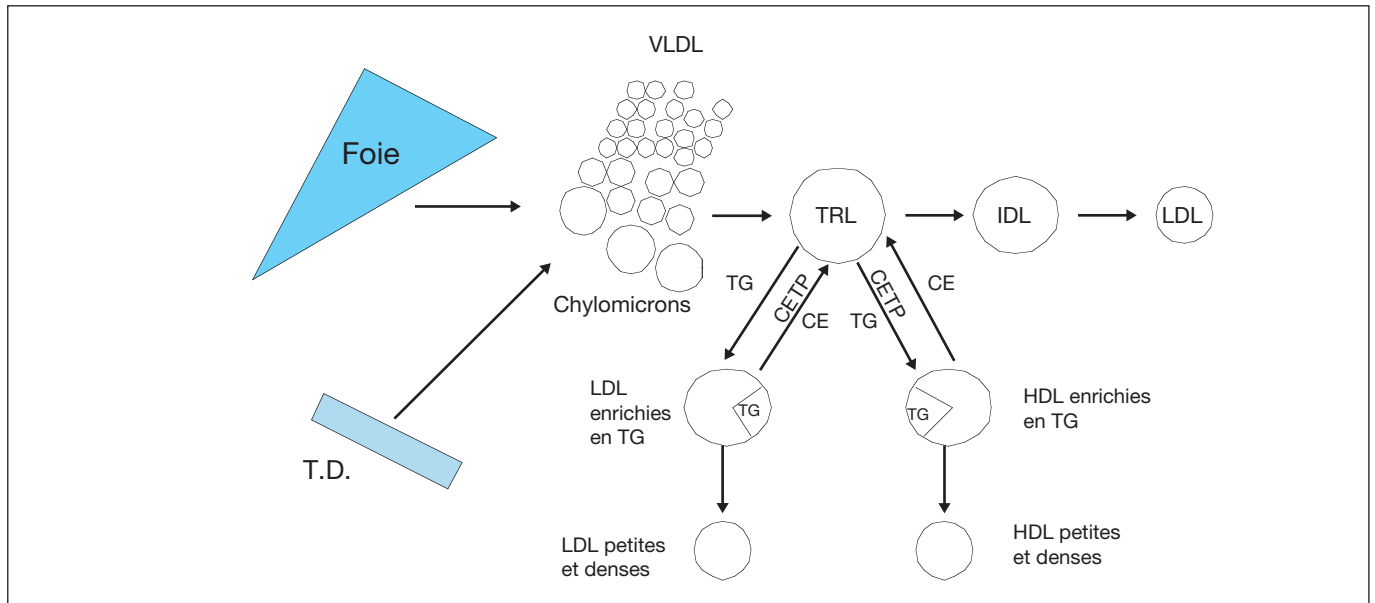
Trois mécanismes pourraient expliquer ce caractère plus athérogène des LDL :

1° Chez les diabétiques, de petites LDL denses sont souvent observées. Puisque les chylomicrons sont un substrat préférentiel pour la LPL, la présence des VLDL va être prolongée dans la circulation. Ceci favorise l'échange d'esters de cholestérol (CE), des LDL et des HDL contre des tri-

glycérides provenant des lipoprotéines riches en TG (TRL), grâce à l'intermédiaire de la navette CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein)⁽⁴⁾. Dès lors, les particules de LDL et de HDL seront proportionnellement enrichies en triglycérides. Elles deviennent ainsi de bons substrats pour la lipase hépatique, ce qui aboutit à la formation de particules de LDL plus petites, plus denses, plus athérogènes. (Figure 2)

Figure 2

Echanges entre les lipoprotéines riches en triglycérides (TRL = chylomicrons et VLDL) et les lipoprotéines riches en cholestérol (LDL et HDL) par la CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein) et la HP (Hepatic lipase) aboutissant à la formation de LDL petites et denses.



2° Une autre anomalie constatée et interférant avec la clearance des LDL, est la glycosylation non-enzymatique de l'apoprotéine B (la principale protéine des LDL et des VLDL), liée à l'augmentation de la glycémie. La glycosylation des LDL empêche l'apoprotéine B d'être reconnue par les récepteurs aux LDL, mais favorise par contre la captation du cholestérol-LDL par les macrophages via des récepteurs spécifiques (scavenger receptors).

3° La réduction de la clearance des LDL associée au diabète entraîne une augmentation de l'oxydation des LDL. L'hyperglycémie peut provoquer un stress oxydatif, notamment par l'augmentation de la voie des polyols qui induit une diminution de l'activité antioxydante glutathion-dépendante.

se transforme en pré b HDL qui, à son tour, est transformé en HDL mûr, grâce à la LCAT. Le HDL ramène le cholestérol vers le foie par 2 voies : soit captation hépatique directe par le récepteur SRB1, soit échange de cholestérol et de TG avec les lipoprotéines riches en TG (VLDL – IDL – LDL) grâce à la «navette» CETP. Le HDL joue aussi un rôle protecteur essentiel au niveau de la paroi artérielle, car il réduit l'oxydation du LDL et améliore la dysfonction endothéliale.

Chez le patient diabétique, le HDL est diminué pour diverses raisons, en partie liées à l'insulino-résistance : réduction de la synthèse de l'Apo A1, altération de la fonction de l'ABCA1, diminution de la lipolyse avec accroissement des lipoprotéines riches en TG. Tous ces effets contribuent à réduire le HDL et donc à diminuer le transport en retour de cholestérol vers le foie et aussi à accroître la dysfonction endothéliale puisque le HDL protecteur est moins présent.

e) Troubles du métabolisme du HDL.

Le HDL est produit à trois endroits : le foie, l'intestin et la circulation au cours de la lipolyse des VLDL et des chylomicrons. La synthèse hépatique et intestinale d'HDL commence par la production d'apo A1 qui est la protéine de structure du HDL. Celle-ci se charge du cholestérol grâce à l'interaction de l'Apo A1 et du récepteur ABCA1 sur les macrophages et

f) Anomalies de la lipoprotéine (a).

De nombreuses études ont analysé les anomalies de la Lp(a) chez les sujets diabétiques⁽⁵⁾. Les résultats sont controversés. Les taux de Lp(a) peuvent être élevés chez les patients atteints de diabète de type 1. Cette augmentation du taux de Lp(a) ne se retrouve pas souvent dans le diabète de type 2. Certaines données plaident en faveur d'une corrélation entre

l'augmentation de la microalbuminurie et celle de la Lp(a) tant chez les patients atteints de type 1 que de

Table 1
Synthèse des anomalies lipidiques observées chez les diabétiques de type 2.

□ TG
□ VLDL1 > VLDL2
↘ HDL
□ LDL petites et denses
□ OXLDL
□ Lp(a) (+/-)

type 2.

3° SYNDROME POLYMETABOLIQUE (SYNDROME X)

Depuis plusieurs années, l'accent est placé sur l'association fréquemment observée entre la résistance à l'insuline et une série d'anomalies métaboliques constatées dans le diabète de type 2 : la dyslipidémie, la lipémie post-prandiale, les anomalies du système fibrinolytique (□ PAI1), l'hypertension artérielle et surtout l'obésité de type viscéral intra-abdominal (table 2). L'ensemble de ces altérations métaboliques, potentiellement athérogènes, constitue le syndrome polymétabolique ou syndrome X décrit par Reaven⁽⁶⁾. Il s'agit probablement de l'anomalie métabolique la plus fréquemment observée dans les populations occidentales.

4° TOXICITE DU GLUCOSE

En dehors des problèmes lipidiques observés dans le diabète, d'autres mécanismes expliquent l'accroissement des complications vasculaires dans le diabète :

Table 2

IDENTIFICATION CLINIQUE DU SYNDROME POLYMETABOLIQUE (nouvelle définition IDF, 2005)	
Obésité abdominale Homme Femme	Tour de taille > 94 cm > 80 cm
<i>Le diagnostic est établi si le tour de taille est supérieur aux limites indiquées ci-dessus + 2 des critères suivants :</i>	
Triglycérides	> 150 mg/dl
HDL Homme Femme	< 40 mg/dl < 50mg/dl
Pression artérielle	> 130/85 mmHg
Glycémie	> 100 mg/dl

a) L'hyperglycémie entraîne une augmentation de la phosphokinase C avec comme conséquences une diminution de la synthèse de l'oxyde nitrique (NO), une augmentation des facteurs de croissance (VEGF et TGF b), une augmentation du facteur thrombogène PAI-1, une augmentation du NFκB avec stimulation des médiateurs inflammatoires et du stress oxydatif⁽⁴⁾.

b) Un autre mécanisme important est l'augmentation de la glycation des protéines. Divers réarrangements chimiques aboutissent à des composés appelés Produits Avancés de Glycation ou Advanced Glycosylated Endproducts ou AGE, dont l'accumulation irréversible entraîne toute une série de complications vasculaires et notamment un vieillissement tissulaire accéléré.

c) L'hyperglycémie entraîne également une surproduction par les mitochondries de super-oxydes par la glycosylation auto-oxydative.

Ces mécanismes interviennent dans le développement des complications microvasculaires (rétinopathie, polyneuropathie et néphropathie) Les perturbations de la microcirculation pourraient rendre compte de certaines particularités de la pathologie coronarienne du sujet diabétique. En premier lieu, l'atteinte coronaire anatomique est différente de celle des sujets non diabétiques avec des lésions plus distales et des occlusions coronaires complètes plus fréquentes et un nombre non négligeable d'infarctus silencieux, notamment chez la femme.

5° PREVENTION CARDIOVASculaire CHEZ LES DIABETIQUES ET RECOMMANDATIONS EUROPENNES

Les bases de la prévention cardiovasculaire chez les patients diabétiques comportent la suppression des autres facteurs de risque, l'amélioration du contrôle glycémique et la correction des dyslipidémies.

Les Recommandations Européennes et celles du Belgian Lipid Club^(7,8) ont proposé un tableau d'évaluation qui permet d'estimer en fonction de 5 paramètres le niveau de risque. Ce tableau est surtout utile en prévention primaire, car en prévention secondaire, il n'est pas nécessaire de calculer le risque cardiovasculaire puisque le patient est de toute façon à haut risque. Le nouveau système de l'estimation du risque est basé sur le système SCORE, pour lequel il existe un tableau adapté à la Belgique. Pour estimer le risque global à 10 ans d'une personne de développer un accident cardiovasculaire mortel, il faut trouver la table correspondante pour le sexe, le tabagisme et l'âge, puis trouver la cellule qui est la plus proche de la tension artérielle systolique du patient en mm Hg et du cholestérol total en mg/dl.

Il n'y a pas de tables distinctes pour les patients diabétiques car les études sur lesquelles SCORE est basé ne comprennent pas clairement le diagnostic de diabète. Mais puisque les relations entre les facteurs de risque et les maladies cardiovasculaires sont pratiquement parallèles chez les patients diabétiques et chez les non diabétiques, quoique à un niveau supérieur, les tables de SCORE peuvent être utilisées chez les diabétiques, en sachant que **le risque sera 2 fois supérieur chez l'homme, 4 fois supérieur chez la femme diabétique**, comparé à celui donné par les tables.

Le risque cardiovasculaire total peut être supérieur à celui indiqué dans la table chez les patients présentant une intolérance au glucose ou avec des taux bas de HDL ou avec des concentrations élevées de triglycérides et notamment en cas de syndrome polymétabolique ou syndrome X.

La table 3 rappelle que chez les patients diabétiques de type 2 et les patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie, les objectifs des lipides plasmatiques sont plus stricts (cholestérol < 175 mg/dl et LDL < 100 mg/dl).

En bref, la décision de traiter un patient diabétique ne doit pas être basée sur le niveau arbitraire d'un seul

Table 3
Objectifs des lipides plasmatiques ^(7,8)

<p>▲ Général :</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Cholestérol < 190 mg/dl (5 mmol/l) ☞ LDL < 115 mg/dl (3 mmol/l) <p>▲ Diabétiques (diabète de type 2 et diabète de type 1 avec micro-albuminurie) et patients avec maladie cardiovasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Cholestérol total < 175 mg/dl (4,5 mmol/l) ☞ LDL < 100 mg/dl (2,5 mmol/l) <p>HDL et triglycérides : pas d'objectifs spécifiques mais les valeurs suivantes sont recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ HDL > 40 mg/dl chez l'homme (1 mmol/l) ou > 46 mg/dl chez la femme (1,2 mmol/l) ☞ Triglycérides < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
--

facteur de risque mais, au contraire, sur l'évaluation clinique globale.

6° MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

Les recommandations diététiques conseillent de porter la part des hydrates de carbone à 55% de l'apport énergétique total, et de réduire la consommation de graisses à moins de 30% en limitant les acides gras saturés à moins de 10% de l'apport énergétique et la consommation de cholestérol à moins de 300 mg/jour. Cependant, il est possible que ce régime hyperglucidique, hypolipidique puisse aggraver l'élévation des triglycérides et

l'abaissement du cholestérol HDL si souvent trouvés dans le diabète de type 2. Il est probablement plus adéquat de recommander de prendre 50% d'hydrates de carbone et 35% de lipides. La composition en acides gras est au moins aussi importante que l'apport total : il faut certes réduire les acides gras saturés (viandes grasses, beurre, fromage), à moins de 10%, mais les acides gras poly-insaturés ne doivent pas non plus dépasser 10%, car ils peuvent diminuer le cholestérol HDL et favoriser l'oxydation des LDL. Par contre les acides gras mono-insaturés (acide oléique de l'huile d'olive et de l'huile d'arachide) doivent représenter au moins 12 à 15% de l'apport. Pour les hydrates de carbone, la préférence sera donnée à ceux à faible index glycémique. Il faut encourager une alimentation riche en fibres solubles (pectine, guar, gomme), mais il est probablement inutile d'en ajouter dans l'alimentation.

L'obtention d'un **contrôle glycémique optimal** est la première étape du traitement des dyslipidémies.

– Dans le **diabète de type 1**, lors des situations aiguës associées à une hypertriglycéridémie importante, l'insulinothérapie intensive permet de normaliser rapidement les troubles lipidiques et de réduire aussi le risque de pancréatite aiguë. Lors des déséquilibres plus modérés, l'adaptation de l'insulinothérapie entraîne souvent la diminution des triglycérides et du cholestérol.

– Dans le **diabète de type 2**, si le régime ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat, un traitement oral par sulfamides hypoglycémiant et/ou biguanides est nécessaire. Il a été démontré que la metformine améliore la sensibilité à l'insuline et influence favorablement le profil lipidique des patients de type 2, obèses. De plus, l'instauration de l'insulinothérapie a de multiples effets favorables sur le métabolisme des lipides chez ces patients, mais peut aussi favoriser une prise de poids supplémentaire.

Néanmoins, lorsque les lipides demeurent trop élevés malgré ces diverses mesures appliquées pendant au moins 3 à 6 mois, **un traitement hypolipidémiant est alors nécessaire** ^(8,9).

7° TRAITEMENT HYPOLIPIDEMIANANT

1. EBM

De nombreuses études analysant l'effet des statines et des fibrates ont inclus des patients diabétiques (table 4) (10).

a) Statines :

Dans **l'étude CARE** ⁽¹¹⁾ et **l'étude LIPID**, quoique la mortalité coronaire était réduite de manière substantielle par la pravastatine (respectivement -22% et -27%) chez les patients sans diabète, la pravastatine n'a réduit la mortalité que de 3% chez les patients diabétiques (table 5).

Dans **l'étude 4S** ⁽¹²⁾ et **l'étude HPS** ⁽¹³⁾, la réduction

Table 4
Inventaire des études avec statines et avec fibrates et répartition des patients diabétiques (10)

Etudes	Date	Médicaments	Participants(n)	Diabète	
				(n)	(%)
Statines					
4S	1994	Simvastatine	4444	483	10.9
WOSCOPS	1995	Pravastatine	6595	76	1.2
CARE	1996	Pravastatine	4159	586	14.1
LIPID	1998	Pravastatine	9014	782	8.7
AFCAPS	1998	Lovastatine	6505	239	3.7
HPS	2002	Simvastatine	20536	5963	29.0
PROSPER	2002	Pravastatine	5804	623	10.7
ALLHAT	2002	Pravastatine	10357	3635	35.1
ASCOT	2003	Atorvastatine	10305	2532	24.6
CARDS	2004	Atorvastatine	2388	2388	100.0
Fibrates					
Helsinki	1987	Gemfibrozil	4081	135	3.3
VA-HIT	1999	Gemfibrozil	2531	769	30.4
BIP	2000	Bezafibrate	3090	309	10.0

Table 5

Réduction de la mortalité coronaire avec les traitements lipidiques chez des patients diabétiques et non diabétiques⁽¹⁰⁾

Etudes	Présence de diabète	Différence Traitement/ placebo(%)
CARE	Non	-22
	Oui	-3
LIPID	Non	-27
	Oui	-3
4S	Non	-43
	Oui	-29
HPS	Non	-16
	Oui	-19
CARDS	Oui	-37
VA-HIT	Non	-1
	Oui	-32

tion de la mortalité coronaire n'était pas différente significativement qu'il y ait ou non diabète (-42% vs -35% et -16 vs -19%).

L'étude CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) vient d'être publiée⁽¹⁴⁾. Dans cette étude consacrée entièrement aux patients atteints d'un diabète de type 2, sans antécédents cardiovasculaires, l'atorvastatine à la dose de 10 mg par jour, a entraîné une réduction de 37% des accidents cardiovasculaires (infarctus, interven-

tions de revascularisation, accidents vasculaires cérébraux (p=0,001)). Ces résultats importants ont été observés, quel que soit le taux de départ du LDL.

b) Fibrates :

Dans l'étude VA-HIT (15), qui comprenait 30% de patients diabétiques, le gemfibrozil a réduit significativement l'incidence combinée d'infarctus myocardiques, de morts coronaires ou d'infarctus du myocarde ou d'AVC chez les patients diabétiques (-39%, p=0,01) (15). Cependant, lorsque le diabète n'était pas présent, le gemfibrozil n'a pas réduit la mortalité cardiovasculaire (-1%) (table 5).

Dans l'étude VA-HIT, chez les individus avec une insulino-résistance (suggérée par le tour de taille ou mesurée par la méthode HOMA), les événements cardiovasculaires survenaient de manière beaucoup plus fréquente que chez les patients sans insulino-résistance et étaient significativement réduits avec le gemfibrozil, même s'il n'y avait pas de diabète franc⁽¹⁶⁾.

Dans l'étude d'Helsinki⁽¹⁷⁾, étude de prévention primaire, la réduction du risque dans le groupe gemfibrozil était liée au BMI. Elle était beaucoup plus grande chez les patients obèses avec un BMI supérieur à 30 que chez les patients minces (BMI inférieur à 25). Ceci a été également confirmé par l'étude BIP avec le bezafibrate⁽¹⁸⁾.

L'étude FIELD (Fenofibrate in Event Lowering in Diabetes) étudie l'effet du fenofibrate chez 9795 patients porteurs d'un diabète de type 2 avec

un HDL moyen de 41 mg/dl, mais les résultats seront présentés au Congrès de l'American Heart Association en novembre 2005.

Les fibrates semblent être efficaces sélectivement chez les individus avec obésité, insulino-résistance ou syndrome polymétabolique.

c) Comparaison des statines et des fibrates

Contrairement aux statines, les fibrates entraînent moins de réduction du LDL, mais diminuent de manière plus importante les triglycérides et élèvent plus le HDL. De plus, les fibrates réduisent les LDL petites et denses. Les fibrates élèvent le HDL en augmentant la synthèse de l'Apo A1 et de l'Apo A2 par le foie. De plus, ils accélèrent la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides par la lipoprotéine lipase (LPL) conduisant à la formation du HDL. Les effets moléculaires sont liés à l'activation des PPAR α , avec augmentation de la transcription des gènes liée au métabolisme du HDL et du reverse cholesterol transport, notamment en augmentant les récepteurs SRB-1 et ABC-1.

Une partie des effets bénéfiques des fibrates pourrait être due aux effets pléiotropes de ces agonistes des PPAR- α . Il est clair que, comme les statines, les fibrates ont aussi des effets anti-inflammatoires sur la plaque. Ils réduisent d'ailleurs la hs-CRP et d'autres paramètres inflammatoires⁽¹⁹⁾.

Il y a beaucoup moins d'études avec les fibrates qu'avec les statines et moins de patients diabétiques avec fibrates qu'avec statines dans ces études. Cependant, les résultats de l'**étude VA-HIT**, de l'**étude d'Helsinki** et de l'**étude BIP**, montrent une réduction significative de la mortalité coronaire chez les patients diabétiques ou chez les patients avec un syndrome métabolique ainsi qu'une réduction des événements cardiovasculaires chez des patients avec insulino-résistance, même sans diabète^(10,20)

Dans les grandes études par statines, seules l'**étude HPS** et l'**étude CARDS** ont montré que les statines réduisaient les événements coronariens chez les patients diabétiques, quel que soit le taux de LDL.

Malheureusement, il n'y a pas d'études comparant directement fibrates et statines. Cependant, si l'on confronte les résultats de **HPS** (simvastatine) et de **VA-HIT** (gemfibrozil), les constatations suivantes ont été faites : dans l'étude **VA-HIT**, la réduction absolue du risque d'infarctus du myocarde ou de mort coronarienne obtenue avec le gemfibrozil était plus de deux fois celle observée avec la simvastatine dans **HPS** de telle sorte que le nombre de patients à traiter (NNT) pour prévenir un événement coronarien dans l'étude **VA-HIT**, était beaucoup plus bas (29 vs 50 et 17 vs 67). Ces comparaisons doivent cependant être prises avec prudence car elles proviennent d'études différentes (table 6)⁽²⁰⁾.

Il n'y a pas d'étude jusqu'à présent qui montre que le traitement par statines ait un effet bénéfique spécifique chez les patients atteints d'un syndrome polymétabolique à la différence de traitement par fibrates.

2. En pratique :

Chez le diabétique, comme chez tout patient dyslipidémique, les médicaments hypolipémiants complètent les mesures diététiques plus qu'ils ne les remplacent (8,9,21).

- **Les fibrates** sont particulièrement indiqués pour le traitement initial des patients avec un HDL bas et/ou syndrome polymétabolique.
- **Les statines** entraînent des réductions substantielles du taux de cholestérol et de LDL et ont également des effets favorables mais plus modérés sur les triglycérides et le cholestérol HDL. Elles gardent des effets bénéfiques quel que soit le niveau de LDL de départ, peut-être en rapport avec leurs effets pléiotropes extra-lipidiques très marqués.
- **L'association de fibrates et de statines** doit être envisagée si le LDL reste élevé, en restant vigilant sur le risque de lyse musculaire.
- **L'acide nicotinique** élève le HDL cholestérol, diminue les triglycérides, le LDL et la Lp(a)⁽²²⁾. L'acide nicotinique peut cependant accroître l'insulino-résistance et altérer le contrôle glycémique. Récemment, une nouvelle forme galénique avec libération soutenue d'acide nicotinique (Niaspan)

Table 6

Comparaison de l'impact de l'étude HPS et de l'étude VA-HIT sur la réduction du risque absolu et le nombre de patients à traiter⁽²⁰⁾

Etudes	Réduction du risque absolu (RRA)	Nombre de patients à traiter (NNT)
HPS (simvastatine)		
Infarctus myocardiques non fatals	2.0	50
Morts cardiovasculaires	1.5	67
VA-HIT (gemfibrozil)		
Infarctus myocardiques non fatals	3.4	29
Morts cardiovasculaires	5.8	17

semble être sûre chez les diabétiques. Les effets secondaires (flushing et hépatotoxicité) sont réduits avec cette forme. La combinaison d'acide nicotinique avec une statine a l'avantage additionnel, d'élever nettement le HDL et de déplacer la distribution des particules de LDL athérogènes, petites et denses vers des particules plus larges et moins athérogènes⁽²³⁾.

– **Les séquestrants biliaires** (résines) n'ont plus leur place, vu leurs effets secondaires. Ils ont été remplacés par l'**ezetimibe** qui diminue le LDL cholestérol, mais n'élève pas les triglycérides. La combinaison d'ezetimibe et de statines est particulièrement efficace sur le LDL. De plus, l'association d'ezetimibe et de fibrates semble prometteuse. Cependant, l'ezetimibe n'a pas encore été testée à long terme sur les événements cardiovasculaires.

3. Avenir :

La découverte des nouveaux récepteurs (ABC-A1 et SRB1) a largement étendu nos connaissances dans le domaine moléculaire complexe du métabolisme du HDL et en même temps a créé la possibilité de développer de nouvelles cibles thérapeutiques pour accroître l'expression de ABC. Ceci pourrait réduire l'athérogénèse en accroissant le RCT (Reverse Cholesterol Transport) de même l'expression accrue de SRB1 pourrait théoriquement aussi avoir un effet favorable⁽⁸⁾.

Les facteurs de transcription nucléaire comme les PPAR et les LXR jouent également des rôles essentiels dans la régulation du métabolisme des graisses dans le foie. Ces facteurs fournissent des nouvelles cibles thérapeutiques qui pourraient jouer un rôle dans ces étapes initiales de l'assemblage des VLDL, étape cruciale de la dyslipidémie du diabétique.

8° EN CONCLUSION :

Le diabète entraîne un accroissement majeur du risque cardiovasculaire. Il est en outre associé à des troubles lipidiques significatifs qui sont plus profonds dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1. Le clinicien doit être conscient de ces problèmes et y répondre par un traitement adéquat. Celui-ci comportera la modification nutritionnelle, l'amélioration du contrôle glycémique et, si nécessaire, un traitement médicamenteux. L'amélioration de notre compréhension de la physiopathologie du métabolisme des lipoprotéines dans le diabète doit être considérée comme une priorité si nous souhaitons contrôler le processus athérogène chez les patients diabétiques. Et même si les premières observations de Joslin datent de plus de 60 ans, un long chemin reste encore à parcourir pour résoudre les «troubles du métabolisme des graisses» associés au diabète⁽²⁴⁾.

REFERENCES

- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, **339**, 229-34.
- Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*, 1992, **15**, 886-94
- Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Current Opinion in Lipidology*, 1995, **6**, 153-160.
- Taskinen MR. Diabetic dyslipidemia. *Diabetologia*, 2003, **46**, 733-49.
- Haffner SM. Lipoprotein(a) and diabetes. An update. *Diabetes Care*, 1993, **16**, 835-40.
- Reaven GM : Non-insulin-dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism, and atherosclerosis. *Metabolism*, 1987, **36**, 1-8.
- Debacker G. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardio Prev Rehab*, 2003, **10**, S1-S78.
- Belgian Lipid Club. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des dyslipidémies (Guide de Poche) – 4^{ème} édition.
- American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27** Suppl 1, S58-S68.
- Ducobu J. HDL, Syndrome Polymetabolique et fibrates. *J. Cardiol*, 2004, **16**, 170-178.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA ET AL; The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1001-9.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**, 1383-9.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 2005-16.
- 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.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 410-8.
- Robins SJ, Rubins HB, Fass FH et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL-cholesterol : the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1513-7.
- Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study : primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1237-45.
- The Bip Study Group : Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease : the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation*, 2000, **102**, 21-7.
- Fruchart JC, Duriez P, Saels B. Peroxisome proliferators-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 1999, **10**, 245-57.
- Robins SJ. Cardiovascular disease with diabetes or the metabolic syndrome : should statins or fibrates be first line lipid therapy ? *Curr Opinion in Lipidology*, 2003, **14**, 575-83.
- Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus : background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2004, **140**, 650-8.
- Grundy SM, Vega GL, McGovern ME et al. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 1568-76.
- Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA et al. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol*, 2004, **93**, 307-12.
- Joslin EP. Atherosclerosis and diabetes. *Ann Clin Med*, 1927, **5**, 1061-79.

UNE INFECTION A HELICOBACTER PYLORI AUGMENTE-T-ELLE LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES PATIENTS DIABETIQUES?

Prof. Emér Dr Ivo DE LEEUW, Dr Christophe DE BLOCK, UA (U. Antwerpen)

Depuis que l'*Helicobacter pylori* (HP) a été identifié comme facteur étiologique de la gastrite chronique et de l'ulcère peptique, de nombreux chercheurs ont démontré qu'une infection par ce micro-organisme peut également jouer un rôle dans la pathogenèse de différentes autres affections. Dans la population générale, on a constaté une accélération du processus athérogène provoqué par l'inflammation chronique, et ceci entraînerait donc davantage d'infarctus⁽¹⁾.

Le risque cardiovasculaire accru des patients diabétiques est bien connu. Etant donné qu'il existe ici également une diminution des résistances immunitaires, certainement chez les patients ayant un mauvais contrôle métabolique, la sensibilité vis-à-vis des infections chroniques est significativement accrue. Ainsi, on peut démontrer que les diabétiques présentent davantage d'infections à HP, et comme celles-ci augmentent le risque athérogène, ceci ouvre une nouvelle perspective intéressante pour la prévention cardiovasculaire, étant donné que nous disposons de nos jours d'un large arsenal thérapeutique pour éradiquer l'infection chronique à HP.

La prévalence de l'infection à HP est-elle supérieure dans la population diabétique?

A quelques petites exceptions près, la plupart des auteurs semblent constater une prévalence plus élevée dans les populations de diabétiques non sélectionnés (type 1 + type 2) par rapport à un groupe témoin non diabétique, et ce grâce à diverses méthodes diagnostiques⁽²⁻⁴⁾.

Pour les études épidémiologiques, le dosage des IgG spécifiques anti-HP par ELISA semble être la méthode la plus sensible et la plus acceptable d'un point de vue éthique. La plupart des études examinent donc les conséquences pathologiques chez les patients diabétiques séropositifs pour HP.

Quel est l'impact de la séropositivité pour HP dans le diabète?

Dans une population diabétique non sélectionnée, de Luis (5) a constaté une prévalence plus élevée de **maladies coronariennes** chez les patients HP +, qui représentaient 41.7% de la cohorte:

18.8% versus 5.4% chez HP- (OR:4.07, IC à 95% 1.21-13.6, p=0.035).

On a également observé davantage d'accidents vasculaires cérébraux:

16.9% versus 4.1% chez HP- (OR: 4.80, IC à 95% 1.24-18.51, p<0.05)

La répartition des maladies vasculaires périphériques, des néphropathies, de la neuropathie et de la rétinopathie était identique entre les deux groupes.

Le contrôle métabolique était raisonnable et ne différait pas entre les deux groupes: 7.1% versus 7.2%.

On notait toutefois une prévalence plus élevée de facteurs de risque typiques pour les maladies cardiovasculaires (CVD) chez les patients HP +:

Vitesse de sédimentation plus élevée	p < 0.001
Triglycérides plus élevés	p < 0.001
Cholestérol HDL moindre	p < 0.001
Fibrinogène plus élevé	p < 0.05

Il n'y avait pas de différence au niveau de l'âge, de la durée du diabète, de l'IMC, de la tension artérielle et du tabagisme.

Comment une infection chronique à HP peut-elle jouer un rôle ici?

Outre l'accélération connue de la transformation du fibrinogène en fibrine, différents mécanismes d'action sont avancés:

1. Comme en cas d'infections dentaires chroniques⁽⁶⁾, on observe la production de cytokines qui stimulent la synthèse des lipides endogènes dans le foie (interleukine-6) et inhibent les lipases (TNF- α)⁽⁷⁾.
2. Les bacilles Gram négatifs produisent des lipopolysaccharides qui peuvent endommager les cellules endothéliales⁽⁸⁾.
3. Les mucopolysaccharides bactériens stimulent la fabrication de superoxydes par les monocytes qui accélèrent l'oxydation des LDL et rendent la particule lipidique plus athérogène⁽⁹⁾.

Toutes ces hypothèses sont cependant peu spécifiques de HP et ne font que confirmer le rôle important de l'inflammation chronique dans l'athérogenèse, a fortiori chez les patients diabétiques présentant une résistance réduite aux infections.

Le type de diabète joue-t-il un rôle?

La prévalence d'infection à HP dans le diabète de **type 2** diffère énormément par rapport à l'étude (d'une différence nulle par rapport à la population

témoin à presque 100%) et dépend de la composition des cohortes, surtout en ce qui concerne le degré de contrôle métabolique et la qualité des méthodes de détection.

Toutefois, il existe un consensus au sujet du fait qu'une vidange gastrique ralentie due à la dysfonction autonome entraîne une prévalence plus élevée de HP + (10) et on note également significativement plus d'ulcères peptiques et de gastrites chroniques chez les patients diabétiques infectés (11). Quadri (4) constate que les femmes sont plus sensibles à l'infection par HP et que cette prévalence plus élevée est corrélée à une élévation de l'HbA1c, de l'IMC, de la tension artérielle et à une augmentation des macroangiopathies et des neuropathies. Il est possible que ceci joue un rôle dans la moindre protection vis-à-vis de l'athérosclérose chez les femmes diabétiques de type 2.

Toutefois, on observerait moins de HP + en présence d'une microangiopathie, phénomène que l'on explique par une moins bonne vascularisation de la muqueuse gastrique et de moins bonnes chances de survie pour la bactérie.

Dans le diabète de **type 1**, il ne semble pas y avoir de différences liées au sexe et on note une prévalence moindre, bien que les patients âgés de moins de 24 ans semblent plus sensibles (3).

On a également avancé qu'une gastrite auto-immune associée, qui provoque une atrophie gastrique et une hypochlorhydrie, constituerait un moins bon milieu de croissance pour HP, mais ceci est contredit dans une étude de De Block (12), qui constate même un pourcentage accru de HP+ chez les patients ayant des titres élevés d'auto-anticorps anti-cellules pariétales (PCA). Chez les enfants diabétiques de type 1, positifs pour HP, l'équilibre métabolique est moins bon et les besoins en insuline sont plus grands (13). L'éradication de HP abaisse le taux d'HbA1c et réduit les besoins insuliniques (14), ce qui souligne l'importance de cette infection chronique dans le contrôle global du diabète. Il faut toutefois noter que l'éradication médicamenteuse de HP chez les diabétiques est moins facile que chez les non diabétiques, et qu'il faut généralement un traitement plus lourd, composé de 4 médicaments différents. Les récurrences sont également beaucoup plus fréquentes (15).

Peu d'études permettent de tirer des conclusions en ce qui concerne l'impact d'une infection à HP sur les complications chroniques du diabète en fonction du type, étant donné que les cohortes de patients HP+ et HP- étudiées ne peuvent différer sur le plan du degré de contrôle métabolique, de l'âge et de la durée du diabète.

A l'UZ Antwerpen, nous sommes parvenus à mettre sur pied une telle étude de population et à nous faire une idée de l'influence possible de HP sur la prévalence de complications typiques et sur les facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires dans le diabète de type

1. Patients: n = 202 (117 hommes, 85 femmes)

Age: 41 ans (DS:12.5)

Durée du diabète: 18.3 ans (DS: 10.3)

Les patients ont été répartis en deux groupes sur base d'un dosage des anticorps IgG spécifiques pour HP (ELISA, Roche Diagnostics):

- Groupe A: séropositif: n=65

- Groupe B: séronégatif: n=137

- Le rapport hommes/femmes, l'âge moyen et la durée du diabète ne différaient pas entre les deux groupes.

Résultats:

Le contrôle métabolique est identique dans les deux groupes. Le groupe A possède un IMC plus élevé, quoique non significativement différent.

RESULTATS 1

	GROUPE A	GROUPE B	Test t
HbA1c (%)	7.8 (DS: 1.0)	7.9 (DS: 1.1)	P = 0.5546 NS
IMC (kg/m ²)	25.25 (DS: 3.3)	24.45 (DS: 3.0)	P = 0.0879 "tendance"

Les tensions artérielles systolique et diastolique (mesurées au Dynamap) ne différaient pas entre les deux groupes. Les lipides ont été dosés avec les méthodes classiques utilisées en routine.

RESULTATS 2

mg/dl	GROUPE A	GROUPE B	Test t
Cholestérol total	202 (33)	196 (38)	P = 0.2695 NS
Cholestérol LDL	117 (33)	114 (35)	P = 0.5463 NS
Cholestérol HDL	67 (13)	66 (18)	P = 0.6520 NS
Triglycérides	90 (50)	87 (40)	P = 0.6417 NS

La prévalence de complications chroniques a été examinée sur base d'examen techniques:

- rétinopathie: fond d'œil

- néphropathie: dosage de la créatinine et de la microalbuminurie sur 24 heures

- neuropathie: examen clinique neurologique, EMG et tests sympathiques (chez les patients +).

- angiopathie: examen clinique, doppler des membres inférieurs, ECG.

PREVALENCE DE COMPLICATIONS CHRONIQUES

	GROUPE A	GROUPE B	Test exact de Fischer
Rétinopathie	56%	51%	P = 0.55
Néphropathie	18%	16%	P = 0.84
Neuropathie	58%	41%	P = 0.04
Angiopathie	14%	17%	P = 0.68

Chez les hommes, la tension systolique ($p = 0.03$), la tension diastolique ($p = 0.004$) et le taux de triglycérides ($p = 0.037$) étaient plus élevés, tandis que le taux de cholestérol HDL était inférieur ($p < 0.0001$) par rapport aux femmes.

A l'analyse de régression logistique, nous avons retrouvé les facteurs de risque classiques chez les patients souffrant de maladies coronariennes: âge plus avancé, IMC plus élevé et tension artérielle plus élevée, mais aucune influence de la séropositivité pour HP.

La prévalence plus élevée de neuropathie n'est probablement pas imputable à l'infection par HP, mais elle est peut-être à la base d'une sensibilité accrue à la contamination de l'estomac, en raison de l'existence d'une neuropathie autonome que l'on a pu démontrer chez plus de la moitié des patients. A cet égard, seules des études prospectives pourront donner une réponse définitive.

CONCLUSIONS

1. Chez les diabétiques de type 2 plus âgés (également les femmes), l'infection chronique à HP joue un rôle d'accélérateur au niveau de la pathogenèse des complications vasculaires, de la neuropathie (?) et d'un moins bon contrôle métabolique, tout comme d'autres phénomènes inflammatoires.
2. Chez les diabétiques de type 1, l'effet cardiovasculaire n'est pas évident, mais le dépistage d'une infection à HP est utile, certainement chez les patients souffrant de neuropathie et de gastropathie auto-immune, également pour déterminer le rôle étiologique en cas de mauvais contrôle métabolique.
3. Si des examens plus sophistiqués (biopsie gastrique, test respiratoire à l'urée, ...) confirment une infection importante, un traitement d'éradication est indiqué, mais il faut une association de médicaments efficace (de préférence avec 4 produits) et un contrôle s'impose ultérieurement, à la recherche d'une récurrence. Toutefois, le suivi des patients reste essentiel, étant donné qu'une publication récente démontre que l'hyperlipidémie et la prise de poids sont fréquentes chez les patients ulcéreux qui ont reçu un traitement d'éradication (12).

REFERENCES

1. Mendall M, Gogging P, Levy J, Molineaux N, Strachan D, Camm A: Relation of helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 71:437-439, 1994.
2. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB: High seroprevalence of helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci* 41:458-461, 1996.
3. de Luis DA, de la Calle H, Roy G, Martin de Argila C, Valdezate S, Canton R, Boixeda D: Helicobacter pylori infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 39:143-146, 1998.
4. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E, Masoero G, Lombardo L, Della Monica P, Rovera L, Pera A, Cavallo Perin P: Helicobacter pylori infection in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 10:263-266, 2000.
5. de Luis D, Lahera M, Canton R, Boixeda D, San Roman A, Aller R, de la Calle H: Association of helicobacter pylori infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 21: 1129-1132, 1998.
6. Kweider M, Lowe GDO, Murray GD, Kinane DF, Meehan DA: Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infection? *Scott Med J* 38:73-74, 1993.
7. Crabtree JE, Shallcross TM, Healtley RV, Wyatt JJ: Mucosal tumor necrosis factor and interleukin-6 in patients with Helicobacter pylori associated gastritis. *Gut* 32:1473-1477, 1991.
8. Harlan JM, Harker LA, Striker GE, Weaver LJ: Effects of lipopolysaccharide on human endothelial cells in culture. *Thromb Res* 29:15-26, 1983.
9. Cathart MK, McNally K, Morel DW, Chisholm GM: The role of superoxide anion in human monocyte-mediated oxidation and conversion of LDL to a cytotoxin. *J Immunol* 142: 1963-1969, 1988.
10. Persico M, Suozzo R, De Seta M, Montella F, Torella R, Gentile S: Non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori in type 2 diabetic patients: association with autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 31: 87-92, 1996.
11. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R: The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 42: 41-48, 1998.
12. De Block C, De Leeuw I, Bogers J, Pelckmans P, Levens M, Van Marck E, Van Hoof V, Maday E, Van Acker K, Van Gaal L: Helicobacter pylori, parietal cell antibodies and autoimmune gastropathy in type 1 diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 281-289, 2002.
13. Begue RE, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargas A: Helicobacter pylori infection and insulin requirements among children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 103: c83, 1999.
14. Ojetti V, Pitocco G, Ghirlanda G, Gasbarrini A: Ruolo dell'infezione da Helicobacter pylori nel diabete mellito insulino-dipendente. *Minerva Med* 92: 137-144, 2001.
15. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, Armuzzi A, Gentiloni Silveri N, Pola P, Ghirlanda G, Gasbarrini G: Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patients affected by insulin dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 3: 260-263, 2000.
16. Kamada T, Hata J, Kusunoki H, Ito M, Tanaka S, Kawamura Y, Chayama K, Haruma K: Eradication of Helicobacter pylori increases the incidence of hyperlipidaemia and obesity in peptic ulcer patients. *Dig and Liver disease* 37: 39-43, 2005.