

Prévalence et facteurs de risque des complications microvasculaires chez la population diabétique de type 2 Au sud-ouest Algérien (Ville de Béchar)

Prevalence and risk factors of micro-vascular complications in the type 2 diabetic population in southwestern Algeria (City of Bechar)

S. Benmoussa¹, M. Belhadj², M.A. Djazouli³

¹ Service de médecine interne- diabétologie, établissement public hospitalier de Béchar, Béchar, Algérie.

² Service de médecine interne-diabétologie, établissement hospitalier universitaire d'Oran, Oran, Algérie.

³ Service de médecine du travail, centre hospitalier universitaire d'Oran, Oran, Algérie.

RÉSUMÉ

L'augmentation de la prévalence de la micro-angiopathie chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) est la conséquence d'un lien intime entre le DT2 avec d'autres facteurs de risque (FR). La prévention des complications micro-vasculaires (CMV) passe par la détermination réelle de sa prévalence et l'étude des facteurs de risque qui peuvent être associés à leurs survenus chez les patients DT2.

Il s'agit d'une étude prospective mono centrée à visée analytique menée entre le 1er juin 2016 et le 1er mai 2022. L'objectif était d'estimer la prévalence des complications micro-cardiovasculaires et d'étudier les facteurs de risque associés à leurs survenus chez les patients DT2 au sud-ouest Algérie.

L'étude a porté sur un total de 497 patients d'âge moyen de $55,87 \pm 8,14$ ans avec une prédominance féminine (sex-ratio de 0,63). L'analyse des données de l'étude a montré une prévalence élevée des complications micro-vasculaires dans 66,2% des cas. La néphropathie était la complication la plus fréquente et elle a été retrouvée chez nos patients dans 41 % des cas et la maladie rénale chronique dans 18,3% des cas. Puis la neuropathie et rétinopathie diabétiques ont été retrouvées chez nos patients dans 38,4% et 27,2% des cas respectivement. L'analyse par régression logistique bivariée a mis évidence les facteurs les plus associés à la survenue des CMV qui étaient l'âge 56 ans et plus, l'HTA, l'inactivité physique, l'ancienneté du DT2 entre 5-9 et 10 ans et plus, l'HVG concentrique, la sténose significative d'une ou des artères des tronc supra-aortiques et la dyslipidémie dans la limite de signification. L'ancienneté du DT2 10 ans et plus, l'HVG concentrique, sténose des artères des TSA et l'inactivité physique ont été les facteurs les plus discriminants associés aux complications micro vasculaires selon l'analyse par régression logistique multi variée.

Cette première étude chez les patients DT2 au sud-ouest Algérien a montré une prévalence élevée des complications micro-vasculaires. Elle a mis aussi l'accent sur le rôle de l'HVG concentrique et la sténose d'une ou des artères des TSA dans la survenue des CMV.

Mots clés : Diabète de type 2 - Complications micro-cardiovasculaires- Facteurs de risque cardiovasculaire.

ABSTRACT

The increase in the prevalence of microangiopathy in type 2 diabetic patients (T2D) is the consequence of an intimate link between T2D and other risk factors (RF). The prevention of microvascular complications (MVC) requires the actual determination of its prevalence and the study of risk factors that may be associated with their occurrence in T2DM patients.

This prospective single-center analytical study was conducted between June 1st, 2016 and May 1st, 2022. The objectives were to estimate the prevalence of micro cardiovascular complications and to study the risk factors associated with their occurring in T2DM patients in southwestern Algeria.

The study involved 497 patients with an average age of 55.87 ± 8.14 years with a female predominance (sex ratio of 0.63). This study revealed a high prevalence of dyslipidemia, arterial hypertension (HTA) and physical inactivity in 91.1%, 64.4% and 64.4% of cases respectively. Analysis of the data from our study showed a high prevalence of microvascular complications in 66.2%. Nephro-

pathy was the most frequent complication and it was found in our patients in 41% of cases and chronic kidney disease in 18.3% of cases. Then diabetic neuropathy and retinopathy were found in our patients in 38.4% and 27.2% of cases respectively.

Bivariate logistic regression analysis revealed the factors most associated with the occurrence of CMV, which were age 56 and over, hypertension, physical inactivity, duration of T2D between 5-9 and 10 years and over, concentric LVH, significant stenosis of one or more arteries of the supra-aortic trunks and dyslipidemia within the significance limit. The duration of T2D 10 years and more, concentric LVH, stenosis of the arteries of ASD and physical inactivity were the most discriminating factors associated with microvascular complications according to multivariate logistic regression analysis.

This study showed a high prevalence of MVC in T2DM patients in southwestern Algeria. She also emphasized the role of concentric LVH and stenosis of one or more SAT arteries in the occurrence of MVC.

Keywords : Type 2 diabetes - Microvascular complication- Cardiovascular risk factors.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est l'une des maladies à croissance rapide dans le monde et constitue une menace majeure pour la santé mondiale. Le nombre de personnes atteintes de DT2 continue d'augmenter de 151 millions en 2000 à 425 millions en 2017, et on estime qu'il atteindra 642 millions d'ici 2040 ^[1].

Le DT2 entretient un lien intime avec d'autres facteurs de risque notamment l'HTA, la dyslipidémie et l'obésité augmentant le risque de survenue des complications cardiovasculaires en particulier la micro-angiopathie.

L'augmentation de la prévalence des complications micro vasculaires chez les patients DT2, principalement dans les pays à revenu faible et intermédiaire et au Maghreb est due à l'augmentation des FR cardiovasculaires et au mauvais équilibre glycémique ^[2,3].

Une meilleure connaissance de la prévalence des complications cardiovasculaires et des facteurs de risque associés au DT2 permet d'améliorer la prise en charge et d'avoir une réflexion sur la particularité régionale de nos patients.

Cette première étude prospective menée au sud-ouest Algérien chez la population DT2 a pour objectif l'estimation de la prévalence des complications microvasculaires et d'étudier les facteurs de risque associés à leurs survenues.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique à visée analytique chez les patients DT2 à l'établissement public hospitalier de la ville de Béchar.

L'étude s'est déroulée entre juin 2016 et mai 2022 avec un recrutement continu sur toute l'année.

2.1 Population d'étude :

Nous avons inclus tout sujet acceptant de participer à notre enquête de sexe masculin ou féminin, demeurant à Béchar et âgé de 25 à 65 ans.

Nous avons exclu tous les patients diabétique de type 1, présentant un diabète gestationnel, atteints de comorbidité à type (de néoplasie, de maladies inflammatoires rhumatismales ou intestinales, de maladie immunitaire ou vasculaire systémique) et sous corticothérapie au long cours.

Un examen clinique a été mené chez chaque patient comprenant un interroga-

toire minutieux, et un examen physique permettant le recueil des différentes données. L'obésité a été définie par un indice de masse corporelle (calculé par le rapport du poids en kilogramme sur la taille au mètre carré) supérieur ou égal à 25 kg/m2.L'HTA a été définie par l'interrogatoire du patient (présente/absente) ou par une prise de tension artérielle définissant une HTA méconnue selon les critères OMS.L'inactivité physique a été définie selon l'OMS par moins de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée cinq fois par semaine. Le haut risque du SAOS, a été défini par la positivité de deux ou trois catégories du questionnaire de BERLIN

La dyslipidémie a été définie par le taux plasmatique du LDL cholestérol en fonction de niveau de risque cardiovasculaire du patient selon les dernières recommandations de l'ADA/ESC 2019, et/ou si le taux de triglycéride a été ≥1,5 g/l.L'hyper-uricémie asymptomatique a été définie par un taux de l'uricémie supérieure à 68 mg/l selon l'ACR 2020.

L'échographie trans-thoracique et l'Echodoppler des artères du TSA ont été demandées de façon systématique chez tous les patients de notre population d'étude. La quantification de la sténose carotidienne est réalisée selon les données de l'étude nord-américaine NasCeT (nord american symptomatic Carotid endarterectomy Trial).

Cette sténose carotidienne asymptomatique n'est significative que si elle est supérieure à 50 %.L'hypertrophie ventriculaire gauche a été définie par une masse ventriculaire gauche (MVG) indexée > 115g/m2 chez les hommes et 95 g/m2 chez la femme.

La complication micro vasculaire (CMV) a été définie par la présence d'une et/ou plusieurs CMV parmi les suivantes : Néphropathie diabétique, Neuropathie diabétique ou Rétinopathie diabétique.

La néphropathie a été définie par la positivité de l'albuminurie dans les urines de 24 heures et la maladie rénale chronique a été définie par la diminution de la fonction rénale démontrée par un DFG (débit de filtration glomérulaire) inférieur à 60 ml/min par 1,73 m².La neuropathie diabétique a été évaluée par le score DN4 et la rétinopathie diabétique a été mise en évidence à l'examen au fond d'œil.

L'hémoglobine glyquée a été déterminée par la technique de chromatographie liquide haute performance (HPLC).Le glucose a été mesuré dans le sérum sanguin et dosé sur automate selon la méthode enzymatique (hexokinase). Le cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol et les triglycérides ainsi que l'acide urique ont été dosés sur automate par les méthodes enzymatiques colorimétrique.

2.2 Analyse statistique :

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 26.

L'analyse descriptive des variables qualitatives a été faite par le calcul des fréquences et de pourcentage et des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion. Les résultats ont été exprimés en moyenne ± écart type pour les variables quantitatives et en pourcentage (%) avec leurs intervalles de confiance à 95 % pour les variables qualitatives.

2.2.1 Analyse binaire entre la survenue des CMV et les facteurs de risque étudiés :

L'analyse a été faite pour étudier les relations entre le risque de survenue des CMV et les facteurs étudiés. La variable dépendante est la présence (Oui ou Non) des CMV.Les variables indépendantes ont été étudiées une à une pour l'analyse par régression logistique bivariable. Les résultats ont été interprétés sous forme de N (%) avec d'Odds ratios (OR) brut pour intervalle de confiance à 95% et seuil de signification à 5%.

2.2.2Analyse multi variée entre la survenue des CMV et les facteurs de risque retenus par analyse bivariable :

Puis une analyse a été faite par régression logistique multi variée à l'aide de la méthode descendante avec rapport de vraisemblance, à partir d'un modèle retenu en analyse par régression logistique bivariable entre les facteurs de risque étudiés et les CMV.Toutes les variables significatives et non significatives au seuil de 20 % en analyse bivariable ont été étudiées, à condition que ces facteurs soient fortement associés aux risques de complications micro-vasculaires selon les données de la littérature.

Les résultats ont été interprétés sous forme d'Odds ratios (OR) ajustés pour chacune des variables retrouvées dans différentes analyses avec intervalle de confiance à 95% et degré de signification au seuil de 5 %.

3. RÉSULTATS

L'étude a porté sur une population de 497 patients, d'âge moyen de 55,8 (SD = 8,1) avec une prédominanceféminine (sex-ratio de 0,63.Plus de la moitié des patients sont âgés entre 56 et 65 ans. Plus de la moitié de nos patients

recevaient un seul, deux ou trois anti diabétiques oraux, près de 1/5 était sous insuline seule et un quart étaient sous insuline et ADO.L'ancienneté moyenne du DT2 était de 8,1 ± 7,4 ans et des extrêmes allant de 1 à 37 ans avec un âge moyen de sa découverte était de 47,8 ± 9,1 ans et plus de 1/3 des patients avaient une ancienneté du DT2 10 ans et plus. Sur le plan de l'équilibre glycémique,63,8 % des patients avaient une HbA1c supérieure ou égale à 8 % dont 42,9 % avaient une HbA1c ≥ 9 % (Tableau 1).

Pour les facteurs de risque cardiovasculaire associés au DT2, le tabagisme a été noté chez 10% de nos patients et l'obésité a été retrouvée dans 29,8% des cas. Ladyslipidémie était le facteur de risque le plus fréquent et noté chez 91,1% de nos patients puis l'HTA et l'inactivité physique ont été retrouvées chez 64,4% de nos patients.L'hyper uricémie asymptomatique a été retrouvée chez nos patients dans 22,3% des cas avec un taux moyen de l'acide urique était de 84 mg/l (SD=18,42) et des extrêmes allant de 14,6 et 119,2 mg/l avec une prédominance féminine.Selon le questionnaire de BERLIN, près de 1/5 des patients sont à haut risque du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) (Tableau 2).

Les complications micro vasculairesont été développées chez nos patients dans 66,2% des cas, dont la néphropathie diabétique était la complication la plus fréquente (41%) avec une prédominance masculine. Puis la neuropathie diabétique a été développée chez nos patients dans 38,4% avec une prédominance féminine et la rétinopathie diabétique a été mise en évidence chez nos patients dans 27,2% des cas avec une prédominance masculine (Tableau 3). L'âge 56 ans et plus, l'HTA, l'inactivité physique étaient les facteurs significativement associés au risque de survenue des CMV selon l'analyse par régression logistique bivariable avec (OR=2,65,IC=1,54-4,54,p<0,000),(OR=2,64,IC=1,79-3,88,p<0,000)et(OR=0,48,IC=0,32-0,70,p<0,000)respectivement.Aussila sténose significative d'une ou des artères des TSA, l'HVG concentrique, l'ancienneté du DT2 10 ans et plus et entre 5 ans et 9 ans,avec (OR=4,21,IC=2,39-7,41,p<0,000),(OR=3,97,IC=2,25-7,p<0,000),(OR=4,25,IC=2,67-6,76,p<0,000),(OR=1,71,IC=1,05-2,77,p<0,000) respectivement.La dyslipidémie était dans la limite de la signification associée aux CMV selon l'analyse par régression logistique bivariable (OR=1,9,IC=1,02-3,54,p<0,049). L'obésité, le surpoids et le taux de l'HbA1c n'étaient pas associés à la survenue des CMV selon l'analyse par régression logistique bivariable (Tableau 4).

L'analyse par régression logistique multi variée a mis en évidence les facteurs les plus discriminants associés aux CMV qui étaient l'ancienneté du DT2 10 ans et plus, l'HVG concentrique, la sténose d'une ou des artères des TSA et l'inactivité physique avec (OR=3,7, IC=2,23-6,14, p<0,000), (OR=2,95, IC=1,59-5,49, p<0,000) et (OR=2,42, IC=1,3-4,51, p<0,005) et (OR=0,5, IC=0,32-0,76,p<0,001) (Tableau 5).

TABLEAU 1 Les caractéristiques des patients DT2 de la population d'étude

Variables	Valeurs	
N=497	(100 %)	
Classes d'âges (ans)		
≤ 45	69	(13,9)
[46 - 56[	145	(29,2)
[56 - 65]	283	(56,9)
	N = 497	(100 %)
Sexe		
Homme	192	(38,6)
Femme	305	(61,4)
Traitement du DT2	N = 497	(100 %)
Sans traitement	12	(2,4)
ADO seuls	268	(54)
Insuline seul	88	(17,7)
Insuline + ADO	129	(25,9)
	N = 497	(100 %)
Ancienneté du DT2 (ans)		
< 5	205	(41,3)
5-9	106	(21,3)
≥10	186	(37,4)
N = 497	(100 %)	
Classes de l'HbA1c (%)		
<784	(16,9)	
7- 8	96	(19,3)
8- 9	104	(20,9)
≥ 9	213	(42,9)

TABLEAU 2 Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires dans la population d'étude

Variables	Valeurs	
	N = 497	(%)
Classes de l'IMC (kg/m²)		
< 25	159 (32)	
[25-30[	190 (38,2)	
≥ 30	148 (29,8)	
N = 497		(%)
HTA		
Non	177 (35,6)	
Oui	320 (64,4)	
N = 497		(%)
Dyslipidémie		
Non	44 (8,9)	
Oui	453 (91,1)	
N = 497		(%)
Tabac		
Non	447 (89,9)	
Oui	50 (10,1)	
N = 497		(%)
Activité physique		
Non	320 (64,4)	
Oui	177 (35,6)	
N = 497		(%)
Hyper uricémie asymptomatique (mg/l)		
Non	386 (77,7)	
Oui	111 (22,3)	
N = 497		(%)
Haut risque du SAOS		
Non	406 (81,7)	
Oui	91 (18,3)	

TABLEAU 3 Prévalence des complications microvasculaires (CMV)

Variables	Valeurs	
	N = 497	(%)
CMV		
Non	168 (33,8)	
Oui	329 (66,2)	
N = 497		(%)
Néphropathie Diabétique		
Non	293 (59)	
Oui	204 (41)	
N = 497		(%)
Neuropathie Diabétique		
Non	306 (61,6)	
Oui	191 (38,4)	
N = 497		(%)
Rétinopathie Diabétique		
Non	362 (72,8)	
Oui	135 (27,2)	

4. DISCUSSION

La présente étude a montré une prévalence élevée des complications microvasculaires, dont nos résultats concordent avec ceux de l'étude Nibouche et al en 2016 à Alger [4], Belhadj et al dans l'étude DiabCare Algérie [5] ont retrouvé une prévalence de 56,5 % néphropathie diabétique, 46,2 % de neuropathie diabétique, et de 34,2 % rétinopathie diabétique.

Les données régionales sur la prévalence des CMV chez les patients DT2 sont très disparates. Au Maroc, selon les données de l'International Diabetes Management Practices Study (IDMPS), portant sur 509 patients DT2, la prévalence de la rétinopathie diabétique était de 58,3%, celle de la néphropathie diabétique était de 49,5% et celle de la neuropathie était de 44,5% [6]. En Tunisie, Harzallah et al dans une étude rétrospective entre 1999 et 2003, auprès 370 patients DT2 ont rapporté une prévalence de 36,5 % de CMV par patients DT2 : 24,3 % de neuropathie, 13,1% de néphropathie et 8,1% de rétinopathie [7].

TABLEAU 4 Résultats d'analyse par régression logistique bivariée entre les CMV et les facteurs de risques étudiés (modèle retenu)

OR Variables	IC	p	
Age (ans)			
≤ 45	1	-	-
[46-56[	1,46	0,82-2,59	0,201
[56-65]	2,65	1,54-4,54	0,000
IMC (kg/m²)			
< 25	1	-	-
25-29	0,76	0,49-1,18	0,22
≥ 30	1,12	0,69-1,81	0,66
HTA	2,64	1,79-3,88	0,000
Dyslipidémie	1,9	1,02-3,54	0,049
Inactivité physique	0,48	0,32-0,70	0,000
Equilibre glycémique (HbA1c (%))			
< 7	1	-	-
[7-8[	0,68	0,37-1,24	0,207
[8-9[	0,92	0,50-1,67	0,774
≥ 9	1,38	0,80-2,36	0,247
Ancienneté du diabète (ans)			
< 5	1	-	-
5-9	1,71	1,05-2,77	0,030
≥ 10	4,25	2,67-6,76	0,000
HVG concentrique	3,97	2,25-7,00	0,000
Sténose des ATSA	4,21	2,39-7,41	0,000

TABLEAU 5 Résultats d'analyse par régression logistique multi variée entre les CMV et les facteurs de risques étudiés (modèle retenu)

OR Variables	IC	p	
HTA	1,5	0,96-2,33	0,076
Equilibre du diabète (HbA1c (%))			
< 7	1	-	-
[7-8[	0,56	0,29-1,09	0,088
[8-9[	0,55	0,28-1,09	0,086
≥ 9	0,93	0,51-1,70	0,824
Inactivité physique	0,50	0,32-0,76	0,001
Ancienneté du diabète (ans)			
< 5	1	-	-
5-9	1,97	1,17-3,33	0,011
≥ 10	3,70	2,23-6,14	0,000
HVG concentrique	2,95	1,59-5,49	0,001
Sténose des artères TSA	2,42	1,30-4,51	0,005

La néphropathie diabétique était la complication microvasculaire la plus fréquente dans notre étude (41%) avec une prédominance masculine (52 % vs 34), (p<0,000), dont 34,2 % des patients étaient au stade de micro albuminurie et 6,8 % sont au stade de protéinurie. Les données de la littérature régionale et internationale sur la prévalence de l'albuminurie sont très variables, elle se rapproche de l'étude NHANES [8] et plus basse que celle de l'étude Belhadj et al [5]. Cette diversité de prévalence de l'albuminurie chez les patients DT2 pourrait s'expliquer par la différence d'âge des patients, l'ancienneté du DT2 et l'existence d'autres FRCV.

La signification de la micro albuminurie, dans le DT2, est plus complexe, elle peut traduire un stade précoce d'une néphropathie diabétique, ou peut-être le témoin d'une athérosclérose étendue et de dysfonction endothéliale [9]. En dehors du diabète, elle s'associe, dans des proportions non négligeables à des pathologies liées à l'athérosclérose tel que : l'hypertension artérielle, la dysli-

pidémie, ou l'obésité [10]. La maladie rénale chronique est retrouvée chez près de 1/5 des patients dans la présente étude dont 1,8 % des patients étaient au stade d'IRT. L'insuffisance rénale chronique est associée à la micro-albuminurie et à la protéinurie dans 44 % et 15 % respectivement. Les données de la littérature sur la prévalence de la MRC chez les patients DT2 sont très disparates allant de 3,9 à 24,6% [5,4]. L'étude UKPDS a mis en évidence après 15 ans de suivi, une insuffisance rénale dans 30%, dont la moitié des cas était sans albuminurie ce qui est en accord avec notre étude [11]. Dans l'étude NHANES, 30% des patients atteints de MRC n'avaient ni albuminurie ni rétinopathie diabétique [12]. Les résultats que nous venons de les citer sont incompatibles avec l'histoire habituelle de la néphropathie diabétique proposée par Mogensen. Cette constatation suggère le rôle d'autres facteurs dans le déclin de la fonction rénale chez les patients DT2 où la macro-angiopathie fait son œuvre de sappe de façon à la fois synchrone et indépendante.

Nos résultats concernant la neuropathie diabétique, sont en accord avec les résultats de l'étude A1CHEIVE (l'Afrique du nord) qui a retrouvé une prévalence de 37,9% auprès 371 patients DT2 [13]. Daousi et al, ont découvert une neuropathie diabétique chez 50 % des patients d'une cohorte anglaise, composée de 356 sujets diabétiques majoritairement DT2 [14]. L'âge avancé, l'hyperglycémie chronique, l'ancienneté du diabète ne sont pas les seuls déterminants de la neuropathie diabétique. D'autres facteurs de risque cardiovasculaires ont été récemment incriminés dans la pathogénie de la neuropathie diabétique [15] ce qui expliquerait sa fréquence élevée au stade d'intolérance au glucose.

A propos de la rétinopathie diabétique (RD), les données de la littérature nationale et internationale sur sa prévalence de la rétinopathie diabétique montrent une disparité de la prévalence de la RD chez les patients DT2 allant de 4 % à 35% [16,17,5]. En France la prévalence de RD dans la population DT2 a été estimée à 33 % (RDP dans 3,3% et MD dans 5,6%) [18,19]. Dans une étude prospective (UKPDS), menée sur 23 centres en Angleterre sur une population de plus de cinq millions DT2, la RD a été retrouvée dans 35% à 39% des cas [20]. La rétinopathie diabétique (RD) constitue la plus spécifique des complications de micro-angiopathie liée au diabète. Après 15 ans d'évolution, 80 % des patients diabétiques peuvent être touchés, à des degrés divers, par cette complication [21].

Le lien entre contrôle glycémique et la rétinopathie est bien établi dans deux principales études l'United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) [22] et l'étude Japonaise de Kumamoto [23]. En plus de la durée d'évolution du DT2, l'HTA est un autre facteur d'apparition [24,25] et d'aggravation de la RD [26]. La présence de l'atteinte rétinienne a été un critère décisif dans le diagnostic présumptif de la néphropathie diabétique en présence d'une albuminurie [27]. Cette constatation est de loin confirmée par notre étude qui retrouve association entre la RD et néphropathie dans près de 2/3 des cas. Certains auteurs considèrent que les anomalies vasculaires du fond d'œil chez le diabétique est une fenêtre directe sur l'état micro-vasculaire global de l'organisme.

4.1 Etude de relation entre les CMV et les facteurs de risque :

4.1.1 Facteurs individuels :

-Age :

Les patients qui sont âgés de 56 ans et plus ont un risque plus de deux fois et demi supérieur la survenue des CMV de manière significative (IC à 95% = 1,54-4,54, $p \leq 0,000$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [28,16].

L'âge est un prédicteur important des lésions vasculaires chez les patients diabétiques. Ces données suggèrent que le risque de développer une micro-angiopathie diabétique en particulier la rétinopathie dans les groupes d'âge moyen et avancé (≥ 45 ans) des patients DT2 était plus de deux fois plus élevé que chez les patients plus jeunes (âgés de 18 à 44 ans). Des résultats similaires ont été obtenus dans une revue récente aux États-Unis et dans une étude observationnelle prospective en Asie du Sud [29,30]. Néanmoins d'autres études n'ont pas démontré une association entre l'âge avancé avec les complications micro-vasculaires chez les patients DT2 [31].

-Sexe :

La présente étude n'a pas retrouvé une influence du sexe sur la survenue de CMV. Nos résultats concordent avec ceux d'autres études [32]. En revanche, Hafidh et al, dans l'étude DISCOVER au moyen orient et en Afrique ont démontré que le sexe masculin était un facteur de développement des complications micro-vasculaires chez les patients DT2 [33]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [34,17]. Précisant qu'en analyse séparée, la présente étude a révélé que le sexe masculin est un facteur déterminant de développement de l'albuminurie et de la rétinopathie. Par contre, L'étude UKPDS a démontré que le sexe féminin est un facteur de développement et de

progression de la néphropathie chez les patients DT2 [35]. D'autres études ont rapporté que le sexe féminin est un facteur déterminant de développement de la neuropathie chez les patients DT2 [36].

- Indice de masse corporelle :

L'obésité et le surpoids ne sont pas associés aux CMV. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [37,33]. Nos résultats pourraient s'expliquer par la fréquence élevée d'un état de mauvais équilibre glycémique, chez les patients atteints de CMV. 2/3 des patients ayant développé une ou des CMV ont une HbA1c $> 8\%$, dont 70 % parmi eux ont une HbA1 $\geq 9\%$. Cependant, l'étude A1chieve, auprès de plus de 66000 patients DT2, le surpoids et l'obésité étaient associés aux complications micro-vasculaires [13]. En Arabie Saoudite, Saiyed et al avaient trouvé une association significative entre l'obésité et les CMV en analyse multi-variée (OR=2,37, IC à 95% = 1,21-3,39, $p \leq 0,002$) [17]. Une post analyse de l'étude ACCORD, ayant inclus 10251 patients DT2 avait révélé que l'obésité était associée à un risque accru de l'albuminurie et de neuropathie diabétique [38]. Ces résultats ont été confirmés par l'effet bénéfique de la chirurgie bariatrique sur la réduction du risque de la néphropathie et la neuropathie de manière significative chez les patients DT2 obèses [39].

- Inactivité physique :

Dans notre étude, l'inactivité physique est significativement associée à la survenue CMV, en analyse multi-variée après ajustement sur les autres FRCV (OR= 0,50, IC à 95 % = 0,32-0,76, $p \leq 0,001$). Nos résultats concordent avec ceux de l'étude SÖRENSEN et al [40]. Une méta-analyse sur 14 études randomisées a conclu que l'activité physique pratiquée chez le diabétique de type 2 améliore de manière significative l'équilibre glycémique, avec une baisse moyenne de l'HbA1c de 0,6 % (effet attribuable uniquement à l'action de l'activité physique) [41]. Cet effet existe, même sans variation du poids. La pratique régulière d'une activité physique réduit la graisse viscérale et n'entraîne aucune complication chez les patients DT2 [41].

4.1.2 Caractéristiques du DT2 :

-Équilibre glycémique :

La présente étude a montré que plus le taux de l'HbA1c augmente plus le risque de survenue de CMV augmente mais de manière non significative. Nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude Hafidh et al [33].

Une méta-analyse récente, basée sur 16 lignes directrices et 328 déclarations examinées attentivement mais avec des critères d'évaluation (nécessite de dialyse, néphropathie au stade terminale de la maladie), n'a trouvé aucun impact significatif de contrôle glycémique strict (HbA1c $\leq 7\%$) avec un contrôle moins strict (HbA1c entre 7-8,5%) [42].

Ces précédentes données pourraient s'expliquer par la mémoire du passé d'hyperglycémie. Ce concept suggère que les années d'hyperglycémie laissent des séquelles qu'il est difficile d'effacer par le bon contrôle glycémique. Particulièrement pertinents dans cette discussion sur la mémoire de l'hyperglycémie sont les données concernant la glycation non enzymatique des protéines et les phénomènes épigénétiques [43].

- Ancienneté du diabète :

L'ancienneté du diabète entre 5-9 ans et 10 ans et plus sont significativement associées à la survenue de CMV en analyse multi-variée après ajustement sur les autres FR, (OR=1,97, IC=1,17-3,33, $p \leq 0,011$) et (OR=3,7, IC=2,23-6,14, $p \leq 0,000$).

Nos résultats corroborent avec ceux d'une récente cohorte rétrospective auprès 1563 patients DT2 [17]. La prévalence des complications micro vasculaires augmente avec la progression du DT2 en année. L'étude UKPDS a mis en évidence que 7,3 % des patients avaient une micro-albuminurie au moment du diagnostic du diabète, 17,3% après cinq, 24,9% après dix ans et 28 % après quinze ans d'évolution du diabète [35].

Une autre étude a montré que la prévalence de la rétinopathie diabétique augmente avec la progression du diabète (21% en < 10 ans vs 76,3% ≥ 20 ans) [44]. La prévalence de la neuropathie diabétique augmente avec la progression de la maladie. Elle touche près de 50 % des patients DT2 après 10 ans d'évolution du diabète, alors qu'on estime que 20 % des patients sont touchés au moment de la découverte du diabète [45].

4.1.3 Facteurs métaboliques :

- Dyslipidémie :

La dyslipidémie est significativement associée à la survenue de CMV en analyse bivariée (OR=1,9, IC à 95 % = 1,02-3,54, $p \leq 0,049$).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [33]. Dans l'étude A1chieve, la dyslipidémie a été associée positivement en analyse multi-variée aux complications micro-vasculaires chez les patients DT2 [13].

La présence de la dyslipidémie chez le patient DT2 est considérée comme un facteur de survenue et de progression de la maladie rénale chronique [46,34]. Plusieurs études ont démontré l'effet synergique de la dyslipidémie avec d'autres FRCV dans la survenue et la progression des complications micro-vasculaires, en particulier la néphropathie et la rétinopathie chez les patients DT2 [47,48].

- L'hyper-uricémie asymptomatique :

Elle n'est pas significativement associée aux CMV ($p \leq 0,304$). Peu d'études se sont intéressées à analyser le lien entre l'hyper-uricémie asymptomatique et le risque de survenue de complications micro-vasculaires. Chez les patients DT2, la première étude publiée en 2005 a démontré une association significative entre l'hyper-uricémie et la micro-albuminurie [49]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [50,51].

Les données expérimentales montrent que le taux élevé de l'acide urique pourrait avoir un effet nocif, entraînant une dysfonction endothéliale, l'inflammation et les maladies vasculaires [52].

- L'hypertension artérielle :

L'HTA est significativement associée à la survenue de CMV en analyse bi variée, ($OR=2,64$, IC à 95 % = 1,79-3,88, $p \leq 0,000$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [53].

Une étude transversale multicentrique en Thaïlande, menée entre 2011 et 2012 de auprès 55797 patients DT2, a retrouvé que l'HTA est fortement liée aux complications micro-vasculaires [54]. Une récente étude transversale en Chine auprès de 3370 patients DT2 a retrouvé une association significative entre l'HTA et les complications micro-vasculaires [55].

Les données d'essais cliniques de référence dans le DT2, y compris UKPDS, ADVANCE et ACCORD démontrent que le traitement des comorbidités dont l'hypertension est une stratégie plus efficace pour réduire les complications que de cibler la glycémie avec les agents conventionnels [56].

4.1.4 Les données de l'écho-doppler cardiaque et vasculaire des TSA :

- Hypertrophie ventriculaire gauche concentrique :

Elle est significativement associée à la survenue de CMV en analyse multi-variée après ajustement sur les autres FR étudiés ($OR = 2,95$, IC à 95 % = 1,59-5,49, $p \leq 0,001$).

Akiyama et al ont indiqué que le risque de développement d'une dysfonction diastolique du VG soit huit fois plus élevé chez les patients DT2 avec albuminurie que sans albuminurie chez les patients DT2 [57]. Une autre étude transversale menée auprès de 226 avait montré une association significative entre la dysfonction systolique du VG et la rétinopathie diabétique [58]. Cette association pourrait s'expliquer par le rôle de l'hyperglycémie chronique qui contribue au remodelage ventriculaire et à l'hypertrophie des cardiomyocytes en activant le système rénine angiotensine (RAAS) et le système nerveux sympathique (SNS). L'angiotensine II chez les patients diabétiques a le potentiel d'induire une augmentation de fibrose myocardique dans le tissu interstitiel, induire une nécrose, l'apoptose des myocytes et des cellules endothéliales, et d'augmenter le nombre de fibroblastes [59,60]. Ceci contribue également au développement de l'hypertrophie concentrique du VG et à la dysfonction endothéliale en provoquant le développement ou l'aggravation de la maladie micro-vasculaire [61,62].

- Sténose des artères du tronc supra-aortique :

La sténose des artères du TSA est significativement associée à la survenue de CMV en analyse multi-variée après ajustement sur les autres FR ($OR=2,42$, IC à 95 % = 1,30-4,51, $p \leq 0,005$). Une récente cohorte observationnelle rétrospective, ayant inclus 2434 participants (28,2% de la population était des patients DT2 et 14,7% était en état de pré diabète). Cette étude a démontré que la rigidité carotidienne est significativement associée à la détérioration artériolaire rétinienne chez les patients DT2 [63]. Cardoso et al ont montré sur une cohorte prospective auprès de 478 patients DT2 que la sténose de l'artère carotide interne prédit des effets rénaux indésirables, développement de la micro-albuminurie et détérioration de la fonction rénale [64].

Ces données suggèrent un mécanisme commun entre le développement de l'athérosclérose et l'atteinte micro-vasculaire chez les patients DT2. En plus de la dysfonction endothéliale, stress oxydatif et l'inflammation, d'autres FRCV tel que le tabagisme et la dyslipidémie surajoutent à la genèse de l'angiopathie diabétique.

4.1.5 Les troubles du sommeil :

- Haut risque du SAOS :

La présente étude n'a pas retrouvé une association significative entre le haut risque du SAOS et les CMV ($p \leq 0,427$). Peu d'études se sont intéressées à la

recherche de l'impact de l'apnée du sommeil sur le risque de survenue des complications micro-vasculaires. Un autre travail en collaboration avec un laboratoire de sommeil est nécessaire pour mieux analyser l'effet de l'apnée du sommeil sur la survenue des CMV chez les patients DT2.

Contrairement à notre étude, la plupart des études publiées avaient démontré une association significative entre le SAOS et le risque de survenue des complications micro-vasculaires chez le patient DT2 [65]. Sur le plan physiopathologique, les apnées nocturnes répétitives induisent une activation sympathique, non seulement nocturne, mais également diurne, objectivée par les techniques micro-neurographiques et par le dosage des catécholamines urinaires et plasmatique [66,67]. Le monoxyde d'azote, substance vasodilatatrice est l'un des médiateurs impliqués dans les phénomènes hémodynamiques aigus et dans le remodelage vasculaire à long terme.

5. RÉFÉRENCES

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas : Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017 ; 128:40-50.
- [2] Aschner P, Galstyan G, Yavuz DG, et al. Glycemic control and prevention of diabetic complications in low-and middle-income countries : an expert opinion. *Diabetes Ther*. 2021 ; 12(5) :1491-1501.
- [3] Alwin Robert A, Al Dawish MA. Microvascular complications among patients with diabetes: an emerging health problem in Saudi Arabia. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019 ; 16(3) :227-235.
- [4] Nibouche W.N, A. Biad. Hypertension artérielle au moment du diagnostic du diabète type 2 de l'adulte. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 65 (2016) 152-158.
- [5] Belhadj, M. et al. *DiabCare Algérie. Médecine des Maladies Métaboliques*, 2011.5(4) : p.24-28.
- [6] A. Farouqi et al. Prise en charge du diabète au Maroc : résultats de l'International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) - Vague 2. *Médecine des maladies Métaboliques - Décembre 2010-Vol.4 -N°6*.100.
- [7] Harzallah F, Ncibi N, Alberti H, Ben Brahim A, Smadhi H, Kanoun F, Slimane H. Clinical and metabolic characteristics of newly diagnosed diabetes patients : experience of a university hospital in Tunis. *Diabetes Metab* 2006 Dec ; 32(6) :632-5. *Diabetes Metab*. 2006 Dec ; 32(6) :632-5.
- [8] Couchoud C, Villar E, Frimat L et al. L'insuffisance rénale chronique terminale associée un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance, France 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 43:414-8. 108.
- [9] Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease ? *Curr Hypertens Rep*. 2010 Oct; Vol. 12, (5):364-8. 106
- [10] Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, et al. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non diabetic and NIDDM subjects. The insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*. 1997; 28 :1710-1716. 107.
- [11] Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type2 diabetes : UK Prospective Diabetes Study 74. *diabetes*. 2006 Jun, Vol. 55, (6) :1832-90. 105
- [12] Whaley-Connell AT, Sowers JR, et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. Diabetes mellitus in CKD : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(Suppl. 2):S21-9.
- [13] Litvak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr* (2013) 5:57.
- [14] Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community : a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004 ; 21:976-82.
- [15] Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH et al. Group. EURODIAB Prospective Complications Study. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27, Vol. 352, (4):341-50. 113
- [16] Kosiborod et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes : prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:150 <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0787-8>.
- [17] Sayied et al. Risk Factors of Microvascular Complications Among Type 2 Diabetic Patients Using Cox Proportional Hazards Models : A Cohort Study in Tabuk Saudi Arabia. *Journal of Multidisciplinary Health-care* 2022 ; 15 1619-1632. 102.
- [18] Delcourt C, Vauzelle-Kervroedan, F, Cathelineau, G. Low prevalence of long-term complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus in France: A multicenter study. CODIAB-INSEEM-ZENCA Pharma Study Group. *J. Diabetes Complicat*. 1998, 12, 88-95. [CrossRef]
- [19] Delcourt C, Villatte-Cathelineau, B, Vauzelle-Kervroedan, F. The CODIAB-INSEEM-Zeneca Pharma stud group. Clinical correlates of advanced retinopathy in type II diabetic patients: Implications for screening. *J. Clin. Epidemiol*. 1996, 49, 679-685. [CrossRef].
- [20] Kohner, E.M, Aldington, S.J, Stratton, I.M. United Kingdom Prospective Diabetes Study 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch. Ophthalmol*. 1998, 116, 297-303. [CrossRef]
- [21] Gallie, M, C. Chiquet, J.-P. Romanet, S. Halimi. Rétinopathie diabétique et hypertension artérielle. *Médecine des maladies Métaboliques - Juin 2012 - Vol. 6 - N°3*.
- [22] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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 ; 352:837-53 [Erratum in : *Lancet* 1999;354:602].
- [23] Ohkubo Y, Kishikawa 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 ; 28:103-17.
- [24] Knowler WC, Bennett PH, Ballintine EJ. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. A six-year follow-up study in Pima Indians. *N Engl J Med* 1980 ; 302:645-50.
- [25] Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988 ; 11:246-51.
- [26] Chahal P, Inglesby DV, Sleightholm M, Kohner EM. Blood pressure and the progression of mild background diabetic retinopathy. *Hypertension* 1985 ; 7:1179-83.
- [27] National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/ KDOQI). Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes And Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007 Feb, Vol. 49, (2) suppl 2 :S42-S61.
- [28] Khanam PA, Hoque S, Begum T, Habib SH, Latif ZA. Microvascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndrome Clin Res Rev*. 2017; 11:S577-S81.
- [29] Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: a perspective of pathogenesis and treatment. *Clin Interv Aging*. 2021; 16:1367. doi:10.2147/CIA.S29749437.
- [30] Sultan S, Fawwad A, Siyal NA, Butt A, Khokar AR, Basit A. Frequency and risk factors of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes presenting at a tertiary care hospital. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020 ;

40(1):87-92.

- [31] Del Canizo Gomez FJ, Fernandez Perez C, Moreno Ruiz I, de Gorospe Perez-Jauregui C, Silveira Rodriguez B, Gonzalez Losada T, Segura Galindo A. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2011 ; 58:163-8.
- [32] Francisco Javier del Canizo Gómez et al. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr*. 2011 ; 58(4) :163—168.
- [33] Hafidh et al. Prevalence and risk factors of vascular complications in type 2 diabetes mellitus : Results from discover Middle East and Africa cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Aug 9;13:940309.
- [34] Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *Brit Med J*. 1997 ; 314:783.
- [35] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR.(UKPDS group). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003 Jan. 63 (1):225-32.
- [36] Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 ; 8:62.
- [37] Leelawattana R, Pratipanawatr T, Bunnag P, Kosachunhanun N, Suwanwalaikorn S, Krittiyawong S, Chethakul T, Plengvidhya N, Benjasuratwong Y, Deerochanawong C, Mongkolsomlit S, Ngarmukos C, Rawdaree P. Thailand diabetes registry project : prevalence of vascular complications in long-standing type 2 diabetes. *J Med Assoc Thai* 2006 ; 89 Suppl 1 :S54-9.
- [38] Gao S, Zhang H, Long C and Xing Z (2021) Association Between Obesity and Microvascular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol.* 12 :719515.
- [39] Liakopoulos V, Franzen S, Svensson AM, Sattar N, Miftaraj M, Björck S, et al. Renal and Cardiovascular Outcomes After Weight Loss From Gastric Bypass Surgery in Type 2 Diabetes: Cardiorenal Risk Reductions Exceed Atherosclerotic Benefits. *Diabetes Care* (2020) 43(6):1276–84.
- [40] SØRENSEN et al. Higher levels of daily physical activity are associated with better skin microvascular function in type 2 diabetes-The Maastricht Study. *Microcirculation*. 2020 May ; 27(4) :e12611.
- [41] Thomas DE, Elliot EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 3. CD002968.
- [42] Rodriguez-Gutierrez R and Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus : Our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016 ; 9: 504-512.
- [43] Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic microvascular disease : An Endocrine Society. Scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102:4343-410.
- [44] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 ; 35: 556-564.
- [45] Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy : lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014 ; 14: 1-15.
- [46] Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure and hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 1998 ;158:9981004.
- [47] American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 ; 27 Suppl. 1 :S79-83. 164
- [48] Zander E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Herrmann U, Kohnert KD, et al. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Brit J Ophthalmol*. 2000 ; 84:871-6.
- [49] Tseng, C. (2005). Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney International*, 68(2), 796–801.
- [50] Fu, C., Wu, D., et al. (2009). Association of C-reactive protein and hyperuricemia with diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, 46(2), 127–134.
- [51] Fukui, M., Tanaka, M., et al. (2008). Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 57(5), 625–629.
- [52] Kanellis, J., & Kang, D. (2005). Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Seminars in Nephrology*, 25(1), 39–42.
- [53] Del Canizo Gomez FJ, Fernandez Perez C, Moreno Ruiz I, de Gorospe Perez-Jauregui C, Silveira Rodriguez B, Gonzalez Losada T, Segura Galindo A. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2011 ; 58:163-8.
- [54] Hurst C, et al. The Association between Hypertension Comorbidity and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Patients : A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. *Diabetes Metab J* 2015 ; 39:395-404.
- [55] Li J, Chattopadhyay K, Xu M, Chen Y, Hu F, Chu J, et al. (2020) Prevalence and associated factors of vascular complications among inpatients with type 2 diabetes : A retrospective database study at a tertiary care department, Ningbo, China. *PLoS ONE* 15(6): e0235161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235161>.
- [56] Mannucci E, Dicembrini I, Lauria A, Pozzilli P. Is glucose control important for prevention of cardiovascular disease, in diabetes? *Diabetes, Care*, 2013;36(suppl,2):S259-63.
- [57] Akiyama T, Eto Y, Matsuda H, Kimura Y, Yanagawa T. Albuminuria and left ventricular mass index are associated with left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetol Int* 2014;5(2): 129-133.
- [58] Roy et al. Systolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients, a harbinger of microvascular complications : Diabetes & Vascular Disease Research July-August 2020.
- [59] Ihara M, Urata H, Kinoshita A, Suzumiya J, Sasaguri M, Kikuchi M et al. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. *Hypertension* 1999; 33: 1399–1405.
- [60] Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 1123–1132.
- [61] Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation*, 1999;100:1802–1807.
- [62] Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E Jr, Ichiki T, Gaffney FA, Inagami T. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Circulation*, 2001;104:346–351.
- [63] Vander HEIDE et al. Carotid stiffness is associated with retinal microvascular dysfunction-The Maastricht study. *Wiley-Microcirculation*. 2021 ; 00 :e12702.
- [64] Caedoso et al. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro-and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes : the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc Diabetol* (2019) 18:2.<https://doi.org/10.1186/s12933-019-0809-1>
- [65] Abd A Tahrani. Obstructive Sleep Apnoea and Vascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *European Endocrinology*, 2015 ; 11(2):81-9.
- [66] Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995 ; 18:377–81.
- [67] Hedner J, Darpo B, Egnell H, Carlsson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea : cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995 ; 8:222–9.