

Approches pharmacologiques de prévention du diabète de type 2

Article de A. J. Scheen N. Paquot M. R. Letiexhe B. J. Jandrain

L'augmentation rapide de la prévalence du diabète de type 2 impose la mise en place de stratégies de prévention. Outre les mesures hygiéno-diététiques, essentielles, diverses approches pharmacologiques ont apporté récemment la preuve d'une certaine efficacité chez les sujets à risque de par la présence d'un excès pondéral et/ou d'une diminution de la tolérance au glucose. C'est le cas de plusieurs antidiabétiques oraux comme la metformine, l'acarbose ou encore la troglitazone. C'est également le cas de médicaments anti-obésité comme l'orlistat et, peut-être aussi, la sibutramine. L'inhibition du système rénine-angiotensine par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 peut aussi, outre protéger contre les complications cardiovasculaires, prévenir l'apparition d'un diabète de type 2. Enfin, le rôle des médicaments hypolipidémiants reste controversé. De nouvelles études prospectives sont en cours pour confirmer ces résultats.

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé a fait du combat contre le diabète de type 2 un de ses objectifs prioritaires¹ et la prévention de cette maladie fait actuellement l'objet de toutes les attentions au vu de la véritable «épidémie» amorcée récemment et en aggravation prévisible pour les prochaines décennies.^{2,3} Différents essais d'intervention ont montré qu'il est possible de prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 chez les patients à risque, soit par des mesures hygiéno-diététiques, soit par des approches pharmacologiques. Deux grandes études prospectives récentes, l'une réalisée en Finlande,⁴ l'autre aux Etats-Unis,⁵ ont rapporté une réduction de 58% du risque relatif de développer un diabète de type 2 chez les sujets avec diminution de la tolérance au glucose qui bénéficiaient d'un régime alimentaire approprié (restriction calorique si nécessaire et optimisation de la répartition des nutriments) et d'un programme d'exercice physique régulier. Nous résumons ici les résultats des études prospectives réalisées avec différentes approches pharmacologiques : 1) les antidiabétiques oraux ; 2) les médicaments anti-obésité ; 3) les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et 4) les médicaments hypolipidémiants.

Antidiabétiques oraux

Il existe plusieurs classes d'antidiabétiques oraux, les sulfonylurées, les biguanides (dont le seul représentant est la metformine), les inhibiteurs des alpha-glucosidases (acarbose), les thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone) et les glinides (répaglinide, natéglinide).⁶

Sulfonylurées

Les sulfonylurées stimulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas.⁷ Des études anciennes avaient déjà suggéré que l'administration d'un sulfamide (le tolbutamide, en l'occurrence) chez des sujets avec diminution de tolérance au glucose était capable de ralentir l'évolution vers un diabète de type 2 avéré.⁸ Elles n'ont cependant jamais conduit à la mise en pratique de cette stratégie, sans doute en raison du risque d'accident hypoglycémique trop important avec ce type de molécules chez des sujets non diabétiques.

Metformine

La metformine est un médicament qui améliore la tolérance au glucose par différents mécanismes, sans effet direct sur l'insulinosécrétion : certain effet anorexigène, légère diminution de la résorption intestinale de glucose, augmentation modérée de l'utilisation tissulaire du glucose et, surtout, diminution de la production hépatique du glucose.⁹ Elle est particulièrement indiquée chez le sujet diabétique de type 2 avec surpoids, même si d'autres indications potentielles peuvent être envisagées comme celle du syndrome plurimétabolique.¹⁰ Nous avons montré que la metformine améliore la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose de sujets obèses avec diminution de la tolérance au glucose, et ce déjà après 48 heures de traitement par 2 x 850 mg par jour.¹¹

Le *Diabetes Prevention Program* (DPP) est une étude prospective contrôlée multicentrique américaine publiée récemment.⁵ Elle a réparti de façon aléatoire des sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 24 kg/m² et présentant une diminution de la tolérance au glucose dans trois bras d'intervention : modifications du style de vie (n = 1079), traitement par metformine (2 x 850 mg par jour ; n = 1073) et traitement par placebo (n = 1082). Après un suivi moyen de 2,8 années, l'incidence de diabète a été de 11% par an dans le groupe placebo, de 7,8% par an dans le groupe metformine et de 4,8% par an dans le groupe hygiéno-diététique. Par rapport au placebo, une réduction de 31% (p < 0,001) de l'incidence de diabète est donc observée sous metformine, moins importante cependant que celle de 58% obtenue avec les modifications du style de vie. La metformine s'est surtout montrée efficace chez les sujets jeunes (en dessous de 60 ans, et particulièrement de 25 à 44 ans), chez les sujets obèses (IMC > 30 kg/m² et surtout > 36 kg/m²) et chez les sujets dont la glycémie à jeun était la plus élevée à l'entrée dans l'étude (entre 110-126 mg/dl ou 6,1-7,0 mmol/l).

Acarbose

L'acarbose est un inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales qui ralentit la résorption digestive des glucides, ce qui permet de limiter l'hyperglycémie et la réponse insulínique post-prandiales.¹² Il est indiqué chez les patients diabétiques, en association avec le régime, un autre antidiabétique oral classique (sulfamide ou metformine) ou encore l'insuline.¹³ Le *STOP-NIDDM Trial* est une étude prospective randomisée, multicentrique, réalisée au Canada et en Europe, comparant un traitement par acarbose (3 x 100 mg/jour, n = 682) et par placebo (n = 686) chez des patients ayant un excès pondéral (IMC moyen de 31 kg/m²) et une diminution de la tolérance au glucose.¹⁴ Les patients ont été suivis en moyenne 3,6 années en double insu puis, à la fin de l'essai, ont tous reçu un placebo pendant trois mois avant une dernière évaluation par une hyperglycémie provoquée orale. Il existe une diminution de 9% du risque absolu de progression vers un diabète de type 2 avéré si l'on compare le groupe acarbose (41,8%) et le groupe placebo (32,8%). La diminution du risque relatif de développer un diabète avéré dans le groupe acarbose a été de 25% (p = 0,0015). A l'inverse, davantage de sujets récupèrent une tolérance normale au glucose dans le groupe acarbose par rapport au groupe placebo. Après les trois mois de sevrage en fin d'étude, ces différences entre les deux groupes persistent bien qu'elles s'estompent déjà partiellement. Le mécanisme exact de cet effet protecteur reste mal précisé. Il pourrait passer par une diminution de la glucotoxicité liée à l'écrêtement des pics glycémiques post-prandiaux, amenant une certaine réduction de l'insulinorésistance et une épargne de la cellule B.

Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones améliorent la sensibilité à l'insuline, principalement dans les muscles squelettiques et, dans une moindre mesure, dans le foie.¹⁵ Comme l'insulinorésistance est une anomalie précoce dans l'histoire naturelle du diabète de type 2, principalement en présence d'un excès pondéral, et participe probablement à l'épuisement progressif de l'insulinosécrétion, le recours à l'utilisation d'un insulinosensibilisateur paraît une approche logique pour ralentir la progression vers ce type de diabète. Dans le *Diabetes Prevention Program* déjà mentionné,⁵ outre l'utilisation de la metformine, il avait été prévu de traiter un sous-groupe de patients par la troglitazone. Ce bras de traitement a cependant dû être interrompu prématurément en raison de l'hépatotoxicité de cette molécule, par ailleurs retirée du marché depuis lors. Une étude plus limitée réalisée chez des femmes avec antécédents de diabète gestationnel, l'étude *TRIPOD*, a montré que la troglitazone était capable de réduire la progression ultérieure vers un diabète de type 2 et ce, d'autant plus que le médicament était administré précocement.¹⁶ De plus, fait particulièrement intéressant dans cette étude, un effet positif sur la fonction de la cellule B persistait huit mois après l'arrêt du traitement par la thiazolidinedione. Une grande étude prospective vient de débiter pour conforter cette hypothèse avec la rosiglitazone, l'étude *DREAM (Diabetes REduction*

Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications). Outre tester l'effet du ramipril (voir ci-dessous), elle vise à comparer l'incidence du diabète de type 2 chez des sujets à risque, notamment en raison d'une diminution de la tolérance au glucose, sous un traitement préventif avec la rosiglitazone ou avec un placebo.

Glinides

Les glinides sont une nouvelle classe d'insulinosécrétagogues qui se distinguent des sulfonylurées par une action plus rapide et plus courte. Ils agissent spécifiquement sur la phase précoce d'insulinosécrétion en réponse au repas, réduisent le pic hyperglycémique post-prandial et ménagent la réponse insulinosécrétoire tardive de la cellule B.¹⁷ Une étude prospective multicentrique contrôlée versus placebo, l'étude NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*), est actuellement en cours pour tester l'hypothèse d'une prévention du diabète de type 2 avec un médicament de cette classe, le natéglinide, chez des patients avec diminution de la tolérance au glucose.¹⁸

Médicaments anti-obésité

L'obésité représente certainement le facteur de risque modifiable le plus important dans le développement d'un diabète de type 2.¹⁹ Il est dès lors incontestable que la prévention de l'excès pondéral ou sa correction sont deux éléments majeurs dans la prévention du diabète de type 2. Plusieurs études ont montré qu'une perte de quelques kilogrammes, quel que soit le moyen qui l'entraîne, est déjà suffisante pour améliorer le pronostic métabolique.¹ Ainsi, par exemple, dans les deux études d'intervention sur le style de vie publiées récemment et déjà citées,^{4,5} la perte pondérale n'a été que de 4 à 6 kg dans le groupe d'intervention par comparaison au groupe contrôle après environ trois années de suivi et cet amaigrissement modéré a permis une diminution significative de 58% du risque relatif de développer un diabète de type 2.

Parmi les médicaments anciens utilisés dans le traitement de l'obésité, les agents sérotoninergiques comme la fenfluramine et la dexfenfluramine avaient apporté la preuve d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline, partiellement indépendante de la perte de poids, et d'un effet métabolique favorable chez le patient diabétique de type 2 obèse.²¹ Ils ont cependant été retirés du marché fin 1997 en raison d'effets indésirables valvulaires cardiaques. Parmi les médicaments anti-obésité récemment mis sur le marché, diverses études ont montré que l'administration d'orlistat, un inhibiteur des lipases intestinales,²² ou de sibutramine, un inhibiteur de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline,²³ était capable de favoriser l'amaigrissement de patients diabétiques de type 2 et d'améliorer leur contrôle métabolique ainsi que divers facteurs de risque vasculaire associés à l'excès de poids.^{24,25}

L'orlistat a fait l'objet d'études spécifiques dans la prévention du diabète de type 2 chez les sujets obèses à risque.²⁶ Il a pu être montré qu'une perte de poids modérée maintenue au long cours sous orlistat est capable d'améliorer la sensibilité à l'insuline et la fonction de la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas de sujets obèses.²⁷ Par ailleurs, une méta-analyse a considéré les résultats de plusieurs essais cliniques contrôlés versus placebo réalisés avec l'orlistat dans lesquels une hyperglycémie provoquée orale avait été réalisée avant et après deux ans de traitement.²⁸ Elle a permis de démontrer que le nombre de patients progressant d'une tolérance au glucose normale ou diminuée vers un diabète de type 2 était significativement diminué dans le groupe orlistat, alors qu'inversement le nombre de patients améliorant leur tolérance au glucose était significativement plus élevé sous orlistat par comparaison au placebo. A notre connaissance, ce type d'étude de prévention du diabète de type 2 n'a pas encore été publié avec la sibutramine.²⁹

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine

Certaines études ont suggéré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) étaient capables d'améliorer la sensibilité à l'insuline. Cet effet favorable pourrait résulter d'une amélioration de la fonction endothéliale et de la microcirculation, en particulier dans les territoires vasculaires des muscles squelettiques, entraînant un meilleur accès de l'insuline à ses récepteurs cellulaires et donc une facilitation de l'action métabolique de l'hormone.³⁰ Trois grandes études prospectives ont démontré récemment la possibilité de prévenir l'évolution vers un diabète de type 2 en inhibant le système rénine-angiotensine chez des sujets à risque vasculaire accru, notamment suite à la présence d'une hypertension artérielle.³¹

Etude CAPPP

L'étude CAPPP (*Captopril Prevention Project*)³² avait comme objectif principal de comparer l'efficacité de l'administration d'un IEC, le captopril (n = 5492), avec celle d'un traitement conventionnel (diurétique ou b-bloquant ; n = 5493), dans la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez des patients présentant une hypertension artérielle essentielle. Alors qu'il n'y a pas de différence significative dans le contrôle de la pression artérielle ni dans l'incidence des complications cardiovasculaires entre les deux groupes après un suivi moyen de 6,1 années, le risque de survenue d'un diabète sucré dans le décours de l'étude, utilisé comme critère d'évaluation secondaire, est légèrement, mais significativement plus faible avec l'IEC qu'avec le diurétique ou le b-bloquant : 337 versus 380 patients ; risque relatif = 0,86 ; p = 0,039.

Etude HOPE

L'étude HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) est un vaste essai clinique contrôlé, mené selon un protocole «randomisé» en double aveugle, visant à analyser les effets de protection cardiovasculaire de l'administration d'un IEC, le ramipril à la dose de 10 mg/jour (n = 4645), par comparaison à un placebo (n = 4652).^{33,34} Outre une réduction significative du critère composite principal d'évaluation cardiovasculaire de 22% (p < 0,001) dans le groupe ramipril, l'étude HOPE montre que l'administration d'un IEC diminue la survenue de nouveaux cas de diabète par rapport au traitement conventionnel (placebo plus diurétique ou bêta-bloquant) : 102 versus 155 cas ; RR = 0,66 ; p < 0,001.

Etude LIFE

L'étude LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*) est un essai clinique contrôlé comparant, en double insu, un traitement par losartan, un antagoniste sélectif des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II (n = 4605), ou par atenolol, un agent bloquant sélectivement les récepteurs bêta-1 adrénergiques (n = 4588).³⁵ Pour une diminution de pression artérielle comparable, le losartan entraîne, par rapport à l'atenolol, une réduction significative (-13%, p = 0,021) du critère composite de jugement principal, à savoir la survenue d'un événement cardiovasculaire primaire. Par ailleurs, le risque de voir se développer un diabète de type 2 dans le décours des trois années de l'essai est également significativement diminué dans le groupe sous losartan par rapport au groupe sous atenolol : réduction du risque relatif de 25% (p < 0,001).

Au vu de ces résultats quelque peu inattendus mais remarquablement reproductibles, de nouvelles études prospectives ont été programmées avec comme objectif primaire l'analyse de cette activité de prévention du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. Les deux études actuellement en cours ont été dessinées selon un schéma de type «double factoriel», où le médicament inhibiteur de l'angiotensine est comparé à un placebo, seul ou en association avec un nouvel antidiabétique oral. L'étude DREAM, citée ci-dessus, compare l'effet du ramipril, le même IEC que celui utilisé dans l'étude HOPE, et d'un placebo (éventuellement en association avec la rosiglitazone). L'étude NAVIGATOR, aussi déjà mentionnée, compare l'effet du valsartan, un antagoniste spécifique des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, et d'un placebo (éventuellement en association avec le natéglinide).¹⁸

Médicaments hypolipidémiants

Les relations étroites entre métabolismes lipidique et glucidique sont bien connues. Une alimentation riche en graisses aggrave l'insulinorésistance et prédispose au diabète de type 2³⁶ et une augmentation des concentrations plasmatiques des acides gras libres joue un rôle non négligeable dans la diminution de la sensibilité à l'insuline des sujets obèses ou diabétiques de type 2.³⁷ Une sous-analyse de l'étude de prévention primaire réalisée avec la pravastatine chez des sujets hypercholestérolémiques en Ecosse (étude WOSCOPS) a montré que l'amélioration du profil lipidique sous hypocholestérolémiant s'accompagnait d'une diminution de l'incidence d'apparition de nouveaux cas de diabète de type 2 par comparaison aux observations faites sous placebo (-30%, p = 0,042).³⁸

Selon les auteurs, cet effet pourrait résulter d'une réduction des triglycérides, d'une action anti-inflammatoire et/ou d'une amélioration de la fonction endothéliale induites par la pravastatine. Il n'a cependant pas été retrouvé dans les autres études réalisées avec les statines, en particulier dans la vaste et toute récente étude contrôlée *Heart Protection Study* (HPS) menée avec la simvastatine chez environ 20 000 sujets.³⁹ Contrairement à l'effet systématiquement retrouvé avec les IEC, l'effet des statines sur une éventuelle prévention du diabète de type 2 mérite donc certainement confirmation, comme, par exemple, dans l'étude PROSPER actuellement en cours (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly*).³⁸ Par ailleurs, aucune étude d'envergure n'a été publiée avec les fibrates dans ce domaine, même si quelques travaux préliminaires ont suggéré que ceux-ci étaient susceptibles d'améliorer la sensibilité à l'insuline.⁶

Conclusions

La prévention du diabète de type 2 est un important défi de santé publique au vu de la forte prévalence, par ailleurs croissante de la maladie, et de la morbi-mortalité importante qui y est associée. Il convient avant tout de privilégier les mesures hygiéno-diététiques, associant un régime alimentaire adapté et une activité physique régulière, qui se sont montrées remarquablement efficaces. Plusieurs alternatives pharmacologiques peuvent être également considérées visant essentiellement à réduire l'insulinorésistance, via un amaigrissement (médicaments anti-obésité comme l'orlistat), une facilitation de l'action cellulaire de l'insuline (metformine, thiazolidinediones), ou encore une amélioration de la microcirculation tissulaire (inhibiteurs de l'angiotensine II). Compte tenu de l'étiopathogénie et de la physiopathologie complexes du diabète de type 2, il est cependant probable qu'une réelle prévention pharmacologique de la maladie devra faire appel à plusieurs interventions médicamenteuses synergiques, agissant conjointement sur l'insulinosensibilité et l'insulinosécrétion, et ce toujours en association avec les indispensables mesures hygiéno-diététiques. W

Auteur(s) : A. J. Scheen N. Paquot M. R. Letiexhe B. J. Jandrain

Contact de(s) l'auteur(s) : Pr A. J. Scheen, Drs N. Paquot, M. R. Letiexhe et B. J. Jandrain Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques Département de médecine CHU Sart Tilman 4000 Liège 1 Belgique andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Bibliographie : 1 WHO Study Group. Prevention of diabetes mellitus : Report of WHO study group. WHO Tech Rep Ser 1994 ; 844 : 1-100. 2 Donnelly R, Garber A (Eds). Progression of type 2 diabetes – inevitable or preventable ? *Diab Obes Metab* 2001 ; 3 (Suppl. 1) : S1-S43. 3 American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease. The prevention or delay of type 2 diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 742-9. 4 Tuomilehto J, Lindström J, Ericksson JG, et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1343-50. 5 Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 393-403. 6 Scheen AJ. Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s : Achievements and future developments. *Drugs* 1997 ; 54 : 355-68. 7 Groop LC. Sulfonylureas and NIDDM. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 737-54. 8 Sartor G, Schersten B, Carlström S, et al. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance. Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980 ; 29 : 41-9. 9 Cusi K, DeFronzo RA. Metformin : A review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998 ; 6 : 89-131. 10 Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ. A propos de quelques utilisations non conventionnelles de la metformine. *Med Hyg* 1997 ; 55 : 1492-4. 11 Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ. Short administration of metformin improves insulin sensitivity in obese android subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetic Med* 1995 ; 12 : 985-9. 12 Scheen AJ, Jandrain B, Paquot N. Contrôle pharmacologique de l'hyperglycémie post-prandiale. *Med Hyg* 2001 ; 59 : 1619-24. 13 Scheen AJ. Place de l'acarbose dans le traitement du diabète sucré. *Diab Metab* 1998 ; 24 : 385-90. 14 Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 2072-7. 15 Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Lefèbvre PJ. Les thiazolidinediones. In : Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris : Flammarion, Médecine-Sciences, 1999 ; 213-29. 16 Buchanan T, Xiang A, Peters R, et al. Prevention of type 2 diabetes by treatment of insulin resistance : Comparison of early vs. late intervention in the TRIPOD study (Abstract). *Diabetes* 2002 ; 51 (Suppl. 2) : A35. 17 Owens DR. Repaglinide – prandial glucose regulator : A new class of oral antidiabetic drug. *Diabetic Med* 1998 ; 15 (Suppl. 4) : S28-S36. 18 The NAVIGATOR Trial Steering Committee. Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research. Rationale and design of the NAVIGATOR trial (Abstract). *Diabetes* 2002 ; 51 (Suppl. 2) : A116. 19 Scheen AJ. Obesity and diabetes. In : The management of obesity and related disorders (Kopelman PG, Ed.). London : Martin Dunitz Ltd, 2001 ; 11-44. 20 Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 1992 ; 16 : 397-415. 21 Scheen AJ, Paolisso G, Salvatore T, Lefèbvre PJ. Improvement of insulin-induced glucose disposal in obese patients with NIDDM after one-week treatment with d-fenfluramine. *Diabetes Care* 1991 ; 14 : 325-32. 22 McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998 ; 56 : 241-9. 23 McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution in the management of obesity. *Drugs* 1998 ; 56 : 1093-124. 24 Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Antiobesity pharmacotherapy in the management of type 2 diabetes. *Diabetes/ Metab Res Rev* 2000 ; 16 : 114-24. 25 Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs* 2002 ; 62 : in press. 26 Keating GM, Jarvis B. Orlistat. In the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001 ; 61 : 2107-19. 27 Rosenfalck AM, Hendel H, Rasmussen MH, et al. Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and beta-cell function in obese subjects. *Diab Obesity Metab* 2002 ; 4 : 19-28. 28 Heymsfield SB, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1321-6. 29 Van Gaal LF, Pfeiffer FW. The importance of obesity in diabetes and its treatment with sibutramine. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 ; 25 (Suppl. 4) : S24-8. 30 Paquot N, Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Contribution hémodynamique à l'insulinorésistance : du concept physiopathologique aux perspectives thérapeutiques. *Med Hyg* 1995 ; 53 : 1633-7. 31 Scheen AJ. Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège* 2002 ; 57 : 449-52. 32 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 611-6. 33 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et

al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients : The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000 ; 342 : 145-53. 34 Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. JAMA 2001 ; 286 : 1882-5. 35 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : A randomised trial against atenolol. Lancet 2002 ; 359 : 995-1003. 36 Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of type 2 diabetes : The role of types of fat and carbohydrate. Diabetologia 2001 ; 44 : 805-17. 37 Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997 ; 45 : 3-10. 38 Freeman D, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus : Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001 ; 103 : 357-62. 39 Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals : A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 360 : 7-22.

Mots-clef : *l acarbose l angiotensine l metformine l obésité l orlistat l prévention l diabète de type 2*

Numéro de revue : **-598**

Numéro d'article : **22405**