

# PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET DE SES COMPLICATIONS

PAQUOT N (1)

**RÉSUMÉ :** Le diabète de type 2 (DT2) constitue un problème majeur, tant au niveau médical individuel qu'en termes de santé publique. La capacité de prévenir ou retarder le DT2 en modifiant certains facteurs de risque est une hypothèse envisagée depuis plusieurs décennies. En effet, la lente et graduelle détérioration de la glycémie avant le diagnostic de diabète constitue une période au cours de laquelle des interventions pourraient se révéler efficaces. Les modifications de comportement concernant le mode de vie ont démontré qu'une perte de poids modeste (au moins 7 % du poids initial) et une activité physique modérée à intense d'au moins 150 minutes par semaine retardaient, de manière importante et significative, l'apparition du DT2 chez des sujets à haut risque de développer la maladie. Au niveau médicamenteux, la metformine s'est également révélée efficace, en particulier chez les patients jeunes (< 60 ans) avec un indice de masse corporelle  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , et chez les femmes avec des antécédents de diabète gestationnel. La chirurgie bariatrique, qui permet d'obtenir une perte des poids importante chez les sujets avec obésité sévère ou morbide, a également démontré une grande efficacité pour prévenir la survenue d'un DT2. Une chirurgie métabolique est même maintenant envisagée chez des sujets à risque avec une obésité moins sévère. En conclusion, chez les adultes en surpoids ou obèses à haut risque de développer un DT2, une prise en charge visant à perdre du poids (y compris via la chirurgie bariatrique) et augmenter l'activité physique devrait être mise en place, couplée le cas échéant à une approche pharmacologique.

**MOTS-CLÉS :** *Chirurgie bariatrique - Surpoids - Obésité - Traitement pharmacologique - Prédiabète*

## PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES AND ITS COMPLICATIONS

**SUMMARY :** Type 2 diabetes (T2D) represents a major medical and public health problem. The ability to prevent or delay T2D by modifying some of its risk factors has been hypothesized for several decades. Indeed, the slow and gradual deterioration of glycaemia prior to the diabetes diagnosis constitutes a period during which interventions could be effective in preventing T2D. Lifestyle modifications demonstrated that modest weight loss (at least 7% of initial weight) and moderate to intense physical activity of at least 150 minutes per week, markedly and significantly delayed the onset of T2D in subjects at high risk of developing the disease. Pharmacological interventions indicated that metformin should be considered, particularly in young patients (< 60 years) with a body mass index  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ , and in women with a history of gestational diabetes. Bariatric surgery, which allows significant weight loss in subjects with severe or morbid obesity, has also demonstrated important preventive effectiveness and metabolic surgery is now considered in at-risk patients with less severe obesity. In conclusion, in overweight or obese adults at high risk of developing T2D, treatment aimed at losing weight (including bariatric surgery) and increasing physical activity should be implemented, and a pharmacotherapy might be considered case by case.

**KEYWORDS :** *Overweight - Prediabetes - Obesity - Bariatric surgery - Pharmacotherapy*

## INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) représente un problème majeur de santé publique en raison de l'augmentation impressionnante de son incidence à l'échelle mondiale, sa prévalence actuelle étant estimée à 529 millions de personnes, soit près de 10 % des adultes entre 20 et 79 ans. Il est associé à un risque important de complications cardiovasculaires qui réduisent la qualité et l'espérance de vie des sujets, mais qui ont également un impact socio-économique extrêmement préoccupant (1). En conséquence, la prévention du DT2 et de ses complications représente un objectif majeur en termes de santé publique. Le DT2 est une maladie complexe extrêmement hétérogène, qui se développe sur un terrain polygénique avec une

influence majeure du mode de vie, tel qu'une alimentation déséquilibrée et une trop grande sédentarité, l'immense majorité des patients DT2 présentant un surpoids ou une obésité (2). L'histoire naturelle du DT2 montre une lente et graduelle détérioration de la glycémie avant le diagnostic de diabète, cette période constituant le prédiabète, un état intermédiaire entre une régulation glycémique normale et le diabète. Cet état se définit par une glycémie à jeun entre 100 et 125 mg/dl (on encore une glycémie entre 140 et 199 mg/dl mesurée deux heures après une charge orale de 75 g de glucose ou une valeur d'hémoglobine glyquée [HbA<sub>1c</sub>] entre 5,7 et 6,4 %). La capacité de prévenir ou de ralentir le DT2, en modifiant certains facteurs de risque au cours de cette période qui précède le diabète, apparaît dès lors comme un objectif important et a fait l'objet de plusieurs études ces dernières années.

Dans ce travail, après avoir brièvement rappelé la physiopathologie et l'histoire naturelle du développement du DT2, nous passerons en revue les interventions, portant sur le mode de vie et celles d'ordres pharmacologique et chirurgical, qui ont été envisagées dans la cadre de la prévention du DT2.

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, ULiège, Belgique.

## PHYSIOPATHOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DU DIABÈTE DE TYPE 2

L'étiopathogénie du DT2 est complexe et est déterminée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (3). La contribution génétique est importante, de nature polygénique. L'obésité, surtout celle à répartition abdominale, est le plus puissant facteur prédisposant au DT2 et près de 80 % des personnes vivant avec un DT2 présentent un excès pondéral. La sédentarité représente également un facteur favorisant le diabète car elle majore la résistance à l'insuline. Au niveau physiopathologique, le développement du DT2 résulte de la coexistence d'anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Le dysfonctionnement sécrétoire se traduit toujours par une carence relative plus ou moins sévère en insuline. L'évolution d'une tolérance au glucose normale vers un DT2 passe par un stade d'intolérance au glucose ou de prédiabète au cours duquel la glycémie n'atteint pas encore une valeur considérée comme un critère de diabète, mais n'est plus strictement normale. À ce moment, la sécrétion d'insuline est généralement élevée en valeur absolue (pour tenter de compenser une insulino-résistance), mais insuffisante par rapport au niveau glycémique concomitant. Le passage du prédiabète vers le diabète est marqué par une chute de la sécrétion basale et postprandiale d'insuline. D'un point de vue mécanistique, on peut définir l'apparition du diabète comme le moment où la sécrétion d'insuline n'est plus capable de compenser la résistance à l'hormone. Une fois installé, le DT2 a tendance à s'aggraver au cours du temps et la chute progressive de l'insulinémie face à une élévation de la glycémie suggère un «épuiement pancréatique», en termes de nombre et de fonction des cellules B des îlots de Langerhans. Ces éléments plaident donc pour l'intérêt d'une intervention préventive précoce, lorsque la tolérance au glucose est peu altérée, afin de réduire la résistance à l'insuline et retarder ainsi le passage au diabète franc.

## INTERVENTIONS SUR LE MODE DE VIE

On recense six études majeures (4), randomisées et contrôlées, - dont le Diabetes Prevention Program (DPP) aux États-Unis, la Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) et la Da Qing Diabetes Prevention Study (Da Qing Study) - qui démontrent qu'une intervention sur le mode de vie (MD) comprenant une restriction calorique et une majoration de l'activité phy-

sique est très efficace pour prévenir ou retarder le DT2 et améliorer les autres facteurs de risque cardiométaboliques associés (tels que l'élévation de la pression artérielle, les troubles lipidiques ou l'inflammation de bas grade) (5). En particulier, l'étude DPP a démontré qu'une intervention MD chez des personnes avec diminution de la tolérance au glucose réduisait le risque de développer un DT2 de 58 % sur une période de trois ans (6). Le suivi de ces trois grands essais d'intervention MD sur la prévention du diabète indique, de plus et de façon très encourageante, une persistance de la réduction du risque de la progression vers un DT2 : 39 % à 30 ans dans l'essai chinois Da Qing Study, 43 % à 7 ans dans l'étude finlandaise DPS et 27 % à 15 ans dans l'étude américaine DPP (7).

Dans l'étude DPP, les deux objectifs majeurs de la prise en charge MD étaient d'obtenir et de maintenir une perte de poids d'au moins 7 % par rapport au poids initial et d'atteindre 150 minutes d'activité physique modérée à intense par semaine. Bien que la perte de poids soit l'élément essentiel pour réduire le risque de développer un DT2 (8), assurer une activité physique d'au moins 150 minutes par semaine, même sans atteindre la perte de poids souhaitée, permettait de réduire l'incidence de diabète de 44 %, soulignant tout l'intérêt d'une activité physique régulière dans la prévention du DT2. Le seuil de 7 % de perte de poids a été fixé car, en étant atteignable, il permet de réduire le risque de diabète et des complications liées aux autres facteurs de risque cardiométabolique. Les analyses ultérieures montrent que les sujets qui perdaient au moins 7-10 % de leur poids de départ bénéficient d'un effet plus important sur la prévention du diabète. L'objectif calorique était estimé en soustrayant 500 à 1000 kcal par rapport à l'apport initial et au départ, l'intervention diététique portait sur la réduction des lipides totaux plutôt que sur les calories. Concernant l'activité physique, l'objectif était d'atteindre une dépense énergétique de 700 Kcal par semaine, ce qui correspond globalement à une activité physique modérée à intense de 150 minutes par semaine, avec une fréquence de trois séances par semaine au minimum.

Au niveau des recommandations nutritionnelles à formuler suite à ces différentes études, il apparaît difficile d'établir un pourcentage idéal de calories provenant des glucides, des lipides ou des protéines, et la répartition des macronutriments doit plutôt s'établir sur une base individuelle. D'autres types de modèles alimentaires se sont également révélés efficaces dans la prévention du DT2, tels que l'alimentation méditerranéenne ou encore des alimentations

pauvres en glucides (9, 10). De plus, il apparaît que l'aspect qualitatif de l'alimentation, basée sur un apport élevé en céréales complètes, en légumes, noix, fruits, et faible en produits transformés, est aussi associé à un plus faible risque de développer un DT2 (7). Concernant le type d'exercice physique, une activité modérée à intense, telle qu'une marche rapide de 150 minutes par semaine, a démontré ses effets favorables chez des sujets prédiabétiques (6). Outre l'activité aérobie, les stratégies d'activité physique peuvent aussi comprendre des exercices de résistance qui ont également démontré leur efficacité dans la prévention du DT2 (11).

## COÛT – EFFICACITÉ DU PROGRAMME

S'il semble indiscutable qu'une prise en charge portant sur le MD peut réduire de manière significative l'incidence du DT2, le coût d'une telle intervention est également à prendre en compte. Certes, celle-ci a un coût conséquent, mais il a été bien démontré que les économies générées sont substantielles, supérieures aux coûts générés par le DT2, coûts directs (dépenses payées par le système de santé pour la prise en charge de la maladie – éducation du patient, médicaments, matériel de surveillance, traitement des complications et des comorbidités) ou indirects (coûts générés pour la société, liés à l'absentéisme, au handicap, à la perte de productivité, à la mortalité prématurée) (12). Par exemple, dans l'étude Da Qing (intervention MD précoce d'une durée de 6 ans chez des sujets prédiabétiques), après 30 ans de suivi, les mesures MD sont associées à une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire (CV) et des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et rétinopathie) (4).

Suite à ces résultats très favorables, différents programmes d'implémentation, basés sur une prise en charge de type DPP, ont été menés auprès de plus larges populations. Ces approches ont démontré des résultats favorables et apparaissent avec un rapport coût – bénéfice positif, si elles sont menées parmi les groupes de sujets à risque de développer un DT2 (13).

## APPROCHES PHARMACOLOGIQUES

Une modification des habitudes alimentaires et un accroissement de l'activité physique sont souvent difficiles à maintenir sur le long terme.

Dès lors, la prévention du DT2 chez des sujets à risque peut passer par un support médicamenteux additionnel, différents traitements ont été évalués dans ce but (4).

La metformine représente le traitement pharmacologique le mieux étudié dans la prévention du DT2. Dans l'essai DPP (6), la metformine se montre globalement moins efficace que l'intervention MD, mais cette différence s'atténue avec le temps, comme le démontre l'étude de suivi de la cohorte (14). La metformine montre également un rapport coût – efficacité favorable sur une période de 10 ans (15). Par ailleurs, l'analyse de sous-groupes de l'étude DPP apporte des informations utiles. Par exemple, les individus jeunes, entre 25 et 44 ans avec un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, tirent un bénéfice comparable de la metformine par rapport à l'intervention MD. La même observation est faite chez les femmes avec un antécédent de diabète gestationnel (DG). De plus, lorsque le suivi s'étend sur 15 ans, les analyses démontrent que les sujets avec une glycémie au départ  $\geq 110$  mg/dl, une HbA<sub>1c</sub> entre 6 et 6,4 % et les femmes avec des antécédents de DG tirent un plus grand bénéfice de la metformine par rapport aux mesures MD (16). Ces différents éléments permettent dès lors d'identifier des sous-groupes qui pourraient bénéficier le plus d'un traitement par la metformine, à savoir les individus les plus jeunes (< 60 ans), ceux avec une glycémie à jeun élevée ( $\geq 110$  mg/dl), un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ou encore les femmes avec antécédents de DG. Compte tenu du faible coût de la metformine, cette intervention pharmacologique est certainement coût-efficace chez ces personnes à risque. En cas de traitement chronique par metformine (> 4 ans), un dosage annuel de la vitamine B12 doit être réalisé en raison du risque de carence (7,17).

Les thiazolidinediones (TZD) et l'acarbose, peu utilisées en Belgique pour le traitement du DT2, ont été évalués dans la prévention du DT2 chez des sujets prédiabétiques. Ces études ont apporté des résultats nettement positifs, avec une réduction d'incidence du DT2 entre 25 et 55 % (4, 17). L'orlistat, médicament utilisé dans le traitement de l'obésité, a démontré une réduction d'incidence du DT2 de 61 % après deux ans de traitement, mais moins de 70 % des individus ont terminé l'étude en raison de la survenue d'effets indésirables (18).

Plus récemment, les inhibiteurs du co-transporteur rénal sodium-glucose (iSGLT2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1) ont été introduits dans la prise en charge du DT2 et sont à présent largement utilisés. Concernant les iSGLT2, une méta-analyse semble indiquer que l'utilisation

de l'empagliflozine et de la dapagliflozine est associée à un moindre risque de nouveaux cas de diabète chez des sujets non diabétiques au début de l'étude (19). Des études prospectives randomisées et contrôlées sont néanmoins nécessaires pour confirmer si cette classe médicamenteuse prévient réellement le DT2. Les ARGLP-1 (liraglutide, sémaglutide) ont également été testés chez des individus prédiabétiques et ont démontré une efficacité importante dans la prévention du DT2 (17). Par exemple, dans le programme STEP réalisé avec le sémaglutide 2,4 mg par semaine chez des sujets prédiabétiques (68 semaines de traitement), une analyse *post-hoc* montre une diminution du risque de progression à 10 ans vers le DT2 de 61 % (contre 13 % dans le groupe placebo) (17, 20). Concernant le tirzépate, un double agoniste GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide)/GLP-1 utilisé dans le traitement du DT2 et de l'obésité, les résultats d'une intervention avec comme critère de jugement principal la prévention du DT2 n'ont pas encore été rapportés. Néanmoins, dans l'étude SURMOUNT-1 qui comptait 41 % d'individus prédiabétiques au départ, 95 % des participants ont une glycémie normale après 72 semaines de traitement par le tirzépate, contre 62 % dans le groupe traité par un placebo, suite probablement à un effet supérieur sur la perte de poids dans le groupe traité (21). À nouveau, des essais cliniques spécifiques sont nécessaires pour confirmer le rôle préventif du tirzépate pour le DT2.

Enfin, différentes études suggèrent que les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) pourraient réduire le risque d'évolution vers un DT2 chez des sujets à haut risque mais à nouveau, ils s'agit de données *post-hoc*, l'incidence de nouveaux cas de DT2 n'étant pas pré-spécifiée dans ces études (17). Concernant la vitamine D, une grande étude interventionnelle prospective n'a pas permis de confirmer un rôle préventif potentiel sur le développement DT2, même si des analyses secondaires de cette étude tendent à démontrer un rôle favorable de la vitamine D sur la réduction du risque d'apparition du DT2 (17).

Sur un plus long terme, les traitements médicamenteux apparaissent habituellement moins efficaces que les interventions sur le MD. De plus, à l'arrêt du traitement, la glycémie revient typiquement au niveau préalable à l'intervention, alors que les modifications MD apportent un effet plus durable (5). Dans les études cliniques randomisées, les traitements médicamenteux n'apportent pas un bénéfice additionnel sur la réduction du risque de diabète au-delà de celui observé par l'intervention MD (4).

Bien que les éléments de preuve soient limités sur la capacité des médicaments à réduire la morbidité CV hautement prévalente chez les sujets prédiabétiques, une analyse *post-hoc* d'une étude d'intervention menée avec l'acarbose a montré un effet favorable sur la réduction des événements CV (réduction de 48 % du risque relatif et de 2,5 % du risque absolu) (18). Ce médicament n'est cependant plus commercialisé en Belgique.

## CHIRURGIE BARIATRIQUE/METABOLIQUE

La chirurgie bariatrique permet d'obtenir une perte de poids importante chez les individus obèses, supérieure à celle observée avec une intervention MD ou médicamenteuse (22). Dès lors, son intérêt a été évalué au niveau de la prévention du DT2 chez l'individu obèse ou en surpoids. La Swedish Obese Subjects (SOS) Study, étude interventionnelle prospective, non randomisée et contrôlée, a démontré, entre autres, une spectaculaire réduction à long terme de 78 % de l'incidence du diabète chez les patients obèses opérés par rapport à un groupe contrôle, ce résultat étant particulièrement favorable chez les sujets avec une glycémie à jeun pathologique mais non encore diabétique avant la chirurgie (23). En revanche, l'IMC de départ (IMC moyen dans l'étude :  $42,4 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>) n'influence pas l'effet préventif de la chirurgie bariatrique, ce qui implique que cette donnée n'est pas utile pour sélectionner les candidats pour ce type de chirurgie. La question de savoir si une intervention chirurgicale (chirurgie dite métabolique) se justifie pour prévenir le DT2 chez des patients avec une obésité légère à modérée (IMC entre 30 et 34 kg/m<sup>2</sup>) en-dehors des critères habituels n'est pas jusqu'à présent tranchée, même si certaines données sont plutôt en faveur d'un traitement chirurgical préventif chez ces individus, à condition qu'ils soient bien sélectionnés (24).

## CONCLUSIONS

Les recommandations actuelles soulignent l'importance d'une prise en charge préventive des individus en surpoids ou obèses à risque de développer un DT2. Celle-ci doit avant tout porter sur des modifications du style de vie (réduction pondérale, activité physique régulière), car ce type d'intervention se révèle actuellement supérieur aux traitements médicamenteux. La méformine paraît néanmoins intéressante tandis



que la place des nouveaux médicaments anti-diabétiques (iSGLT2, ARGLP-1) doit encore être mieux évaluée dans des études spécialement dédiées à cet effet de prévention du DT2. Une chirurgie bariatrique peut aussi être proposée dans certaines situations, avec une ouverture vers la chirurgie dite métabolique récemment reconnue en France.

## BIBLIOGRAPHIE

- Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care* 2008;**31**:596-615.
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. - Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014;**383**:1068-83.
- Fery F, Paquot N. Ethiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2005;**60**:361-8.
- Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and management of prediabetes. A review. *JAMA* 2023;**329**:1206-16.
- Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, et al. DPP Research Group. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia* 2019;**62**:1319-28.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. 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.
- American Diabetes Association. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: standard of care in diabetes – 2024. *Diabetes Care* 2024;**47**:S43-S51.
- Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2016;**29**:2102-7.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvad J, et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;**378**:e34.
- Stentz FB, Brewer A, Wan J, et al. Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;**4**:e000258.
- Dai X, Zhai L, Chen Q, et al. Two-year-supervised resistance training prevented diabetes incidence in people with prediabetes: a randomized control trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;**35**:e3143.
- Herman WH. The cost-effectiveness of diabetes prevention: results from the Diabetes Prevention Program and the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Clin Diabetes Endocrinol* 2015;**1**:9.
- Zhou X, Siegel XR, Ng BP, et al. Cost-effectiveness of diabetes prevention interventions targeting high-risk individuals and whole populations: a systematic review. *Diabetes Care* 2020;**43**:1593-616.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:866-75.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;**35**:723-30.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2019;**42**:601-8.
- Majety M, Orquera FAL, Edem D, Hamdy O. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 2023;**14**:1118848.
- Chiaasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;**290**:486-94.
- Mori Y, Duru OK, Tuttle KR, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and new-onset type 2 diabetes in adults with prediabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;**108**:221-31.
- Perreault L, Davies M, Frias JP, et al. Changes in glucose metabolism and glycemic status with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg among participants with prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care* 2022;**45**:2396-405.
- Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**:205-16.
- Colquitt JL, Pickett K, Loverman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**2014**:CD003641.
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2012;**367**:695-704.
- Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA* 2013;**309**:2250-61.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au  
Pr Paquot N, Service de Diabétologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : nicolas.paquot@chuliege.be