

Les inhibiteurs de l'absorption intestinale dans la prévention et le traitement du diabète de type 2

PAR ALICE Y. Y. CHENG, M.D., FRCPC ET ROBERT G. JOSSE, MBBS, FRCPC

Le diabète de type 2 est un trouble métabolique complexe dû à la résistance à l'insuline périphérique et à un déficit relatif en insuline secondaire à une altération de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Il demeure une cause majeure d'insuffisance rénale terminale¹, de cécité² et d'amputations des membres non traumatiques et entraîne une augmentation importante du risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires³. Étant donné l'impact grave de cette maladie chronique, la prévention de son apparition serait très bénéfique à la santé publique. On s'intéresse donc de plus en plus à cette question, en particulier en raison des résultats encourageants d'études récentes. La modification du style de vie est essentielle pour la prévention et le traitement du diabète de type 2. Parmi les agents pharmacologiques, les inhibiteurs de l'absorption intestinale, la metformine et un ancien médicament de la famille des thiazolidinediones retiré du marché, la troglitazone, ont été étudiés dans le contexte de la prévention du diabète^{4,7}. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous mettons l'accent sur le rôle des inhibiteurs de l'absorption intestinale, notamment les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (p. ex. acarbose) et les inhibiteurs de la lipase (orlistat). Le mécanisme d'action et l'efficacité des deux classes de médicament seront examinés, et tout particulièrement leur utilisation dans la prévention du diabète de type 2.

Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (IAG)

Mécanisme d'action

Les glucides complexes alimentaires sont segmentés en oligosaccharides et en disaccharides par les amylases pancréatiques dans le duodénum. Les oligosaccharides et les disaccharides doivent ensuite être dégradés en monosaccharides par les enzymes qui interviennent au niveau de la bordure en brosse intestinale, les alpha-glucosidases, pour leur absorption par les entérocytes du jéjunum. La digestion et l'absorption des glucides a lieu principalement dans le segment supérieur du jéjunum, une faible quantité de glucides atteignant le jéjunum distal ou l'iléum. Étant donné que le ralentissement de l'absorption des glucides est associé à un meilleur contrôle glycémique, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (IAG) ont été développés pour retarder l'absorption intestinale des glucides⁸. L'acarbose est l'IAG le plus largement utilisé. Les IAG se lient compétitivement à la région de liaison des glucides des enzymes alpha-glucosidases, entrant ainsi en compétition avec les oligosaccharides et empêchant leur segmentation en monosaccharides absorbables. Comme on le prévoyait, l'administration d'IAG en concomitance avec des glucides ralentit la digestion et l'absorption des glucides de telle façon qu'ils sont redistribués distalement du jéjunum proximal au segment distal de l'intestin grêle. Toute quantité restante de glucides non digérés peut aller dans le gros intestin où les bactéries peuvent les métaboliser en acides gras à courte chaîne et en d'autres sous-produits, comprenant le méthane et l'hydrogène. L'absorption retardée des glucides dans le jéjunum proximal atténue l'augmentation postprandiale de la glycémie.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE*
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PhD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PhD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PhD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PhD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PhD
QINGHUA WANG, MD, PhD
TOM WOLEVER, MD, PhD
MINNA WOO, MD, PhD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Efficacité dans le traitement du diabète de type 2

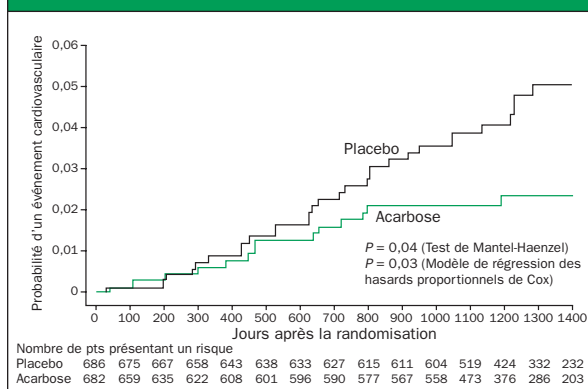
L'effet hypoglycémiant des IAG est généralement moins important que celui d'autres agents antihyperglycémiques oraux, ceux-ci réduisant en moyenne l'hémoglobine glyquée (A1c) de 0,5 % à 1,0 % comparativement au placebo⁹. L'effet le plus important est celui sur la glycémie postprandiale. Les Lignes directrices de pratique clinique canadienne 2003 ne recommandent pas les IAG comme traitement initial de l'hyperglycémie sévère (A1c \geq 9,0 %) en raison de leur effet hypoglycémiant relativement faible². Ils sont généralement utilisés en association avec d'autres traitements réduisant les taux de glucose. Bien que les IAG soient des médicaments sans danger qui ne causent pas d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie, leurs effets indésirables (p. ex. flatulence, gêne abdominale et diarrhée) peuvent réduire leur tolérabilité chez certains patients^{8,9}. Cependant, le traitement avec l'acarbose ne cause pas de malabsorption ou de perte de poids importante.

Les IAG dans la prévention du diabète de type 2

En 2002, l'étude STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) a été publiée, établissant le rôle potentiel de l'acarbose dans la prévention du diabète de type 2⁴. Dans cette étude multicentrique contrôlée avec placebo, 1492 patients présentant une intolérance au glucose sur la base d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) par l'ingestion de 75 g de glucose ont été assignés au hasard à l'acarbose (jusqu'à 100 mg 3 fois par jour) ou à un placebo. Les patients dans les deux groupes ont eu une consultation avec un diététicien une fois par an. On leur a demandé d'adopter un régime alimentaire approprié et de faire de l'exercice régulièrement. Ils ont également subi annuellement une épreuve d'HGPO par l'ingestion de 75 g de glucose, afin d'évaluer l'apparition du diabète sucré – le paramètre primaire. Parmi les 1429 patients randomisés, 61 ont été exclus parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'intolérance au glucose ou ils se sont retirés de l'étude immédiatement après leur randomisation sans prendre le médicament à l'étude. Parmi les 682 participants restants dans le groupe recevant l'acarbose et les 686 participants dans le groupe placebo, 211 (31 %) et 130 participants (19 %) additionnels respectivement ont arrêté leur traitement précocement.

La cause la plus fréquente de l'arrêt précoce du médicament était les effets indésirables gastro-intestinaux. D'après une analyse selon l'intention de traiter modifiée (n'incluant pas les 61 participants exclus immédiatement après la randomisation en raison de l'absence de données post-randomisation), le risque relatif de développer le diabète sucré était réduit de 25 % (IC à 95 %, 10 %-37 %, $p = 0,0015$) sur la base d'un résultat positif obtenu à l'épreuve d'HGPO ou de 36,4 % (IC à 95 %, 19 %-50 %,

Figure 1 : Effet de l'acarbose sur la probabilité de ne pas être atteint de maladie cardiovasculaire dans l'étude STOP-NIDDM⁵



$p = 0,0003$) sur la base de deux épreuves d'HGPO consécutives positives. Le nombre nécessaire pour traiter (NNT) n'était que de 11 sujets présentant une intolérance au glucose depuis 3,3 ans pour prévenir 1 cas de diabète de type 2. Cet avantage a persisté quel que soit l'âge, le sexe ou l'indice de masse corporelle. Une augmentation du taux des patients dont l'intolérance au glucose s'est normalisée a également été observée dans le groupe recevant l'acarbose comparativement au groupe placebo. Cette étude a démontré que l'acarbose est un traitement pharmacologique efficace pour réduire l'évolution de l'intolérance au glucose vers le diabète sucré. Cependant, il est important de noter que le taux d'arrêt précoce du médicament était élevé, suggérant que l'application pratique de cette stratégie thérapeutique à la population générale présentant une intolérance au glucose peut être difficile.

En plus de réduire le risque que l'intolérance au glucose évolue vers le diabète sucré, l'acarbose a également réduit significativement le risque de maladie cardiovasculaire et d'hypertension⁵. Les événements cardiovasculaires majeurs (maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, événement cérébro-vasculaire et maladie vasculaire périphérique) et l'hypertension (\geq 140/90 mm Hg) était des paramètres secondaires *a priori* lorsque l'étude a été conçue. Bien que l'étude n'ait pas une puissance statistique suffisante pour détecter une différence dans les événements cardiovasculaires, l'analyse des données a démontré des différences statistiquement significatives. Le risque relatif ajusté d'apparition d'un événement cardiovasculaire pendant l'étude a été réduit de 53 % (IC à 95 %, 10 %-76 %, $p = 0,02$) dans le groupe recevant l'acarbose (figure 1). Parmi les événements cardiovasculaires, la réduction la plus importante a été notée pour le risque d'infarctus du myocarde (IM) (probabilité 0,09, IC à 95 %, 0,01-0,72 ; $p = 0,02$). Le NNT pour prévenir 1 événement cardiovasculaire était de 40 sujets présentant une intolérance au glucose depuis 3,3 ans. L'incidence des nouveaux cas d'hypertension a également

été réduite dans le groupe recevant l'acarbose. La réduction du risque relatif ajustée était de 38 % (IC à 95 %, 14 %-55 % ; $p = 0,004$).

Bien que les résultats de l'étude STOP-NIDDM en ce qui concerne les événements cardiovasculaires soient positifs et encourageants, cette étude comporte certaines limites. Il existe un taux élevé d'arrêt prématuré du traitement dans les deux groupes. L'analyse selon l'intention de traiter a été modifiée par l'exclusion des 61 patients pour qui il n'existait pas de données après la randomisation. Des ajustements en vue de tenir compte des épreuves multiples n'ont pas été effectués, ce qui augmente ainsi la possibilité que les observations actuelles soient le fruit du hasard. Enfin, l'étude avait la puissance statistique d'étudier l'incidence du diabète et non les maladies cardiovasculaires⁵. Malgré ces limites, les observations en ce qui concerne les événements cardiovasculaires faites dans cette étude étaient impressionnantes et donnent lieu à des hypothèses intéressantes qui méritent une étude plus approfondie.

L'inhibiteur de la lipase – l'orlistat

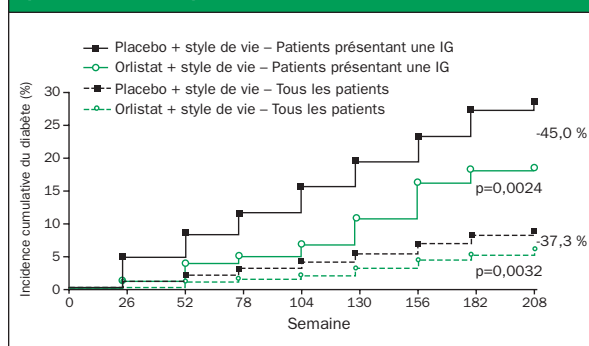
Mécanisme d'action

La principale indication de l'orlistat, un inhibiteur de la lipase, est la perte pondérale. L'orlistat se lie aux lipases gastriques et pancréatiques et agit en tant qu'inhibiteur sélectif de ces enzymes. Ces enzymes perdent donc la capacité d'hydrolyser les graisses alimentaires en acides gras libres absorbables et en monoglycérides. La réduction de l'absorption des graisses et le déficit calorique qui en résulte expliquent la perte pondérale associée à l'utilisation de l'orlistat¹⁰. Étant donné le mécanisme d'action de l'orlistat, les patients qui ont un régime alimentaire à forte teneur en graisses pendant qu'ils prennent ce médicament développeront une malabsorption des graisses et les effets indésirables associés, comprenant la flatulence les pertes graisseuses, les selles impérieuses et la stéatorrhée.

Efficacité

L'efficacité de l'orlistat pour perdre du poids a été démontrée dans un certain nombre d'études et récemment, a été examinée de façon systématique¹¹. On a observé une réduction pondérale absolue d'environ 5 à 10 kg dans des études contrôlées avec placebo en association avec un régime hypocalorique pendant un an au maximum¹¹. En général, une perte de poids est plus difficile à atteindre chez les patients avec un diabète de type 2. Cela a été démontré dans des études où l'orlistat était utilisé chez des patients obèses atteints de diabète de type 2¹¹. Cependant, il est bien établi que même une perte de poids légère à modérée chez un patient obèse atteint de diabète de type 2 peut entraîner une amélioration du contrôle glycémique¹². Par conséquent, l'orlistat a été étudié chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant divers agents antihyperglycémiques. Une de ces

Figure 2 : Incidence cumulative de l'apparition du diabète de type 2 sur 4 ans parmi les sujets présentant une intolérance au glucose (IG) ou tous les sujets traités avec l'orlistat ou un placebo (étude XENDOS)¹⁶



études qui portaient sur des patients atteints de diabète de type 2 ayant une surcharge pondérale ou étant obèses et traités avec de l'insuline a comparé l'efficacité de l'orlistat à celle d'un placebo et a démontré une plus grande perte de poids (-3,89 % vs -1,27 % ; $p < 0,0001$), une plus grande réduction du taux d'hémoglobine A1c (-0,62 % vs -0,27 % ; $p = 0,002$) et une plus grande réduction de la glycémie à jeun (-1,63 vs -1,08 mmol/L ; $p = 0,02$)¹³. L'orlistat a donc été ajouté récemment à la liste des agents antihyperglycémiques utilisés pour traiter le diabète de type 2². Bien que l'effet hypoglycémique soit léger et que l'on estime qu'il est dû principalement à la perte de poids associée, plusieurs analyses statistiques ont suggéré que certains avantages métaboliques sont indépendants de la perte de poids¹³. Par conséquent, actuellement, l'orlistat est considéré uniquement comme un adjuvant pour le traitement du diabète de type 2 chez les patients obèses.

L'orlistat dans la prévention du diabète de type 2

Bien que l'orlistat ne soit pas fortement recommandé pour le traitement du diabète de type 2, il peut jouer un rôle dans sa prévention. Il est connu qu'une légère perte de poids de 5 % à 10 % réduit le risque d'apparition du diabète de type 2¹⁴. Étant donné que l'orlistat entraîne une perte pondérale, sa capacité à prévenir l'apparition du diabète de type 2 chez les patients obèses a été testée initialement au moyen d'une analyse de données regroupées provenant de trois études menées auprès de 675 patients obèses assignés au hasard à l'orlistat ou à un placebo pendant 104 semaines¹⁵. Parmi les participants présentant initialement une intolérance au glucose, un moins grand nombre de participants dans le groupe orlistat avait développé le diabète de type 2 que dans le groupe placebo (3,0 % vs 7,6 % ; $p = 0,04$) à la fin de l'étude. L'étude XENDOS (*Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*) a fourni d'autres données à l'appui de ces observations initiales¹⁶. Dans cette étude

Tableau 1 : Comparaison des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des inhibiteurs de la lipase

	Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Inhibiteurs de la lipase (orlistat)
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> • Liaison compétitive des enzymes alpha-glucosidases empêchant la segmentation des oligosaccharides en monosaccharides absorbables • Retardent l'absorption des glucides 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur sélectif des lipases gastriques et pancréatiques • Empêchent l'hydrolyse des graisses alimentaires et empêchent donc l'absorption
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> • Effet hypoglycémiant léger (A1c) • Réduction de l'augmentation postprandiale du glucose • Aucun risque d'hypoglycémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Légère perte de poids (5-10 kg) • Effet hypoglycémiant léger (A1c) • Aucun risque d'hypoglycémie
Effets secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires gastro-intestinaux (flatulence, gêne abdominale, diarrhée) 	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires gastro-intestinaux (stéatorrhée, pertes graisseuses, selles impérieuses, flatulence) • Coût élevé
Données sur la prévention du diabète de type 2	Étude STOP-NIDDM ⁴ <ul style="list-style-type: none"> • RRR de 25 – 36 % d'évolution de l'IG en DS sur 3 ans • RRR de 53 % des événements CV et RRR de 38 % de l'hypertension d'apparition nouvelle chez les sujets présentant une IG sur 3 ans 	Étude XENDOS ¹⁶ <ul style="list-style-type: none"> • RRR de 37-45 % de l'apparition du DS parmi les sujets obèses sur 4 ans

RRR = réduction du risque relatif ; IG = intolérance au glucose ; DS = diabète sucré ; A1c hémoglobine glyquée ; CV = cardiovasculaire

prospective à double insu de 4 ans, 3305 participants obèses présentant une tolérance normale ou une intolérance au glucose ont été assignés au hasard à une modification du style de vie conjointement à l'orlistat ou à un placebo. Tous les participants ont reçu des conseils diététiques toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois et mensuellement par la suite. Parmi les 1650 participants assignés à l'orlistat, seulement 850 ont terminé l'étude (52 %), ce qui était un taux significativement plus élevé que dans le groupe placebo, dans lequel seulement 564 des 1655 participants ont terminé l'étude (34 %). L'analyse selon l'intention de traiter a démontré une réduction du risque relatif de l'incidence cumulative du diabète de type 2 de 37 % (IC à 95 %, 24 %-55 %) après 4 ans (figure 2). Parmi les participants présentant initialement une intolérance au glucose, la réduction du risque relatif était de 45 % ($p = 0,00024$) avec un NNT de seulement 10. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus dans le groupe qui présentait initialement une tolérance normale au glucose, dans lequel très peu de participants ont développé le diabète de type 2 sur une période de 4 ans (2,6 % dans le groupe orlistat vs 2,7 % dans le groupe placebo). Dans le groupe orlistat, la perte pondérale était plus importante que dans le groupe placebo à 1 an (-10,6 vs 6,2 kg ; $p < 0,001$) et à 4 ans (-5,8 vs 3,0 kg ; $p < 0,001$). L'orlistat a été bien toléré durant l'étude,

bien que l'on ait noté une incidence plus élevée d'événements indésirables gastro-intestinaux dans le groupe orlistat que dans le groupe placebo.

Les résultats de l'étude XENDOS sont prometteurs. Cependant, les taux d'arrêt précoce du médicament dans le groupe de traitement et dans le groupe placebo sont extrêmement élevés (48 % et 66 %, respectivement), ce qui remet en question l'applicabilité de cette stratégie à la population obèse générale. Malgré cette lacune, l'étude XENDOS a démontré le rôle potentiel de l'orlistat associé à une modification du style de vie pour la prévention du diabète chez les sujets obèses présentant une intolérance au glucose.

Discussion

Une comparaison des IAG et des inhibiteurs de la lipase est résumée dans le tableau 1. Ces deux classes de médicament ont des effets hypoglycémiant relativement faibles comparativement aux autres agents antihyperglycémiques, bien que les IAG soient légèrement plus efficaces que les inhibiteurs de la lipase². Les IAG peuvent être envisagés en association avec d'autres agents et l'orlistat peut être envisagé dans le contexte de la perte pondérale. Bien que leur rôle thérapeutique puisse être limité à un statut d'adjuvants, ces agents peuvent être plus avantageux dans la prévention du diabète de type 2.

L'étude STOP-NIDDM et l'étude XENDOS ont démontré les avantages potentiels de l'acarbose et de l'orlistat, respectivement. Les participants des deux études ont reçu des conseils sur le régime alimentaire et l'activité physique. Ces agents ont donc eu des effets favorables en plus de ceux associés à la modification du style de vie. Les résultats sont prometteurs, mais leur interprétation doit tenir compte du taux important d'arrêt prématuré des médicaments dans les deux études. La manifestation d'effets indésirables gastro-intestinaux avec les deux médicaments était responsable en partie de l'arrêt prématuré du traitement et remet en question l'applicabilité à long terme de telles mesures. De plus, les résultats doivent être interprétés dans le contexte des résultats d'autres études de prévention du diabète qui démontrent systématiquement qu'une modification intensive du style de vie en augmentant les activités physiques, en améliorant les habitudes alimentaires et en perdant du poids, entraîne une réduction relative impressionnante de 58 % du taux d'évolution vers le diabète sucré comparativement aux témoins^{6,17}.

Cependant, certains médecins ont avancé que l'ampleur des modifications du style de vie dans ces études n'était pas facilement réalisable dans la pratique clinique habituelle. Dans le groupe de traitement pharmacologique du Diabetes Prevention Program (DPP) utilisant la metformine, l'incidence du diabète sucré a été réduite de 31 %⁶. Ce taux est similaire aux réductions relatives observées dans les études STOP-NIDDM et XENDOS. Cependant, il demeure beaucoup plus bas que ceux obtenus à la suite de modifications intensives du style de vie. Par conséquent, les lignes directrices pour la pratique clinique en Amérique du Nord recommandent la modification du style de vie chez tous les patients présentant une intolérance au glucose comme mesure de première ligne de prévention du diabète de type 2^{2,18}. Cependant, les lignes directrices américaines et canadiennes sur le recours à un traitement pharmacologique dans la prévention du diabète de type 2 diffèrent, car les lignes directrices canadiennes suggèrent qu'un traitement pharmacologique peut être envisagé chez les patients présentant une intolérance au glucose², alors que les lignes directrices américaines recommandent de ne pas utiliser une pharmacothérapie à titre préventif jusqu'à ce l'on dispose d'un plus grand nombre d'informations sur le coût-efficacité d'une telle stratégie¹⁸. Bien qu'actuellement on n'utilise pas fréquemment les traitements pharmacologiques à titre préventif, les études STOP-NIDDM et XENDOS ont montré que les inhibiteurs de l'absorption intestinale pourraient être une option sûre et efficace pour la prévention du diabète de type 2.

Conclusion

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase retardent l'absorption des glucides alimentaires (réduisant l'hyperglycémie postprandiale) et les inhibiteurs de la lipase réduisent l'absorption des graisses alimentaires. Les deux classes de médicament ont démontré qu'elles avaient des effets hypoglycémiant, bien que ceux-ci soient légers, ce qui limite leur rôle dans le traitement du diabète. L'étude STOP-NIDDM pour l'acarbose et l'étude XENDOS pour l'orlistat ont montré que ces médicaments jouaient un rôle potentiel dans la prévention du diabète de type 2 dans les populations à risque élevé (intolérance au glucose ou obésité). Cependant, les taux d'arrêt prématuré du traitement étaient élevés et d'autres études de prévention du diabète ont montré qu'une modification intensive du style de vie entraînait une réduction importante de l'incidence du diabète de type 2. Cependant, l'applicabilité de cette approche à long terme n'a pas été déterminée. On notera que seule l'étude STOP-NIDDM avec l'acarbose a démontré une réduction des événements cardiovasculaires. C'est une observation importante nécessitant d'être confirmée par d'autres études. Les recommandations actuelles sont donc en faveur d'une modification du style de vie comme mesure de première ligne pour la prévention du diabète de type 2 dans les populations à haut risque et l'on peut envisager l'administration d'agents pharmacologiques (inhibiteurs de l'absorption intestinale ou metformine) pour certaines populations. À l'avenir, les arguments en faveur du dépistage et du traitement des sujets présentant une intolérance au glucose seront renforcés si on peut démontrer le bénéfice coût-efficacité de cette approche et si on peut confirmer ses avantages cardio-vasculaires.

Références

1. Canadian Organ Replacement Registry (CORR). 2001 Annual Report. Canadian Institute for Health Information. 2001.
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(suppl 2): S1-S152.
3. Haffner SM, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339:229-234.
4. Chiasson JL, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
5. Chiasson JL, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance (the STOP-NIDDM trial). *JAMA* 2003;290: 486-494.
6. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002;346: 393-403.
7. Buchanan TA, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51: 2796-2803.
8. Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:539-551.

9. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:360-372.
10. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes* 1997;21(suppl 3):S12-S23.
11. Omeara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obes Rev* 2004;5:51-68.
12. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity: application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20: 1744-1766.
13. Kelley DE, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1033-1041.
14. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481-486.
15. 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;160:1321-1326.
16. Torgerson JS, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
17. Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
18. American Diabetes Association Prevention or delay of type 2 DM. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S47-S54.

Résumé scientifique d'intérêt connexe

L'acarbose ralentit l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média des artères carotides chez les sujets présentant une intolérance au glucose.

HANEFELD M, CHIASSEON JL, KOEHLER C, HENKEL E, SCHAPER F, TEMELKOVA-KURKTSCHIEV T. DRESDEN, GERMANY

RENSEIGNEMENTS DE BASE ET OBJECTIF : L'intolérance au glucose (IG), un état prédiabétique, est un facteur de risque important d'athérosclérose. Il a été démontré dans l'étude prospective contrôlée avec placebo STOP-NIDDM que l'acarbose, un alpha-glucosidase, réduit le risque de diabète de 36 % chez des sujets présentant une IG. Cet article traite d'une analyse de sous-groupe contrôlée avec placebo de l'étude STOP-NIDDM visant à examiner l'efficacité de l'acarbose pour réduire l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média chez des sujets présentant une IG.

MÉTHODOLOGIE : Cent trente deux sujets présentant une IG ont été assignés au hasard à un placebo (n = 66) ou à l'acarbose (n = 66) 100 mg 3 fois par jour; la durée de l'étude était d'au moins 3 ans, la durée moyenne du suivi de 3,9 (ÉT 0,6) ans. L'épaisseur de l'intima-média de la carotide a été déterminée au début et à la fin de l'étude. L'analyse selon l'intention de traiter comprenait 56 sujets dans le groupe acarbose et 59 sujets dans le groupe placebo dont la mesure de l'épaisseur de l'intima-média a été prise au début et à la fin de l'étude.

RÉSULTATS : Une réduction importante de l'augmentation de l'épaisseur (moyenne) de l'intima-média a été observée dans le groupe acarbose comparativement au groupe placebo. Après une période moyenne de 3,9 ans, l'épaisseur de l'intima-média a augmenté de 0,02 (0,07) mm dans le groupe acarbose par rapport à 0,05 (0,06) dans le groupe placebo (p = 0,027). L'augmentation annuelle de l'épaisseur de l'intima-média (moyenne) a été réduite d'environ 50 % dans le groupe acarbose comparativement au groupe placebo. L'analyse de régression linéaire multiple a révélé que l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média était significativement liée à la prise de l'acarbose.

CONCLUSIONS : L'acarbose ralentit l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média chez les sujets présentant une IG, une population à haut risque de diabète et d'athérosclérose. C'est la première analyse de sous-groupe prospective et contrôlée avec placebo démontrant que l'équilibrage de l'hyperglycémie post-prandiale peut avoir un effet vasoprotecteur.

Stroke 2004;35(5):1073-8.

Réunions scientifiques à venir

23 au 27 octobre 2004

Canadian Cardiovascular Congress

Calgary, AB

Renseignements : Anne Ferguson, Executive Director

Tél. : 613-569-3407 ext. 403

Fax : 613-569-6570

Courriel : ferguson@ccs.ca

Site web : www.cardiocongress.org

27 au 30 octobre 2004

8th Annual CDA/CSEM Professional Conference and Annual Meetings

The Canadian Diabetes Association (CDA)/Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (CSEM)

Quebec City, Quebec

Renseignements : Lucy Montana,

National Conference Assistant CDA

Tél. : (416) 363-0177 poste 7077

Fax : (416) 363-7465

Courriel : lucy.montana@diabetes.ca

18 au 20 novembre 2004

2nd World Congress on Insulin Resistance Syndrome – Metabolic Syndrome X

Los Angeles, Californie

Renseignements : Nava Mekel

National Conference Assistant CDA

Tél. : 818 342-1889

Fax : 818 342-1538

Courriel : linsulinresistance@pacbell.net

Website: www.insulinresistance.us

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma

© 2004 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SMEndocrinologie – Conférences scientifiques est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.