

UNE NOUVELLE CLASSE D'ANTIDIABÉTIQUES ORAUX : LES GLITAZONES

M. P. HERMANS,
M. BUYSSCHAERT¹

Correspondance : Pr M.P. Hermans, Service d'Endocrinologie et Nutrition,
avenue Hippocrate 10, UCL 5474, Cliniques universitaires Saint-Luc,
B-1200 Bruxelles

MÉCANISME D'ACTION

LES GLITAZONES SONT DES LIGANDS DES RÉCEPTEURS PPAR

Les glitazones (ou thiazolidinediones) (en Belgique Avandia® et Actos®) sont des ligands pharmacologiques de récepteurs nucléaires PPAR (*peroxysome proliferator activated receptor*), sous-famille de la super-famille des récepteurs hormonaux nucléaires. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription activés par des ligands naturels ou pharmacologiques. Les PPARs activés se fixent sur des séquences spécifiques d'ADN (PP (*peroxysome proliferator*) « response elements » ou PPREs), en amont des gènes de réponse aux agents PP, et sont responsables des effets pléiotropiques des glitazones. Les récepteurs PPAR activés forment d'abord un hétérodimère avec le récepteur rétinoïde X (RXR) ; ensuite, le complexe PPAR : RXR s'apparie avec une séquence d'acides nucléiques PPRE sur l'ADN nucléaire des tissus-cibles, promoteur d'une série de gènes de réponse. modifiant la transcription, la synthèse d'ARNm et de protéines, et *in fine* le phénotype des cellules. Les récepteurs activés par les glitazones appartiennent à la classe PPAR- γ . Ces récepteurs, présents à titre faible dans de nombreux tissus, sont fortement représentés au niveau du tissu adipeux.

EFFETS SUR LA RÉSISTANCE À L'INSULINE

La résistance à l'insuline a longtemps été considérée comme marqueur associé à l'existence de facteurs de risques cardiovasculaires « classiques » (*hypertension, obésité, HDL bas*), ou « émergents » (*inflammation chronique*), et prédictif du développement d'un diabète de type 2 chez des sujets à fonction β limitée présentant un phénotype de syndrome métabolique. Son rôle

additionnel en tant que facteur prédictif indépendant de risque cardiovasculaire paraît actuellement démontré. La démonstration clinico-biologique, selon les critères OMS ou ceux de l'ATPIII, de l'existence d'un syndrome métabolique permet non seulement de définir les sujets diabétiques de type 2 dans la perspective du risque cardiovasculaire global, mais devient en elle-même une cible thérapeutique, soit en intervenant directement sur la résistance à l'insuline, soit en modulant les composantes phénotypiques (hypertension artérielle, dyslipidémie, état pro-coagulant) du syndrome.

Les glitazones sont les agents pharmacologiques les plus puissants spécifiquement destinés à réduire la résistance à l'insuline. L'effet est tripolaire, d'abord *adipocytaire* (pro-adipogène et différenciation) et secondairement *musculaire* (amélioration de la captation de glucose par les myocytes) et *hépatique* (réduction de la production et amélioration de la captation du glucose). Par rapport aux autres classes anti-hyperglycémiques/hypoglycémiantes utilisées dans le diabète de type 2, l'installation des effets glycémiques est lente et progressive (semaines-mois), et ceci est parfaitement explicable par le mode d'action pharmacologique.

EFFETS SUR LA CELLULE β PANCRÉATIQUE

Le déclin progressif de la fonction sécrétoire β est la cause principale d'échappement thérapeutique du contrôle glycémique des sujets diabétiques de type 2. Il impose le recours progressif à des polythérapies orales et/ou à l'insulinothérapie. La résistance à l'insuline est un des trois facteurs potentiellement réversibles (les deux autres étant la *gluco-* (hyperglycémie) et la *lipotoxicité*

¹ Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint Luc, UCL.

impliqués dans la physiopathologie de ce déclin progressif de la fonction sécrétoire. Des études à moyen terme (mois-années) ont montré une stabilisation (ou un moindre déclin) de la capacité sécrétoire β suite à l'administration thérapeutique (diabète de type 2) ou préventive (intolérance glucidique chez des sujets fortement à risque de développer un diabète de type 2) de glitazone, améliorant les trois facteurs réversibles, et de manière considérable (par rapport aux autres classes médicamenteuses) la résistance à l'insuline et la lipotoxicité. *Ces effets sont potentiellement favorables sur le plan de la préservation de l'intégrité fonctionnelle de la cellule β .* Des données prospectives à long terme (> 5 ans, étant donné l'histoire naturelle du déclin β dans l'UKPDS, et le fait que toute amélioration de l'hyperglycémie chronique et de la lipotoxicité améliore transitoirement (mois-année) la fonction sécrétoire) sur l'histoire naturelle de la sécrétion insulinaire dans le diabète de type 2 ne sont pas encore disponibles.

RÔLE PRÉVENTIF

PRÉVENTION PRIMAIRE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Des études pilotes à moyen terme (troglitazone (étude TRIPOD), rosiglitazone) dans des groupes à haut risque de développement d'un diabète de type 2 ont fourni des résultats encourageants et ont amené la mise en route d'études de plus grande envergure spatio-temporelle destinées à prévenir ou à ralentir la progression du diabète de type 2 (études DREAM et ADOPT notamment). La possibilité théorique de préservation fonctionnelle de la sécrétion β au long cours (voir *supra*) jointe à l'amélioration prolongée de la sensibilité à l'insuline sont bien évidemment à la base de l'argumentation rationnelle de mener ces investigations.

PROFIL PRÉFÉRENTIEL DES PATIENTS

PRISE EN CHARGE GLOBALE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Objectifs glycémiques, objectifs extra-glycémiques et syndrome métabolique

Pour des raisons historiques basées sur une interprétation univoque de la physiopathologie

de l'affection, l'hyperglycémie chronique est et reste le critère de définition unique de l'existence d'un diabète de type 2... L'hyperglycémie chronique est associée à la survenue de complications micro- et, à un moindre degré, macrovasculaires. Alors que les complications microvasculaires sont le résultat direct de l'hyperglycémie chronique, les complications macrovasculaires sont associées à l'hyperglycémie chronique essentiellement par le biais d'un facteur commun, l'insulinorésistance et ses manifestations phénotypiques associées. Il est clairement établi depuis l'étude UKPDS que le traitement de l'hyperglycémie chronique prévient la survenue des complications microangiopathiques sans affecter grandement la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'épidémiologie de la maladie et en particulier les résultats de l'étude UKPDS ont rappelé le caractère polymorphique de l'affection, et le rôle considérable des manifestations phénotypiques majeures associées au syndrome métabolique dans la genèse de la morbi-mortalité liée au diabète de type 2. La toute grande majorité (85-90 %) des diabétiques de type 2 présente en effet ce phénotype du syndrome métabolique. Plusieurs définitions récentes permettent d'affirmer aisément un diagnostic d'un syndrome métabolique chez un sujet diabétique de type 2. Ce constat impose dès lors une **prise en charge globale (glycémique et extra-glycémique)** de l'affection, dans la perspective d'atteindre les objectifs thérapeutiques, en particulier sur le plan glycémique, lipidique, tensionnel. *Les objectifs thérapeutiques* des sujets diabétiques adultes (hors femmes enceintes) sont actuellement les suivants (tableau 1) :

TABLEAU I

Variable	Valeurs-cibles
Glycémie	
hémoglobine glyquée (%)	< 7.0
glycémie plasmatique pré-prandial (mg/dl)	90 - 130
glycémie pic post-prandial (mg/dl)	< 180
Pression artérielle (mm Hg)	
Systolique	< 130
Diastolique	< 80
Lipides	
LDL-cholestérol (mg/dl)	< 100
HDL-cholestérol (mg/dl)	> 40 (hommes) > 50 (femmes)
triglycérides (mg/dl)	< 150

La présence d'un syndrome métabolique est considérée depuis peu comme une cible thérapeutique à part entière, c'est-à-dire que la réduction de l'expression phénotypique de ses différentes composantes par des interventions hygiéno-diététiques et/ou pharmacologiques ou autres doit devenir un objectif en soi.

Les antidiabétiques oraux

Dans le sens conventionnel du terme, un *antidiabétique oral* est un agent pharmacologique qui réduit la glycémie (à jeun ou en postprandial), en monothérapie ou en association. Cette acception d'usage est fâcheuse (elle est à la fois *trop générale* (les classes « antidiabétiques » conventionnelles ayant des effets essentiellement limités à la sphère glycémique) et *réductrice* (réduisant dans le chef des prescripteurs et des utilisateurs la dimension du diabète de type 2 à celle de l'hyperglycémie..., ce qui occulte l'importance capitale d'atteindre les objectifs thérapeutiques extra-glycémiques).

Créneau spécifique des glitazones

L'introduction de la classe des glitazones représente une avancée thérapeutique certaine dans la prise en charge combinée glycémique et extra-glycémique du diabète de type 2 avec syndrome métabolique (soit la majorité des sujets...). En tant qu'antidiabétique oral, la classe des glitazones exerce des effets anti-hyperglycémiques du même ordre de grandeur que les deux classes traditionnelles principales (metformine, sulfonyles).

La plupart des sujets diabétiques de type 2 présentent une propension naturelle à l'échappement du contrôle glycémique, qu'il ait été obtenu initialement par des mesures diététiques ou ensuite par une thérapie orale, et ce à tous les stades thérapeutiques, comme clairement démontré dans les études UKPDS. Pour cette raison, la mise à la disposition d'une nouvelle classe thérapeutique, active par voie orale, et agissant sur des sites physiopathologiques distincts de ceux des classes traditionnelles (metformine, sulfonyles, régulateurs postprandiaux intestinaux) représente un progrès indubitable.

Les connaissances actuelles du mécanisme d'action complexe des glitazones (résultant en une sensibilisation à l'insuline de l'ensemble de l'organisme) permettent d'expliquer : (1) les effets thérapeutiques en *monothérapie* ; (2) les

effets synergiques en *combinaison(s)* orale(s) ; (3) ainsi qu'en *association* avec l'insuline ; (4) de même que leur installation *progressive* sur une période allant de plusieurs semaines à plusieurs mois. La sensibilisation à l'insuline de l'ensemble de l'organisme observée sous glitazone et les effets pro-adipogénétiques et de différenciation adipocytaire permettent d'expliquer en partie les effets extra-glycémiques de ces molécules (voir *infra* 14.2.), analogues en beaucoup de points à ceux observés suite à la pratique régulière d'une activité physique (*pression artérielle, lipides, marqueurs inflammatoires, adipocytokines, coagulation, etc...*), à l'exception bien entendu des effets sur le poids corporel, qui augmente significativement suite au traitement.

Les atouts principaux de la classe des glitazones sont donc : (1) le mécanisme d'action synergique avec les classes existantes (*metformine, stimulants de la cellule β , inhibiteurs de l' α -glucosidase*) ; (2) l'amélioration fonctionnelle des cellules β ; (3) l'effet insulino-sensibilisant marqué, dans le cadre de la reconnaissance de la résistance à l'insuline et du syndrome métabolique comme cibles thérapeutiques ; (4) les effets extra-glycémiques marqués, notamment dans la sphère cardiovasculaire (voir *infra* : 14.2).

Les *bénéfices à long terme* de la classe des glitazones sur les complications *microvasculaires* (par réduction de l'hyperglycémie chronique) et *macrovasculaires* (morbi-mortalité cardiovasculaire) et sur la morbi-mortalité globale des sujets diabétiques de type 2 ne sont pas encore documentés en l'absence d'études de longue durée (5-10 ans) réalisées sur un échantillonnage adéquat. L'étude UKPDS a montré que la réduction soutenue de l'hyperglycémie chronique, même en présence d'un échappement progressif du contrôle glycémique, prévient à long terme la survenue des complications microangiopathiques, *quelle que soit la modalité utilisée* (antidiabétiques oraux et/ou insuline). Il n'y a pas d'éléments objectifs à ce stade qui suggèrent qu'une réduction soutenue du même ordre de grandeur obtenue suite à l'administration de la classe des glitazones ne soit pas à même de prévenir la survenue à long terme des complications microangiopathiques.

Puisque la résistance à l'insuline est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, l'utilisation des glitazones comme complément

thérapeutique à une monothérapie hypoglycémiant paraît rationnellement logique chez les sujets diabétiques de type 2 en surpoids, c'est-à-dire avec syndrome métabolique vraisemblable, n'atteignant pas (ou plus...) les objectifs thérapeutiques glycémiqes en monothérapie. Chez les sujets intolérants à la metformine, où chez lesquels la metformine n'est pas (plus) indiquée, leur association avec des stimulateurs de la cellule β est également logique et rationnelle. Dans ces deux cas de figure, une diminution supplémentaire soutenue de l'HbA_{1c}, de l'ordre de $\geq 1.0\%$, est habituellement observée.

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

Outre les exceptionnelles allergies spécifiques à la classe des glitazones ou aux composés spécifiques (rosiglitazone, pioglitazone) ou à leurs excipients, les contre-indications sont : (1) l'insuffisance cardiaque (*classes I-IV de New York*) ; (2) l'insuffisance hépatique ; (3) l'association avec l'insuline (*pas dans tous les pays*). Il n'existe pas de recommandations spécifiques en dehors de l'abstention de principe d'utilisation chez les femmes enceintes ou allaitant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Globalement, la tolérance est bonne ; en particulier l'utilisation en présence d'altérations modérées de la filtration glomérulaire n'est pas contre-indiquée. A noter qu'en conformité avec la connaissance actuelle de leur mode d'action et les données cliniques, les glitazones n'induisent pas d'hypoglycémie en monothérapie ou en association avec la metformine. Les inconvénients principaux de la classe des glitazones sont (1) la prise pondérale, qui résulte du mécanisme d'action (différenciation et pro-adipogénèse) et d'une éventuelle rétention hydro-sodée ; (2) cette possibilité de rétention hydro-sodée, parfois exacerbée en présence d'insuline contre-indique son utilisation chez les sujets insuffisants cardiaques, et, dans certains pays, son association avec l'insuline. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : (1) la prise pondérale ; (2) la possibilité de rétention hydro-sodée, pouvant prédisposer ou précipiter un état d'insuffisance cardiaque chez des sujets à

risque ou prédisposés ; (3) la survenue d'œdème des membres inférieurs ; (4) l'installation d'une anémie, à composante mixte (dilutionnelle et centrale), habituellement modérée et ne nécessitant généralement pas de traitement.

SUIVI DU TRAITEMENT

Pour des raisons historiques liées à un composé antérieur décommercialisé depuis (troglitazone) en raison d'une toxicité idiosyncrasique (qui n'était pas un effet de classe...) des recommandations de suivi régulier et rigoureux de la fonction hépatique ont perduré, pour des raisons apparemment plus émotionnelles qu'objectives ...

EFFETS DE CLASSE

Tous les effets glycémiqes et extra-glycémiqes décrits paraissent liés à un effet de classe, résultant en tout, en partie ou pas de l'activation des récepteurs PPAR. Des variations individuelles (par exemple : profil lipidique, fonctionnalité β sécrétoire) sont plus marquées et/ou mieux documentés pour les molécules respectives.

DIMINUTION MAXIMALE DE L'HBA_{1c} ATTENDUE

Après titration usuelle (8 mg (rosiglitazone) et 30 mg (pioglitazone)) et après un délai de plusieurs mois lié au mode d'action lent de la classe, des améliorations soutenues de l'ordre de 1-2 % en mono- ou en bithérapie sont envisageables, mais dépendent du taux initial...

EFFICACITÉ EN TERME DE JUGEMENT CLINIQUE

EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE : EFFETS ANTI-HYPERGLYCÉMIQUES

Les glitazones sont efficaces comme anti-hyperglycémiques en monothérapie ou en association. L'effet sur la glycémie dépend (1) de l'importance de l'insulinosensibilisation, et (2)

de l'état sécrétoire de la cellule β . Comme avec les autres classes, l'amélioration du contrôle glycémique en monothérapie est observée tant chez les patients traités précédemment par des mesures non pharmacologiques que chez des patients non naïfs sur le plan pharmacologique. La diminution d'HbA_{1c} observée en mono- ou bithérapie est du même ordre de grandeur (1.0 - 2.0 %) que celui des deux classes conventionnelles principales (metformine et sulfonyles), mais d'installation plus lente. En conformité avec la connaissance actuelle de leur mode d'action, les glitazones n'induisent pas d'hypoglycémie en monothérapie ou en association avec la metformine.

EFFETS EXTRA-GLYCÉMIQUES SUR LES COMPOSANTES DU SYNDROME MÉTABOLIQUE

Résistance à l'insuline : Voir *supra*

Lipides

Bien qu'il existe des différences entre la magnitude des effets lipidiques des différentes molécules, les effets suivants sont habituellement considérés comme *effet de classe* : (1) diminution des acides gras libres circulants ; (2) diminution de l'hypertriglycéridémie (pioglitazone > rosiglitazone) ; (3) augmentation du HDL-cholestérol ; (4) peu d'effet (pioglitazone) ou augmentation modérée du LDL-cholestérol (rosiglitazone) ; (5) peu d'effet ou accroissement modéré du cholestérol total (par la combinaison d'un accroissement du HDL et éventuellement du LDL) ; (7) modification du phénotype des lipoprotéines LDL, de « petit et dense » vers « grand et léger ». L'étude du rapport LDL-cholestérol / apolipoprotéine B suggère que l'accroissement du LDL-cholestérol, lorsqu'il est observé, est le reflet d'une augmentation absolue du LDL-cholestérol par particule plutôt qu'une augmentation du nombre de LDL-lipoprotéines en circulation. *Ces effets confèrent un profil lipidique potentiellement plus favorable sur le plan cardiovasculaire, en dépit de l'accroissement « paradoxal » éventuel du LDL-cholestérol et du cholestérol total.* Des données prospectives à long terme sur la survenue d'événements cardiovasculaires dans le diabète de type 2 ne sont pas encore disponibles.

Pression artérielle

Les glitazones exercent un *effet de classe* anti-hypertenseur de l'ordre de plusieurs millimètres

de Hg. Bien que non retrouvé systématiquement (ou non documenté spécifiquement) dans les études destinées à objectiver spécifiquement les effets glycémiques des glitazones, cet effet tensionnel est régulièrement retrouvé en pratique clinique, en particulier après titration adéquate et usage prolongé. Etant donné l'importance primordiale d'obtenir des chiffres tensionnels aussi proches que possible des objectifs stricts requis dans le diabète de type 2, cet effet, apparemment de classe, extra-glycémique est d'une portée clinique évidente pour les raisons suivantes : (1) l'hypertension artérielle est une composante majeure du phénotype de syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2 ; (2) seule une minorité des sujets diabétiques atteignent les objectifs thérapeutiques prescrits (<130 - <80 mm Hg) de contrôle tensionnel ; (3) les sujets diabétiques de type 2 requièrent fréquemment des interventions polypharmacologiques anti-hypertensives/hypotensives sources potentielles d'effets secondaires, d'interactions médicamenteuses, et dont le coût global est considérable ; (4) l'étude UKPDS a démontré l'importance primordiale du contrôle tensionnel, quelle que soit la modalité thérapeutique utilisée dans cet essai, sur la survenue d'événements cardiovasculaires ; (5) cette étude et d'autres ont confirmé le rôle facilitateur d'une hypertension artérielle sur la survenue des complications microvasculaires liées à l'hyperglycémie chronique. *Les effets tensionnels favorables des glitazones sont potentiellement favorables sur le plan cardiovasculaire.* Des données prospectives à long terme sur la survenue d'événements cardiovasculaires dans le diabète de type 2 ne sont toutefois pas encore disponibles.

Obésité : Voir *infra* : effets sur la composition corporelle

Troubles hémostasie - état pro-coagulant

Les glitazones diminuent le taux de PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*), une protéine dont les taux s'élèvent dans le diabète de type 2 et/ou le syndrome métabolique, ce qui prédispose aux événements cardiovasculaires via une modification de l'activité hémostatique physiologique (inhibition de la fibrinolyse endogène). *Ces effets sont potentiellement favorables sur le plan cardiovasculaire.* Des données prospectives à long terme sur la survenue d'événements cardiovasculaires dans le diabète de type 2 ne sont pas encore disponibles, comme mentionné plus haut.

Anomalies vasculaires

Les glitazones diminuent les taux circulants de la protéine C-réactive, dont l'élévation anormale dans le diabète de type 2 et/ou le syndrome métabolique est un marqueur d'inflammation des parois artérielles. Elles inhibent également la prolifération des cellules musculaires lisses des parois vasculaires, diminuent l'épaisseur intima-média au niveau des artères carotides, et améliorent la fonction endothéliale. *Ces effets sont potentiellement favorables sur le plan cardiovasculaire.* Des données prospectives à long terme sur la survenue d'événements cardiovasculaires dans le diabète de type 2 ne sont pas encore disponibles.

Microalbuminurie

Les glitazones diminuent le taux d'excrétion urinaire d'albumine, marqueur de risque cardiovasculaire associé au syndrome de résistance à l'insuline. *Cet effet, indépendant de l'amélioration du contrôle glycémique, est potentiellement bénéfique sur le plan cardiovasculaire.* Des données prospectives à long terme sur la survenue d'événements cardiovasculaires dans le diabète de type 2 ne sont pas encore disponibles.

Effets sur la composition corporelle

L'utilisation des glitazones dans le diabète de type 2 est associée à un gain pondéral du même ordre de grandeur que celui observé après administration prolongée de sulfonyles de 1^{re} et 2^e génération et/ou d'insuline. Ce gain pondéral s'accompagne fréquemment d'une redistribution périphérique de la masse adipocytaire absolue (diminution relative de l'adiposité viscérale et accroissement relatif de l'adiposité sous-cutanée). Une fraction de l'accroissement observé résulte chez certains sujets d'une rétention hydro-sodée. L'effet « antidiabétique » de cette classe dans le diabète de type 2 passe par les PPAR- γ (accroissement de la sensibilité à l'insuline des organes impliqués dans l'insulinorésistance (muscle squelettique, foie et tissu adipeux)). Il est remarquable à deux titres que l'activation de la différenciation adipocytaire et éventuellement de l'adipogenèse puisse exercer une telle action : (1) comment expliquer l'effet « à distance » sur le foie et les muscles ; (2) comment concilier un effet pro-adipogénétique avec une sensibilisation à l'insuline, au regard de la relation inverse obésité-sensibilité à l'insuline ?

Le premier paradoxe pourrait s'expliquer par deux mécanismes : (1) l'activation des récepteurs PPAR- γ adipocytaires modifie des facteurs circulants impliqués dans la résistance à l'insuline (*par excès* : acides gras libres (AGL), TNF- α ; *par défaut* : adiponectine); et/ou (2) malgré leur affinité sélective pour l'adipocyte, ces molécules exercent un effet direct modifiant la transcription de facteurs impliqués dans l'insulinorésistance au niveau du foie et des muscles, dont on sait qu'ils expriment faiblement les PPAR- γ , dont l'expression paraît en outre augmentée après traitement par ces agonistes, suggérant une capacité de transdifférenciation au niveau du myocyte. Le deuxième paradoxe pourrait s'expliquer par une sensibilité différentielle meilleure de petits adipocytes bien différenciés (« remodelling » adipocytaire), dont l'activité lipolytique serait moindre, générant moins d'acides gras libres (AGL), ou de facteurs circulants impliqués dans la résistance à l'insuline.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES : ESSAI DE SYNTHÈSE

Bien qu'il n'y ait pas encore de données prospectives disponibles sur la morbi-mortalité cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 traités au long cours par glitazones, il existe un faisceau impressionnant d'arguments logiques, expérimentaux et cliniques, permettant d'évoquer la possibilité d'effets bénéfiques de cette classe à long terme sur le plan cardiovasculaire, indépendants des effets glycémiques pour lesquels les molécules ont été enregistrées en première intention (tableau II).

TABEAU II
BÉNÉFICES POTENTIELS THÉORIQUES SUR LE PLAN CARDIOVASCULAIRE
◆ diminution de la résistance à l'insuline
◆ amélioration du rapport adiposité centrale vs. périphérique
◆ amélioration du contrôle glycémique
◆ amélioration du profil lipidique
◆ amélioration du profil tensionnel
◆ amélioration de l'état pro-coagulant
◆ amélioration fonction endothéliale
◆ diminution de la microalbuminurie
◆ diminution de l'inflammation vasculaire



RÉFÉRENCES

1. Ahmann A, Riddle MC: Current oral agents for type 2 diabetes. Many options, but which to choose when ? *Postgrad Med.* 2002 ; **111** : 32-46.
2. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). (comprend notamment les critères de définition du syndrome métabolique) Rapport complet (284 pages ; 2002), disponible sur le site : <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>. *JAMA.* 2001 ; **285** : 2486-2497.
3. Gin H, Rigalleau V : Oral antidiabetic polychemotherapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2002 ; **28** : 350-353.
4. Halimi S : Quelle place pour les thiazolidinediones dans les arbres décisionnels de prise en charge médicamenteuse des diabétiques de type 2 ? *Diabetes Metab.* 2001 ; **27** : 287-293.
5. Institute for Clinical Systems Improvement. Management of type 2 diabetes mellitus. Disponible sur le site : www.icsi.org, 2002 ; pp. 1-77.
6. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al. : Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001 ; **134** : 61-71.
7. Sewter C, Vidal-Puig A: PPAR γ and the thiazolidinediones: molecular basis for a treatment of « Syndrome X » ? *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2002 ; **4** : 239-248.
8. Solomon CG. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2003 ; **348** : 457-459.