

Au-delà de l'action antihyperglycémiant : les effets cardiovasculaires potentiels des antidiabétiques oraux

Caroline Sirois

Résumé

Objectif : Décrire l'impact des antidiabétiques oraux sur les facteurs de risque cardiovasculaire.

Sources des données : Les bases de données Medline, Embase et Cochrane ont été évaluées pour des publications émises entre 1990 et 2005. Les études cliniques, les revues systématiques et les méta-analyses portant sur la metformine, les sécrétagogues, les thiazolidinediones ou les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et présentant des données sur les maladies cardiovasculaires ou les facteurs de risque cardiovasculaire ont été revues et l'information pertinente, incluse. Des références tertiaires ont également été consultées.

Analyse des données : La metformine a démontré des bénéfices cliniques quant aux événements cardiovasculaires. Elle affecte positivement plusieurs facteurs de risque, tels : poids, insulïnémie, lipides plasmatiques, fibrinolyse. Les inquiétudes envers les effets néfastes potentiels des sulfonylurées ne sont pas prouvées, mais ces médicaments et autres sécrétagogues sont associés à une augmentation des facteurs de risque, notamment quant au poids et à l'hyperinsulïnémie. Les données sur l'acarbose sont encore limitées, mais ce produit engendre des effets neutres ou bénéfiques sur plusieurs facteurs de risque. Les thiazolidinediones offrent un impact potentiel sur une variété de facteurs de risque; certaines données suggèrent une réduction des événements cardiovasculaires. Toutefois, les risques d'insuffisance cardiaque et d'œdème militent en faveur de l'obtention de plus d'information pour bien définir la clientèle cible.

Conclusion : Il demeure beaucoup d'incertitudes sur les effets réels des antidiabétiques oraux au-delà de l'effet antihyperglycémiant. De nouvelles études sont requises afin de déterminer quels agents induisent les plus grands bénéfices cliniques.

Mots clés : antidiabétiques oraux, metformine, sécrétagogues, sulfonylurées, acarbose, thiazolidinediones, facteurs de risque cardiovasculaire.

Introduction

Parmi les multiples conséquences désastreuses qu'entraîne le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent la complication la plus fréquente¹. Toute intervention permettant un meilleur contrôle des

facteurs de risque cardiovasculaire est donc susceptible d'être bénéfique. Longtemps considéré comme inefficace, voire délétère, le traitement antidiabétique oral suscite désormais une attention nouvelle au regard des atteintes macrovasculaires. En effet, non seulement les preuves qu'il existe un lien entre l'hyperglycémie et les événements cardiovasculaires sont-elles plus probantes, mais certaines propriétés des antidiabétiques oraux, extrinsèques à leur effet sur la glycémie, génèrent de l'intérêt². L'objectif de cet article est donc de réviser la littérature concernant les effets des antidiabétiques oraux sur les facteurs de risque et les événements cardiovasculaires.

Physiopathologie de la maladie vasculaire chez le diabétique de type 2 : un bref aperçu

La physiopathologie de la maladie vasculaire chez le diabétique de type 2 est complexe et variable, et sa revue dépasse le cadre de cet article. Néanmoins, rappelons qu'outre les facteurs de risque traditionnels, les diabétiques de type 2 subissent les effets néfastes qu'engendrent l'hyperglycémie, l'hyperinsulïnémie et la résistance à l'insuline. Par exemple, il est connu que le diabète de type 2 augmente la production de vasoconstricteurs, dont l'endothéline-1. L'endothéline-1 accroît la rétention hydrosodée, stimule le système rénine-angiotensine et induit l'hypertrophie du muscle lisse³. Par ailleurs, l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline et l'obésité créent une augmentation des acides gras libres⁴. Ces acides gras contribuent à l'augmentation des triglycérides, à la diminution des HDL et à l'augmentation des LDL de petite taille, très athérogéniques, pour créer le tableau dyslipidémique traditionnel du diabétique de type 2.

Les altérations du profil lipidique, l'augmentation de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène et l'activation de la protéine kinase C (PKC) concourent toutes à la détérioration de la fonction endothéliale chez le diabétique³. De plus, l'hyperglycémie diminue la production d'oxyde nitrique (NO). Produit par les cellules endothéliales, le NO constitue un marqueur de la santé vasculaire, car il a un effet vasodilatateur puissant qui limite l'activation plaquettaire et l'inflammation⁵. Il diminue aussi la prolifération des cellules musculaires lisses et leur migration⁵.

Caroline Sirois, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne à l'Hôpital Laval et étudiante au doctorat en pharmacie à l'Université Laval.

Enfin, mentionnons que la fonction fibrinolytique serait amoindrie chez le diabétique de type 2 en raison de la forte concentration de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI-1)³. Le diabète engendrerait aussi des altérations diverses de la fonction plaquettaire et des facteurs de coagulation³. Ainsi, la combinaison d'une fonction endothéliale détériorée, d'anomalies du lit vasculaire et de détériorations de la coagulation et de la fibrinolyse favoriserait la formation et la persistance de thrombi chez le diabétique³.

Les cibles éventuelles pour réduire les risques macrovasculaires sont donc nombreuses. La littérature reflète un intérêt grandissant envers les effets potentiels des antidiabétiques oraux sur les divers facteurs de risque de MCV. Cet article propose donc une revue des évidences acquises à cet égard pour chacune des classes d'antidiabétiques oraux. Au passage, seront abordées quelques notions historiques et certaines polémiques suscitées par les antidiabétiques oraux quant aux risques cardiovasculaires.

Effets des antidiabétiques oraux sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Biguanides

Brèves notions historiques

Les composés de guanidine contenus dans le Galega officinalis (lilas français) servaient déjà au traitement du diabète à l'époque médiévale⁶. Mais ce n'est que dans les années 1950 que sont véritablement amorcées les études cliniques avec des dérivés biguanides (phenformine, metformine et buformine)⁷. Après avoir été utilisée pendant quelques années, la phenformine est retirée du marché en 1977 et en 1978 dans la plupart des pays, en raison des risques accrus d'acidose lactique liée à son utilisation. Des inquiétudes relatives à de possibles effets cardiovasculaires néfastes sont aussi soulevées. Le University Group Diabetes Program Trial (UGDP) rapporte, par exemple, une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque avec cette molécule⁸. Toutefois, les multiples limites de cette étude ne permettent pas de démontrer avec rigueur de tels effets.

L'usage de la metformine se poursuit quant à elle en Europe, en Amérique latine et au Canada, où l'on compte désormais plus de trois millions de personnes-années d'expérience⁷. En fait, l'innocuité et la sécurité de la metformine sont non seulement démontrées, mais ses bénéfices sur le plan cardiovasculaire en font un antidiabétique unique. En effet, seule la metformine avait pu, jusqu'à tout récemment, démontrer un impact positif sur les atteintes macrovasculaires. Dans l'étude UKPDS, la metformine a réduit la mortalité (réduction du risque relatif (RRR)=36 %, p=0,01), les infarctus du myocarde (RRR=39 %, p=0,01) et l'ensemble des atteintes macrovasculaires (RRR=30 %, p=0,02) chez 342 obèses, comparativement aux 411 obèses sous traitement conventionnel (principa-

lement un contrôle par la diète)⁹. La réduction de mortalité était également plus importante dans le groupe metformine que dans les groupes de traitement intensif avec les sulfonylurées ou l'insuline (p=0,021)⁹. D'autres études cliniques ont obtenu des résultats similaires avec la metformine; certaines études d'observation ont aussi corroboré les avantages potentiels de la metformine sur le plan cardiovasculaire, notamment lorsqu'elle est comparée aux sulfonylurées utilisées seules¹⁰.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer les effets avantageux de la metformine sur les événements cardiovasculaires, la plupart s'appuyant sur son rôle dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Les principaux effets de la metformine connus à ce jour sont résumés ci-dessous et dans le tableau I.

Tableau I : Effets intrinsèques de la metformine sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Élément d'intérêt	Effet de la metformine
Action antihyperglycémiant	Glycémie : ↓ à jeun et post-prandiale A1C : ↓ 1 à 2 %
Résistance à l'insuline	↓ Besoins endogènes/exogènes en insuline ↓ insuline plasmatique
Poids	↔ ou ↓ (1 à 2 kg)
Tension artérielle	↔
Lipides	Cholestérol : ↓ LDL : ↓ HDL : ↔ Triglycérides : ↔
Effets vasculaires	PAI-1 : ↓ Fonction endothéliale : améliorée Fibrinolyse : ↑
Facteurs inflammatoires	Protéine C réactive : ↔ ou légère ↓

Note : ↓ : diminution, ↑ : augmentation, ↔ : effet neutre, A1C : hémoglobine glyquée, PAI-1 : inhibiteur des activateurs du plasminogène

Effets sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Facteurs traditionnels

Glycémie : Les réductions de glycémie obtenues avec la metformine dans les études cliniques s'étendent entre 3,3 et 3,9 mmol/L et sont associées à une diminution de l'hémoglobine glyquée (A1c) de 1 à 2 %¹¹. La metformine réduit tant la glycémie à jeun que la glycémie post-prandiale¹². L'effet sur la glycémie post-prandiale pourrait potentiellement s'avérer importante cliniquement, puisqu'elle représente un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire¹³.

Résistance à l'insuline/Hyperinsulinémie : Parce que la metformine peut réduire la glycémie sans l'apport du pancréas, on observe habituellement une réduction des taux d'insuline circulante (sans risque d'hypoglycémie)¹¹. Elle réduit les besoins endogène et exogène en insuline.

Poids : L'utilisation de la metformine a été associée à une stabilisation ou à une perte de poids pouvant atteindre 1 à 2 kg¹⁴. La perte de poids a été attribuée à une diminution nette de l'apport calorique, probablement due à une suppression de l'appétit¹⁵.

Tension artérielle : Puisque la résistance à l'insuline jouerait un rôle clé dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle et dans ses complications cardiovasculaires, on a émis l'hypothèse que la metformine, en diminuant la résistance à l'insuline, pourrait avoir un impact sur la tension artérielle¹⁶. Toutefois, les études cliniques ne corroborent pas cette hypothèse. Dans une analyse systématique de 21 études mentionnant la tension artérielle systolique et de 19 études sur la tension artérielle diastolique, Wulffélé et coll. ont conclu que la metformine n'a pas d'effet intrinsèque sur la tension artérielle systolique et diastolique (diminution respective de la tension artérielle par rapport au groupe témoin : (-1,09 mmHg (IC 95 %, -3,01 à 0,82) p=0,30) et (-0,97 mmHg (IC 95 %, -2,15 à 0,21) p=0,11))¹⁷. De fait, non seulement cette diminution de 1 mmHg n'est pas significative au point de vue statistique, elle n'apporte pas non plus de bénéfice au point de vue clinique. Ainsi, il est peu probable que des effets sur la tension artérielle en soi contribuent à l'amélioration des conditions cliniques chez les patients diabétiques traités à la metformine.

Profil lipidique : L'amélioration du contrôle glycémique, quelle que soit la méthode de traitement, améliore le profil lipidique. Il est donc essentiel de départager cet effet de l'effet intrinsèque potentiel de la molécule antidiabétique. Dans leur revue systématique, Wulffélé et coll. ont comparé les effets de la metformine sur le profil lipidique pour divers groupes de témoins (dérivés sulfonyles, diète ou placebo, insuline)¹⁷. Le contrôle glycémique faisant partie des facteurs d'ajustement, il était possible de déterminer si les résultats étaient dus à l'effet sur la glycémie seule. En outre, la constance des résultats des divers groupes témoins permettait de réduire la probabilité que les résultats obtenus fussent attribuables à l'effet délétère d'un ou de plusieurs groupes de traitement témoins plutôt qu'à un effet bénéfique de la metformine.

L'analyse a inclus 37 études qui présentaient les effets de la metformine sur les triglycérides (2 981 patients). Pour un contrôle glycémique similaire, la metformine avait les mêmes effets que les traitements témoins. De même, aucune différence significative avec le groupe témoin n'a été notée pour le cholestérol HDL (0,01 mmol/L (IC 95 %, -0,02 à 0,03; p=0,50)). Des différences significatives ont toutefois été obtenues pour le cholestérol total et le cholestérol LDL. Pour un ensemble de 38 études (2 973 patients), la metformine a réduit le cholestérol LDL de 0,22 mmol/L comparativement aux groupes témoins (IC 95 %, -0,31 à -0,13; p<0,00001), et la réduction du cholestérol total comparativement aux traitements témoins était de 0,26 mmol/L (IC 95 %, -0,34 à -0,18; p<0,0001). Ces effets étaient indépendants du contrôle

glycémique, de l'indice de masse corporelle (IMC), de la durée de traitement, du type de témoin et de l'utilisation de la metformine en monothérapie ou en combinaison. Les effets survenaient particulièrement pour les doses les plus élevées de metformine. Ainsi, au total, la metformine a induit une réduction de 4,6 % du cholestérol de base (valeur de base moyenne de 5,70 mmol/L). Cette réduction est somme toute peu considérable dans l'ensemble, et il est difficile de croire sur cette base qu'elle pourrait induire seule une réduction significative d'événements cardiovasculaires.

Facteurs non traditionnels

Fonction endothéliale et coagulation : Il existe des preuves tant chez l'animal que chez l'humain que la metformine améliore la fonction endothéliale¹⁶. L'endothéline-1 pourrait par exemple être réduite avec l'emploi de metformine, comme il a été démontré chez de jeunes femmes avec syndrome des ovaires polykystiques¹⁸. De plus, la metformine pourrait diminuer l'agrégation et l'adhésion plaquettaire accrues dans le diabète¹⁹. Elle réduirait également l'effet pro-coagulant noté dans la maladie en raison de son action bénéfique sur la thrombolyse²⁰. L'effet fibrinolytique serait indépendant de la dose utilisée. Enfin, la metformine diminuerait l'antigène et l'activité du PAI-1 d'environ 20 % par rapport à sa valeur de base, quelle que soit la dose de metformine utilisée^{20,21}. Toutefois, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) serait aussi réduit par l'emploi de la metformine^{20,21}.

Facteurs inflammatoires : L'effet de la metformine sur les facteurs inflammatoires est controversé. De Jager et coll. n'ont pu mettre en évidence d'effets bénéfiques sur les facteurs inflammatoires (diminution de la protéine C réactive de 3 %, IC 95 %, -16 à +12, p=0,7; diminution Sicam-1 de 2 % (IC 95 %, -4 à 1, p=0,3))²¹, alors que Chu et coll. ont obtenu une réduction des facteurs inflammatoires après quatre mois de thérapie à la metformine²².

Homocystéine : De 10 à 30 % des patients sous thérapie chronique à long terme avec la metformine développeraient une malabsorption de la vitamine B12²³. De telles diminutions en taux de vitamine B12 ont rarement des impacts cliniques significatifs²³. Certains auteurs pensent toutefois qu'elles pourraient influencer les taux d'homocystéine et accélérer la progression de la maladie vasculaire²⁴. Néanmoins, compte tenu des récentes données de la littérature où le traitement de l'hyperhomocystéinémie ne s'est pas traduit par une réduction des événements macrovasculaires, il est difficile de croire qu'une telle spéculation sera vérifiée en pratique.

Sulfonyles et autres sécrétagogues

La famille des sulfonyles comprend divers composés : les molécules de première génération (chlorpropramide, tolbutamide, acétohexamide), présentant plusieurs effets indésirables et peu souvent prescrites, et celles de deuxième génération (glyburide, glipizide, glimépiride, gliclazide). Les sécrétagogues non sulfonyles incluent pour leur part le natéglinide et le repaglinide. Ces sécréta-

gogues de la classe des méglinides présentent un début d'action rapide couplé à une courte demi-vie.

Brèves notions historiques

Les sulfonyles ont été introduites en clinique dans les années 1950⁷. En 1971, les résultats de l'étude UGDP génèrent les premières inquiétudes quant aux effets de ces produits sur le plan cardiovasculaire²⁵. L'augmentation inattendue de mortalité cardiovasculaire dans le groupe tolbutamide comparativement au groupe insuline fait germer l'hypothèse que des dommages cardiaques pourraient être induits lors d'ischémie myocardique, en raison de l'inhibition de l'ouverture des canaux ATP-K créée par la liaison des sulfonyles aux récepteurs cardiovasculaires⁴. Cette hypothèse se fonde sur le concept de la diminution potentielle du préconditionnement ischémique (ischemic preconditioning). Le préconditionnement ischémique serait un phénomène cardioprotecteur dans lequel de courtes périodes d'ischémie myocardique résulteraient en la résistance du myocarde à une ischémie subséquente²⁶.

Toutefois, tous n'accordèrent pas la même valeur aux conclusions de l'UGDP en raison de ses limitations méthodologiques²⁷. L'étude UKPDS n'a d'ailleurs pas soutenu les conclusions de UGDP, puisque le contrôle de la glycémie avec les sulfonyles n'a pas augmenté (ni diminué) le risque de MCV²⁸. En fait, les études cliniques randomisées et les études d'observation qui ont été menées à la suite de l'UGDP ont généré des résultats mixtes²⁷. En général toutefois, la littérature procure peu d'évidences convaincantes que les sulfonyles présentent une toxicité cardiovasculaire franche²⁷. Quant aux sécrétagogues non sulfonyles, il n'y a pas d'évaluation à long terme de leurs effets sur les risques macrovasculaires⁴. On croit néanmoins que le blocage du préconditionnement ischémique pourrait être de plus courte durée avec ces composés⁴. Quoi qu'il en soit, plusieurs facteurs de risque sont influencés par les sulfonyles et autres sécrétagogues, tels que décrits ci-dessous et dans le tableau II.

Tableau II : Effets intrinsèques des sécrétagogues sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Élément d'intérêt	Effet des sulfonyles
Action antihyperglycémiant	Glycémie : ↓ à jeun (2 à 4 mmol/L) A1c : ↓ 1 à 2% (Natéglinide : 0,5 à 1%)
Résistance à l'insuline	Insuline plasmatique : ↑
Poids	↑ (4 à 5 kg) (Moindre avec méglinides)
Tension artérielle	↔
Lipides	Cholestérol : ↔ LDL : ↔ HDL : ↔ Triglycérides : ↔
Effets vasculaires	PAI-1 : ↔ Fonction endothéliale : ? Fibrinolyse : ↔
Facteurs inflammatoires	?

Note : ↓ : diminution, ↑ : augmentation, ↔ : effet neutre, A1c : hémoglobine glyquée, PAI-1 : inhibiteur des activateurs du plasminogène

Effets sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Facteurs traditionnels

Glycémie : Le contrôle de la glycémie serait similaire avec les sulfonyles en comparaison avec la metformine. La diminution de la glycémie à jeun est d'environ 2 à 4 mmol/L et l'A1c décroît de 1 à 2 %²⁷. Le repaglinide aurait aussi une efficacité similaire aux sulfonyles, alors que le natéglinide diminuerait l'A1c de 0,5 à 1 %²⁹. Ces deux derniers produits contrôlent bien l'hyperglycémie post-prandiale²⁹. Les risques d'hypoglycémie rencontrés avec les sulfonyles (et dans une moindre mesure avec les autres sécrétagogues) pourraient être problématiques chez les patients à risque d'événements cardiovasculaires, puisque l'hypoglycémie serait plus susceptible d'être associée à de l'ischémie cardiaque³⁰. Plus de données doivent cependant être obtenues pour déterminer l'impact de cette problématique.

Résistance à l'insuline/Hyperinsulinémie : Par leur mécanisme d'action, tous les sécrétagogues augmentent les taux plasmatiques d'insuline. Or, l'hyperinsulinémie est considérée comme un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire³¹. En ce sens, les sécrétagogues seraient néfastes, puisqu'ils entretiennent et favorisent ce facteur de risque. Toutefois, aucune conclusion définitive n'est encore publiée. En effet, certains auteurs postulent que l'hyperinsulinémie pourrait n'être qu'un marqueur de toutes les anomalies métaboliques du syndrome de résistance à l'insuline³². Ces irrégularités, et non l'hyperinsulinémie en elle-même, seraient responsables du risque cardiovasculaire accru. De même, une autre hypothèse voudrait que la résistance à l'insuline, et non l'hyperinsulinémie, soit responsable de l'athérosclérose³². Ainsi, bien que les sécrétagogues augmentent sans contredire les taux d'insuline plasmatique, il n'est pas tout à fait clair si cela se traduit par un risque accru d'événements cardiovasculaires.

Poids : Les sulfonyles induiraient un gain de poids de 4 à 5 kg, une augmentation suffisante pour augmenter le risque cardiovasculaire¹⁴. Les sécrétagogues non sulfonyles causeraient toutefois un gain de poids moindre, peut-être en raison de la durée plus limitée du pic de sécrétion d'insuline²⁹.

Tension artérielle : Les sécrétagogues auraient un effet neutre sur la tension artérielle¹⁴. L'augmentation du poids pourrait, par contre, induire une augmentation secondaire de la tension artérielle¹⁴.

Profil lipidique : Aucun effet significatif des sécrétagogues n'a pu être démontré sur le profil lipidique au-delà de l'amélioration de la glycémie^{14,33}.

Facteurs non traditionnels

Fonction endothéliale et coagulation : Aucun effet constant des sulfonyles n'a pu être démontré sur le fibrinogène, le PAI-1 ou l'agrégation plaquettaire¹⁴. Il existe aussi très peu d'information pour les dérivés méglinides à cet égard.

Inhibiteurs de l'Alpha-glucosidase

Brèves notions historiques

C'est au début des années 1990 qu'est mis en marché le premier représentant de la classe des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, l'acarbose²⁷. Depuis, le miglitol et le voglibose ont été introduits dans certains pays²⁷. Lémiglitate fait aussi partie de cette classe pharmacologique³⁴. L'acarbose est un pseudotétracosaccharide d'origine microbienne, alors que les trois autres molécules proviennent d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase viral appelé le déoxynojirimycine³⁴.

L'impact potentiel des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sur les atteintes macrovasculaires a d'abord été décrit dans l'étude Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) chez des individus non diabétiques, mais présentant une intolérance au glucose³⁵. Une réduction de l'hypertension artérielle (RR ajusté : 0,62 (IC 95 %, 0,45-0,86)) et des événements cardiaques majeurs (RR ajusté : 0,47 (IC 95 %, 0,24-0,9) p=0,02) a été obtenue avec l'emploi d'acarbose. Les conclusions de cette étude ont toutefois été remises en question³⁶. Par ailleurs, il est difficile d'extrapoler les résultats à la population diabétique.

Chez les individus diabétiques, Hanefeld et coll. ont mené une méta-analyse sur les effets de l'acarbose sur les événements cardiovasculaires³⁷. L'analyse comprenait sept études cliniques randomisées (2 180 patients). Plus de la moitié des individus inclus avaient des antécédents de MCV ou de l'hypertension artérielle. L'utilisation d'acarbose a été associée à une réduction significative des événements cardiovasculaires (risque relatif (RR) : 0,65; IC 95 %, 0,48 à 0,88; p=0,0061), et des infarctus du myocarde (RR : 0,36; IC 95 %, 0,16 à 0,80; p=0,0120). Ces résultats demeuraient significatifs après ajustement pour le poids, la tension artérielle systolique et le taux de triglycérides. Bien que très prometteuse, cette méta-analyse présentait néanmoins certaines limites (biais de publication, hétérogénéité des études, biais de détection et biais de confusion) hypothéquant potentiellement la validité des conclusions³⁸. D'ailleurs, les conclusions d'une méta-analyse de la revue Cochrane vont à l'encontre de ces résultats^{39,40}. Comprenant 41 études (8 130 individus), dont 30 portaient sur l'acarbose, cette revue n'a pas permis de constater que les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase influencent la morbidité ou la mortalité chez les diabétiques de type 2^{39,40}. Il demeure donc un doute sur les effets réels de l'acarbose et des autres inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sur le plan cardiovasculaire. Toutefois, ces molécules agissent sur divers facteurs de risque cardiovasculaire, tels que rapportés dans le texte ci-dessous et dans le tableau III.

Effets sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Facteurs traditionnels

Glycémie : De par leur mécanisme d'action, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase réduisent le taux (vitesse) de

digestion et d'absorption des sucres, ce qui atténue les augmentations rapides de glycémie. De ce fait, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase réduisent l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie. La diminution de l'A1c obtenue est habituellement entre 0,5 et 1 % si l'observance à la diète et au médicament est respectée²⁷. La méta-analyse de van de Laar et coll. a démontré que des doses d'acarbose supérieures à 50 mg TID ne procuraient pas d'effets additionnels sur l'A1c, tout en générant davantage d'effets secondaires⁴⁰. La faible observance au traitement induite par ces effets secondaires pourrait expliquer le manque de corrélation entre la dose et l'effet sur l'A1c. Les effets des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sur l'A1c sont relativement modestes, mais leur capacité à réduire la glycémie post-prandiale pourrait être avantageuse, car il s'agit d'un facteur de risque majeur dans le développement de MCV¹³.

Tableau III : Effets de l'acarbose sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Élément d'intérêt	Effet de l'acarbose
Action antihyperglycémiant	Glycémie : ↓ à jeun et surtout post-prandiale A1c : ↓ (0,5 à 1 %)
Résistance à l'insuline	↔ ou légère ↓ insuline plasmatique
Poids	↔ ou légère ↓
Tension artérielle	↔ ou possible légère ↓
Lipides	Cholestérol : ↔ LDL : ↔ HDL : ↔ Triglycérides : ↔ ou légère ↓
Effets vasculaires	Non déterminés
Facteurs inflammatoires	Non déterminés

Note : ↓ : diminution, ↑ : augmentation, ↔ : effet neutre, A1C : hémoglobine glyquée

Résistance à l'insuline/Hyperinsulinémie : Parce qu'ils atténuent les augmentations rapides de glycémie, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase pourraient réduire l'hyperinsulinémie et atténuer l'hyperinsulinémie post-prandiale²⁷. Toutefois, cette diminution demeure peu importante. En effet, il n'a pas été possible de démontrer une diminution significative des taux plasmatiques d'insuline entre les individus traités à l'acarbose et ceux traités avec le placebo dans la méta-analyse de van de Laar et coll.⁴⁰. Les individus recevant des sulfonylurées montraient toutefois des concentrations supérieures à celles présentées par les individus recevant de l'acarbose⁴⁰.

Poids : Si les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase peuvent diminuer les pics d'insuline post-prandiale, un effet bénéfique sur le poids pourrait survenir avec leur utilisation⁴⁰. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ont en fait un effet neutre sur le poids ou encore tendent à le faire diminuer faiblement⁴¹. On note habituellement une tendance vers un IMC diminué d'environ 0,2 kg/m² ⁴⁰.

Tension artérielle : L'effet des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sur la tension artérielle n'est pas très bien défini. La méta-analyse de Hanefeld et coll. suggère un

effet significatif sur la tension artérielle systolique pour une différence de 2,7 mmHg dans le groupe acarbose et de 0,7 mmHg dans le groupe placebo ($p=0,024$)³⁷. Toutefois, il est difficile de départager l'effet de l'acarbose des autres interventions. D'autres études sont nécessaires afin de statuer définitivement sur l'effet de l'acarbose relativement à la tension artérielle.

Profil lipidique : Aucun effet des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase n'a pu être démontré en ce qui concerne les concentrations de HDL, de LDL et de cholestérol total⁴⁰. L'acarbose pourrait avoir un léger effet sur la concentration de triglycérides (diminution d'environ 0,1 mmol/L (IC -0,2 à 0))⁴⁰. Le meilleur contrôle glycémique offert par l'acarbose pourrait expliquer cette diminution.

Facteurs non traditionnels

Très peu de facteurs non traditionnels ont été évalués dans le cas des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase. Comme il a été proposé que les élévations aiguës de glucose induisent des dommages vasculaires par des actions directes sur l'endothélium, ces produits pourraient éventuellement avoir un potentiel bénéfique sur la fonction endothéliale. Toutefois, il n'existe pas à notre connaissance de données prouvant ces hypothèses.

Thiazolidinediones

Brèves notions historiques

L'activité antidiabétique des thiazolidinediones (TZD) a été décrite dans les années 1980, et la troglitazone a été le premier composé de cette classe à être disponible en clinique²⁷. Introduite aux États-Unis en 1997, la troglitazone a été retirée en 2000 en raison de cas d'hépatotoxicité idiosyncrasique fatale²⁷. Deux autres TZD sont toujours disponibles sur le marché : la pioglitazone et la rosiglitazone.

Puisque les TZD s'attaquent à la résistance à l'insuline, les effets potentiels sur les facteurs liés au syndrome de résistance à l'insuline sont multiples, notamment en ce qui a trait à la dyslipidémie, à l'hypertension artérielle et aux altérations de la fibrinolyse⁴. Beaucoup d'espoirs ont ainsi été fondés sur un effet ultime des TZD sur le plan cardiovasculaire. Jusqu'à tout récemment toutefois, aucune étude n'avait démontré de tels résultats. La récente étude PROACTIV apporte quelques éléments de réponse⁴². Plus de 5 000 individus diabétiques âgés entre 35 et 75 ans avec des antécédents de MCV ont été inclus dans cette étude. Ils ont reçu de la pioglitazone (15 à 45 mg/jour) ou un placebo en plus de leur médication régulière contre le diabète. L'étude a duré 34,5 mois et on a noté une diminution non significative de l'issue primaire (comprenant la mortalité de toutes causes, les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les syndromes coronariens aigus, les procédures de revascularisation coronarienne ou périphérique, les amputations supérieures à la cheville) : RR=0,9 IC 95 %, 0,8 à 1,02

$p=0,095$. Toutefois, l'issue secondaire (mortalité de toutes causes, infarctus du myocarde non fatal, AVC) s'est révélée significativement moins élevée dans le groupe traité avec la pioglitazone : RR=0,84 IC 95 %, 0,72 à 0,98 $p=0,027$. Les résultats de cette étude sont discutés plus loin. Auparavant, tentons de comprendre comment les TZD peuvent induire de meilleurs effets cliniques en fonction de leurs actions sur les facteurs de risque (voir tableau IV).

Tableau IV : Effets intrinsèques des thiazolidinediones sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Élément d'intérêt	Effet des thiazolidinediones
Action antihyperglycémiant	Glycémie : ↓ à jeun A1c : ↓ (0,5-1,5 %)
Résistance à l'insuline	↓ insuline plasmatique
Poids	↑ (1 à 4 kg)
Tension artérielle	↔ ou légère ↓
Lipides	Cholestérol : Pioglitazone : ↔ Rosiglitazone : ↔ LDL : Pioglitazone ↔ ou ↑ (mais ↓ petits LDL denses) Rosiglitazone : ↑ (↓ petits LDL denses, mais moins qu'avec pioglitazone) HDL : ↑ Triglycérides : Pioglitazone : ↓ Rosiglitazone : ↔
Effets vasculaires	PAI-1 : ↓ Fonction endothéliale : améliorée Fibrinolyse : ↑
Facteurs inflammatoires	Protéine C réactive : ↓

Note : ↓ : diminution, ↑ : augmentation, ↔ : effet neutre, A1c : hémoglobine glyquée, PAI-1 : inhibiteur des activateurs du plasminogène

Effets sur les facteurs de risque cardiovasculaire

Facteurs traditionnels

Glycémie : La réduction usuelle de l'A1c obtenue dans les études cliniques avec l'emploi de TZD varie entre 0,5 à 1,5 %²⁷. Cette réduction est similaire à celle obtenue avec la metformine ou les sulfonyles²⁹. Il n'y aurait pas de différence entre la pioglitazone et la rosiglitazone à cet égard⁴³.

Résistance à l'insuline/Hyperinsulinémie : Les TZD réduisent la résistance à l'insuline du muscle squelettique et du tissu adipeux⁴. Cette réduction de la résistance à l'insuline entraîne une augmentation de l'utilisation du glucose périphérique, une réduction de la gluconéogenèse hépatique et une amélioration de la glycémie⁴.

Poids : Le gain de poids obtenu avec les TZD est typiquement de 1 à 4 kg et la masse corporelle se stabilise en six à 12 mois²⁷. Certaines évidences suggèrent que la distribution du tissu adipeux corporel est altérée de sorte que les dépôts viscéraux de gras sont peu changés ou réduits alors que les dépôts sous-cutanés augmentent. Cette distribution ferait en sorte que le gain de poids obtenu avec les TZD est moins néfaste que celui engendré par les sulfonyles²⁹. L'impact à long terme de l'augmentation du poids n'est toutefois pas connu⁴³.

Tension artérielle : Il a été démontré que les TZD peuvent diminuer la tension artérielle chez les patients souffrant d'hypertension, tant diabétiques que non diabétiques⁴⁴. Toutefois, Chiquette et coll. n'ont pu mettre en évidence d'effets de la rosiglitazone sur la tension artérielle dans leur méta-analyse⁴³.

Profil lipidique : L'impact sur les lipides plasmatiques diffère selon la TZD utilisée, la pioglitazone démontrant en général un meilleur effet. Par exemple, dans une méta-analyse de 23 études portant sur la pioglitazone (3 000 individus) ou sur la rosiglitazone (5 000 individus), Chiquette et coll. ont déterminé que la rosiglitazone augmentait les LDL (+ 0,39 mmol/L IC 95 %, 0,34 à 0,47), accroissait le cholestérol total (0,55 mmol/L IC 95 %, 0,46 à 0,64), augmentait les HDL (0,07 IC 95 %, 0,05 à 0,09) et n'affectait pas les triglycérides⁴³. La pioglitazone avait quant à elle un effet neutre sur les LDL (-0,01 mmol/L IC 95 %, -0,13 à 0,1) de même que sur le cholestérol total (-0,003 mmol/L IC 95 %, -0,13 à 0,13). Elle diminuait les triglycérides (-0,45 mmol/L IC 95 %, -0,60 à -0,29) et augmentait le HDL (0,12 mmol/L IC 95 %, 0,09 à 0,14). La cause exacte des variations entre les molécules n'est pas connue, et les études comparant directement les deux agents sont peu nombreuses. Dans l'une de celles-ci, Goldberg et coll. ont obtenu des résultats similaires à ceux de la méta-analyse⁴⁵. Ils ont déterminé en outre que la pioglitazone accroît de manière plus importante la taille des particules de LDL ($p=0,005$), ce qui les rendrait moins athérogéniques⁴⁵. Par ailleurs, notons que l'augmentation de la concentration des LDL rapportée avec la rosiglitazone a probablement peu d'impact pour les patients qui prennent des statines.

Facteurs non traditionnels

Fonction endothéliale et coagulation : Les TZD peuvent maintenir la santé vasculaire par plusieurs mécanismes. Par exemple, elles diminuent l'excrétion urinaire d'albumine et diminuent le taux de PAI-1^{27,44}.

Facteurs inflammatoires : Les effets anti-inflammatoires des TZD ont notamment été mis en évidence par la réduction de génération de composés réactifs à l'oxygène⁴⁶. En fait, les TZD inhibent l'expression de gènes pro-inflammatoires et suppriment les facteurs responsables de la rupture des plaques, ce qui pourrait contribuer à un effet anti-athérogénique^{44,46}. Plusieurs études ont démontré que les glitazones réduisent les taux de protéine C réactive^{44,46}.

Discussion

Cette revue de la littérature a permis de constater que les antidiabétiques oraux possèdent certaines propriétés influençant les facteurs de risque cardiovasculaire. Les évidences quant à ces effets sont toutefois encore limitées, et il est parfois difficile d'isoler l'effet intrinsèque de la molécule de son influence sur la glycémie. En outre, il demeure encore plusieurs questions sur l'impact clinique final de plusieurs antidiabétiques oraux, de sorte qu'il serait pré-

maturé de statuer avec certitude quelle molécule s'avère la plus efficace quant aux effets cardiovasculaires.

Parmi les questions qui demeurent presque entières, figure la façon dont la metformine engendre un impact positif sur les effets cliniques cardiovasculaires. En effet, l'analyse de ses actions sur les facteurs de risque ne permet pas de discerner exactement comment cette action est conduite, puisque l'impact de la metformine sur les facteurs de risque traditionnels est somme toute peu important. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées : l'impact sur les facteurs de risque non traditionnels est très important, la combinaison de divers impacts non majeurs engendre un effet synergique quant aux effets cliniques ou encore la metformine exerce des impacts sur des facteurs non encore définis.

La même question se pose avec les TZD, puisque l'impact positif qui a été mis à l'avant-plan dans l'étude PROACTIV n'est pas complètement élucidé. Par ailleurs, même si on a mis en évidence des résultats positifs dans cette étude, il demeure une quantité d'éléments qui auront à être précisés avant que soit déterminé l'impact réel des TZD sur le risque cardiovasculaire. D'une part, il est possible qu'il n'existe pas d'effets de classe et que chacune des molécules agisse de manière différente pour le risque cardiovasculaire. D'autre part, l'issue primaire ne s'est pas révélée significative dans cette étude. Il est possible que ceci soit la conséquence de l'inclusion de procédures qui n'étaient pas très spécifiques et qui drainaient les résultats vers la valeur nulle ($RR=1$). Mais comme le suivi de l'étude PROACTIV n'était pas très étendu, il est aussi possible que les courbes de survie puissent se séparer plus intensément dans l'avenir et que l'impact de la thérapie soit plus important à long terme. Toutefois, la préoccupation majeure de cette étude concerne les forts taux d'insuffisance cardiaque et d'œdème non lié à l'insuffisance cardiaque. Ainsi, on a répertorié 281 patients (11 %) présentant de l'insuffisance cardiaque dans le groupe pioglitazone, soit 83 individus de plus que dans le groupe placebo (198 patients (8 %) ($p<0,0001$)). De ces nombres, 149 individus (6 %) dans le groupe pioglitazone ont dû être admis à l'hôpital comparativement à 108 (4 %) dans le groupe placebo ($p=0,007$). Dans le cas de l'œdème, 562 patients (22 %) du groupe pioglitazone ont rapporté cet effet comparativement à 341 (13 %) dans le groupe placebo. Ces considérations doivent être mises en perspective avec les issues de l'étude. En effet, alors que le nombre nécessaire pour traiter (NNT) est de 49 pour réduire les événements de l'issue secondaire de l'étude, le nombre nécessaire pour nuire (NNN) est de 31 dans le cas d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. De plus, bien que le nombre de morts par insuffisance cardiaque ne soit pas plus élevé dans le groupe pioglitazone (25 contre 22, $p=0,634$), il n'en demeure pas moins qu'un pronostic d'insuffisance cardiaque est sombre chez le diabétique. Par ailleurs, il est reconnu que les TZD génèrent une rétention hydrosodée⁴⁸. Délétère dans le cas d'insuffisance cardiaque, elle peut être gênante pour tous les diabétiques qui souffrent de cet

effet secondaire. Les recommandations d'usage incluent l'utilisation de diurétiques pour la contrer; l'expérience clinique révèle que la spironolactone serait plus efficace à cet égard que le furosémide⁴⁵. En somme, un suivi à long terme et d'autres études seront nécessaires pour déterminer les risques et les bénéfices de la thérapie aux TZD et pour cibler quels sont les patients le plus en mesure d'en profiter.

L'acarbose a démontré des effets neutres et parfois bénéfiques sur les atteintes cardiovasculaires. Parce que ce composé n'est pas absorbé ou qu'il l'est très peu, son effet serait essentiellement sur la diminution de l'insulinémie et sur la réduction de la glycémie post-prandiale. En raison de sa capacité limitée à réduire la glycémie, l'acarbose est le plus utile en combinaison avec d'autres molécules. Ses impacts positifs potentiels seraient toujours obtenus lorsqu'il est combiné à d'autres agents. Toutefois, les effets secondaires gastro-intestinaux limitent beaucoup son utilisation.

Les sécrétagogues, et particulièrement les sulfonylurées, ne seraient pas nécessairement aussi néfastes qu'avait suggéré préalablement l'étude UGDP dans les années 1970. Toutefois, leurs effets sur les facteurs de risque incitent à la prudence quant aux effets cardiovasculaires. Les sécrétagogues non sulfonylurés pourraient présenter certains avantages à cet égard, mais il n'existe pas d'évaluation à long terme de ces agents.

L'étude ADOPT permettra peut-être de fournir plus de détails sur les effets des différents antidiabétiques oraux sur les facteurs de risque cardiovasculaire⁴⁷. Trois mille six cents nouveaux diabétiques ont été randomisés pour recevoir de la rosiglitazone, du glyburide ou de la metformine. On mesurera pour chacun d'eux les marqueurs de risque de maladie macrovasculaire (sensibilité à l'insuline, dyslipidémie, changements dans l'excrétion d'albumine, antigène PAI-1, fibrinogène, protéine C réactive). Cette étude et d'autres investigations à long terme incorporant les issues cliniques seront nécessaires pour véritablement définir le rôle des différents antidiabétiques oraux quant à la prévention des événements cardiovasculaires.

Conclusion

Les antidiabétiques oraux ont certains effets sur les facteurs de risque de MCV au-delà de leur action antihyperglycémique. Il demeure toutefois beaucoup d'incertitudes quant aux mécanismes qui expliquent précisément les effets bénéfiques ou délétères des produits. Ainsi, le choix précis d'une molécule pour améliorer les événements cardiovasculaires n'est toujours pas d'une évidence claire, bien que la metformine soit celle pour laquelle il existe le plus de données disponibles quant aux effets bénéfiques et à l'innocuité. Il n'en demeure pas moins que le potentiel des antidiabétiques oraux s'avère somme toute limité quant à la prévention cardiovasculaire. Le contrôle ciblé des facteurs de risque avec les thérapies conventionnelles antihypertensives, antihypercholesté-

lémiantes et antiplaquettaires demeure donc l'intervention à privilégier.

Remerciements : Sincères remerciements au Dr Paul Poirier pour la révision scientifique de cet article.

Source de financement : Caroline Sirois recevait une bourse de la Fondation en recherche en santé IRSC/Rx&D lors de la rédaction de cet article.

Pour toute correspondance :
Caroline Sirois, pharmacienne
Département de pharmacie
Hôpital Laval
2725, chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5
Tél. : (418) 682-7511, poste 4652
Courriel : caroline.sirois@uresp.ulaval.ca

Abstract

Objective: To describe the impact of oral anti-diabetic medication on cardiovascular risk factors.

Data Selection: Medline, Embase and Cochrane databases were evaluated for literature published between 1990 and 2005. Clinical studies, systematic reviews and meta-analyses on metformin, secretagogues, thiazolidinediones or alpha-glucosidase inhibitors and presenting data on cardiovascular disease or cardiovascular risk factors were reviewed and relevant information was noted. Tertiary references were also consulted.

Data Analysis: Metformin has been shown to demonstrate a clinical benefit with respect to cardiovascular events. It positively affects several risk factors such as weight, insulinemia, plasma lipids and fibrinolysis.

Concerns about the potentially harmful effects of sulfonylureas are not supported, but these medications and other secretagogues are associated with an increase in risk factors, notably with respect to weight and hyperinsulinemia. Data on acarbose are still limited, but this product can have neutral or beneficial effects on several risk factors. Thiazolidinediones have a potential impact on a variety of risk factors and certain data suggest a reduction in cardiovascular events. However, the risk of cardiac insufficiency and edema warrant obtaining more information to better define the target clientele.

Conclusion: Many concerns remain regarding the actual effects of oral anti-diabetic agents beyond their hypoglycemic effects. New studies are required in order to determine which agents lead to the greatest clinical benefits.

Key Words: oral anti-diabetic agents, metformin, secretagogues, sulfonylureas, acarbose, thiazolidinediones, cardiovascular risk factors.

Références

1. Barrett-Connor E, Pyörälä K. Long-term complications: diabetes, coronary heart disease, stroke and lower extremity arterial disease. Dans : Ékoé J-M, Zimmet P, Williams R, rédacteurs. *The Epidemiology of Diabetes Mellitus: An International Perspective*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2001. p. 301-19.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et coll. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
3. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32.
4. Panunti B, Kunhiraman B, Fonseca V. The impact of antidiabetic therapies on cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:50-7.
5. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
6. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:553-64.
7. Garber AJ. Metformin. Dans : Lippincott Williams & Wilkins, rédacteurs. *Diabetes Mellitus. A fundamental and clinical text*. Philadelphia; 2004. p. 1123-38.
8. The University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes* 1975;24(Suppl 1):65-184.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
10. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:497-502.
11. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs* 2003;63:1879-94.
12. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
13. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J* 2004;147:803-7.
14. Lebovitz HE. Effects of oral antihyperglycemic agents in modifying macrovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 3):C41-C44.
15. Yki-Järvinen H, Nikkilä K, Mäkimattila S. Metformin prevents weight gain by reducing dietary intake during insulin therapy in patient with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999;58(Suppl 1):53-4.
16. Schafers RF. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcomes with metformin? *Diabetes Metab* 2003;29(4 Pt 2):6S62-70.
17. Wulfele MG, Kooy A, Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004;256:1-14.
18. Diamanti-Kandarakis E, Alexandrakaki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A et coll. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;152:749-56.
19. Marfella R, Acampora R, Verrazzo G, Ziccardi P, De Rosa N, Giunta R et coll. Metformin improves hemodynamic and rheological responses to L-arginine in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:934-9.
20. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:64-6.
21. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Bets D, Wulfele MG, Teerlink T et coll. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2005;257:100-9.
22. Chu NV, Kong APS, Kim DD, Armstrong D, Baxi S, Deutsch R et coll. Differential Effects of Metformin and Troglitazone on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes *Diabetes Care* 2002;25:542-9.
23. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
24. Fisman E, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y. Oral Antidiabetic Therapy in Patients with Heart Disease. *Herz* 2004;29:290-8.
25. Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA* 1971;218:1400-10.
26. Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW, Herrmann HC, Laskey WK. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990;82:2044-51.
27. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
29. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005;172:213-26.
30. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia: A study based on continuous monitoring *Diabetes Care* 2003;26:1485-9.
31. Despres J-P, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S et coll. Hyperinsulinemia as an Independent Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-8.
32. Lebovitz HE. Insulin Secretagogues: Sulfonylureas, meglitinides and phenylalanine derivatives. Dans : Lippincott Williams & Wilkins, rédacteurs. *Diabetes Mellitus. A fundamental and clinical text*. Philadelphia; 2004. p. 1107-21.
33. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, Erickson, PP. The effects of oral anti-hyperglycemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:133-56.
34. Rupp M. A-Glucosidase inhibitors in the treatment of diabetes. Dans : Lippincott Williams & Wilkins, rédacteurs. *Diabetes Mellitus. A fundamental and clinical text*. Philadelphia; 2004. p. 1151-62.
35. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. 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.
36. Kaiser T, Sawicki PT. Acarbose for prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular events? A critical analysis of the STOP-NIDDM data. *Diabetologia* 2004;47:575-80.
37. Hanefeld M, Gagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-16.
38. van de Laar FA, Lucassen PLBJ. No evidence for a reduction of myocardial infarctions by acarbose. *Eur Heart J* 2004;25:1179.
39. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28:154-63.
40. van de Larr FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, Van de Linsdonk EH, Rutten GEHM, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005, Issue 2. Art. No.:CD003639.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003639.pub2.
41. Delorme S, Chiasson J-L. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:184-9.
42. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et coll. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
43. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164:2097-2104.
44. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone Improves Insulin Sensitivity and Lowers Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Diabetes Care* 2003;26:172-8.
45. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA et coll. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-54.
46. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, Hofmeyer D, Tripathy D, Syed T et coll. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2728-35.
47. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR et coll. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:737-43.
48. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES et coll. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108:2941-8.