

# PRÉVENTION DE L'APPARITION DU DIABÈTE DE TYPE 2 PAR L'INHIBITION DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

A.J. SCHEEN (1)

**RÉSUMÉ :** Diabète de type 2 et hypertension artérielle font partie du syndrome d'insulinorésistance. Outre une composante métabolique, l'insulinorésistance présenterait également une composante hémodynamique, notamment en relation avec une dysfonction endothéliale. Certaines études ont suggéré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont capables d'améliorer la sensibilité à l'insuline. Par ailleurs, trois essais cliniques ont rapporté récemment des résultats concordants montrant que l'inhibition du système rénine-angiotensine diminue significativement le risque de développer un diabète de type 2 chez des patients à risque vasculaire, en particulier hypertendus : l'étude CAPPP avec le captopril (- 14 %,  $p = 0,039$ ), l'étude HOPE avec le ramipril (- 34 %,  $p < 0,001$ ) et l'étude LIFE avec le losartan (- 25 %,  $p < 0,001$ ). Ces résultats peuvent cependant être critiqués en raison du fait qu'il s'agissait seulement d'un critère d'évaluation secondaire. Deux grandes études prospectives contrôlées, randomisées en double insu, viennent de débiter visant à confirmer spécifiquement cette hypothèse intéressante, l'une avec le ramipril, l'autre avec le valsartan.

## INTRODUCTION

Le nombre de patients présentant un diabète de type 2 est en augmentation constante. Les prévisions font état d'un doublement de ce nombre d'ici 2020, à tel point que la terminologie d'"épidémie" est de plus en plus utilisée (1) et que l'Organisation Mondiale de la Santé a fait du combat contre cette maladie un de ses objectifs prioritaires (2). Récemment, différents essais d'intervention ont montré qu'il est possible de prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 chez les patients à risque (3, 4). C'est le cas, notamment, grâce à des mesures hygiéno-diététiques : ainsi, deux études prospectives récentes ont rapporté une réduction du risque relatif de 58 % de développer un diabète chez les sujets avec diminution de la tolérance au glucose qui bénéficiaient d'un régime approprié et d'un programme d'exercice physique régulier (5, 6). Cela peut être également le cas avec des interventions pharmacologiques (4). Ainsi, l'étude américaine "Diabetes Prevention Program" a rapporté une réduction de 31 % du risque relatif de développer un diabète de type 2 avec la metformine (6) tandis que l'étude internationale STOP-NIDDM a rapporté une diminution de 26 % de ce même risque avec un inhibiteur des alpha-glucosidases, l'acarbose (4).

Nous avons rappelé récemment les critères permettant de repérer les sujets à risque d'évoluer vers un diabète de type 2 (7). Outre des mar-

## PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES BY INHIBITING THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM

**SUMMARY :** Type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension are part of the insulin resistance syndrome. Besides a metabolic component, insulin resistance has also an haemodynamic component, especially in relation with an endothelial dysfunction. Some studies suggested that inhibitors of angiotensin converting enzyme can improve insulin sensitivity. Interestingly enough, three clinical trials recently reported concordant results showing that the inhibition of the renin-angiotensin system significantly reduces the risk of developing type 2 diabetes in patients at high risk of vascular complications, essentially with hypertension : the CAPPP trial with captopril (- 14 %,  $p = 0,39$ ), the HOPE study with ramipril (- 34 %,  $p < 0,001$ ) and the LIFE study with losartan (- 25 %,  $p < 0,001$ ). However, these observations could be criticized because such a protective effect was only considered as a secondary endpoint in these studies. Two large prospective, controlled, randomized, double-blind trials are ongoing to specifically confirm this interesting hypothesis, one with ramipril and the other with valsartan.

**KEYWORDS :** ACE inhibitor - AT1 antagonist - Diabetes mellitus - Hypertension - Prevention

queurs bien connus, comme l'histoire familiale ou l'obésité, l'hypertension artérielle est également considérée comme indicatrice d'un risque accru. Il existe des relations étroites entre le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle (8) et les deux maladies sont associées au syndrome d'insulinorésistance, appelé également syndrome métabolique ou syndrome X, aggravant fortement le risque cardio-vasculaire (9). Certaines études ont suggéré que l'insulinorésistance pouvait trouver son origine dans un trouble hémodynamique (10-12) et d'autres ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) étaient capables d'améliorer la sensibilité à l'insuline (13, 14).

Nous rapportons ici les résultats de trois grandes études récentes en faveur de la possibilité de prévenir l'évolution vers un diabète de type 2 en inhibant le système rénine-angiotensine chez des sujets à risque vasculaire accru, notamment par la présence d'une hypertension artérielle. Enfin, nous décrirons brièvement le protocole de deux études prospectives en cours visant à confirmer cette observation intéressante susceptible de déboucher sur de nouvelles applications thérapeutiques.

## ÉTUDES PUBLIÉES

### a) Etude CAPPP

L'étude CAPPP ("Captopril Prevention Project") (15) avait comme objectif principal de

(1) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

comparer l'efficacité de l'administration d'un IEC, le captopril (Capoten®), avec celle d'un traitement conventionnel, par diurétique ou par  $\beta$ -bloquant, dans la prévention de la morbidité et mortalité cardio-vasculaires chez des patients présentant une hypertension artérielle essentielle. Cet essai thérapeutique scandinave, prospectif randomisé, a été réalisé en ouvert mais avec analyse des critères d'évaluation finale en aveugle. L'effectif étudié comporte 10.985 patients des deux sexes, âgés de 25 à 66 ans, avec une hypertension artérielle traitée ou non (tableau I). Ces patients ont reçu, de façon aléatoire, soit du captopril ( $n = 5.492$  : 50 à 100 mg en 1 ou 2 prises par jour, à doubler si nécessaire), soit un traitement conventionnel ( $n = 5.493$ ), à base d'un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide 25 mg ou bendrofluazide 2,5 mg, une fois par jour) ou d'un bêta-bloquant cardiosélectif (aténolol ou métoprolol 50 à 100 mg, une fois par jour). Le critère d'évaluation principal était la combinaison des infarctus et des accidents vasculaires cérébraux mortels et non mortels ainsi que des autres décès cardio-vasculaires. Après un suivi moyen de 6,1 années et une diminution comparable de la pression artérielle systolo-diastolique, le critère d'évaluation principal a été observé chez 363 patients dans le groupe sous captopril et chez 335 patients dans le groupe sous traitement conventionnel, ce qui correspond à un risque relatif (RR) de 1,05 (différence non significative).

Le risque de survenue d'un diabète sucré dans le décours de l'étude est légèrement (- 14 %), mais significativement ( $p < 0,05$ ) plus faible avec l'IEC qu'avec le diurétique ou le  $\beta$ -bloquant : 337 *versus* 380 patients; RR = 0,86;  $p = 0,039$  (tableau I). Cet effet avait été recherché *a priori* comme critère d'évaluation secondaire; cepen-

dant, l'observation pouvait être critiquée en raison d'une randomisation imparfaite (aboutissant d'ailleurs à un plus grand nombre de patients diabétiques au départ dans le groupe captopril) et de l'imprécision des données métaboliques fournies dans la publication *princeps* (16).

#### b) Etude HOPE

L'étude HOPE ("Heart Outcomes Prevention Evaluation") est un vaste essai clinique contrôlé, mené selon un protocole "randomisé" en double aveugle *versus* placebo, visant à analyser, les effets de protection cardio-vasculaire de l'administration d'un IEC, le ramipril (Ramace®, Tritace®) à la dose de 10 mg/jour (17). Les 9.541 patients inclus dans l'étude étaient des sujets âgés d'au moins 55 ans, avec des antécédents et/ou signes de maladie coronarienne, de thrombose cérébrale ou d'artériopathie périphérique (prévention secondaire) et/ou des patients diabétiques ayant un autre facteur de risque coronarien (hypertension, dyslipidémie ou tabagisme) (prévention primaire). Le critère d'évaluation principal est composite et comprend la survenue d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral primitif ou d'un décès d'origine cardio-vasculaire.

Au total, 4.645 patients ont été inclus dans le bras "ramipril" et 4.652 dans le bras placebo (tableau I). Après un suivi moyen de 4,5 années, 651 patients (soit 14,0 %) dans le groupe "ramipril" *versus* 826 patients (soit 17,8 %) dans le groupe "placebo" ont atteint le critère d'évaluation principal (RR = 0,78;  $p < 0,001$ ) (tableau I). Par rapport au groupe placebo, le groupe ramipril présente une réduction relative de 26 % des décès d'origine cardio-vasculaire, de 20 % des infarctus du myocarde, de 32 % des accidents vasculaires cérébraux et de 16 % des décès de toute origine.

TABLEAU I. RÉDUCTION DE L'INCIDENCE DU DIABÈTE DE TYPE 2 (DT2) DANS TROIS GRANDS ESSAIS THÉRAPEUTIQUES VISANT À ÉTUDIER L'EFFET DE PRÉVENTION DES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES (CRITÈRE CV PRINCIPAL DE L'ESSAI : COMBINAISON DES INFARCTUS, DES ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX ET DES DÉCÈS CARDIO-VASCULAIRES) EN INHIBANT LE SYSTÈME RÉNINE - ANGIOTENSINE PAR UN INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION (CAPTOPRIL OU RAMIPRIL) OU PAR UN ANTAGONISTE SPÉCIFIQUE DES RÉCEPTEURS AT1 (LOSARTAN). RR : RISQUE RELATIF VERUM VERSUS COMPARATEUR; IC 95 % : INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %. (\*) TZD : DIURÉTIQUE THIAZIDIQUE; BB : BÉTA-BLOQUANT BÉTA-1 SÉLECTIF.

Résultats	Etude CAPPP			Etude HOPE			Etude LIFE		
	Verum Captopril	Comparateur TZD/BB (*)	p	Verum Ramipril	Comparateur Placebo	p	Verum Losartan	Comparateur Aténolol	p
Patients de l'étude									
n total	5.492	5.493		4.645	4.652		4.605	4.588	
Sexe (% femmes)	45	48	NS	28	26	NS	67	67	NS
Age (années)	52	53	NS	66	66	NS	54	54	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28	28	NS	28	28	NS	28	28	NS
% diabétiques	5,6	4,8	0,05	39	38	NS	13	13	NS
Critère CV principal									
n avec événement (RR; IC 95 %)	363 (1,05; 0,90-1,22)	335	NS	651 (0,78; 0,70-0,86)	826	0,001	508 (0,87; 0,77-0,98)	588	0,021
Evolution vers DT2									
n avec événement (RR; IC 95 %)	337 (0,86; 0,74-0,99)	380	0,039	102 (0,66; 0,51-0,85)	155	0,001	241 (0,75; 0,63-0,88)	319	0,001

Par ailleurs, l'étude HOPE montre que l'administration d'un IEC diminue de 34 % la survenue de nouveaux cas de diabète par rapport au groupe recevant un traitement par diurétique ou bêta-bloquant (102 *versus* 155; RR = 0,66;  $p < 0,001$ ) (tableau I) (18).

### c) Etude LIFE

L'étude LIFE ("Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study") est un essai clinique contrôlé comparant, en double insu, un traitement par losartan (Cozaar® ou Loortan®) ou par aténolol, un agent bloquant sélectivement les récepteurs bêta-1 adrénergiques, en une prise de 50 à 100 mg par jour (19). Au total, l'étude a randomisé 9.193 patients âgés de 55 à 80 ans, avec une hypertension artérielle et une hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. Les caractéristiques initiales des 4.605 patients inclus dans le bras "losartan" et des 4.588 patients inclus dans le bras "aténolol" sont comparables (tableau I). Pour une diminution de pression artérielle similaire, le losartan entraîne, par rapport à l'aténolol, une réduction significative du critère composite de jugement principal, à savoir la survenue d'un événement cardio-vasculaire primaire (décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) : 23,8 *versus* 27,9 événements par 1.000 année-patients; RR = 0,87;  $p = 0,021$ ) (tableau I).

Parmi les critères d'évaluation secondaire spécifiés avant l'étude figurait le risque de voir se développer un diabète de type 2 dans le décours de l'essai. Celui-ci est significativement diminué de 25 % dans le groupe sous losartan par rapport au groupe sous aténolol : 241 *versus* 319 événements; RR = 0,75;  $p < 0,001$  (tableau I).

## ETUDES EN COURS

Au vu de ces résultats obtenus comme critère d'évaluation secondaire (c'est-à-dire que l'essai n'avait pas été spécifiquement planifié pour analyser ce paramètre en priorité), de nouvelles études prospectives ont été programmées avec comme objectif primaire l'analyse de cet effet de prévention du diabète de type 2 en inhibant le système rénine-angiotensine. Les deux études actuellement en cours ont été dessinées selon un schéma de type "double factoriel", où le médicament inhibiteur du système rénine-angiotensine (soit un IEC, soit un antagoniste AT1) est comparé à un placebo, seul ou en association avec un nouvel antidiabétique oral.

### a) Etude DREAM

L'étude DREAM ("Diabetes REduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications") compare l'effet du ramipril, le même IEC que celui utilisé dans l'étude HOPE, et d'un placebo, et ce par comparaison avec un médicament de la nouvelle classe des thiazolidinediones, la rosiglitazone (Avandia®), connu pour améliorer la sensibilité à l'insuline par un effet métabolique spécifique, en particulier sur le tissu adipeux et le muscle squelettique. Outre les effets de protection cardio-vasculaire, cet essai vise à étudier la possibilité de prévenir la progression vers un diabète de type 2 grâce au traitement pharmacologique.

### b) Etude NAVIGATOR

L'étude NAVIGATOR ("Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research") compare l'effet du valsartan (Diovan®), un antagoniste spécifique des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, et d'un placebo, et ce, par comparaison avec un nouvel insulinosécrétagogue de la famille des glinides, le natéglinide (Starlix®), stimulant plus spécifiquement la phase précoce de l'insulinosécrétion. Le but principal de l'étude est de vérifier l'hypothèse de la possibilité de prévenir la progression d'une diminution de la tolérance au glucose vers un diabète de type 2 avéré.

## DISCUSSION

Il est admis que les sujets avec hypertension artérielle sont à plus haut risque de développer un diabète de type 2 (7). Cette observation résulte sans doute du fait que les deux entités nosologiques font partie intégrante du syndrome d'insulinorésistance (syndrome plurimétabolique ou syndrome X) (9), partageant au moins en partie un même substratum génétique et des facteurs environnementaux communs (dont la mauvaise alimentation et la sédentarité, conduisant à la surcharge pondérale). Par ailleurs, les deux classes d'antihypertenseurs les plus anciennes et les plus utilisées, les diurétiques et les bêta-bloquants, sont susceptibles d'aggraver l'insulinorésistance par des mécanismes encore imparfaitement élucidés. A l'inverse, certaines études ont suggéré que les IEC étaient capables d'améliorer la sensibilité à l'insuline (13, 14). Cet effet favorable pourrait résulter d'une amélioration de la fonction endothéliale et de la microcirculation, en particulier dans les territoires vasculaires des muscles squelettiques (10, 12). Il en résulterait un meilleur accès de l'insuline à ses récepteurs cellulaires et donc une facilitation de l'action métabolique de l'hormone (11, 20).

L'effet de prévention de l'apparition d'un diabète de type 2 rapporté avec les IEC et les antagonistes AT1 repose donc sur une explication physiopathologique rationnelle : l'insulinorésistance joue un rôle capital dans la physiopathologie du diabète de type 2, surtout à la phase initiale de la maladie (21) et cette anomalie métabolique est en partie corrigée par l'inhibition du système rénine-angiotensine. Si ces observations se confirment, il conviendra donc de ne pas négliger cette piste thérapeutique. Elle pourrait utilement compléter les interventions pharmacologiques à visée métabolique actuellement envisagées pour prévenir l'apparition du diabète de type 2, en association avec les indispensables mesures hygiéno-diététiques (22).

## CONCLUSIONS

Au vu des résultats concordants de trois grands essais thérapeutiques, le blocage du système rénine-angiotensine, par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, semble bien réduire le risque de développer un diabète de type 2, de l'ordre de 15 à 35 %, chez le patient à risque cardio-vasculaire, en particulier avec hypertension artérielle. Ces résultats encourageants font actuellement l'objet d'une vérification dans deux grands essais cliniques spécifiquement conçus pour répondre à cette question dont l'importance clinique est évidente au vu de l'augmentation inquiétante de la prévalence du diabète de type 2.

## RÉFÉRENCES

- Scheen AJ.— L'«épidémie» des maladies métaboliques, un problème majeur de santé publique. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 87-94.
- WHO Study Group.— Prevention of diabetes mellitus : report of WHO study group. *WHO Tech Rep Ser*, 1994, **844**, 1-100.
- Scheen AJ.— Prévention du diabète de type 2 chez le sujet avec excès pondéral et diminution de la tolérance au glucose : efficacité des mesures hygiéno-diététiques. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 463-465.
- Scheen AJ.— Prévention pharmacologique de la progression de la diminution de la tolérance au glucose vers le diabète de type 2 : effets favorables de la metformine et de l'acarbose. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 727-730.
- Tuomilehto J, Lindström J, Ericksson JG, et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group.— Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1343-1350.
- Diabetes Prevention Program Research Group.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
- Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B.— Comment j'explore ... le risque d'un patient d'évoluer vers un diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 113-115.
- Scheen AJ, Estrella F, Weekers L.— Hypertension artérielle et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 789-795.
- Scheen AJ.— Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 29-32.
- Wiernsperger N.— Vascular defects in the aetiology of peripheral insulin resistance in diabetes. A critical review of hypotheses and facts. *Diabetes/Metab Rev*, 1994, **10**, 287-307.
- Paquot N, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Contribution hémodynamique à l'insulinorésistance : du concept physiopathologique aux perspectives thérapeutiques. *Med Hyg*, 1995, **53**, 1633-1637.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al.— Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1996, **97**, 2601-2610.
- Donnelly R.— Angiotensin-converting enzyme inhibitors and insulin sensitivity : metabolic effects in hypertension, diabetes, and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, **20** (Suppl 1), S38-S44.
- Herings RMC, de Boer A, Stricker BHCh, et al.— Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet*, 1995, **345**, 1195-1198.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al.— Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**, 611-616.
- Scheen AJ.— CAPPP trial (Letter). *Lancet*, 1999, **353**, 1793-1794.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.— Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients : the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000, **342**, 145-153.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al.— Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*, 2001, **286**, 1882-1885.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE study group.— Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, **359**, 995-1003.
- Scheen AJ.— Le concept d'insulinorésistance. *Diabetes Metab*, 2001, **27**, 193-200.
- Scheen AJ.— De l'obésité au diabète ou histoire naturelle des anomalies de la sécrétion et de l'action de l'insuline. *Rev Med Liège*, 1992, **47**, 325-337.
- Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— Improving the action of insulin. *Clin Invest Med*, 1995, **18**, 340-347.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.