

ETUDE CLINIQUE DU MOIS

L'étude DREAM : prévention du diabète de type 2 par le ramipril et/ou la rosiglitazone chez les personnes dysglycémiques sans maladie cardio-vasculaire

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'étude DREAM ("Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication") est une étude en double insu, contrôlée *versus* placebo, spécifiquement conçue pour étudier les effets d'un ACE inhibiteur (ramipril 15 mg/jour) et/ou d'une thiazolidinedione (rosiglitazone 8 mg/jour) sur la survenue d'un diabète ou d'un décès (critère primaire) et sur la récupération d'une normoglycémie (critère secondaire) chez 5269 sujets adultes âgés de 30 ans ou plus avec diminution de la tolérance au glucose et/ou légère élévation de la glycémie à jeun, mais sans maladie cardio-vasculaire. Il n'y a pas d'évidence statistique d'interaction entre les deux traitements pharmacologiques. Après un suivi médian de 3 années, l'utilisation du ramipril ne réduit pas significativement l'incidence du diabète ou des décès, mais favorise la récupération d'une normoglycémie. Par contre, le traitement par rosiglitazone réduit d'environ 60 % l'incidence de diabète de type 2 et accroît de 70 % les chances de récupérer une glycémie normale. Le fait de savoir si ce résultat remarquable correspond bien à une réelle prévention du diabète de type 2 et n'est pas qu'un simple effet masquant du traitement doit être vérifié lors d'un nouvel examen après sevrage de la médication. Enfin, l'incidence des événements cardio-vasculaires est faible et fort comparable dans les différents groupes, à l'exception de la survenue plus fréquente de décompensation cardiaque sous rosiglitazone. Ces résultats suggèrent que l'inhibition du système rénine angiotensine ne doit pas être utilisée en tant que telle pour prévenir le diabète chez des sujets sans risque cardio-vasculaire élevé et renforcent les promesses placées dans le traitement par glitazone au tout début de l'histoire naturelle du diabète de type 2.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 – Diminution de la tolérance au glucose – Maladie cardio-vasculaire – Prévention – Ramipril – Rosiglitazone

DREAM STUDY : PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES WITH RAMIPRIL AND/OR ROSIGLITAZONE IN PERSONS WITH DYSGLYCAEMIA BUT NO CARDIOVASCULAR DISEASE

SUMMARY : DREAM ("Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication") is a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial with a 2-by-2 factorial design aiming to study the effects of an ACE inhibitor (ramipril 15 mg/day) and/or a thiazolidinedione (rosiglitazone 8mg/day) on the development of diabetes or death (primary outcome) and on the regression to normoglycaemia (secondary outcome) in 5269 adults aged 30 years or more with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance, and no previous cardiovascular disease. There was no statistical evidence of an interaction between the ramipril and the rosiglitazone arms. After a mean follow up of 3 years, the use of ramipril does not significantly reduce the incidence of diabetes or death but does significantly increase regression to normoglycaemia. In contrast, the treatment with rosiglitazone reduces by almost 60 % the incidence of type 2 diabetes and increases the likelihood (+ 70 %) of regression to normoglycaemia. Whether it is a true prevention effect or simply a treatment effect remains to be determined when participants will be retested after a washout period. Cardiovascular event rates were rather low and much the same in all treatment groups, except a higher rate of heart failure in the rosiglitazone group. These results suggest that the routine inhibition of the renin-angiotensin system for the express purpose of preventing diabetes is not indicated in individuals not at high risk for cardiovascular disease and appear to confirm the promises of the glitazone use in the very early stage of the natural history of type 2 diabetes.

KEYWORDS : Cardiovascular disease – Type 2 diabetes – Impaired glucose tolerance – Prevention – Ramipril – Rosiglitazone

INTRODUCTION

Au vu de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et des nombreuses complications associées, la prévention de cette maladie est devenue un objectif prioritaire de santé publique (1). Il est admis que les mesures hygiéno-diététiques doivent être recommandées en priorité chez tous les individus à risque (2). Le recours aux médicaments doit être réservé aux sujets à risque particulièrement élevé ne répondant pas suffisamment aux recommandations de changement de style de vie (1). Outre les effets positifs rapportés avec la metformine (3) et l'acarbose (4), deux grandes classes phar-

macologiques, qui suscitent un intérêt majeur pour la protection du diabète de type 2, à savoir les thiazolidinediones (5) et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (6, 7). Cependant, les résultats positifs publiés avec les thiazolidinediones concernent uniquement la troglitazone (8, 9), une glitazone retirée du marché pour hépatotoxicité. Par ailleurs, les données concernant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) ou les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine ont été récoltées dans des essais cliniques conçus pour démontrer une réduction des événements cardio-vasculaires et non une diminution de l'incidence du diabète (10). Les participants à ces essais étaient des sujets avec hypertension artérielle, décompensation cardiaque et/ou insuffisance coronarienne, et la prévalence de diminution de tolérance au glucose (voire même de diabète) à l'entrée dans les essais, n'était pas connue.

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Service de Médecine interne générale, CHU Sart Tilman, Liège.

Nous rapportons les résultats de l'étude DREAM ("Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication"), une étude spécifiquement conçue pour étudier les effets du ramipril (Tritace®), un ACE inhibiteur, et/ou de la rosiglitazone (Avandia®), une thiazolidinedione, sur le développement du diabète de type 2 chez des sujets avec diminution de la tolérance au glucose et/ou une légère élévation de la glycémie à jeun, mais sans maladie cardio-vasculaire. Les résultats de cette étude viennent d'être publiés le 15 septembre 2006 simultanément dans le *New England Journal of Medicine* pour l'intervention ramipril (11) et dans le *Lancet* pour l'intervention rosiglitazone (12), ce qui témoigne de l'importance qu'est sensée représenter cette grande étude clinique pour la communauté médicale.

PROTOCOLE DE L'ETUDE DREAM

L'étude DREAM est un essai clinique contrôlé *versus* placebo utilisant un «2x2 factorial design» pour évaluer, de façon randomisée, l'effet du ramipril 15 mg/jour, de la rosiglitazone 8 mg/jour ou de la combinaison des deux traitements. Ont été enrôlés dans l'essai 5.269 personnes âgées d'au moins 30 ans caractérisées par une élévation modérée de la glycémie à jeun (> 110-125 mg/dl) et/ou par une diminution de la tolérance au glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO : glycémie à 2 heures > 140-199 mg/dl). Leurs principales caractéristiques à l'inclusion sont les suivantes : 59 % de femmes, âge moyen de 55 ans, indice de masse corporelle de 30,9 kg/m², glycémie à jeun de 106 mg/dl, glycémie à la 2^{ème} heure de l'HGPO de 157 mg/dl, 43 % d'histoire d'hypertension artérielle. Les sujets ne devaient pas avoir d'antécédents personnels de diabète (y compris un diabète gestationnel) ni une maladie cardio-vasculaire. Ils ont subi une mesure de la concentration de glucose à jeun de façon annuelle et une HGPO après 2 années de suivi, à la visite finale ou si la glycémie à jeun dépassait 125 mg/dl de façon à confirmer le diagnostic de diabète. Le critère d'évaluation primaire combine l'apparition d'un diabète ou le décès. Le décès a été inclus dans ce critère principal pour tenir compte de la possibilité que le diabète puisse apparaître à une fréquence différente chez les sujets qui décèdent durant l'étude et chez les sujets qui survivent. Parmi les critères secondaires pré-spécifiés figuraient les changements de glycémie et la régression vers une glycémie normale, à jeun et après charge en glucose. Enfin, les investigateurs avaient également

prévu d'analyser divers critères cardio-vasculaires, dont un critère composite combinant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les procédures de revascularisation, les épisodes de décompensation cardiaque authentifiée, les cas d'angor *de novo* avec confirmation objective de l'ischémie myocardique et les arythmies ventriculaires malignes nécessitant une réanimation.

RÉSULTATS DE L'INTERVENTION RAMIPRIL

Le critère d'évaluation primaire (diabète ou décès) survient avec une fréquence comparable dans le groupe ramipril et dans le groupe placebo (Tableau I). En fait, le nombre de décès est équivalent dans les deux groupes ($n = 31$ *versus* $n = 32$) et la tendance à une moindre survenue de diabète sous ramipril n'atteint pas la signification statistique (17,1 % *versus* 18,5 %). Cette absence d'effet significatif du ramipril est observée que les sujets soient traités ou non par rosiglitazone, qu'ils reçoivent en outre des médicaments connus pour altérer le métabolisme du glucose (bêta-bloquants et/ou diurétiques) et qu'ils présentent à l'entrée dans l'étude une élévation de la glycémie à jeun ou une diminution de la tolérance au glucose.

La glycémie à jeun tend à être un peu plus basse dans le groupe ramipril que dans le groupe placebo (102.7 *versus* 103.4 mg/dl; $p = 0,07$); la différence est plus marquée à la deuxième heure de l'HGPO avec une réduction significative de 140,5 mg/dl sous placebo à 135,1 mg/dl sous

TABLEAU I : PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ETUDE DREAM. L'ANALYSE STATISTIQUE N'A PAS MONTRÉ D'INTERACTION SIGNIFICATIVE ENTRE LES DEUX TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES.
IC : INTERVALLE DE CONFIANCE.

	Ramipril (15 mg/jour) (n = 2623) <i>vs</i> placebo (n = 2646)	Rosiglitazone (8 mg/jour) (n = 2635) <i>vs</i> placebo (n = 2634)
Progression vers le diabète ou le décès		
- Risque relatif	0,91	0,40
- IC 95%	0,81-1,03	0,35-0,46
- Valeur p	= 0,15	< 0,0001
Progression vers le diabète		
- Risque relatif	0,91	0,38
- IC 95%	0,80-1,03	0,33-0,44
- Valeur p	= 0,15	< 0,0001
Régression vers une glycémie normale		
- Risque relatif	1,16	1,71
- IC 95%	1,07-1,27	1,57-1,87
- Valeur p	< 0,001	< 0,001

ramipril ($p = 0,01$). Ceci se traduit par un taux accru de normalisation des valeurs glycémiques à la fin de l'étude sous ramipril par comparaison au placebo (42,5 % *versus* 38,2 %; HR = 1,16; $p = 0,001$) (Tableau I).

Le nombre d'événements cardio-vasculaires a été faible dans les deux groupes et non significativement différent entre ramipril et placebo ($n = 67$ *versus* $n = 63$; $p = 0,68$).

RÉSULTATS DE L'INTERVENTION ROSIGLITAZONE

Le critère d'évaluation primaire (diabète ou décès) survient avec une fréquence significativement plus faible dans le groupe rosiglitazone que dans le groupe placebo. En fait, le nombre de décès est comparable dans les deux groupes et la différence est entièrement expliquée par la moindre survenue de diabète sous rosiglitazone (Tableau I). La divergence entre les deux courbes de Kaplan-Meier apparaît dès la fin de la première année de traitement. Cette réduction de l'incidence de diabète de type 2 sous rosiglitazone est observée que les sujets soient traités ou non par ramipril et qu'ils présentent à l'entrée dans l'étude une élévation de la glycémie à jeun ou une diminution de la tolérance au glucose. L'effet protecteur est observé indépendamment du sexe, de l'âge et du poids corporel. De façon intéressante, la relation bien connue entre l'indice de masse corporelle ou la circonférence de la taille et le risque de diabète est parfaitement observée dans le groupe placebo, mais disparaît dans le groupe rosiglitazone comme si la thiazolidinedione gommait l'effet délétère de l'excès pondéral.

A la fin de l'étude, la glycémie à jeun (-9 mg/dl; $p < 0,0001$) et la glycémie à la deuxième heure de l'HGPO (-29 mg/dl; $p < 0,0001$) sont significativement plus basses sous rosiglitazone que sous placebo. Ceci se traduit par un taux accru de normalisation des valeurs glycémiques à la fin de l'étude sous rosiglitazone par comparaison au placebo (50,5 % *versus* 30,3 %; HR = 1,71; $p = 0,001$) (Tableau I).

Il existe une diminution plus marquée de la pression artérielle systolo-dyastolique sous rosiglitazone que sous placebo ($-1,7/1,4$ mm Hg, $p < 0,0001$). Cependant, le nombre d'événements cardio-vasculaires tend à être plus élevé dans le groupe rosiglitazone que dans le groupe placebo ($n = 75$ *versus* $n = 55$; $p = 0,08$), différence entièrement expliquée par la plus grande incidence d'insuffisance cardiaque sous rosiglitazone ($n = 14$ *versus* $n = 2$; 0,5 % *versus* 0,1 %; $p = 0,01$). Par ailleurs, le nombre de patients

avec œdème périphérique est plus élevé sous rosiglitazone que sous placebo (6,8 % *versus* 4,9 %; $p = 0,003$). Enfin, la prise de poids est plus importante dans le groupe rosiglitazone que dans le groupe placebo (différence de 2,2 kg; $p < 0,0001$). Ceci s'accompagne d'une augmentation du tour de hanches sans accroissement du tour de taille et donc d'une réduction du rapport tour de taille/tour de hanches sous rosiglitazone ($p < 0,0001$).

DISCUSSION

Les résultats obtenus dans l'étude DREAM avec le ramipril sont donc moins favorables que ceux rapportés dans les études précédentes (6, 7, 10). Certes, dans DREAM, la meilleure régression vers une glycémie normale confirme un effet positif sur le métabolisme du glucose suite à l'inhibition du système RAS (12). Cependant, la réduction (non significative par ailleurs) de l'incidence du diabète de seulement 9 % est 2,5 fois moins élevée que celle qui avait été observée dans la plupart des essais cliniques antérieurs et résumée dans diverses méta-analyses concluant à une réduction hautement significative de l'ordre de 22-25 % de l'incidence de diabète de type 2 grâce à l'inhibition du système RAS (6, 7, 10). Plusieurs explications peuvent être avancées. La première est d'ordre méthodologique. Contrairement aux autres études, DREAM est la seule à avoir pris le risque de développer un diabète comme critère principal préspecifié et d'avoir réalisé systématiquement des tests d'HGPO à l'entrée et durant l'étude. Ainsi, les effets de régression vers une glycémie normale observés dans DREAM pourraient expliquer une disparition de cas de diabète léger méconnu à l'entrée dans les autres études publiées chez les sujets traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine par comparaison aux groupes témoins. La seconde concerne le type de population testée. Dans DREAM, contrairement aux essais cliniques précédents qui avaient inclus systématiquement des sujets avec hypertension artérielle, décompensation cardiaque et/ou insuffisance coronaire, les participants étaient dépourvus de maladie cardio-vasculaire et n'étaient pas spécialement à très haut risque vasculaire. La conclusion principale est donc que le ramipril ne doit pas être proposé pour freiner la progression vers un diabète de type 2 chez les sujets à risque de diabète mais sans maladie cardio-vasculaire (13). Par contre, les médicaments inhibant le système RAS doivent toujours être considérés en priorité chez les sujets à risque cardio-vasculaire élevé et par

ailleurs à haut risque de développer un diabète de type 2 au vu de leur histoire familiale, antécédents personnels, caractéristiques anthropométriques (obésité abdominale) et/ou particularités biologiques (dyslipidémie athérogène, dysglycémie) (14).

Les résultats du bras rosiglitazone apparaissent beaucoup plus positifs avec une réduction de l'ordre de 60 % du risque d'évolution vers un diabète de type 2 et une augmentation de 70 % du retour à une normoglycémie (12). Ils confirment donc parfaitement les résultats rapportés avec la troglitazone chez des sujets à haut risque métabolique, soit suite à un antécédent de diabète gestationnel chez des femmes hispaniques testées aux Etats-Unis (étude TRIPOD) (- 55 %, $p < 0,01$) (8), soit en raison de la préexistence d'une diminution de la tolérance au glucose dans le «Diabetes Prevention Program» (DPP) américain (- 75 %, $p < 0.001$) (9). Ils sont également en accord avec les données prospectives récoltées plus récemment dans l'étude PIPOD avec la pioglitazone (15). L'ensemble des données concernant les glitazones sont donc remarquablement concordantes. Les thiazolidinediones (glitazones), grâce à leur action agoniste sur les récepteurs nucléaires PPAR-gamma, améliorent la sensibilité à l'insuline, principalement dans les muscles squelettiques et, dans une moindre mesure, dans le foie concomitamment à une réduction significative de l'accumulation graisseuse hépatique (16). Cette amélioration de la sensibilité à l'insuline diminue le stress exercé sur la cellule B. Par ailleurs, un effet propre de préservation de la cellule B par les glitazones, avec réduction des phénomènes d'apoptose, a également été rapporté chez l'animal et pourrait aussi exister chez l'homme (5). Un point important est de savoir si l'effet observé avec les glitazones, comme celui observé avec la metformine et, dans une moindre mesure, avec l'acarbose, correspond réellement à un effet de prévention du diabète de type 2 ou simplement un effet de retardement ou même simplement de masquage de la maladie (17). Aussi bien dans l'étude DPP avec la metformine (18) que dans l'étude STOP-NIDDM avec l'acarbose (4), les résultats étaient moins favorables après une interruption de 1-2 semaines et 3 mois, respectivement, du traitement actif, même si la réduction de l'incidence du diabète de type 2 restait à terme significative par rapport au groupe contrôle. Fait remarquable, dans l'étude TRIPOD, cet effet positif persistait 8 mois après l'arrêt du traitement par la troglitazone (8). Par contre, un effet prolongé de la troglitazone n'a pas pu être démontré dans l'étude tronquée DPP (9). Il convient donc d'at-

tendre les résultats obtenus après une période de lavage avant de pouvoir apprécier à leur juste mesure les effets de prévention du diabète de type 2 de ces médicaments antihyperglycémiant (19). Dans DREAM, une évaluation supplémentaire a été réalisée 2 à 3 mois après l'arrêt de la rosiglitazone (12), mais malheureusement les résultats de cette ultime évaluation ne sont pas encore disponibles.

Dans DREAM, il n'y a pas de différence significative dans l'incidence des événements cardio-vasculaires entre les différents groupes étudiés. Pourtant, la protection cardio-vasculaire de l'inhibition du système rénine angiotensine est bien connue. Les résultats négatifs s'expliquent sans doute par une durée d'étude insuffisante, chez des sujets à relativement faible risque absolu, conduisant à un nombre d'événements insuffisants pour pouvoir conclure de façon définitive sur le plan statistique. Dans le bras rosiglitazone, malgré l'amélioration métabolique observée, aucune réduction des événements cardio-vasculaires n'a été observée. Rappelons que l'étude PROactive avait rapporté une diminution de 16 % des événements cardio-vasculaires majeurs avec la pioglitazone 45 mg/jour, mais dans une population plus âgée, diabétique avérée avec une évolution de la maladie déjà relativement longue, et avec des antécédents cardio-vasculaires (20). Par contre, tant dans DREAM que dans PROactive, une augmentation significative de l'incidence d'insuffisance cardiaque a été rapportée, ce qui confirme cette manifestation indésirable avec la classe pharmacologique des thiazolidinediones. Dans DREAM, à l'inverse de PROactive, les cas de décompensation cardiaque ont été comptabilisés dans les événements cardio-vasculaires. La problématique de la protection coronarienne et cérébro-vasculaire mais de l'accroissement du risque de décompensation cardiaque sous glitazone a déjà été discutée dans la revue (16, 20).

Enfin, il convient de mettre les résultats de DREAM en perspective par rapport à ce qui pourrait être observé avec les recommandations hygiéno-diététiques (2). En effet, la pharmacothérapie pour prévenir le diabète de type 2 pose divers problèmes spécifiques (19). Il faut tenir compte de l'observance thérapeutique imparfaite vis-à-vis de tout médicament prescrit à titre préventif chez des sujets asymptomatiques, de la durée du traitement obligatoirement prolongée, de ce type de prévention pharmacologique, des manifestations indésirables susceptibles d'être observées avec le médicament utilisé, enfin du coût de l'intervention pharmacologique. Il paraît donc indispensable de réaliser des études coût-

efficacité de ce type d'approche et, sans doute, la réserver aux individus qui présentent le risque le plus élevé (ce qui permet d'améliorer le rendement de l'intervention) (21).

CONCLUSION

Compte tenu de l'importance de l'épidémiologie de l'obésité et du diabète de type 2, il ne fait aucun doute que les mesures de prévention du diabète de type 2 doivent privilégier les mesures hygiéno-diététiques en première intention. Cette option paraît évidente au vu de l'importance de la population cible et de l'efficacité démontrée de cette approche lorsqu'elle est bien appliquée. Chez les sujets à haut risque cardio-vasculaire, le recours à des médicaments inhibant le système rénine-angiotensine reste certainement un premier choix, notamment au vu des effets métaboliques favorables observés, mais pas chez les sujets sans risque cardio-vasculaire même s'il s présentent une diminution de la tolérance au glucose. Le recours à une glitazone donne des résultats remarquables, même s'ils doivent encore être confirmés après un sevrage de la molécule de façon à exclure un simple effet de traitement masquant plutôt que prévenant la maladie. Si la durabilité de l'effet des glitazones est démontrée, ce type d'intervention devra sans doute être réservé, pour des raisons pharmacoeconomiques et peut-être de tolérance, aux sujets les plus à risque, notamment suite à l'existence d'antécédents familiaux de diabète de type 2, d'une obésité à prédominance abdominale, d'un syndrome métabolique et plus particulièrement d'une dysglycémie débutante.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Giet D.— Prévention du diabète de type 2, un nouveau défi de santé publique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 383-390.
- Scheen AJ, Letiexhe MR, Ernest Ph.— Prévention du diabète de type 2 : style de vie ou médicaments ? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 206-210.
- 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.
- Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al. for the STOP-NIDDM Trial Research Group.— Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 2072-2077.
- Walter H, Lubben G.— Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preservation of beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 1-13.
- Scheen AJ.— Prévention de l'apparition du diabète de type 2 par l'inhibition du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 449-452.
- Scheen AJ.— Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs*, 2004, **64**, 2537-2565.
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al.— Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, 2002, **51**, 2796-2803.
- The Diabetes Prevention Program Research Group.— Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*, 2005, **54**, 1150-1156.
- Scheen AJ.— Réduction comparable de l'incidence du diabète de type 2 sous sartan et sous IEC : comparaison des méta-analyses des essais prospectifs randomisés. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 424-428.
- The DREAM Trial Investigators.— Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*, 2006, **355**, DOI: 10.1056/NEJMoa065061.
- The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trials Investigators.— Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, **368**, 1096-1105.
- Ingelfinger JR, Solomon CG.— Angiotensin-converting-enzyme inhibitors for impaired glucose tolerance — Is there still hope ? *N Engl J Med*, 2006, **355**, online.
- 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.
- Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al.— Effect of pioglitazone on pancreatic-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*, 2006, **55**, 517-522.
- Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR-g, nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
- Scheen AJ.— Preventing, delaying or masking type 2 diabetes with metformin in the Diabetes Prevention Program ? (Letter). *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2701.
- Diabetes Prevention Program Research Group.— Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 977-980.
- Tuomiletho J, Wareham N.— Glucose lowering and diabetes prevention : are they the same ? *Lancet*, 2006, **368**, online.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— L'étude PROactive : prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires par la pioglitazone chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 896-901.
- Eddy DM, Schlessinger L, Kahn R.— Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med*, 2005, **143**, 251-264.

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