

Itinéraire thérapeutique du diabétique de type 2 : quel impact des variations pondérales sur le risque cardiovasculaire ?

*Therapeutic itinerary of type 2 diabetic patient:
What impact of weight change on cardiometabolic risk?*

M. Krempf¹, S. Bekka², N. Danchin³,
E. Eschwège⁴, G. Hochberg⁵,
C. Grignon⁶

¹ Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, CHU de Nantes.

² Endocrinologue-diabétologue, Chartres.

³ Division maladies coronaires et soins intensifs, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris.

⁴ Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), UMR-S 1018 Inserm et Faculté de médecine Paris XI, Villejuif.

⁵ Endocrinologue-diabétologue, Paris.

⁶ Sociologue, Maison des sciences de l'homme, Paris.

Résumé

Dans cette revue, les relations entre le poids, le contrôle glycémique et le risque cardiovasculaire sont analysées à partir des dernières données de la littérature. Le registre suédois des patients diabétiques de type 2 montre qu'un gain pondéral d'une unité d'Indice de masse corporelle (IMC) augmente significativement le risque vasculaire de 13 %, une amplitude presque équivalente à la réduction obtenue avec une baisse du taux d'HbA_{1c} de 1 %. Plusieurs études sur le risque cardiovasculaire du diabétique ont produit des données convergentes et soulignent l'intérêt de maintenir l'objectif de réduction pondérale comme un élément central de la stratégie thérapeutique de ces patients. Les études d'intervention visant à démontrer l'effet de la perte de poids sur la prévention des événements cardiovasculaires sont en cours. Cet objectif thérapeutique est difficile à atteindre ou à maintenir et doit faire appel à des outils dépassant le simple cadre de la diététique pour aborder des aspects de sciences humaines en cours de transposition dans le monde médical. Quoiqu'il en soit, tout doit être fait pour éviter autant que faire se peut une prise de poids par l'utilisation de traitement(s) ayant un effet neutre ou favorable sur l'excès pondéral, dans les limites de leur efficacité.

Mots-clés : Antidiabétiques oraux – diabète – insuline – obésité – risque vasculaire.

Summary

In this review, the last data of the literature are analyzed to study the relations between weight, glycemic control and cardiovascular risk. The Swedish register of type 2 diabetic patients shows that a weight gain of one unit of BMI (Body mass index) increases significantly the vascular risk of 13%, an augmentation almost identical to a reduction obtained with a decline of 1% of HbA_{1c} level. Several studies on the cardiovascular risk of diabetic patients produced similar data and underline the importance of maintaining the objective of weight reduction as an important point of the therapeutic strategy for these patients. Intervention studies to demonstrate the effect of the weight loss on the prevention of the cardiovascular events are in progress. This therapeutic objective is difficult to achieve or to maintain and has to use tools exceeding the simple dietetic approach to refer aspects of human sciences transposed on the medical world. In conclusion, everything must be made to avoid as much as possible a weight gain by the use of treatment with a neutral or positive effect on the weight excess within the limits of their efficiency.

Key-words: Diabetes – insulin – obesity – oral antidiabetic agents – vascular risk.

Correspondance :

Michel Krempf

Service d'endocrinologie,
maladies métaboliques et nutrition
Hôpital Guillaume et René-Laënnec
– Saint-Herblain
44093 Nantes cedex 1
Michel.Krempf@univ-nantes.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

Introduction

Aujourd'hui, dans les pays industrialisés, il existe une véritable épidémie d'obésité qui se développe et affecte la population générale ainsi que les personnes atteintes de diabète [1-3]. Les résultats des enquêtes Entred (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) 2001 et 2007 chez les diabétiques de type 2 (DT2) [1] ou des enquêtes ObÉpi (Obésité Épidémiologie) 2000 et 2006 [2] en population générale sont alarmants. La fréquence de l'obésité est multipliée approximativement par 3 chez les DT2 (tableau I). En 6 ans, la fréquence du surpoids a diminué de 3 % chez les diabétiques alors que celle de l'obésité augmentait de 7 %. La fréquence de l'obésité (tableau II) est plus élevée chez les femmes diabétiques (48 %) que chez les hommes (38 %) et 2 à 3 fois plus élevée que pour la population générale (16 et 17 %, respectivement). Le risque de décès par événement cardiovasculaire est augmenté de 2 à 6 fois

en présence d'un diabète de type 2 [3], et il existe une relation significative entre l'indice de masse corporelle (IMC) et les accidents coronaires, vasculaires cérébraux et la mortalité cardiovasculaire (après ajustement sur l'âge, le sexe, la durée du diabète, les traitements hypoglycémisants et le tabagisme) [4, 5]. L'impact de la variation pondérale sur ces événements est important : une augmentation d'un point d'IMC induit un accroissement de 13 % ($p = 0,005$) du risque d'événements cardiovasculaires (maladie coronaire et accident vasculaire cérébral) [4]. Le bénéfice d'une réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) chez ces diabétiques pourrait être ainsi en partie altéré par la prise de poids [4, 6]. Cette revue étudiera, avec le regard du diabétologue, du cardiologue, de l'épidémiologiste et du sociologue, l'impact du poids et des variations pondérales sur le risque cardiovasculaire, et envisagera l'utilité, dans la stratégie thérapeutique, de la prise en charge d'une variable conjointe poids/glycémie, ainsi que l'importance de l'adhésion et de la motivation du patient.

Importance du poids et de ses variations dans le risque cardiovasculaire

Les patients DT2 ont un risque cardiovasculaire 2 à 6 fois plus élevé que les patients non diabétiques [5, 7]. L'excès pondéral très fréquent chez ces patients peut-il rendre compte d'une partie de cette observation ? Au-delà du rôle bien démontré de l'adiposité abdominale, l'association obésité-surpoids et risque cardiovasculaire est maintenant bien établie dans la population générale.

Les études

Une méta-analyse récente, portant sur 14 cohortes et 302 296 sujets, a montré, après ajustement, que le risque vasculaire relatif était accru de 49 % avec l'obésité et qu'il augmentait de 7 % avec une élévation de l'IMC de 5 kg/m² [8]. Pour le DT2, les preuves restaient jusqu'alors modestes. L'obésité est en effet liée à de nombreuses perturbations biologiques ou à l'hypertension artérielle, fréquentes dans le diabète et qui masquent son importance.

Dans une étude observationnelle, Eeg-Olofsson *et al.* ont repris les registres de santé suédois de 13 087 patients DT2 sans antécédent cardiovasculaire et suivis en moyenne pendant 5,6 années [4]. Sur cette durée, après ajustement sur les autres facteurs de risque et par tranche de 5 points d'IMC, il a été constaté une augmentation de :

- 15 % du risque relatif d'accidents cardiaques ;
- 11 % d'accidents vasculaires cérébraux ;
- 13 % d'incidents cardiovasculaires ;
- 27 % de mortalité totale.

Le surpoids, au même titre que l'obésité, augmentait lui aussi le risque d'accidents cardiaques ou vasculaires.

Ces résultats confortent l'étude anglaise *United Kingdom General practice research database* (UK GPRD) de 2006 qui concluait déjà à une surmortalité de 13 % pour des patients dont l'IMC est compris entre 30 et 34 kg/m², et de 43 % pour ceux entre 35 et 54 kg/m² [4]. Ils soutiennent également ceux de la *Nurses' health study* chez les femmes DT2 où il était retrouvé une augmenta-

Tableau I : Prévalences du surpoids et de l'obésité observées dans les enquêtes Entred (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) 2007 [1] et ObÉpi (Obésité Épidémiologie) 2006 [2] pour des tranches d'âge comparables.

	Entred 2007			ObÉpi 2006	
	DT2			Population générale	
	Échantillon représentatif			Échantillon représentatif	
	Surpoids	Obésité	Age (ans)	Surpoids	Obésité
Prévalence (%)	35	50	45-54	34,5	15
	38	49	55-64	38	18
	41	41	65-74	41	18
	42	27	75 et plus	38,5	14
	39	41	Total	37	16

DT2 : patients diabétiques de type 2 ; Surpoids : indice de masse corporelle (IMC) = 25,0-29,9 kg/m² ; Obésité : IMC ≥ 30 kg/m².

Tableau II : Prévalences du surpoids et de l'obésité et variations observées dans les enquêtes Entred (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) 2007 et 2001 [1] et ObÉpi (Obésité Épidémiologie) 2006 et 2000 [2], selon le sexe.

Prévalence (%)	Entred 2007			ObÉpi 2006 (≥ 45 ans)	
	Surpoids	Obésité	Sexe	Surpoids	Obésité
(variation en 6 ans : 2007-2001 pour Entred et 2006-2000 pour ObÉpi)	46 (-4)	38 (+6)	Homme	45 (-3)	17 (+2)
	32 (-2)	48 (+7)	Femme	31 (-1)	16 (+4)

Surpoids : indice de masse corporelle (IMC) = 25,0-29,9 kg/m² ; Obésité : IMC ≥ 30 kg/m².

tion du risque d'infarctus du myocarde et d'accidents cardiaques fatals de 85 % pour les DT2 avec un IMC entre 25 et 26,9 kg/m², et de 95 % chez celles avec un IMC entre 27 et 29,9 kg/m² [4].

Plus récemment, une étude prospective ukrainienne [9], incluant près de 100 000 DT2, a confirmé ces liens, avec toutefois un profil de courbe en U. Le risque de mortalité cardiovasculaire était très nettement augmenté pour les DT2 obèses (IMC > 35 kg/m²), chez les hommes DT2 avec un IMC < 23 kg/m² ou compris entre 23 et 24,9 kg/m², et pour les femmes DT2 avec un IMC < 23 kg/m². Ces derniers groupes seraient plus exposés en raison d'une vraisemblable insulinopénie majeure, source de complications plus précoces par comparaison aux patients DT2 en surpoids.

En pratique

Comment tenir compte du poids pour évaluer le risque vasculaire d'un patient diabétique ? Les équations de prédiction de risque cardiovasculaire absolu le plus fréquemment utilisées l'ignorent et sont généralement ciblées sur la population générale. Dans l'étude du registre suédois précédemment évoqué [10], neuf paramètres ont pu être inclus dans une équation de prédiction de risque vasculaire pour le diabète :

- l'âge ;
- le sexe ;
- la durée du diabète ;
- l'HbA_{1c} ;
- le traitement antihypertenseur ;
- la pression artérielle systolique ;
- le tabac ;
- le traitement d'une dyslipidémie ;
- l'IMC.

Ces paramètres simples, faciles à obtenir en clinique, permettent une excellente estimation du risque vasculaire sur 5 ans, mais qui nécessite encore d'être validée sur d'autres populations. Cette équation, qui inclut l'excès pondéral et qui peut être très simplement programmée dans un tableur [10] semble plus fiable sur la population diabétique que celle proposée par l'*United Kingdom prospective diabetes study* (UKPDS) pour le diabète de type 2, qui s'adressait à des patients à plus faible risque, inclus à la découverte de la maladie, et donne une prédiction du risque sur 10 ans qui

est *a priori* considérée comme moins pertinente aujourd'hui que les prédictions à 5 ans [11]. Cette place du poids corporel a été rediscutée dans l'équation de Framingham pour la population générale, qui est la plus utilisée aujourd'hui en cardiologie. Il vient ainsi d'être montré que la prise en compte du poids permettait de le substituer à d'autres facteurs de risque métabolique, tout en conservant une excellente prédiction [12].

L'ensemble de ces données souligne l'importance de l'excès pondéral sur le risque vasculaire et conduit à s'interroger sur l'efficacité de la réduction pondérale pour améliorer le risque vasculaire. Les variations pondérales ont été analysées dans le registre suédois et, pour les sujets qui grossissent, le risque cardiovasculaire est majoré de 13 % par point acquis d'IMC. De même, pour les diabétiques ayant eu un gain pondéral majeur, il existe un sur-risque de 1,8 à 2,3 comparativement à ceux ayant perdu ou maintenu leur poids [4]. En 2000, Williamson *et al.* avaient retrouvé une réduction de 28 % de la mortalité cardiovasculaire et de 25 % de la mortalité globale, consécutive à une perte de poids, et avec un bénéfice maximum pour une réduction de 10 à 15 % du poids initial [13].

Le manque d'études d'intervention

Ce lien entre poids et risque cardiovasculaire est donc de plus en plus documenté, mais il manque des études d'intervention pour conforter cette tendance. L'étude SOS (*Swedish obese subjects study*), en comparant l'effet de la chirurgie bariatrique à une prise en charge conventionnelle diététique, a clairement démontré l'importance de la réduction pondérale sur l'amélioration des facteurs de risque et la réduction de la fréquence des événements cardiovasculaires qui était de plus de 50 % pour le diabète [14]. Cependant, ces données restent très parcellaires, sur un nombre de patients diabétiques très limité et utilisent une approche thérapeutique très agressive.

L'étude Look AHEAD (*Action for HEalth in Diabetes*), qui suit près de 5 145 diabétiques obèses sur plus de 11 ans, devrait

apporter, en 2012, des éléments déterminants. Cette étude teste l'efficacité sur la réduction des événements cardiovasculaires d'une prise en charge médicale intensive pour obtenir et stabiliser une perte de poids de 7 % par rapport à un suivi conventionnel [15]. Les résultats à 4 ans, récemment rapportés, montrent le maintien d'une différence significative de réduction pondérale moyenne entre les deux groupes de 5,3 % : -6,15 % pour le groupe prise en charge intensive vs -0,88 % pour le groupe suivi conventionnel ; ($p < 0,001$). Ils mettent également en évidence une plus grande amélioration des paramètres biologiques avec notamment des différences entre groupes significatives ($p < 0,001$) en faveur de la prise en charge intensive (HbA_{1c} : -0,3 % ; HDL-cholestérol : +1,7 mg/dl ; triglycérides : -5,8 mg/dl) et de la pression artérielle systolique ($p < 0,001$) [16].

La variable poids conjointement à la glycémie dans la stratégie thérapeutique

L'amélioration et la disponibilité de nombreux médicaments ne doivent pas faire oublier que l'étape essentielle de la prise en charge du surpoids et de l'obésité chez ces patients est de se rapprocher d'un IMC < 25 kg/m² [17]. Les mesures hygiéno-diététiques et la mise en place d'une activité physique sont toujours d'actualité [18].

Les points essentiels

- Il existe un lien indépendant entre le risque vasculaire et l'excès pondéral chez les patients atteints de diabète de type 2.
- Le contrôle pondéral doit rester au centre des objectifs thérapeutiques des patients.
- La prise en considération de facteurs psychologiques, mais également sociologiques et familiaux, est un levier essentiel pour aider les patients à atteindre cet objectif.

Les mesures hygiéno-diététiques et l'activité physique

Une étude d'Anderson *et al.*, portant sur 192 patients en surpoids ou obèses ayant suivi un régime à très basses calories avec, après 6 semaines, une perte de poids de 9,6 % de leur poids initial, a permis une réduction de 50 % des glycémies à jeun en l'absence de toute prise d'antidiabétiques oraux [17]. Dans ce contexte diététique particulier, une perte de poids, même modeste, permet de baisser le risque cardiovasculaire avec une amélioration du bilan métabolique (baisse du cholestérol total, des lipoprotéines LDL, des triglycérides, des glycémies, et hausse du HDL-cholestérol) et des chiffres de pression artérielle. L'adiposité périviscérale – dont le rôle dans l'augmentation du risque cardiovasculaire n'est plus à démontrer – est particulièrement sensible à ces variations pondérales modérées [19].

Pour l'exercice physique, Ross et Bradshaw ont publié une méta-analyse sur 17 études appréciant l'adiposité viscérale, dont 11 démontreraient la réduction de l'adiposité viscérale grâce à l'exercice physique, malgré l'absence de baisse significative du poids (< 3 % du poids initial) [20]. Ainsi, il apparaît important, quelles que soient les possibilités des patients, de maintenir leur perte de poids au long cours, de les soutenir et de les encourager dans le maintien d'une activité physique régulière.

Le maintien de la perte de poids

Le maintien de la perte de poids est difficile. Il exige une réforme, plus ou moins radicale, du mode de vie du patient, dont il contrarie plus ou moins les goûts, les valeurs et les habitudes. Convaincre le patient est sans doute affaire de psychologie. Pour emporter son adhésion, pour savoir « comment lui parler », il faut connaître les dispositions et les attitudes qui déterminent ses réactions et ses choix :

- rapport à l'autorité (propension à obéir, degré de dépendance) ;
- rapport à l'action (volontarisme/passivité, demande d'assistance) ;
- rapport au temps et à l'avenir (régularité et programmation) ;
- rapport à soi (auto-examen, aptitude à se « prendre en main »).

La connaissance de la personnalité du patient est indispensable, mais elle n'est pas suffisante. Afin d'ajuster les stratégies thérapeutiques, il faut également connaître la nature et mesurer la force de ses habitudes. Les habitudes du patient et ses dispositions psychologiques sont déterminées par les contextes sociaux dans lesquels il vit et dans lesquels il a appris à vivre. Elles sont le produit des usages en vigueur dans les différents milieux (familial, professionnel, local), des manières de vivre que ces milieux encouragent, des modèles qu'ils proposent, et des sanctions négatives (désapprobation, exclusion) qu'ils opposent aux comportements non conformes.

Les habitudes les plus tenaces sont sans doute celles qui résultent de l'histoire du patient. L'histoire de son obésité, de ses tentatives de perte de poids et de ses échecs éventuels, permet de distinguer l'obésité primaire de la prise de poids consécutive à l'insulinothérapie. Le recueil des données sociales est également indispensable afin de mesurer la force des résistances que rencontrent les recommandations du médecin et pour inventorier les ressources sur lesquelles celui-ci peut s'appuyer. La culture du milieu d'origine détermine en effet, à la fois les habitudes les plus invétérées et les moins conscientes, donc les plus résistantes, et les codes par l'intermédiaire desquels le patient déchiffre le discours du médecin. Cette démarche est complexe et consomme du temps, mais Feldstein *et al.* [21] ont cependant montré que 12 % des patients DT2 pouvaient maintenir une amélioration significative à 3 ans

de la perte de poids. À 4 ans, ceux qui avaient initialement perdu, puis repris du poids, maintenaient une amélioration de l'équilibre glycémique et de la pression artérielle par rapport à ceux ayant gardé un poids stable ou ayant pris du poids. Ces résultats métaboliques devraient encourager dans la prise en charge du poids, même si les résultats peuvent parfois paraître décourageants en termes pondéraux. Mais, quoi qu'il en soit, l'importance du poids dans le contrôle métabolique suggère de privilégier les thérapeutiques ayant le moins d'incidence possible sur la prise pondérale.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent les conflits d'intérêt suivants :

- Nicolas Danchin a reçu des honoraires en tant qu'orateur ou consultant ponctuel pour les laboratoires AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Daichi-Sankyo, Eli-Lilly, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis, Servier.
- Éveline Eschwège a reçu des honoraires en tant que consultant ponctuel pour les laboratoires AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Mayoly-Spinger, Merck-Lipha, Novartis, Novo Nordisk, sanofi-aventis.
- Saïd Bekka a reçu des honoraires des laboratoires AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.
- Michel Krempf a reçu des honoraires des laboratoires AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Novo Nordisk, Pfizer, sanofi-aventis.
- Ghislaine Hochberg a reçu des honoraires en tant qu'orateur ou consultant ponctuel pour les

Conclusion

Il existe un lien incontestable, retrouvé dans de larges séries de patients, entre l'excès pondéral et le risque cardiovasculaire chez le diabétique, indépendamment des autres facteurs de risque. Chez le diabétique obèse ou en surpoids, la perte de poids est associée à une amélioration du bilan métabolique et à une meilleure équilibration de la pression artérielle, tous facteurs favorables sur le plan cardiovasculaire. Elle nécessite habituellement une augmentation de l'activité physique, dont les effets propres sont également bénéfiques. La dimension pondérale mérite d'être considérée lors du choix des thérapeutiques hypoglycémiantes, dont on sait que l'incidence sur le poids peut varier. Obtenir une perte de poids est, par ailleurs, un exercice difficile, nécessitant à la fois une approche individualisée de chaque patient intégrant la prise en compte de son mode de vie et de son environnement social et familial, et une adhésion durable du patient.

laboratoires Eli-Lilly, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Novartis, Novo Nordisk, Orkynn, Roche, sanofi aventis.

– Claude Grignon déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

- [1] Institut de Veille Sanitaire (InVS). Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred). Étude 2001-2003 et étude 2007-2010. www.invs.sante.fr/entred
- [2] Obésité Épidémiologie : ObÉpi. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Enquêtes 2000, 2006 et 2009. www.roche.fr
- [3] Palmer J, Kalsekar A, Boye K, Goodall G. The impact of obesity on adverse cardiovascular outcomes in the general population and in patients with type 2 diabetes. *Clin Med Endocrinol Diabetes* 2009;2:43-69.
- [4] Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009;52:65-73.
- [5] Romon I, Weill A, Simon D, et al. Mortalité entre 2001 et 2006 dans la cohorte diabétique Entred : taux de mortalité, causes médicales de décès et déclaration du diabète dans les certificats de décès. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008;56(Suppl.5):S271.
- [6] Stolar MW, Hoogwerf BJ, Gorshow SM, et al. Managing type 2 diabetes: going beyond glycaemic control. *J Manag Care Pharm* 2008;14(Suppl. B):s2-19.
- [7] Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, et al.; Reach Registry Investigators. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherosclerosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;105:667-71.
- [8] Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al.; BMI-CHD Collaboration Investigators. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007;167:1720-8.
- [9] Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, et al. Body mass index and the risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a large prospective study in Ukraine. *Heart* 2009;95:454-60.
- [10] Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, et al.; Swedish National Diabetes Register. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care* 2008;31:2038-43.
- [11] Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Mehta R, et al. UKPDS Risk Engine, decode and diabetes PHD models for the estimation of cardiovascular risk in patients with diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:1-8.
- [12] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- [13] Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499-504.
- [14] Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(Suppl.7):S93-7.
- [15] Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, et al.; Look AHEAD Research Group. Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Control Clin Trials* 2003;24:610-28.
- [16] The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: Four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
- [17] Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003;22:331-9.
- [18] Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad Med* 2009;121:68-81.
- [19] Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20 [Erratum in: *N Engl J Med* 2010;362:2433].
- [20] Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:319-25.
- [21] Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, et al. Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control. *Diabetes Care* 2008;31:1960-5.