

ALCOOL, SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET DIABÈTE SUCRÉ

D.C. MAGIS (1), B.J. JANDRAIN (2), A.J. SCHEEN (3)

RÉSUMÉ : La relation entre consommation d'alcool et résistance à l'insuline se traduit par une courbe en U : la résistance à l'insuline est minimale chez les sujets avec une consommation régulière, légère à modérée, d'alcool et augmente tant chez les sujets abstinentes complets que chez les personnes avec une consommation exagérée. Les effets métaboliques favorables sur la sensibilité à l'insuline d'une consommation raisonnable d'alcool pourraient expliquer la diminution du développement d'un diabète de type 2 et la réduction du risque de complications cardio-vasculaires rapportées dans de nombreuses études épidémiologiques. Un effet positif sur les complications cardio-vasculaires a été également rapporté chez le patient diabétique, mais ce point reste controversé. Cependant, la consommation d'alcool peut augmenter le risque d'hypoglycémie, à jeun ou réactionnelle, chez le sujet avec ou sans diabète sucré. Ces effets pourraient résulter d'un effet métabolique d'inhibition de la gluconéogenèse, d'une diminution de la libération d'hormones de la contre-régulation et/ou d'un comportement inadapté induit par l'alcool.

ALCOHOL, INSULIN SENSITIVITY AND DIABETES MELLITUS
SUMMARY : The relationship between alcohol consumption and insulin resistance shows a U-shaped curve : insulin resistance is minimal in individuals with regular mild to moderate alcohol consumption and increases in both heavy drinkers and subjects without any alcohol consumption. These favourable metabolic effects on insulin sensitivity of moderate alcohol consumption may explain the significant reduction in the development of type 2 diabetes and the risk of cardiovascular complications reported in numerous epidemiological studies. This latter effect has also reported in patients with diabetes mellitus, although this observation remains controversial. However, alcohol consumption could increase the global risk of hypoglycaemia, both in the fasting state and after a meal (reactive hypoglycaemia) in both diabetic and nondiabetic subjects. These latter effects may result from a direct inhibition of gluconeogenesis, from a reduced secretion of counterregulatory hormones and/or from an alcohol-induced inappropriate behaviour.

KEYWORDS : Alcohol - Cardiovascular risk - Diabetes mellitus - Hypoglycaemia - Insulin resistance

INTRODUCTION

L'excès de consommation de boissons alcoolisées est un facteur bien connu d'hypertension artérielle et d'athérosclérose accélérée (1, 2). Il peut cependant exister des facteurs confondants puisque, par exemple, les individus "gros buveurs" sont généralement aussi de "gros fumeurs" (3). Or, le tabagisme est reconnu comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur et aggrave l'insulinorésistance (4). De façon apparemment paradoxale, de nombreuses études, dont la célèbre étude de Framingham (5, 6), ont démontré que l'absorption de quantités légères à modérées d'éthanol est associée à une diminution du risque de coronaropathie et d'accident vasculaire cérébral (AVC). L'effet de l'éthanol sur la mortalité et les maladies cardio-vasculaires peut donc être représenté par une courbe en "U" : le risque est minimal pour une consommation régulière modérée d'alcool alors qu'il augmente aussi bien chez les sujets abstinentes que chez les sujets alcooliques (7, 8). Quelle est l'origine de ce type de relation ? L'alcool, en quantité légère à modérée, est responsable d'une augmentation des taux de cholestérol HDL (9, 10) et d'une diminution des concentrations de triglycérides et d'insuline à jeun (11). Ces modifications métaboliques pourraient elles-même être imputables à une amélioration

de la sensibilité à l'insuline (12, 13). Compte tenu du rôle délétère bien connu du syndrome métabolique lié à l'insulinorésistance dans la problématique des maladies cardio-vasculaires (14), ces changements pourraient contribuer à la diminution du risque coronarien décrite chez les buveurs légers à modérés (8).

Dans cet article de revue, nous décrivons les différentes études traitant de la relation entre la consommation d'éthanol et la sensibilité à l'insuline. Nous analyserons également la relation entre la consommation d'alcool et le risque de diabète de type 2, ainsi que ses conséquences sur les complications cardio-vasculaires. Enfin, nous mentionnerons brièvement l'influence de l'alcool sur le risque hypoglycémique, chez le sujet non diabétique et chez le patient diabétique de type 1 ou de type 2.

RELATION ENTRE ALCOOL ET SENSIBILITÉ À L'INSULINE

Effets aigus

Les résultats des différentes études, par ailleurs peu nombreuses, s'intéressant aux effets aigus de l'alcool sur la sécrétion et la sensibilité insuliniques sont discordants, sans doute en raison des effets différents sur l'activité sympatho-adrénergique selon la quantité d'alcool ingérée (15). Il convient, en effet, de bien distinguer les effets d'une intoxication aiguë à l'éthanol, responsable d'une augmentation des concentrations d'adrénaline et de noradrénaline, ce qui réduit la

(1) Etudiante de 3^{ème} Doctorat.

(2) Chef de Clinique, (3) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

sensibilité à l'insuline chez le sujet normal (16, 17) de ceux d'une ingestion modérée ponctuelle d'alcool qui pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline en réduisant l'activité du système nerveux sympathique (18). Plusieurs études ont, en effet, montré que l'insulinorésistance est généralement associée à une augmentation de l'activité sympatho-adrénergique (19, 20).

Avogaro et coll. (21) ont trouvé que la consommation d'une quantité modérée d'alcool (40 g d'éthanol en 3 h sous forme de Vodka) améliorerait l'action de l'insuline, sans affecter la captation de glucose indépendante de l'insuline. Par ailleurs, les taux plasmatiques d'insuline étaient réduits après ingestion d'alcool alors que le profil de sécrétion insulinaire, analysée par la cinétique des concentrations plasmatiques de peptide-C, n'était pas modifiée. Dans ce cas, la diminution de la concentration d'insuline circulante pourrait donc être la conséquence d'une clairance augmentée, sans doute hépatique, de l'hormone.

Effets chroniques

De nombreux travaux ont étudié l'influence de la consommation chronique d'alcool (que celle-ci soit importante ou non) sur la sensibilité à l'insuline et le métabolisme glucidique en général. Si les ravages de la boisson sur l'organisme des gros consommateurs ("alcooliques" chroniques) sont connus de longue date, les bienfaits conférés par une absorption légère à modérée d'éthanol commencent seulement à être reconnus. Qui n'a pas entendu parler du fameux "French paradox" ? La population française jouit, en effet, d'une incidence relativement faible de pathologies cardio-vasculaires en dépit d'une consommation relativement élevée

de graisses saturées et certains ont vu dans la consommation chronique non négligeable de vin l'origine de ce paradoxe (22). Si l'accent a été placé le plus souvent sur le rôle des anti-oxydants présents dans le vin, un effet imputable à une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut également être envisagé (tableau I).

En effet, de nombreuses études démontrent une amélioration de la sensibilité à l'insuline lors de l'absorption chronique de quantités "raisonnables" d'alcool (large fourchette variant de 10 g à 99 g d'éthanol par jour selon les travaux, avec le plus souvent 10-30 g par jour) (23-25). La relation entre la quantité d'alcool consommée et la résistance à l'insuline se traduit par une courbe en "U" ou en "J" selon les auteurs. Il est intéressant de noter que cet aspect est en accord avec la relation entre alcool et maladies cardio-vasculaires déjà mentionnée dans l'introduction de ce travail. Cette association persiste lorsque les valeurs sont ajustées pour différentes variables connues pour également influencer la sensibilité à l'insuline comme l'indice de masse corporelle (IMC), l'exercice physique, le tabagisme, la situation socio-économique, etc.

Les effets bénéfiques d'une consommation modérée d'alcool sur la sensibilité à l'insuline et les marqueurs du syndrome métabolique ont été confirmés récemment, et ce dans les deux sexes. Ainsi, Goude et coll. (26) ont démontré une relation positive indépendante entre la sensibilité à l'insuline (mesurée par la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique) et l'absorption d'alcool sur un échantillon de 104 hommes de 58 ans en bonne santé. Davies et coll. (27) ont, quant à eux, mis en évidence les effets bénéfiques de la consommation de 30g d'alcool par jour (2 verres) sur la sensibilité à l'insuline et les concentrations de triglycérides chez 63 femmes ménopausées non diabétiques.

Ces résultats sont cependant tempérés par certains auteurs, en fonction du sexe (28, 29), de l'IMC (30), ou de la nature de la boisson alcoolisée ingérée (29). Une étude, réalisée sur des femmes modérément obèses, n'a trouvé aucune modification de la sensibilité à l'insuline lors de la consommation chronique de 190 ml de vin rouge, 5 jours sur 7 pendant 10 semaines (31). Bell et coll. (30) ont démontré, dans leur étude IRAS ("Insulin Resistance Atherosclerosis Study"), que le poids corporel (IMC et distribution centrale de la graisse) influençait de façon négative l'association entre la consommation chronique de quantités légères à modérées d'alcool et la sensibilité à l'insuline. En effet, l'éthanol représente une source non négligeable de calories, et en l'absence d'une restriction conco-

TABLEAU I. EFFETS CONTRASTÉS DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL, EN FONCTION DE LA QUANTITÉ INGRÉÉE DE FAÇON CHRONIQUE, SUR LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE, LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET LES MARQUEURS DU SYNDROME D'INSULINORÉSISTANCE AINSI QUE LES RISQUES EN RELATION AVEC LE DIABÈTE SUCRÉ.

| Effets | Consommation chronique | |
|--------------------------------------|------------------------|-----------|
| | Légère à modérée | Excessive |
| Risque cardio-vasculaire | | |
| - coronaropathie | ↓ | ↑ |
| - accident vasculaire cérébral | ↓ | ↑ |
| Sensibilité à l'insuline | | |
| - mesure directe (glucose clamp) | ↑ | ↓ |
| - marqueurs d'insulinorésistance (*) | ↓ | ↑ |
| Risques liés au diabète | | |
| - incidence du diabète de type 2 | ↓ | ↑ |
| - risque cardio-vasculaire | ↓ | ↑ |
| - risque hypoglycémique | ↑ | ↑↑ |

(*) Notamment insulinémie basale élevée, triglycérides à jeun augmentés, cholestérol HDL abaissé.

mitante de la quantité d'énergie apportée par l'alimentation, l'alcool peut être responsable d'un gain pondéral non négligeable (32), même si ce lien n'a pas été retrouvé dans toutes les populations (33). En outre, Sakurai et coll. (34) ont démontré une forte association entre la prise d'éthanol et la graisse abdominale caractérisée par une augmentation du rapport taille/hanche. Or, il est bien connu que l'obésité, particulièrement à distribution abdominale, augmente la résistance à l'insuline et est un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant. L'effet protecteur de l'alcool serait donc atténué par les modifications corporelles induites par celui-ci chez certaines personnes au régime alimentaire inadapté. En ce qui concerne l'influence du type de boisson alcoolisée, les résultats des études divergent. Néanmoins, pour Konrat et coll. (29), dans la grande étude prospective française "DESIR", la relation inverse entre insulinémie à jeun et consommation d'alcool persiste de façon significative que l'éthanol ait été consommé sous forme de vin, de bière, de cidre ou d'alcool fort.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'influence de l'alcool sur la sensibilité à l'insuline, même si le mécanisme biologique exact n'est pas connu. Premièrement, ont été envisagées des altérations du métabolisme hépatique, avec une diminution de la gluconéogenèse, voie biochimique inhibée par l'alcool (35). Il a cependant été montré que l'inhibition de la gluconéogenèse par l'éthanol ne diminue pas significativement la production hépatique de glucose en raison d'un mécanisme d'auto-régulation conduisant à une augmentation relative de la glycogénolyse (36). Deuxièmement, il se pourrait que l'alcool exerce ses effets indirectement, en altérant la sécrétion et/ou l'action des hormones de la contre-régulation glycémique. En effet, de nombreuses études ont montré des effets aigus et chroniques de l'alcool sur l'hormone de croissance (37) les glucocorticoïdes (38) et les catécholamines (15). Le problème est que ces constatations n'ont été effectuées que chez des patients alcooliques avérés ou en cas d'intoxication éthylique aiguë. En fait, d'une façon générale, on connaît peu l'influence de la consommation modérée chronique d'alcool sur le métabolisme intermédiaire (39).

Certains auteurs critiquent le fait que presque toutes les études se basent sur la consommation d'alcool rapportée par les patients eux-mêmes, et non sur des données objectives. Il est vrai que les très gros buveurs ont tendance à minimiser l'importance de leur consommation. Cependant, le fait de demander aux patients d'évaluer via des questionnaires leur propre consommation

d'éthanol semble être la méthode la plus fiable actuellement, comme le suggère la bonne corrélation entre la consommation d'alcool ainsi rapportée et les paramètres biologiques classiques d'éthylisme (HDL accru, triglycérides augmentés, altération des tests hépatiques, macrocytose) (40).

RELATION ENTRE ALCOOL ET RISQUE DE DIABÈTE DE TYPE 2

Les résultats des différents travaux étudiant l'effet d'une consommation régulière d'alcool sur le risque de développer un diabète de type 2 sont divergents. D'une façon générale, cependant, une consommation importante d'alcool est un facteur aggravant alors qu'une consommation légère à modérée est un facteur protecteur (tableau I). Comme pour les effets chroniques de l'alcool sur la sensibilité à l'insuline, l'hétérogénéité des résultats rapportés pourrait résulter de l'intervention de différentes variables : outre la quantité d'alcool journalière absorbée, le type de boisson, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), ... doivent sans doute être pris en compte. Linda Kao et coll. (41), dans une étude sur 12.261 sujets, ont trouvé que les hommes consommateurs de grandes quantités d'éthanol (> 21 verres/semaine) ont un risque accru de diabète de type 2 (odds ratio – OR - ou rapport de cotes de 1,5). Aucune association n'a été retrouvée chez les femmes ou chez les consommateurs modérés, quel que soit leur sexe. Ce lien direct entre consommation relativement élevée d'alcool et diabète de type 2 dans le sexe masculin a été démontré également dans d'autres études (42-44). Dans la San Antonio Heart Study, l'alcool est également un facteur de risque de diabète de type 2 chez les hommes (45). Par contre, les auteurs ont montré que, lorsque l'IMC était pris en compte comme facteur confondant dans l'analyse statistique, la consommation d'alcool chez la femme avait un effet plutôt protecteur vis-à-vis du diabète. Plusieurs raisons peuvent expliquer les différences de risque entre hommes et femmes (41). D'une façon générale, les femmes boivent significativement moins d'alcool que les hommes même si elles ont tendance à sous-estimer, dans les questionnaires d'auto-évaluation, la quantité d'alcool consommée, surtout si celle-ci est importante. Par ailleurs, les breuvages préférés par les femmes (liqueurs, cocktails sucrés) diffèrent de ceux de leurs homologues masculins (consommateurs de bière). Il semble exister des caractéristiques socio-économiques et des comportements d'hygiène de vie propres à chaque breuvage. Ainsi, les personnes qui préfèrent le vin sont plutôt des

femmes, non fumeuses, bien éduquées, avec un risque assez faible de maladie sévère, alors que les consommateurs de bière ou d'alcool fort sont plutôt des hommes, gros buveurs, souvent tabagiques, moins bien éduqués, flanqués de facteurs de risque de maladies graves.

Wei et coll. (46) ont suivi 8.663 hommes, et rapportent un risque de diabète de type 2 évoluant suivant une courbe en "U" : minimal pour les consommateurs modérés (62-123 g/sem), plus élevé pour les abstinents (risque relatif ou RR = 1,4-1,8) et maximal pour les gros consommateurs (RR = 2,2-2,4). Ils ont également rapporté qu'un individu avec une consommation élevée d'alcool pouvait réduire son risque de développer un diabète de type 2 à condition de diminuer celle-ci. L'enquête "Osaka Health Survey", menée sur 6.362 hommes, a confirmé cette relation (47). Dans cette population japonaise, l'influence du poids corporel apparaît cependant différente de ce qui a été rapporté précédemment en ce qui concerne la sensibilité à l'insuline : ainsi, parmi les individus avec un léger surpoids, le fait de boire modérément était associé à une réduction du risque de diabète de type 2 (RR = 0,58) alors que, chez les sujets minces mais grands buveurs, l'absorption d'alcool était grevée d'un risque accru de diabète de type 2 (RR = 2,48). Le rôle protecteur d'une consommation modérée d'alcool sur la survenue d'un diabète de type 2 a également été démontrée dans une large population féminine composée de plus de 80.000 infirmières américaines : le risque relatif diminue d'environ 40-45 % chez les femmes qui consomment > 5 g d'alcool par jour par rapport aux sujets abstinents (48). Contrastant avec ces trois vastes études positives, Hodge et coll. (49) n'ont pas trouvé que l'alcool était un facteur protecteur indépendant pour le développement d'un diabète de type 2 en étudiant certaines populations particulières à très haut risque, à savoir celles de trois pays en cours "d'occidentalisation" (Iles Maurice, Kiribati, Nauru) au sein desquelles le mode de vie à l'occidentale a contribué à accroître fortement l'incidence de diabète de type 2.

EFFETS DE L'ALCOOL SUR LES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les patients diabétiques de type 2 sont à plus haut risque de développer des pathologies cardio-vasculaires. Dans cette population particulière, plusieurs études, notamment américaines, ont également montré qu'une consommation modérée d'alcool entraîne une réduction de ce

risque cardio-vasculaire et ce, dans les deux sexes (tableau I). Dans la "Nurses' Health Study", déjà mentionnée et réalisée sur 121.700 infirmières américaines, Solomon et coll. (50) ont trouvé que le risque relatif de maladie cardio-vasculaire (fatale ou non) chez les patientes diabétiques était de 0,72 et de 0,45 chez les femmes consommant respectivement de 0,1 à 4,9 g d'éthanol par jour et ≥ 5 g d'éthanol par jour, par rapport aux femmes totalement abstinentes et ce, après ajustement pour différents autres facteurs de risque. Tanaescu et coll. (51) ont rapporté des résultats similaires dans la "Health Professionals' Follow-up Study" (HPFS), portant sur 2.419 hommes diabétiques de type 2 : les risques relatifs (également ajustés pour les principaux autres facteurs de risque cardio-vasculaire) chez les sujets ayant une ingestion de $\leq 0,5$ verres/j, 0,5 à 2 verres /j et > 2 verres/j étaient respectivement de 0,78, 0,62 et 0,48 par comparaison à un risque de 1 chez les sujets abstinents. Dans cette étude, le bénéfice d'une consommation modérée n'était pas modifié significativement par le type de breuvage.

Une autre approche est d'étudier les effets de l'alcool sur des marqueurs intermédiaires d'athérosclérose plutôt que sur la morbi-mortalité proprement dite. Dans une étude réalisée chez des patients diabétiques de type 2 japonais des deux sexes, la consommation légère à modérée d'alcool avait plutôt des effets protecteurs (contrairement à la forte consommation d'alcool) en prenant comme critère la vitesse de l'onde de pouls, témoin d'une athérosclérose évoluée de la paroi artérielle (52). Il faut cependant signaler qu'une certaine controverse persiste à ce sujet. Ainsi, une publication américaine récente, relative à l'étude IRAS déjà mentionnée, suggère qu'une consommation modérée d'alcool augmente le risque d'athérosclérose carotidienne chez les patients avec diabète (53). Ces résultats contrastent donc avec des observations antérieures et, selon ces auteurs, ne supportent pas les recommandations en faveur d'une consommation modérée d'alcool chez les sujets diabétiques.

ALCOOL ET HYPOGLYCÉMIE

Hypoglycémie réactionnelle

Chez le sujet normal, la glycémie est maintenue dans des limites étroites par un ensemble intégré de mécanismes régulateurs. Plusieurs études ont montré que, chez l'homme sain, l'ingestion d'un mélange d'éthanol (par exemple, le gin) et d'une boisson sucrée (comme le tonic contenant du saccharose) est capable d'induire

une hypoglycémie réactionnelle (54, 55), phénomène qui ne s'observe cependant pas chez tous les sujets. Cette hypoglycémie semble liée à une potentialisation de la réponse insulinosécrétoire induite par certains sucres tels le glucose et le saccharose (54). Elle est moindre avec les sucres non insulinosécréteurs tel le fructose. Flanagan et coll. (55) ont montré que l'hypoglycémie était déclenchée non seulement par l'hyperinsulinémie, mais également par l'inhibition de la libération des hormones de contre-régulation comme en attestent les diminutions de la réponse adrénérge et de la sécrétion d'hormone de croissance.

Hypoglycémie à jeun

La survenue d'une hypoglycémie en réponse à la prise d'alcool à jeun est un phénomène bien connu, même chez le sujet sain. L'hypoglycémie est classiquement attribuée à une diminution du débit glucosé hépatique par inhibition de la gluconéogenèse. Un effet sur certaines hormones de la contre-régulation est également probable. Ainsi, chez le sujet non diabétique, après consommation vespérale de 0,8-1,5 g/kg d'éthanol, on observe une réduction de plus de 2/3 de la réponse nocturne en hormone de croissance (56).

Hypoglycémie chez le patient diabétique de type 1

Chez le patient avec diabète de type 1 traité par insuline, l'alcool est susceptible d'induire des hypoglycémies redoutables. Ce risque est tardif, 12 à 14 heures après la prise d'alcool (57). Turner et coll. (58) ont montré que la consommation d'une quantité modérée (0,75 g/kg) d'alcool 2-3 heures après le repas du soir augmentait fortement le risque d'hypoglycémie le lendemain matin, même après le petit-déjeuner. Cette hypoglycémie matinale était précédée d'une glycémie à jeun abaissée et d'une diminution de la glycémie post-prandiale. Les explications sont multiples. Chez le patient diabétique de type 1, la gluconéogenèse est responsable d'une part importante du débit glucosé hépatique et cette voie biochimique peut être inhibée par l'éthanol. On sait que l'éthanol ingéré le soir réduit de 2/3 la sécrétion nocturne de GH, ce qui pourrait augmenter le risque d'hypoglycémie matinale (56). Enfin, l'inhibition par l'alcool de la libération des acides gras non estérifiés (AGNE) à partir du tissu adipeux pourrait aussi expliquer la mauvaise récupération de l'hypoglycémie chez le diabétique de type 1, via une augmentation de l'utilisation tissulaire du glucose à la place des AGNE (59).

Une autre étude infirme la relation entre la prise modérée d'alcool et l'hypoglycémie mati-

nale chez le patient diabétique de type 1 (60). Les effets inhibiteurs de l'alcool sur la gluconéogenèse seraient masqués par l'augmentation de la glycogénolyse, en accord avec le concept d'autorégulation du débit glucosé hépatique déjà cité (36). Selon ces auteurs, les hypoglycémies matinales parfois observées chez les patients diabétiques ayant ingéré de l'alcool seraient davantage imputables aux effets de l'éthanol sur le comportement, comme l'oubli ou report d'un repas, des erreurs dans la dose d'insuline, des fautes de jugement dans la balance exercice physique-consommation de glucides, etc., qu'à des perturbations métaboliques *stricto sensu*.

CONCLUSIONS

Un grand nombre d'études ont décrit des effets favorables de la consommation régulière d'une quantité légère à modérée d'alcool. Ces effets ont d'abord concerné la protection cardiovasculaire et, plus récemment, la prévention du diabète de type 2. Le point commun pourrait être l'effet favorable de l'alcool, consommé en quantité modérée, sur la sensibilité à l'insuline et certains facteurs de risque associés au syndrome métabolique lié à l'insulinorésistance, dont le plus connu est le taux de cholestérol HDL. Il convient cependant d'être prudent au vu des multiples facteurs susceptibles d'influencer cette relation comme le sexe, l'indice de masse corporelle, le type d'alcool consommé, etc., de telle sorte que l'effet favorable escompté pourrait n'être observé que dans certains sous-groupes particuliers. Il convient aussi de ne pas oublier les effets délétères bien connus d'une consommation exagérée d'alcool et le risque d'hypoglycémie grave secondaire à la prise d'éthanol, en particulier chez le patient diabétique traité par insuline ou par sulfonylurée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Klatsky AL.— Alcohol, coronary disease, and hypertension. *Annu Rev Med*, 1996, **47**, 149-160.
2. Steinberg D, Pearson TA, Kuller LH.— Alcohol and atherosclerosis. *Ann Intern Med*, 1991, **114**, 967-976.
3. Eagles CJ, Martin U.— Non-pharmacological modification of cardiac risk factors: part 3. Smoking cessation and alcohol consumption. *J Clin Pharm Ther*, 1998, **23**, 1-9.
4. Magis D, Geronoz I, Scheen AJ.— Tabagisme, insulinorésistance et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 575-581.
5. Friedman LA, Kimball AW.— Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham. *Am J Epidemiol*, 1986, **124**, 481-489.

6. Djoussé L, Ellison RC, Beiser A, et al.— Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham Study. *Stroke*, 2002, **33**, 907-912
7. Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ.— Alcohol and mortality : a U-shaped curve. *Lancet*, 1981, **I**, 580-583.
8. Maclure M.— Demonstration of deductive meta-analysis : ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Rev*, 1993, **15**, 328-351.
9. Suh I, Shaten B, Cutler J, et al.— Alcohol use and mortality from coronary heart disease : the role of high density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med*, 1992, **116**, 881-887.
10. Godsland IF, Leyva F, Walton C et al.— Associations of smoking, alcohol and physical activity with risk factors for coronary heart disease and diabetes in the first follow-up cohort of the Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort study (HDDRISC-1). *J Intern Med*, 1998, **244**, 33-41.
11. Razay G, Heaton KW, Bolton CH, et al.— Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in British women. *Br Med J*, 1992, **304**, 80-83.
12. Laws A, Reaven GM.— Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride, and insulin concentrations. *J Intern Med*, 1992, **231**, 25-30.
13. Facchini F, Ida Chen YD, Reaven GM, et al.— Light-to-moderate alcohol intake is associated with enhanced insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 1994, **17**, 115-119.
14. Scheen AJ.— Le syndrome X, à la croisée des maladies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 29-32.
15. Eisenhorfer G, Lambie DG, Johnson RH.— Effects of ethanol on plasma catecholamines and norepinephrine clearance. *Clin Pharm Ther*, 1983, **34**, 143-147.
16. Avogaro A, Fontana P, Valerio A, et al.— Alcohol impairs insulin sensitivity in normal subjects. *Diabetes Res*, 1987, **5**, 23-27.
17. Shelmet JJ, Reichard GA, Skutches CL, et al.— Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat, and protein oxidation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1988, **81**, 1137-1145.
18. Flanagan DE, Pratt E, Murphy J, et al.— Alcohol consumption alters insulin secretion and cardiac autonomic activity. *Eur J Clin Invest*, 2002, **32**, 187-192.
19. Facchini FS, Stoohs RA, Reaven GM.— Enhanced sympathetic nervous system activity. The linchpin between insulin resistance, hyperinsulinemia, and heart rate. *Am J Hypertens*, 1996, **9**, 1013-1017.
20. Flanagan DEH, Vaile JC, Petley G, et al.— The autonomic control of heart rate and insulin resistance in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 1263-1267.
21. Avogaro A, Watanabe RM, Gottardo L, et al.— Glucose tolerance during moderate alcohol intake : insights on insulin action from glucose/lactate dynamics. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 1233-1238.
22. Renaud S, Lorgeter M.— Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992, **339**, 1523-1526.
23. Lazarus R, Sparrow D, Weiss SC.— Alcohol intake and insulin levels. *Am J Epidemiol*, 1997, **145**, 909-916.
24. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry Jr CP, et al.— Alcohol consumption and insulin concentrations : Role of insulin in associations of alcohol intake with high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. *Circulation*, 1993, **88**, 2190-2197.
25. Kiechl S, Willeit J, Poewe W, et al.— Insulin sensitivity and regular alcohol consumption: large, prospective, cross sectional population study (Bruneck study). *BMJ*, 1996, **313**, 1040-1044.
26. Goude D, Fagerberg B, Hulthe J, et al.— Alcohol consumption, the metabolic syndrome and insulin resistance in 58-year-old clinically healthy men (AIR study). *Clin Sci*, 2002, **102**, 345-352.
27. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, et al.— Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women. *JAMA*, 2002, **287**, 2559-2562.
28. Flanagan DE, Moore VM, Godsland IF, et al.— Alcohol consumption and insulin resistance in young adults. *Eur J Clin Invest*, 2000, **30**, 297-301.
29. Konrat C, Mennen LI, Caces E et al, the D.E.S.I.R. Study Group.— Alcohol intake and fasting insulin in French men and women. The D.E.S.I.R. Study. *Diabetes Metab*, 2002, **28**, 116-123.
30. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Martin MA, et al.— Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 1630-1636.
31. Cordain L, Melby CL, Hamamoto AE, et al.— Influence of moderate chronic wine consumption on insulin sensitivity and other correlates of syndrome X in moderately obese women. *Metabolism*, 2000, **49**, 1473-1478.
32. Hellerstedt WL, Jeffrey RW, Murray DM.— The association between alcohol intake and adiposity in the general population. *Am J Epidemiol*, 1990, **132**, 594-611.
33. Cordain L, Bryan ED, Melby CL et al.— Influence of moderate daily wine consumption on body weight regulation and metabolism in healthy free-living males. *J Am Coll Nutr*, 1997, **16**, 134-139.
34. Sakurai Y, Umeda T, Shinchi K, et al.— Relation of total beverage-specific alcohol intake to body mass index and waist-to-hip ratio: a study of self-defense officials in Japan. *Eur J Epidemiol*, 1997, **13**, 893-898.
35. Krebs MA.— The effects of ethanol on the metabolic activities of the liver. *Adv Enzyme Regul*, 1968, **6**, 467-480.
36. Yki-Järvinen H, Koivisto VA, Ylikahri R, Taskinen MR.— Acute effects of ethanol and acetate on glucose kinetics in normal subjects. *Am J Physiol*, 1988, **254**, E175-E180.
37. Lecavalier L, Bolli G, Cryer P, et al.— Contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis during glucose counterregulation in normal humans. *Am J Physiol*, 1989, **256**, E844-851.
38. Jenkins JS, Connolly J.— Adrenocortical response to ethanol in man. *Br Med J*, 1968, **2**, 804-805.
39. Avogaro A, Tiengo A.— Alcohol, glucose metabolism and diabetes. *Diabetes/Metab Rev*, 1993, **9**, 126-146.
40. Midanik L.— Validity of self-reported alcohol use: a literature review and assessment. *Br J Addict*, 1998, **83**, 1019-1029.

41. Linda Kao WH, Puddley IB, Boland LL, et al.— Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 2001, **154**, 748-757.
42. Carlsson S, Hammar N, Efendic S, et al.— Alcohol consumption, Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in middle-aged Swedish men. *Diabetic Med*, 2000, **17**, 776-781.
43. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL.— A prospective population-based study of alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 1990, **132**, 902-909.
44. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, et al.— Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *Br Med J*, 1995, **310**, 555-559.
45. Monterrosa AE, Haffner SM, Stern MP, et al.— Sex difference in lifestyle factors predictive of diabetes in Mexican-Americans. *Diabetes Care*, 1995, **18**, 448-456.
46. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, et al.— Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*, 2000, **23**, 18-22.
47. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, et al.— Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 1432-1437.
48. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al.— Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes in women. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 790-797.
49. Hodge AM, Dowse GK, Collins VR, et al.— Abnormal glucose tolerance and alcohol consumption in three populations at high risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, 1993, **137**, 178-189.
50. Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, et al.— Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2000, **102**, 494-499.
51. Tanasescu M, Hu FB, Willett WC, et al.— Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38**, 1836-1842.
52. Wakabayashi I, Kobaba-Wakabayashi R, Masuda H.— Relation of drinking alcohol to atherosclerotic risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1223-1228.
53. Cooper DE, Goff DC, Bell RA, et al.— Is insulin sensitivity a causal intermediate in the relationship between alcohol consumption and carotid atherosclerosis ? The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1425-1431.
54. Jandrain B, Scheen A, Henrivaux P, et al.— Effects of ethanol on sucrose tolerance and reactive hypoglycemia in normal man, in *Hypoglycemia*, D Andreani, V Marks, PJ Lefèbvre, eds. Serono Symposia Publications, Vol 38, Raven press, New York, 1987, 237-244.
55. Flanagan D, Wood P, Sherwin R, et al.— Gin and tonic and reactive hypoglycemia : what is important—the gin, the tonic, or both? *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 796-800.
56. Prinz PN, Roehrs TA, Vitaliano PP, et al.— Effect of alcohol on sleep and nighttime plasma growth hormone and cortisol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, **51**, 759-764.
57. Lefèbvre PJ, Jandrain B, Scheen AJ.— Hypoglycémie post-prandiale et prise d'alcool, in *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1992, 217-228.
58. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, et al.— The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 1888-1893.
59. Avogaro A, Beltramello B, Gnudi L.— Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycaemia in IDDM patients: evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes*, 1993, **42**, 1626-1634.
60. Moriarty KT, Maggs DG, MacDonald IA, et al.— Does ethanol cause hypoglycaemia in overnight fasted patients with type 1 diabetes ? *Diabetic Medicine*, 1993, **10**, 61-65.

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