

LA PRÉVENTION DU DIABÈTE EST-ELLE POSSIBLE ?

par

J.-L. CHIASSON*

INTRODUCTION

Les études épidémiologiques démontrent que le diabète sucré de type 2 progresse à une allure épidémique à travers le monde, et que sa prévalence va doubler au cours des 25 prochaines années [1]. Il est prévu que la population diabétique globale augmente de 150 à 300 millions vers l'année 2025. Le diabète de type 2 va donc constituer une des maladies majeures du XXI^e siècle et doit être reconnu comme une priorité urgente. D'autant plus que cette maladie est associée à un excès de morbidité et de mortalité entraînant des coûts exorbitants des soins de santé [2]. Le diabète demeure toujours la première cause de cécité dans les pays industrialisés [3], la première cause d'insuffisance rénale terminale [4], la première cause d'amputation non traumatique [5, 6] et une cause majeure de maladies cardiovasculaires [7]. De plus, le diabète est la septième cause de mortalité aux États-Unis [2]. Cet excès de morbidité et de mortalité se traduit par des coûts de santé de deux à six fois plus élevés que pour les sujets non diabétiques [8,9]. Face à l'énormité de ce fléau qu'est le diabète, n'importe quelle intervention qui pourrait prévenir ou même retarder la maladie serait d'un grand soulagement.

Le concept de la prévention du diabète s'est développé graduellement au cours des 25 dernières années avec l'avancement de nos connaissances sur la physiopathologie de la maladie. Bien qu'il existe une composante génétique qui demeure à être identifiée, il est évident que certains facteurs impliqués dans le développement du diabète sont modifiables [10-12]. Il est généralement reconnu que la résistance à l'insuline est un des facteurs impliqués dans le développement des anomalies de la tolérance au glucose [13]. L'obésité et la sédentarité sont deux

* Groupe de recherche sur le diabète et la régulation métabolique, Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Département de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec.

facteurs sociaux qui contribuent à la résistance à l'insuline [14] et qui sont modifiables. Mais, même en présence d'une résistance à l'insuline, tant et aussi longtemps que les cellules bêta peuvent compenser pour cette résistance en augmentant la sécrétion d'insuline à une charge en glucides, la tolérance normale au glucose sera maintenue. Ce n'est que lorsque les cellules bêta ne peuvent plus compenser pour cette résistance à l'insuline que la glycémie, d'abord postprandiale, commence à augmenter et qu'apparaît l'intolérance au glucose [13]. Cette hyperglycémie postprandiale, même modérée, est suffisante pour induire une glucotoxicité qui contribue à exacerber la résistance à l'insuline et à diminuer la réponse des cellules bêta à une charge glucidique [15]. Chez certains sujets, cette glucotoxicité contribue à accélérer la progression de l'intolérance au glucose vers le diabète. D'ailleurs, plusieurs études démontrent que chez les intolérants au glucose, plus la glycémie 2 heures post 75 g de glucose est élevée, plus le risque de progresser vers le diabète est grand [16, 17]. De plus, cette hyperglycémie postprandiale est un facteur de prédiction indépendant de maladies cardiovasculaires [18-22].

Il est généralement accepté que toute personne développant le diabète doit passer par une phase d'intolérance au glucose. À partir de ces observations, il a été postulé que toute intervention chez les sujets avec intolérance au glucose qui pourrait :

– diminuer la résistance à l'insuline et/ou ;

– protéger les cellules bêta et/ou ;

– diminuer l'hyperglycémie postprandiale ;

pourrait potentiellement prévenir, ou du moins, retarder l'apparition du diabète.

Cette hypothèse de travail a été confirmée pour :

– certaines interventions non pharmacologiques telles que la diète et les activités physiques ;

– certaines interventions pharmacologiques telles que la metformine, l'acarbose et la troglitazone.

INTERVENTIONS NON PHARMACOLOGIQUES ET PRÉVENTION DU DIABÈTE

Plusieurs études observationnelles suggéraient que l'activité physique pouvait diminuer le risque de développer le diabète de type 2 [12, 23-25]. Dowse et coll. [26] démontraient que non seulement l'inactivité physique mais également et surtout l'excès pondéral était un facteur de risque indépendant pour le développement de l'intolérance au glucose et du diabète. D'ailleurs, plusieurs études ont confirmé cette relation entre l'obésité et le développement du diabète [27-31]. Et plus récemment, il était démontré que même chez l'enfant et l'adolescent, l'obésité est associée à une prévalence accrue d'intolérance au glucose et de diabète [32]. Basées sur ces observations, trois études prospectives ont démontré l'efficacité de la diète et de l'activité physique à diminuer le risque de diabète de type 2 dans des populations avec intolérance au glucose.

Dans une étude de population dans la ville de Da Qing dans le Nord de la Chine, Pan et coll. [33] identifièrent 577 sujets avec intolérance au glucose dans 33 cliniques de soins de santé. Cette population, âgée de 45 ans avec un indice de masse corporelle (IMC) de 25,8 kg/m² et composée d'hommes (53 %) et de femmes (47 %), fut randomisée par clinique au groupe témoin ($n = 133$), au groupe diète ($n = 130$), au

groupe exercice ($n = 141$) ou au groupe diète plus exercice ($n = 126$) et suivie pendant six ans. L'incidence du diabète dans le groupe témoin était de 15,7 % par année. Dans chaque groupe d'intervention, l'incidence du diabète était diminuée de façon significative comparativement au groupe témoin avec une incidence de 10,0 % pour le groupe diète, 8,3 % pour le groupe exercice et 9,6 % pour le groupe diète plus exercice. Cela donne une baisse du risque relatif de 33, 47 et 38 % respectivement. Il est toutefois surprenant que ceux qui ont développé le diabète ont perdu du poids alors que ceux qui n'ont pas développé le diabète avaient une tendance à prendre du poids. De plus, il n'y avait aucune différence dans la prise calorique entre les différents groupes d'intervention. Il est également surprenant que les sujets randomisés aux groupes exercice et diète plus exercice avaient déjà des activités physiques plus importantes que le groupe témoin avant même d'être randomisés. Et finalement, il est aussi surprenant que le groupe diète plus exercice n'avait pas plus de bénéfice que le groupe diète seule ou exercice seul. Malgré ces problèmes méthodologiques et certaines difficultés d'interprétation, les interventions diète et/ou exercice diminuaient globalement le risque de diabète de 39 % (tableau I) [33].

Dans l'étude DPS (*Diabetes Prevention Study*) finlandaise, 522 sujets (33 % hommes et 67 % femmes) avec un âge moyen de 55 ans et un IMC de 31 kg/m² furent randomisés au groupe intervention ($n = 265$) ou au groupe placebo ($n = 257$) [34]. Dans le groupe intervention, chaque sujet recevait individuellement des conseils sur une diète amaigrissante et sur l'augmentation des activités physiques dans le but de perdre 5 % du poids corporel et de faire un minimum de 2 heures et demie d'activités physiques par semaine. Après 2 ans de suivi, la perte de poids moyenne était de 3,5 kg dans le groupe intervention versus 0,8 kg dans le groupe témoin. Après 3,2 années de suivi, le risque relatif de diabète était diminué de 58 % dans le groupe intervention (voir tableau I). Même dans le groupe témoin, ceux qui avaient perdu du poids avaient un risque réduit de diabète. Les auteurs concluaient que les modifications du mode de vie étaient efficaces dans la prévention du diabète de type 2.

TABLEAU I. — ÉTUDES D'INTERVENTION SUR LA PRÉVENTION DU DIABÈTE DE TYPE 2

| ÉTUDE | NOMBRE DE SUJETS | INTERVENTION | SUIVI (ANNÉES) | RÉDUCTION DU RISQUE RELATIF (%) |
|---|------------------|----------------------|----------------|---------------------------------|
| <i>Interventions non pharmacologiques</i> | | | | |
| Étude Da Qing [33] | 577 | Diète et/ou exercice | 6,0 | 39 |
| Étude DPS [34] | 522 | Diète et exercice | 3,2 | 58 |
| Étude DPP [35] | 2 161* | Diète et exercice | 2,8 | 58 |
| <i>Interventions pharmacologiques</i> | | | | |
| Étude DPP [35] | 2 151* | Metformine | 2,8 | 31 |
| Étude STOP-NIDDM [45] | 1 429 | Acarbose | 3,3 | 36 |
| Étude TRIPOD [50] | 236 | Troglitazone | 2,5 | 50 |

* Ces deux groupes d'intervention partageaient les mêmes sujets témoins ($n = 1 082$)

Dans l'étude DPP (*Diabetes Prevention Program*) américaine, 3 234 sujets avec intolérance au glucose furent randomisés soit à un programme de modification du mode de vie (diète et exercice ; $n = 1\,079$), soit à la metformine ($n = 1\,073$), ou soit à un groupe témoin ($n = 1\,082$) [35]. Le programme de modification du mode de vie visait une perte de poids de 7 % du poids corporel et 150 minutes d'activité par semaine. Après 2,8 années de suivi, la perte moyenne de poids était de 5,6 kg dans le groupe intervention comparativement à 0,1 kg pour le groupe témoin. Comme pour le DPS, l'incidence du diabète était diminuée de 58 % par la diète et l'exercice (voir tableau I). Cette diminution du risque était indépendante de l'âge des sujets, du sexe, du poids et du groupe ethnique. Il y avait également une augmentation de la normalisation de la tolérance au glucose induite par la diète et l'exercice comparativement au groupe témoin. Les auteurs concluaient que la modification du mode de vie diminuait le risque de diabète de façon importante chez des sujets à risque élevé.

Donc, ces trois études prospectives démontrent que la diète et l'exercice sont très efficaces pour diminuer le risque de diabète dans une population avec IGT.

INTERVENTIONS PHARMACOLOGIQUES ET PRÉVENTION DU DIABÈTE

Plusieurs études ont indiqué que la metformine avait peu ou pas d'effet sur l'utilisation périphérique de glucose stimulée par l'insuline chez les sujets obèses diabétiques [36, 37] et non diabétiques [38]. Ces études ont démontré que l'effet hypoglycémiant de la metformine était relié à la suppression de la production hépatique de glucose, particulièrement la néoglucogénèse [36,37]. Toutefois, la notion que la metformine augmente la sensibilité périphérique à l'insuline persiste [39]. C'est surtout à partir de cette notion qu'il fut suggéré que la metformine serait un candidat potentiel pour la prévention du diabète de type 2 [40]. Dans le DPP, un groupe de sujets avec IGT ($n = 1\,073$) était randomisé à la metformine 850 mg BID. Ce traitement diminuait l'incidence du diabète de 31 % comparativement au groupe placebo (voir tableau I). Toutefois, cet effet n'était pas significatif pour les sujets âgés de plus de 60 ans, ni chez les sujets moins obèses avec un IMC inférieur à 35 kg/m². De plus, la metformine n'améliorait pas la tolérance au glucose contrairement à la diète et l'exercice. Donc, la metformine est un médicament efficace dans la prévention du diabète chez les sujets plus jeunes et très obèses avec intolérance au glucose.

L'acarbose est un inhibiteur compétitif des α -glucosidases [41]. Il retarde la digestion des hydrates de carbone, retarde l'absorption du glucose, résultant en une baisse de la glycémie ainsi que de l'insulinémie postprandiale de façon dose-dépendante. L'acarbose diminue également l'hypertriglycéridémie postprandiale chez les sujets diabétiques [42]. Plus récemment, nous avons démontré, chez des sujets avec intolérance au glucose, que l'acarbose diminuait non seulement l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie postprandiale, mais également la résistance à l'insuline [43]. Basé sur ces observations, nous avons monté l'étude STOP-NIDDM dont le but était d'évaluer l'effet de l'acarbose sur la prévention du diabète chez des sujets avec intolérance au glucose [44]. Dans cette étude internationale, 1 429 sujets, 49 % hommes et 50 % femmes, avec intolérance au glucose furent randomisés à double insu à l'acarbose 100 mg TID ou au placebo et suivis pour une moyenne de 3,3 années [45]. L'âge moyen était de 54,5 années avec un IMC de 31 kg/m². En utilisant deux hyperglycémies provoquées pour confirmer le

diagnostic de diabète, l'acarbose diminuait le risque de développer le diabète de 36,5 % (voir tableau I). Cet effet bénéfique était observé indépendamment de l'âge, du sexe et du poids. Il demeurerait significatif même après ajustement pour les facteurs de risque classiques. De plus, l'acarbose améliorait la tolérance au glucose de façon significative comparativement au groupe placebo. L'étude STOP-NIDDM démontrait donc que l'inhibiteur des α -glucosidases, l'acarbose, pouvait diminuer le risque de développer le diabète chez les sujets avec intolérance au glucose.

Plus récemment, une nouvelle classe de médicaments antidiabétiques, les thiazolidinediones, a été caractérisée [46]. Cette classe de médicaments augmente la sensibilité à l'insuline au niveau du muscle, du foie et des tissus adipeux [47]. Nolan et coll. [48] ont démontré que la troglitazone, la première thiazolidinedione à être commercialisée, pouvait diminuer la résistance à l'insuline et améliorer la tolérance au glucose chez des sujets avec IGT. Cette amélioration de la sensibilité à l'insuline était associée à une augmentation de la réponse de cellules bêta à une charge en glucides chez des femmes ayant présenté un diabète de gestation [49]. Suite à ces observations, Buchanan et coll. [50] ont mis sur pied l'étude TRIPOD (*Troglitazone in the Prevention of Diabetes*). Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet de la troglitazone sur la prévention du diabète de type 2 chez des femmes ayant eu un diabète de gestation dans les quatre dernières années. Au total, 266 femmes furent randomisées à la troglitazone 400 mg par jour ($n = 133$) ou au placebo ($n = 133$) ; 69 et 72 % respectivement présentaient une intolérance au glucose, les autres ayant une tolérance au glucose normale. Après un suivi de deux ans et demie sous médication à l'aveugle, le traitement à la troglitazone diminuait le risque de diabète de 50 % (voir tableau I). De plus, cette protection contre le diabète persistait huit mois après l'arrêt de la médication. Cette protection semblait être due à la diminution du stress sur les cellules bêta secondaire à la baisse de la résistance à l'insuline. Malheureusement la troglitazone a été retirée du marché à cause de sa toxicité hépatique [51]. Toutefois, il est probable que les autres thiazolidinediones soient également efficaces dans la prévention du diabète.

CONCLUSION

Ces études démontrent que la modification du mode de vie par la diète et l'exercice, de même que la metformine, l'acarbose et la troglitazone, peuvent diminuer de façon importante le risque de diabète dans une population à risque élevé avec intolérance au glucose. Nous pouvons donc répondre à la question du début par l'affirmative ; oui nous pouvons prévenir, ou du moins retarder l'apparition du diabète de type 2. Il est donc important d'établir un consensus sur le dépistage et le traitement de l'intolérance au glucose.

BIBLIOGRAPHIE

1. KING H, AUBERT RE, HERMAN WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998, 21 : 1414-1431.
2. GEISS LS, HERMAN WH, SMITH PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes in America*. National Institutes of Health, 1995 : 233-255.

3. EASTMAN RC, JAVITT JC, HERMAN WH et al. Model of complications of NIDDM. I. Model construction and assumptions. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 725-734.
4. NELSON RG, BENNETT PH, BECK GJ et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1996, 335 : 1636-1642.
5. HOLZER SE, CAMEROTA A, MARTENS L et al. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther*, 1998, 20 (1) : 169-181.
6. CAPUTO GM, CAVANAGH PR, ULBRECHT JS et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 1994, 331 : 854-860.
7. HAFNER SM, LEHTO S, RÖNNEMAA T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 339 : 229-234.
8. ALBERTI KGMM. The costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med*, 1997, 14 : 7-9.
9. RUBIN RJ, ALTMAN WM, MENDELSON DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78 : 809A-809F.
10. KING H, DOWD JE. Primary prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1990, 33 : 3-8.
11. HAMMAN RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev*, 1992, 8 (4) : 287-338.
12. MANSON JE, RIMM EB, STAMPFER MJ et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 1991, 338 (8770) : 774-778.
13. DEFONZO RA, BONADONNA RC, FERRANNINI E. Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : a balanced overview. *Diabetes Care*, 1992, 15 : 318-368.
14. TUOMILEHTO J, TUOMILEHTO-WOLF E, ZIMMET P et al. Primary prevention of diabetes mellitus. Alberti K, Zimmet P, DeFronzo R, Keen H eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, England : John Wiley, 1997 : 1799-1827.
15. ROSSETTI L, GIACCARI A, DEFONZO RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*, 1990, 13 : 610-630.
16. HARRIS MI. Impaired glucose tolerance – Prevalence and conversion to NIDDM. *Diabetic Med*, 1996, 13 (Suppl. 2) (Issue 3) : S9-S11.
17. HEINE RJ, NIPELS G, MOOY JM. New data on the rate of progression of impaired glucose tolerance to NIDDM and predicting factors. *Diabetic Med*, 1996, 13 (Suppl. 2) : S12-S14.
18. FULLER JH, SHIPLEY MJ, ROSE G et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*, 1980 : 1373-1376.
19. FONTBONNE A, ESCHWÈGE E, CAMBIEN F et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia*, 1989, 32 : 300-304.
20. PYORALA K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease : results from two population studies in Finland. *Diabetes Care*, 1979, 2 : 131-141.
21. TOMINAGA M, EGUCHI H, MANAKA H et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 920-924.
22. LOPASCHUK GD. Metabolic abnormalities in the diabetic heart. *Heart Fail Rev*, 2002, 7 (2) : 149-159.
23. FRISCH RE, WYSHAK G, ALBRIGHT TE et al. Lower prevalence of diabetes in female former college athletes compared with nonathletes. *Diabetes*, 1986, 35 (10) : 1101-1105.
24. HELMRICH SP, RAGLAND DR, LEUNG RW et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1991, 325 : 147-152.
25. MANSON JE, NATHAN DM, KROLEWSKI AS et al. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA*, 1992, 268 (1) : 63-67.
26. IGEL M, KAINULAINEN H, BRAUERS A et al. Long-term and rapid regulation of ob mRNA levels in adipose tissue from normal (Sprague-Dawley rats) and obese (*db/db* mice, *fa/fa* rats) rodents. *Diabetologia*, 1996, 39 : 758-765.
27. KNOWLER WC, PETTITT DJ, SAAD MF et al. Obesity in the Pima Indians : its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53 (6 Suppl) : 1543S-1551S.

28. WILSON PW, MCGEE DL, KANNEL WB. Obesity, very low density lipoproteins, and glucose intolerance over fourteen years : The Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 1981, *114* (5) : 697-704.
29. Diabetes mellitus : report of a WHO study group. WHO Tech Rep Set, 1985, 727 : 7-113..
30. EVERHART JE, PETTIT DJ, BENNETT PH et al. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes*, 1992, *41* : 235-240.
31. MYKKÄNEN L, LAAKSO M, UUSITUPA M et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care*, 1990, *13* : 1099-1105.
32. SINHA R, FISCH G, TEAGUE B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*, 2002, *346* (11) : 802-810.
33. PAN XR, LI GW, HU YH et al. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 1997, *20* : 537-544.
34. TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001, *344* (18) : 1343-1350.
35. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, *346* (6) : 393-403.
36. INZUCCHI SE, MAGGS DG, SPOLLETT GR et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1998, *338* : 867-872.
37. YU JG, KRUSZYNKA YT, MULFORD MI et al. A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2000, *48* : 2414-2421.
38. FENDRI S, DEBUSSCHE X, PUY H et al. Metformin effects on peripheral sensitivity to insulin in non diabetic obese subjects. *Diabetes Metab*, 1993, *19* : 245-249.
39. KIRPICHNIKOV D, MCFARLANE SI, SOWERS JR. Metformin : an update. *Ann Intern Med*, 2002, *137* (1) : 25-33.
40. FONTBONNE A, CHARLES MA, JUHAN-VAGUE I et al. The BIGPRO Study Group. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care*, 1996, *19* : 920-924.
41. BISCHOFF H. Pharmacology of α -glucosidase inhibitors. Vasselli JR, Maggio CA, Scriabine A eds. *Drugs in Development, α -glucosidase Inhibition : Potential Use in Diabetes*. Branford, Connecticut : Neva Press, 1993 : 3-13.
42. LEONHARDT W, HANEFELD M, FISCHER S et al. Efficacy of α -glucosidase inhibitors on lipids in NIDDM subjects with moderate hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest*, 1994, *24* (Suppl. 3) : 45-49.
43. CHIASSON JL, JOSSE RG, LEITER LA et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 1996, *19* : 1191-1194.
44. CHIASSON JL, GOMIS R, HANEFELD M et al. The STOP-NIDDM Trial. An international study on the efficacy of an α -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance : rationale, design, and preliminary screening data. *Diabetes Care*, 1998, *21* : 1720-1725.
45. CHIASSON JL, JOSSE RG, GOMIS R et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, *359* (9323) : 2072-2077.
46. RIBON V, JOHNSON JH, CAMP HS et al. Thiazolidinediones and insulin resistance : peroxisome proliferatoractivated receptor gamma activation stimulates expression of the CAP gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, *95* (25) : 14751-14756.
47. REASNER CA. Promising new approaches. *Diabetes Obes Metab*, 1999, *1* (Suppl. 1) : S41-S48.
48. NOLAN JJ, LUDVIK B, BEERDSEN P et al. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*, 1994, *331* : 1188-1193.
49. BUCHANAN TA, XIANG AH, PETERS RK et al. Response of pancreatic beta-cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 2000, *49* (5) : 782-788.
50. 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* (9) : 2796-2803.
51. SCHEEN AJ. Hepatotoxicity with thiazolidinediones : is it a class effect ? *Drug Saf*, 2001, *24* (12) : 873-888.

