

Le poids de l'obésité dans le (pré)diabète de type 2 chez les enfants et adolescents : quand et comment le rechercher ?

Weight of obesity in (pre)type 2 diabetes in children and adolescents: how and when to screen for?

T. Mouraux, H. Dorchy *

Clinique de diabétologie, hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola, avenue J.-J. Crocq 15, 1020 Bruxelles, Belgique

Reçu le 2 novembre 2004 ; accepté le 7 mars 2005

Disponible sur internet le 11 novembre 2005

Résumé

Il y a une décennie, le diabète de type 2 était considéré comme une maladie des adultes. Actuellement, dans certaines régions des États-Unis d'Amérique, l'incidence du diabète de type 2 dépasse celle du diabète de type 1, à cause de l'obésité secondaire à la « malbouffe » et à la diminution de l'activité physique. Ce qui se passe aux États-Unis touche l'Europe avec quelques années de retard. Les autres facteurs de risque, en dehors de l'obésité pour un diabète de type 2 à l'âge pédiatrique, sont l'ethnicité, des antécédents de diabète de type 2, la puberté, le syndrome métabolique, l'*acanthosis nigricans* et les ovaires polykystiques. Le lien commun entre ces facteurs de risque est l'insulinorésistance qui joue un rôle primordial dans l'intolérance glucidique qui précède le diabète de type 2. Elle est maximum à la puberté. Il faut la dépister chez les adolescents et même les enfants obèses, en dehors de tous signes cliniques de diabète. Le traitement comprend un régime amaigrissant et une augmentation de l'activité physique, mais aussi des médicaments qui diminuent la résistance à l'action de l'insuline (metformine). Le diabète de type 2 nécessite parfois un traitement insulinaire éventuellement transitoire.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

There has been wide recognition in the past decade of the increasing frequency of type 2 diabetes in youth, largely but not exclusively in North America. In some American locations and populations, incidence and prevalence of type 2 diabetes are much higher than those of type 1 diabetes, because of increased calorie and fat intake, and decreased exercise. The increasing prevalence of type 2 diabetes in the United States has closely paralleled the increase in childhood obesity noted there, but now across the Western world. Besides obesity, the other youth risk factors for type 2 diabetes are: ethnicity, puberty, family history, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome, *acanthosis nigricans*. Any feature or condition associated with insulin resistance/hyperinsulinemia should alert to screen youth at increased risk for (pre)type 2 diabetes. Treatment goals are to decrease weight and increase exercise, to normalize insulinemia, glycemia and HbA1c, to control hypertension and hyperlipidemia. The aim of the pharmacological therapy is to decrease insulin resistance, namely by metformin. Sometimes, insulin therapy is necessary.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Diabète de type 2 ; Enfants diabétiques ; Puberté ; Obésité ; Résistance à l'insuline ; Syndrome métabolique ; *Acanthosis nigricans* ; Syndrome des ovaires polykystiques ; Metformine

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Diabetic children; Puberty; Obesity; Insulin resistance; Metabolic syndrome; *Acanthosis nigricans*; Polycystic ovary syndrome; Metformin

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : h.dorchy@ulb.ac.be (H. Dorchy).

1. INTRODUCTION

Les diabètes sucrés (types 1 et 2) touchent actuellement 200 millions de personnes à travers le monde, dont 48 millions d'Européens, soit 5,1 % de la population adulte [1]. On prédit 330 millions en 2025. Le diabète de type 2 représente 85 à 95 % de tous les diabètes dans les pays industrialisés. En ce qui concerne les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, on répertorie 430 000 diabètes de type 1, mais nous ne disposons pas de chiffres précis pour le diabète de type 2. Toutefois, il en apparaît de plus en plus, au point que sa prévalence dépasse celle du diabète de type 1 dans certaines régions des États-Unis d'Amérique [2].

2. CHEZ QUELS ENFANTS FAUT-IL RECHERCHER UN DIABÈTE DE TYPE 2 ?

Si l'ethnicité joue un rôle important dans le développement du diabète de type 2 chez les enfants comme chez les adultes (Noirs américains, indiens Pima d'Amérique, hispaniques, insulaires de certaines îles du Pacifique, aborigènes australiens, etc.), la prévalence du diabète de type 2 suit celle de l'obésité qui résulte de la diminution de l'activité physique (automobile, télévision, etc.) et de la généralisation de la « malbouffe » sur le mode américain (*soft drinks, fast foods, chips, pop corn*, etc.) (Fig. 1). Il y a 15 ans, le diabète de type 2 était inconnu chez les enfants et les adolescents d'Europe [3].

En 2004, chez les jeunes avec un surpoids ou obèses (indice de Quételet > percentile 85 ou 95 pour l'âge ou poids > 120 % ou 140 % du poids théorique idéal), il faut



Fig. 1. Obésité chez de jeunes Noires américaines.

rechercher une intolérance glucidique ou un diabète de type 2 qui peut évoluer de façon sournoise pendant des années, à l'inverse du diabète de type 1 dont le diagnostic est posé en moyenne trois semaines après le début des signes classiques : polyurodipsie, amaigrissement, fatigue, glycosurie et cétonurie [4]. En cas de diabète de type 2, on peut avoir une glycosurie sans cétonurie et sans polyurodipsie. Toutefois, 5 à 25 % des patients ont une acidocétose lors du diagnostic [2].

L'anamnèse familiale répertorie des cas de diabète de type 2 chez les apparentés au premier ou au deuxième degré, dans près de la moitié des cas [2].

Parmi les facteurs de risque, il faut rechercher l'*acanthosis nigricans* (épaississement cutané brun noirâtre au niveau du cou, des creux axillaires, etc.) plus fréquent chez les Noirs, et le syndrome des ovaires polykystiques qui s'accompagne d'une hyperandrogénie et dont la prévalence pourrait atteindre 20 % si on le recherche par ultrasons [2].

Le diabète de type 2 peut être précédé, chez les adultes, par ce que nous appelons le « syndrome métabolique » ou « syndrome X » [5], caractérisé par une augmentation de la glycémie à jeun > 110 mg/dl, une hypertriglycéridémie à jeun > 150 mg/dl, une diminution du HDL-cholestérol < 40 mg/dl (hommes) ou 50 mg/dl (femmes), une hypertension artérielle > 130/85 mmHg, un tour de taille > 102 cm (hommes) ou > 88 cm (femmes). Nous ne disposons pas de données pédiatriques.

3. DIAGNOSTIC DE L'INTOLÉRANCE GLUCIDIQUE ET DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les diabètes sucrés sont définis par une glycémie supérieure à 126 mg/dl à jeun, et à 200 mg/dl à n'importe quel moment de la journée ou deux heures après avoir ingéré 1,75 g/kg de glucose (maximum : 75 g). Nous parlons d'une « intolérance glucidique » si la glycémie à jeun est > 100 mg/dl et < 126 mg/dl, et si la glycémie mesurée deux heures après une surcharge glucidique est comprise entre 140 et 200 mg/dl [6] (Tableau 1).

Une étude américaine a recherché l'intolérance glucidique et le diabète de type 2 dans une cohorte multiethnique de 167 enfants et adolescents obèses (indice de Quételet > percentile 95 pour l'âge). Une intolérance au glucose a été diagnostiquée chez près de 25 % des enfants et adolescents obèses, et un diabète de type 2 asymptomatique a été

Tableau 1

Critères diagnostiques d'intolérance au glucose et de diabète en fonction des glycémies à jeun et deux heures après une surcharge glucidique *per os*

Situation normale :

À jeun : < 100 mg/dl

Après deux heures : < 140 mg/dl

Intolérance au glucose :

À jeun : 101 à 125 mg/dl

Après deux heures : 140 à 200 mg/dl

Diabète :

À jeun : > 126 mg/dl

Après deux heures : > 200 mg/dl

identifié chez 4 % des adolescents [7]. Les auteurs concluent aussi que la glycémie à jeun est un mauvais marqueur d'anomalie glucidique et qu'il faut utiliser le test d'hyperglycémie *per os*. L'intolérance glucidique résulte d'une insulino-résistance caractérisée, outre l'hyperglycémie, par une hyperinsulinémie et une hyper-pro-insulinémie. L'insulino-résistance est, physiologiquement, maximum à la puberté, à cause de l'augmentation de l'hormone de croissance et des stéroïdes sexuels.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec le *MODY* (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), surtout le *MODY-2*, par mutation du gène de la glucokinase sur le chromosome 7, et le *MODY-3*, par mutation du gène de l'*hepatocyte nuclear factor-1a* sur le chromosome 12. Les *MODY* sont transmis selon une hérédité autosomique dominante monogénique ; ce sont donc des diabètes familiaux (Fig. 2). Ils peuvent s'exprimer par une modeste hyperglycémie à jeun (110 à 140 mg/dl) et par une hyperglycémie lors d'une surcharge glucosée *per os* (moins dans le *MODY-2* que dans le *MODY-3*) [8].

Des auto-anticorps contre des antigènes des cellules β ont été retrouvés dans plus de 10 % des cas de diabète infantiles étiquetés de type 2 [9]. Cependant, ne s'agit-il pas de cas de diabète de type 1 à évolution lente comme on les rencontre chez des adultes et qui s'appellent *LADA* (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) [10] ? Il a été suggéré, chez des adultes diabétiques de type 2, que la présence de ces auto-anticorps était prédictive d'un échec d'un traitement

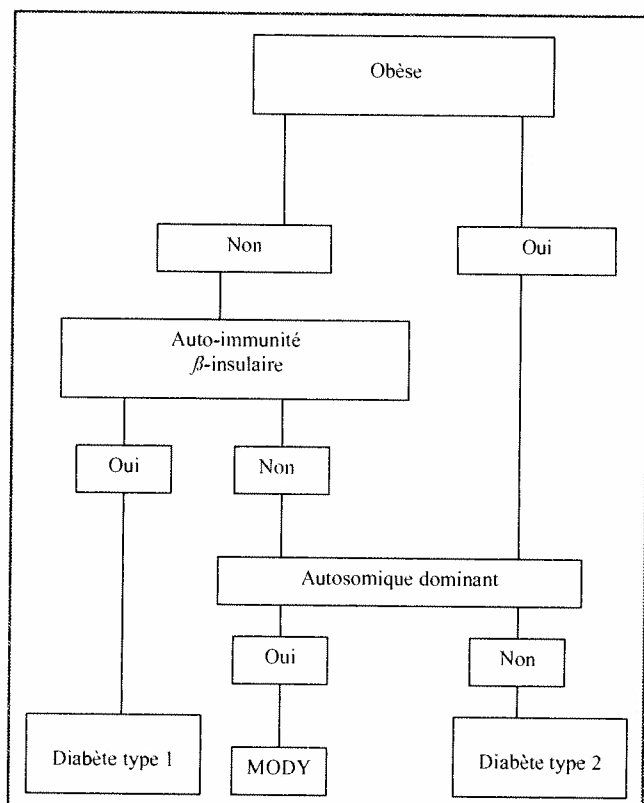


Fig. 2. Arbre décisionnel pour classer les diabètes avec peu ou pas de symptômes ou avec hyperglycémie sans cétose importante [12].

Tableau 2
Caractéristiques des diabètes de types 1 et 2 chez les jeunes

Caractéristiques	Type 1	Type 2
Sexe	Garçons = filles	Filles > garçons
Âge au diagnostic	Enfance et adolescence	Surtout adolescence
Groupes ethniques	Caucasiens	Noirs américains, hispaniques
Auto-immunité	Commune	Peu fréquente
Obésité	Peu fréquente	Commune
Antécédents de diabète	Peu fréquents	Fréquents
<i>Acanthosis nigricans</i>	Rare	Fréquent
Ovaires polykystiques	Peu fréquents	Fréquents

par hypoglycémiant oraux [11]. Dans plus de 90 % des cas de diabète de type 1 inclus dans le *Registre belge du diabète* [10], on détecte la présence d'au moins un type d'auto-anticorps β -insulaires, associée à un génotype à risque (locus HLA-DQ).

La présence éventuelle d'auto-anticorps contre les cellules β perturbe quelque peu l'arbre décisionnel classique qui conduit au diagnostic du type de diabète en cas de début peu symptomatique (Fig. 2). D'autres facteurs peuvent conduire à une difficulté de classification : les antécédents familiaux de diabète sont peu spécifiques ; le dosage du peptide C durant la première année peut témoigner de la persistance d'une sécrétion d'insuline endogène en cas de diabète de type 1 (« lune de miel »). En revanche, dans le diabète de type 2, il peut y avoir une diminution de la sécrétion d'insuline par glucotoxicité et lipotoxicité. Récemment, il a été suggéré que le rapport adipolectine/leptine pourrait apporter son aide dans le problème de classification entre diabètes de types 1 et 2 chez les enfants obèses, sous réserve d'études plus larges [13].

Le Tableau 2 résume les principales caractéristiques des diabètes de types 1 et 2.

4. OBÉSITÉ, INSULINORÉSISTANCE, DYSFONCTION DES CELLULES β : L'HYPOTHÈSE DE L'ACCÉLÉRATEUR

La résistance à l'action de l'insuline aux niveaux hépatique et périphérique (muscles striés, tissu adipeux) se retrouve constamment chez les patients diabétiques de type 2 avec excès pondéral. Les mécanismes cellulaires responsables d'une diminution de l'action de l'insuline peuvent se situer au niveau de la liaison de l'hormone à son récepteur (par exemple, par mutation du gène codant pour le récepteur) ou au niveau post-récepteur (anomalies de la transmission du signal par la tyrosine kinase, de la GLUT 4 qui transporte le glucose, de la synthèse du glycogène, etc.).

Il a été émis une hypothèse reliant les diabètes de types 1 et 2. Dans le diabète de type 2, l'hyperglycémie chronique secondaire à l'insulino-résistance surstimule les cellules β , provoquant leur destruction. Parmi les enfants génétiquement prédisposés qui vont développer un diabète de type 1,

Tableau 3
 Physiopathologie du diabète de type 2

Des facteurs génétiques mal identifiés déterminent le risque de développer un diabète de type 2.
Les facteurs de risque sont : obésité, ethnicité, puberté, antécédents familiaux, <i>acanthosis nigricans</i> , syndrome des ovaires polykystiques.
La mise en évidence d'une insulino-résistance permet de prévoir le risque de développer un diabète de type 2.
Un déficit de l'insulinosécrétion est indispensable à la survenue d'un diabète.
La diminution de l'insulinosécrétion accroît la production hépatique de glucose.
La glucotoxicité diminue les capacités de synthèse insulini-que.
La lipotoxicité précipite l'apoptose des cellules β .

ceux qui ont un plus grand poids le feront à un âge plus jeune à cause de l'insulino-résistance qui précipite la perte des cellules β (*accelerator hypothesis*) [14]. Dans le cadre du *Registre belge du diabète*, une corrélation a été trouvée entre la prévalence des GADA (*Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies*) et l'indice de Quételet chez les apparentés au premier degré de diabétiques de type 1 [15]. Par ailleurs, l'obésité postpubertaire inductrice d'insulino-résistance, plus importante chez les hommes que chez les femmes, pourrait expliquer pourquoi le diabète de type 1 est plus fréquent chez les premiers que chez les seconds après l'âge de 15 ans (rapport : 1,5), alors que la prévalence du diabète de type 1 est identique chez les garçons et les filles de moins de 15 ans. Dans le cadre hypothétique d'un « diabète double », il est intéressant de noter que l'incidence des deux types de diabète augmente parallèlement à celle de l'obésité, et que les deux formes de diabète se déclarent à un âge de plus en plus jeune.

La régulation du poids passe par le cerveau, qui reçoit de nombreux signaux sur le statut des réserves énergétiques. Ceux-ci sont produits par le tissu adipeux comme la leptine et l'interleukine 6, par le pancréas comme l'insuline et l'amyline, ou par l'estomac comme la ghréline. Ces molécules sont transférées de la circulation vers le cerveau où elles induisent—répriment des circuits neuronaux clés qui contrôlent la prise alimentaire et la dépense énergétique [16]. Elles sont impliquées dans l'insulino-résistance associée à l'obésité. Il semble que la graisse intra-abdominale (obésité androïde) joue un rôle majeur dans la résistance à l'action de l'insuline, par diminution de production de l'adiponectine qui est impliquée dans la sensibilité à l'insuline. Les polymorphismes des gènes codant pour les molécules d'adiposité peuvent conduire à des situations pathologiques comme l'obésité. L'importance des facteurs génétiques est prouvée par le fait que, chez les jumeaux homozygotes, les indices de Quételet, ont un coefficient de corrélation cinq fois plus élevé que chez les jumeaux dizygotes [17].

En dehors de l'insulino-résistance, un dysfonctionnement de la cellule β est évident dès le début du diabète de type 2 : diminution de la riposte insulini-que précoce à un sécrétagogue tel que le glucose, même si la seconde phase de la sécrétion d'insuline est souvent augmentée pour, ensuite, s'affaiblir avec le temps, perte de l'oscillation sécrétoire, insuffisance de transformation de la pro-insuline en insuline, etc. [18]. Cette absence de riposte insulini-que précoce après un repas provoque une hyperglycémie postprandiale due, principalement, à une augmentation de la production

hépatique de glucose. L'insulino-résistance contribue à l'hyperglycémie postprandiale en freinant la captation du glucose par les tissus périphériques. Or, l'hyperglycémie postprandiale conduit aux complications vasculaires [19].

Si le déterminisme génétique des anomalies fonctionnelles de la cellule β ne fait plus aucun doute, même si les *loci* de susceptibilité sont mal connus, des facteurs métaboliques acquis peuvent contribuer à sa déchéance [20]. L'hyperglycémie modérée (110 à 125 mg/dl) entraîne une diminution des capacités de synthèse de l'insuline (glucotoxicité), alors que l'augmentation des flux d'acides gras libres précipite l'apoptose des cellules β (lipotoxicité) (Tableau 3).

On a suggéré qu'il existe une association entre un petit poids de naissance, suivi d'un gain pondéral postnatal rapide, et le développement d'une obésité androïde dans l'enfance, conduisant à une insulino-résistance avec hyperinsulinémie réactionnelle [21]. Le mécanisme est mal compris.

5. OUTILS DE MESURE DE L'INSULINO-RÉSISTANCE ET PREDICTION DU DIABÈTE DE TYPE 2

L'insulino-résistance provoque d'abord une intolérance glucidique définie plus haut, avec souvent un hyperinsulinisme, suivi parfois d'une diminution de la sécrétion insulini-que prédictive de l'évolution vers le diabète de type 2. La méthode de référence pour évaluer l'insulino-résistance *in vivo* est le clamp hyperinsulinémique euglycémique, mais la technique n'est maîtrisée que dans quelques hôpitaux. Plusieurs modèles simples ont été proposés pour mesurer l'insulinosécrétion et la résistance à l'insuline dont les modèles HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) et QUICKI (*Quantitative Insulin-sensitivity Check Index*) (Tableau 4). Certains auteurs les trouvent fiables [22], mais d'autres estiment qu'ils ne semblent pas apporter, en pédiatrie, plus de valeur que l'insulinémie à jeun... [23]. En pratique courante, pour mesurer l'intolérance au glucose, nous utilisons l'hyperglycémie provoquée par voie orale (1,75 g de glucose/kg ; maximum 75 g) sur une durée de trois heures, avec dosage de la glycémie et de l'insulinémie toutes les 30 minutes. On peut aussi recourir à l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (0,5 g de glucose/kg sous forme de glucosé à 30 %), avec dosage des glycémies toutes les dix minutes pendant une heure pour calculer K, le coefficient angulaire de la droite qui exprime la diminution de la concentration glucidique par rapport au temps (log concentration du glu-

Tableau 4
Modèles (R)HOMA et QUICKI

HOMA calcule la fonction de la cellule β (%) :
$= \frac{20 \times \text{insulinémie à jeun (mUI/l)}}{\text{glycémie à jeun (mmol/l)} - 3,5}$
RHOMA calcule la résistance à l'insuline :
$= \frac{20 \times \text{glycémie à jeun (mmol/l)} \times \text{insulinémie à jeun (mUI/l)}}{22,5}$
QUICKI calcule la résistance à l'insuline :
$= \frac{1}{\log \text{glycémie à jeun (mg/dl)} + \log \text{insulinémie à jeun (mUI/l)}}$

cose au temps $t = \log$ concentration du glucose au temps zéro $- Kt$). Le dosage de l'insuline plasmatique réalisé très précisément à une et trois minutes après la fin de l'injection de glucose mesure la phase précoce de l'insulinosécrétion. La valeur-seuil, indicatrice d'une hypo-insulinémie, se situe entre 30 à 50 $\mu\text{U/ml}$ pour la somme des insulinémies à une et trois minute(s) [24].

6. TRAITEMENT

Idéalement, le traitement doit viser à une normalisation des glycémies et de l'hémoglobine glyquée, des lipides sanguins et de la tension artérielle.

Il faut modifier l'alimentation pour qu'elle redevienne normale, après avoir été hypocalorique pour maigrir. L'exercice physique régulier augmente la perte de calories. Il faut diminuer les séances devant la télévision ou l'ordinateur. Une insulinothérapie transitoire est parfois nécessaire en cas d'acidocétose, mais, le plus souvent, on recourt à des hypoglycémisants oraux dont le premier doit être la metformine (biguanide) qui diminue la production hépatique de glucose et augmente la sensibilité musculaire à l'insuline. Elle ne provoque pas d'hypoglycémies. Son emploi est à discuter en cas de simple insulino-résistance, caractérisée par de l'hyperinsulinémie sans diabète de type 2. En pédiatrie, nous n'avons pas d'expérience concernant les autres hypoglycémisants oraux : sulfamidés, glinides, glitazones ; ces dernières pouvant avoir un effet favorable sur l'insulinosensibilité et la sécrétion d'insuline [25]. L'orlistat serait actif sur le poids et l'insulino-résistance [26].

Chez les diabétiques, l'hypertension artérielle peut être traitée par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'hypercholestérolémie peut être réduite, outre par les mesures hygiéno-diététiques, par des statines.

7. CONCLUSION

Le diabète de type 2 se développe de plus en plus chez des adolescents et même chez des enfants obèses, partout dans le monde. L'obésité est liée à des facteurs génétiques, mais

aussi à une alimentation hypercalorique et à une diminution de l'activité physique. Le diabète de type 2 peut être précédé par une phase cliniquement silencieuse d'insulino-résistance qu'il faut mettre en évidence pour la corriger. Il conduit aux mêmes complications que le diabète de type 1, car elles sont secondaires à l'hyperglycémie chronique. Toutefois, l'obésité par elle-même serait un facteur supplémentaire de risque vasculaire [27]. L'obésité peut non seulement causer une insulino-résistance et un diabète de type 2, mais également accélérer un diabète de type 1 [28].

Il faudrait imposer aux industriels de l'agroalimentaire des normes contraignantes quant à l'affichage de la composition des produits, à la limitation des graisses saturées et des monosaccharides dans les aliments, à la diminution, dans les sodas, des quantités de glucose, et surtout du fructose du sirop de maïs qui favorise le gain de poids par réduction de la stimulation de l'insuline et de la leptine qui règlent la prise alimentaire [29]. Supprimons les distributeurs de « malbouffe » dans les écoles, piscines, etc.

RÉFÉRENCES

- [1] In: Diabetes atlas. Second edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2003. p. 7–19.
- [2] American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381–9.
- [3] In: Czernichow P, Dorchy H, editors. Diabétologie pédiatrique. Paris: Doin; 1989.
- [4] Dorchy H, Gorus F, Vandewalle C, et al. Manifestations inaugurales du diabète de type 1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte de moins de 40 ans. *Ann Pediatr (Paris)* 1998;45:543–8.
- [5] Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002;136(8):575–81.
- [6] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnostics and classification of diabetes mellitus and its complications : Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539–53.
- [7] 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;14:346(11):802–10.
- [8] Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45(3):427–35.
- [9] Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(suppl 1):525–30.
- [10] Gorus F, Dorchy H, Keymeulen B, et al. Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune hétérogène, prédictible, évitable, guérissable ? *Ann Pediatr (Paris)* 1998;45:830–42.
- [11] Aviles-Santa L, MacLaren N, Raskin P. Immune-mediated disease and secondary failure to oral therapy in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004;18(1):10–7.
- [12] Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22(2):345–54.
- [13] Morales A, Wasserfall C, Brusko T, et al. Adiponectin and leptin concentrations may aid in discriminating disease forms in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(8):2010–4.
- [14] Wilkin TJ. The accelerator hypothesis : weight gain as the missing link between Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44(7):914–22.

- [15] Weets I, Van Autreve J, Van der Auwera J, et al. Male-to-female excess in diabetes diagnosed in early adulthood is not specific for the immune-form, nor is it HLA-DQ restricted possible relation to increased body mass index. *Diabetologia* 2001;44(1):40–7.
- [16] Canello R, Tounian A, Poitou C, Clément K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004;30(3):215–27.
- [17] Strunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990;322(21):1483–7.
- [18] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46(12):1707.
- [19] Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen MR. What does postprandial hyperglycemia mean? *Diabet Med* 2004;21(3):208–13.
- [20] Pinget M, Boullu-Sanchis S. Les bases physiologiques des troubles de l'insulinosécrétion. *Diabetes Metab* 2002;28(Suppl 6):4S21–4S32.
- [21] Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004;47(11):1064–70.
- [22] Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents : a validation study. *Diabetes Care* 2004;27(2):314–9.
- [23] Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepuberal children. *Pediatr Diabetes* 2003;4(3):119–25.
- [24] Lévy-Marchal C, Deschamps I. Le prédiabète. In: Czernichow P, Dorchy H, editors. *Diabétologie pédiatrique*. Paris: Doin; 1989. p. 127–38.
- [25] Monnier L, Sauvanet JP. Pioglitazone, insulino-sensibilité et diabète de type 2 : données récentes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2004;65(2):136–48.
- [26] Kelley DE, Kuller LH, Mc Kalaris TM, Harper P. Effects of moderate weight loss and Orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):33–40.
- [27] Dorchy H, Claes C, Verougstraete C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients. Role of BMI. *Diabetes Care* 2002;25(4):798–9.
- [28] Waldhör T, Schober E, Rami B. Regional distribution of risk for childhood diabetes in Austria and possible association with body mass index. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):380–4.
- [29] Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):537–43.