

7

Genèse du risque de diabète chez l'enfant obèse

L'obésité n'entraîne aucune manifestation pathologique apparente, ni au cours de l'enfance, ni au cours de l'adolescence, en particulier dans le cadre métabolique. Il est pourtant indéniable que des modifications importantes du métabolisme ont lieu, et qu'elles feront probablement le lit des maladies associées à l'obésité à l'âge adulte, le diabète en particulier.

De très nombreux adultes (probablement de 1,2 à 1,5 millions en France) ont un diabète de type 2 (non insulino-dépendant, non auto-immun) qui lorsqu'il est diagnostiqué, est associé à un surpoids important. Dans la pratique des cliniciens qui les prennent en charge (enquête auprès de 11 services spécialisés), l'histoire naturelle de l'obésité, chez ces adultes de la cinquantaine, est le plus souvent inconnue. A quel âge l'obésité de ces patients a-t-elle commencé, quelle a été son évolution au fil du temps ? Seules quelques études épidémiologiques permettent d'approcher la réponse à ces questions, à partir de cohortes de jeunes sujets obèses suivies pendant plusieurs dizaines d'années depuis l'enfance.

L'une des plus connues est américaine : c'est l'enquête de Must et coll. (1992), qui concerne une population de 508 adolescents de 13 à 18 ans (recrutés entre 1922 et 1935). C'est la « Harvard Growth Study », dont le suivi a duré 55 ans. Les garçons en surpoids (75^{ème} centile de la distribution initiale, un critère peu sévère d'obésité) ont à long terme un risque de mortalité deux fois supérieur à celui des sujets non obèses. Ce n'est pas le cas chez les filles. Cette surmortalité apparaît sur les courbes de survie à partir de l'âge de 45 ans chez l'homme. L'ajustement en fonction de la corpulence à l'âge adulte ne modifie pas les relations, en d'autres termes les événements porteurs de surmortalité ne sont pas influencés de façon détectable par le poids pendant la vie adulte. La morbidité coronarienne et athéroscléreuse est plus élevée chez les obèses des deux sexes. L'excès de poids dans l'adolescence est un meilleur prédicteur de ces différentes pathologies que l'excès de poids à l'âge adulte.

Quand au risque plus spécifique de diabète à l'âge adulte, il est, lui, dépendant de l'évolution du surpoids à l'âge adulte. La figure 7.1 montre la proportionnalité chez l'adulte entre le degré d'obésité et l'existence d'un diabète déclaré (Kopelman, 2000). D'autres études confirment globalement ces observations,

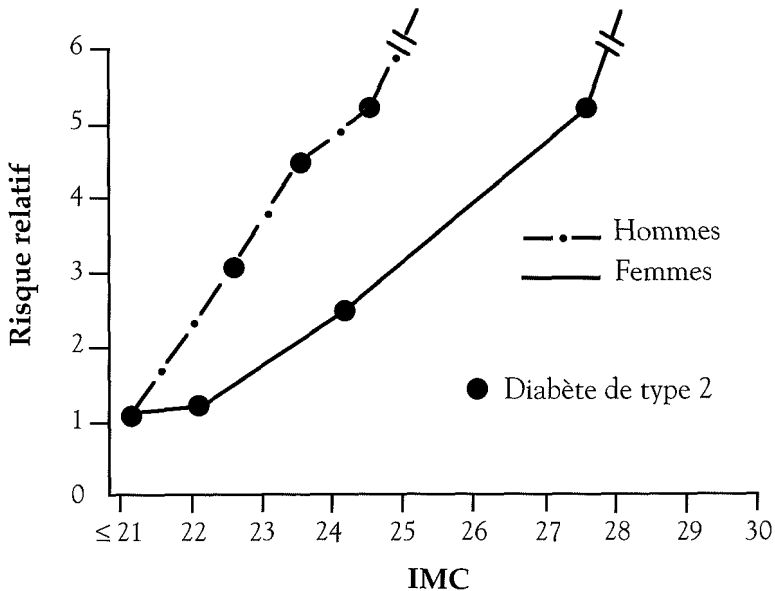


Figure 7.1 : Risque de diabète en fonction de l'IMC chez les adultes obèses (Kopelman, 2000)

importantes à considérer lorsqu'on cherche à comprendre la filiation physiopathologique entre obésité juvénile et désordres métaboliques à l'âge adulte.

Une façon complémentaire d'aborder la question est une description des anomalies rencontrées chez les jeunes obèses dans les premières années de constitution de l'excès pondéral. Il est possible, quoique cela n'a pas été étudié, que certaines de ces anomalies initiales puissent servir de paramètres prédisant la survenue ultérieure d'un diabète. Si c'était le cas, les approches de traitement, détection précoce et si possible prévention, devraient se concentrer en priorité sur les porteurs de telles anomalies. Mais il faudrait pour cela suivre pendant des dizaines d'années de jeunes obèses dont on aurait précisément étudié, à intervalles réguliers, les paramètres métaboliques. De telles données ne sont que très partiellement disponibles.

Les résultats concernant le suivi d'une cohorte de 560 enfants obèses recrutés depuis 1996 à l'Hôpital St Vincent de Paul sont rapportés. La particularité de cette cohorte tient à ses critères d'inclusion : seulement des patients dont la courbe de poids a évolué de façon « monotone », sans jamais accuser de diminution, reflétant soit l'absence d'intervention à visée d'amaigrissement, soit leur peu d'efficacité. Plus spécifiquement, n'ont été intégrés à la cohorte que de jeunes patients montrant des courbes de poids relevées au moins annuellement et traduisant une constante accumulation excessive de poids depuis le franchissement du seuil d'obésité. L'âge dit « de début » de l'obésité est le franchissement du 85^{ème} centile, toujours inférieur à 8 ans et avec une

médiane de 3,4 ans. Il s'agit donc d'obésités très précoces. Le recrutement de ces enfants a lieu sur une base hospitalière classique dans notre pays de service spécialisé : il concerne à 94 % des enfants dont les parents habitent la région parisienne et l'Île de France. La raison du choix de cette cohorte pour le sujet à traiter est qu'elle offre des particularités que d'autres cohortes pédiatriques n'ont pas cherché à favoriser, et surtout la possibilité d'observer les phénotypes d'enfants obèses en situation « naturelle » de prise de poids. Ceci permet d'observer des paramètres métaboliques non perturbés par les interventions médicales et diététiques. La majorité des observations a été rapportée dans des articles dérivés de l'étude de cette cohorte (Bougnères et coll., 1989 ; Le Stunff et Bougnères, 1992, 1993, 1994 et 1996 ; Bougnères et coll., 1997).

Secrétion d'insuline et sensibilité à l'insuline

Mesurer les taux circulants d'insuline et de glucose ne renseigne pas directement sur sécrétion et sensibilité. Il faut pour cela élaborer des protocoles expérimentaux *in vivo* généralement laborieux (clamps, modèle « minimal » d'hyperglycémie veineuse), ce qui explique leur emploi restreint à une catégorie d'enfants obèses volontaires pour participer à ces investigations. Les deux méthodes ont été employées dans cette cohorte.

Sensibilité à l'insuline dans l'obésité juvénile

On résume sous ce concept l'ensemble des mécanismes cellulaires et moléculaires grâce auxquels l'insuline effectue la régulation de certaines fonctions. En général, on pense surtout aux fonctions concourant au maintien d'une glycémie normale et concernant les principaux organes de première importance métabolique. Une technique déjà ancienne, le clamp hyperinsulinémique (euglycémique), permet de faire, chez quelques jeunes obèses, des observations distinctes sur les effets de l'insuline sur des fonctions du foie (suppression de la production de glucose), des muscles (stimulation de l'utilisation de glucose), du tissu adipeux (suppression de la lipolyse) (Bougnères et coll., 1989 ; Le Stunff et Bougnères, 1992).

Le résumé de ces observations est que dans l'histoire naturelle de l'obésité, la résistance des principales de ces cibles à l'action de l'insuline apparaît intacte au début et s'altère ensuite progressivement, de façon variable selon les tissus, après 5-10 ans d'évolution, chez la plupart des patients devenus adolescents (mais pas chez tous). Cette apparition d'une insulino-résistance épargne le tissu adipeux, qui reste parfaitement sensible, selon les observations *in vivo*, aux effets inhibiteurs de l'insuline sur la mobilisation des réserves lipidiques (Le Stunff et Bougnères, 1992). La résistance à l'insuline ne semble donc pas une des anomalies primaires, causales, de l'obésité juvénile. Elle s'installe secondairement. Son développement lui confèrera au fil du temps une place

éminente dans la physiopathologie du diabète des adultes obèses (Kahn, 1978 ; Olefsky et coll., 1982 ; De Fronzo, 1988 et 1992 ; Felber et coll., 1988 ; Caro et coll., 1989 ; Pedersen, 1989 ; Bonadonna et coll., 1990 ; Ferrannini, 1998).

Un des points les plus intéressants est que cette résistance à l'insuline, même après plusieurs années d'évolution d'obésités juvéniles massives, épargne une bonne partie des patients. Il est difficile de préciser épidémiologiquement la proportion de ces patients restant insulinosensibles en raison du caractère assez invasif des explorations. Les résultats d'une étude d'un petit groupe de jeunes obèses par une méthode mieux tolérée que le clamp, le « *minimal insulin model* », réalisable en pratique par la mesure simultanée à intervalles serrés de la glycémie et de l'insulinémie après une injection intraveineuse de glucose (Catfield et coll., 1990), sont décrits aux figures 7.2A et B. Deux paramètres y sont représentés dans leur corrélation inverse : la sensibilité périphérique des tissus (foie et muscles surtout) à l'insuline, la réponse des cellules β à l'hyperglycémie. Le modèle permet donc de distinguer l'une de l'autre et de quantifier, lors d'un test unique, la sensibilité et la sécrétion d'insuline. On voit, par comparaison avec des sujets du même âge, mais de poids normal, que seule une fraction des adolescents obèses est en fait insulino-résistante, beaucoup de jeunes patients échappant à cette « complication » de l'obésité. On voit aussi à la figure 7.2B que la tendance à la résistance est en relation avec la sévérité de l'obésité, qui en conditionne environ 40 % de la variance.

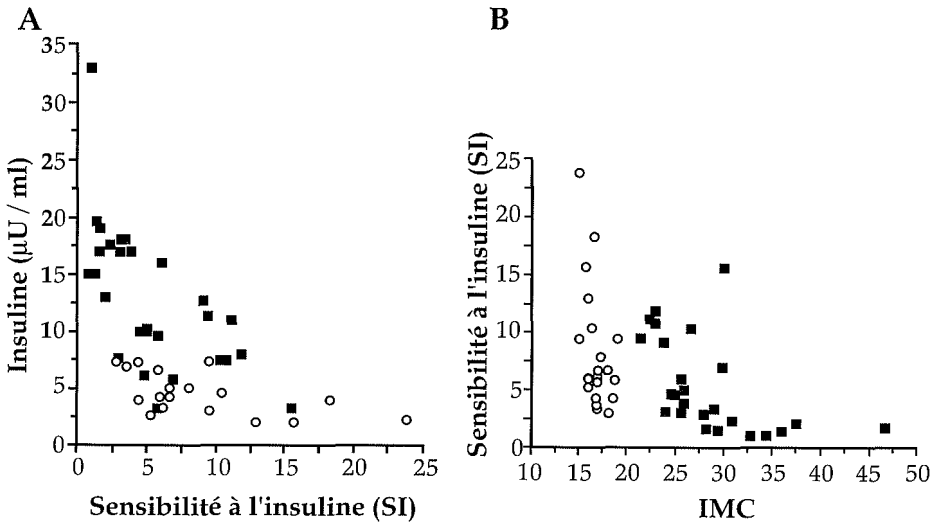


Figure 7.2 : A) Relation entre la sensibilité à l'insuline des jeunes obèses et leur concentration d'insuline circulante à jeun ; B) Relation entre le degré de surpoids et la sensibilité à l'insuline de jeunes obèses : o adolescents de poids normal ; ■ adolescents obèses

Des observations très concordantes, et inattendues, ont été faites récemment dans une très grande cohorte d'adultes européens obèses non diabétiques (Ferrannini et coll., 1997), dont moins de la moitié ne sont toujours pas devenus insulino-résistants après une déjà longue évolution.

Il est donc clair que certains individus échappent à long terme à l'installation d'une résistance à l'insuline, malgré des degrés d'obésité importants. Ces individus sont-ils ceux qui finiront par échapper également au diabète, comme le suggèrent quelques études (Arner et coll., 1991) ? Il serait important de chercher à élucider les mécanismes de cette susceptibilité individuelle des tissus périphériques à l'état d'obésité. L'installation d'un diabète (son existence, son âge d'apparition) chez un jeune européen obèse est-elle dépendante de facteurs génétiques ou épigénétiques ? Etonnamment, cette question n'a pas été abordée au niveau qu'elle mérite dans la littérature internationale. Une étude suggère indirectement, à partir de l'analyse d'un groupe de jumeaux, que le diabète des obèses comporte une forte composante génétique (Carmelli et coll., 1994). Des variations géographiques d'incidence du diabète de type 2 suggèrent que l'obésité ne comporte pas les mêmes risques d'insulino-résistance dans toutes les populations et groupes ethniques : facteurs génétiques, mode d'alimentation, activité physique, autres facteurs. L'installation d'une résistance à l'insuline, et son importance, peuvent aussi varier en fonction du sexe, en fonction de différences individuelles dans la répartition des dépôts adipeux, elle-même encore mal comprise (cause, conséquence ?).

Sécrétion d'insuline

La sécrétion de l'insuline n'est pas facile à quantifier, en dehors de techniques assez sophistiquées (Polonsky et coll., 1988a et b). On se contente donc de mesurer les taux circulants pour l'apprécier. On sait depuis longtemps (Bierman et coll., 1968 ; Felig et coll., 1969 ; Grey et Kipnis, 1971) que l'hyperinsulinémie est un des traits métaboliques les plus caractéristiques de l'obésité des adultes. Le modèle physiopathologique de référence, élaboré principalement par des auteurs américains, est un enchaînement hypothétique : obésité - résistance à l'insuline - efforts de compensation des cellules β qui hypersécrètent l'insuline - épuisement à force d'efforts - diabète. De très nombreux travaux donnent des assises à ce modèle. Mais ils reposent quasiment tous sur l'observation de patients regroupés artificiellement dans des groupes différents : obèses normoglycémiques, obèses intolérants au glucose, obèses diabétiques et non de patients suivis longitudinalement, dont on aurait pu suivre les altérations de l'insulinosécrétion au fil du temps. L'enchaînement imaginé est donc une déduction indirecte, apparemment logique, intellectuellement séduisante, très bien promulguée, mais essentiellement fondée sur des observations transversales de groupes d'individus différents.

Il manque encore la démonstration épidémiologique longitudinale que les obèses (et quelle fraction d'entre eux ?) passent vraiment d'un groupe à l'autre : de normoglycémiques à intolérants, d'intolérants à diabétiques, ou de

normosécréteurs d'insuline à hypersécréteurs, puis à insuffisamment sécréteurs. Il pourrait plutôt s'agir d'individus dotés de capacités métaboliques différentes. L'obésité induirait des modifications de la sécrétion d'insuline différentes dans ces groupes d'individus, exposant certains seulement au risque de diabète.

Il existe une autre difficulté lorsqu'on analyse la littérature sur l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance dans l'obésité, en essayant d'entrevoir une hiérarchie entre des événements affectant le pancréas ou les tissus périphériques. C'est que l'hyperinsulinémie des obèses est considérée par la quasi totalité des auteurs comme le meilleur et le plus robuste index d'insulinorésistance. Ceci vient de la notion que le pancréas a pour fonction essentielle, dans l'obésité, de compenser la résistance des tissus en sécrétant beaucoup d'insuline. On confond donc, dans beaucoup de travaux épidémiologiques cliniques, l'hyperinsulinémie avec sa cause supposée, l'insulinorésistance.

Dans l'obésité juvénile, il est possible d'étudier la sécrétion d'insuline avant que l'insulinorésistance s'installe. On trouve alors que l'insulinémie à jeun est normale, mais que les pics d'insuline déclenchés par les repas sont exagérément grands, en hauteur comme en durée (figure 7.3). Ceci tendrait à indiquer que les cellules β des obèses, en pleine phase de prise de poids, ne secrètent pas trop d'insuline pendant la nuit, mais répondent de façon assez impressionnante aux prises alimentaires. Il s'agissait dans le protocole expérimental de prises alimentaires normales (calories, composition), mais il est possible que le système de régulation des cellules β , parfois appelé axe entéro-insulaire (Creutzfeld et coll., 1978 ; Salera et coll., 1982), soit dérégulé chroniquement en réponse à des repas habituellement trop abondants et/ou fréquents.

Si l'on résume nos connaissances sur l'insulinosécrétion au cours de l'obésité, on peut donc distinguer plusieurs phases d'évolution :

- au début, les premières années, hypersécrétion pendant les phases prandiales, en fait la majorité de la journée ; sécrétion à peu près normale quantitativement à jeun ;
- ensuite, au fur et à mesure de l'installation de la résistance à l'insuline, hypersécrétion continue, à des degrés divers, mais concernant aussi les périodes non alimentaires. La figure 7.3 montre les valeurs de l'insulinémie à jeun rencontrées dans une population de jeunes obèses, en proportion de leur degré de sensibilité à l'insuline. Deux commentaires décrivent ces résultats : globalement, l'insulinémie est proportionnellement inverse à la sensibilité à l'insuline des sujets, et l'hyperinsulinémie n'affecte qu'une proportion limitée des jeunes obèses ;
- dans l'évolution ultérieure de l'obésité, l'hyperinsulinémie continue de se développer chez certains obèses (Ferrannini et coll., 1997), associée ou non à une insulinorésistance.

Ici également, les facteurs individuels favorisant l'hypersécrétion d'insuline chez certains obèses (jeunes ou plus vieux) peuvent être de nature génétique ou épigénétique. Ils se recoupent seulement partiellement avec ceux qui

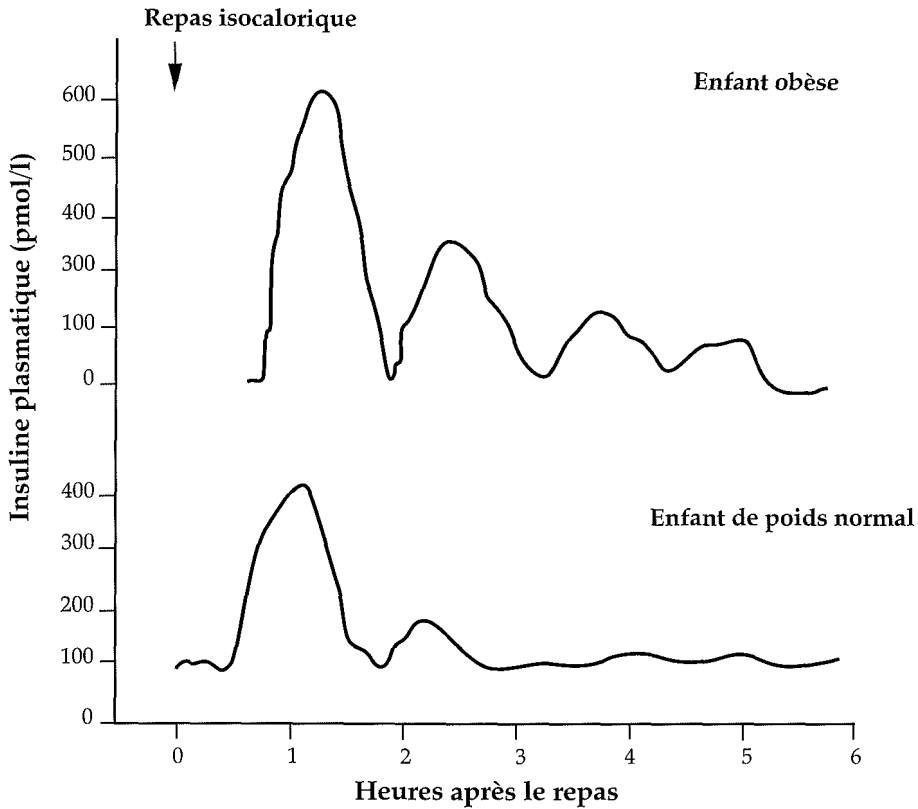


Figure 7.3 : Pics d'insuline survenant après un repas normal chez un jeune obèse représentatif des patients étudiés à la référence (Le Stunff et Bougnères, 1994). Un profil normal est indiqué pour comparaison

déterminent l'existence d'une insulino-résistance. Il sera intéressant d'explorer la prédisposition génétique à l'hyperinsulinémie associée à l'obésité, car il est possible qu'elle commande en partie le risque de diabète.

Bien que cela ne soit pas le sujet de cette analyse, il faut évoquer ici les facteurs extrinsèques au pancréas, dépendants de l'obésité, qui pourraient influencer la sécrétion d'insuline par les cellules β : élévation de la leptine (les cellules β ont des formes courtes du récepteur leptine), des acides gras circulants (régulation transcriptionnelle de l'insulinosécrétion), de la glycémie, du flux sanguin dans les îlots, etc. D'autres signaux peuvent exister, ou provenir de l'hyperphagie associée à l'obésité, ou de modifications métaboliques ou vasculaires secondaires au status d'obésité. Ils peuvent varier au cours de l'évolution.

Régulation de la glycémie et son évaluation

Chez les jeunes obèses, les anomalies de la glycémie et de la sécrétion d'insuline sont des paramètres importants qui peuvent être évalués par des techniques d'exploration clinique.

A jeun

La glycémie des jeunes obèses est normale à jeun (figure 7.4). Les hyperglycémies découvertes fortuitement à l'occasion de l'exploration systématique d'une obésité représentent 2 cas sur 560 dans la cohorte décrite précédemment. Il faut y ajouter les patients obèses hospitalisés dans un service d'endocrinologie pédiatrique pour des signes patents d'hyperglycémie, ou l'appartenance à une famille porteuse de traits génétiques hyperglycémiques (MODYs). On ne parle pas dans ce cadre de diabète autoimmuns survenant chez des enfants trop gros, mais de diabète que le surpoids pourrait provoquer, favoriser, ou aggraver. Ceux-là ne représentent actuellement qu'une proportion minuscule des hyperglycémies de l'enfance.

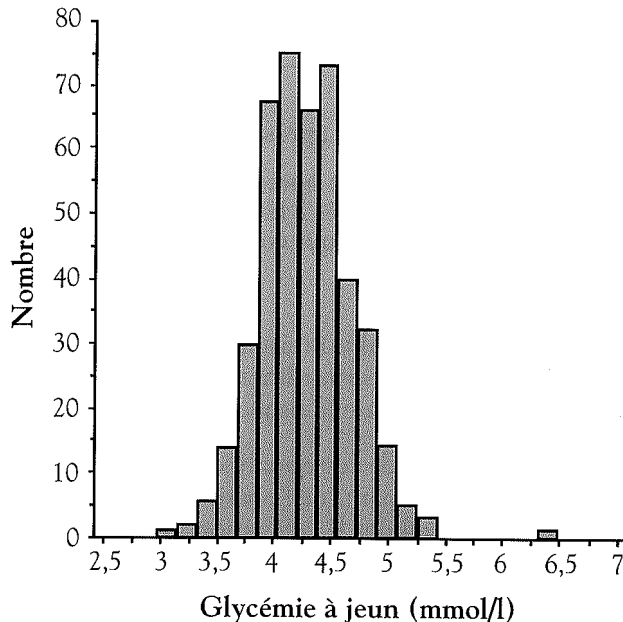


Figure 7.4 : Distribution des glycémies à jeun dans la cohorte des jeunes obèses

En résumé, l'association obésité juvénile - hyperglycémie à jeun non auto-immune n'a été rencontrée que chez quelques rares patients, tous issus de

racines africaines (Maliens, Mauritaniens métis, Sénégalais, Créoles des Antilles). En considérant les articles de la littérature américaine, il est possible de prévoir que de tels cas deviendront plus nombreux si l'obésité juvénile continue d'augmenter. C'est l'une des raisons pour lesquelles un appel d'offres du *National Institute of Health* vient d'être lancé sur le thème du diabète de type 2 de l'enfant (American Diabetes Association, 2000), une entité qui ne recouvrait il y a quelques années que les rares cas de diabètes MODY. En pratique, une analyse attentive des glycémies à jeun chez les obèses noirs est certainement souhaitable.

La façon dont le métabolisme basal du glucose est régulé dans l'organisme des jeunes obèses a été étudiée, et ses principaux paramètres quantifiés en utilisant les techniques de la dilution isotopique de traceurs non radioactifs. Les données recueillies indiquent que :

- la production de glucose par le foie, à jeun, est normale si on l'exprime par référence à la surface corporelle (Bougnères et coll., 1989 ; Le Stunff et Bougnères, 1996), et donc élevée si on l'exprime en valeur absolue ;
- cette production fait appel à la transformation accrue de lactate en glucose (gluconéogenèse) (Le Stunff et Bougnères, 1996) ;
- l'utilisation de glucose (Bougnères et coll., 1989), surtout dépendante du captage par la masse musculaire, est normale si on la proportionne à la surface corporelle (reflet de la masse métaboliquement active de l'organisme), et élevée en valeur absolue. L'utilisation recouvre plusieurs voies : oxydation, stockage, glycolyse anaérobie recyclant le glucose sous forme de lactate. A partir du glucose, les jeunes obèses produisent une quantité excessive de lactate, dont l'origine peut être musculaire, digestive ou adipeuse (Jansson et coll., 1990 et 1994). On peut également séparer de façon un peu théorique, comme l'ont proposé certains auteurs, les fractions insulino et non insulino-dépendantes de l'utilisation du glucose (IMGU, *Insulin mediated glucose utilization* et NIMGU, *Non insulin mediated glucose utilization*) et étudier leurs modifications respectives chez les jeunes obèses (Bougnères et coll., 1989 ; Le Stunff et Bougnères, 1992, 1993, 1994 et 1996 ; Bougnères et coll., 1997) ;
- l'oxydation du glucose dans le cycle de Krebs, quantifiée par la calorimétrie indirecte, est normale au tout début de l'obésité, puis diminue progressivement (Le Stunff et Bougnères, 1993) au fur et à mesure de l'évolution (figure 7.5). Ceci reflète au moins en partie l'installation de l'insulinorésistance des muscles, qui modifie leur capacité de capter, métaboliser et oxyder le glucose. La surconsommation musculaire d'acides gras, caractéristique des jeunes obèses (Le Stunff et Bougnères, 1993), peut elle-aussi contribuer directement à diminuer l'oxydation du glucose (Randle et coll., 1988). L'incapacité de l'organisme d'oxyder une quantité suffisante de glucose est un des défauts associés à l'émergence d'un diabète chez certains adultes obèses.

Ces données, comme c'est le cas dans la plupart des études de physiologie clinique, ont été obtenues par l'étude d'un relativement petit nombre de patients et de sujets normaux (quelques dizaines). Elles indiquent donc plus

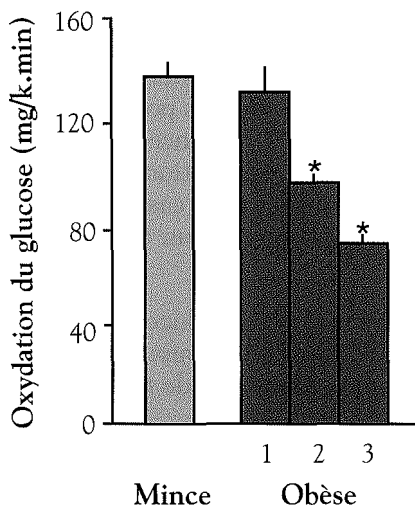


Figure 7.5 : Oxydation du glucose chez de jeunes obèses étudiés après trois jours de régime normocalorique. Trois groupes ont été représentés pour illustrer la diminution de ce paramètre au cours de l'évolution de l'obésité (* : $p < 0,05$).

probablement des tendances associées à l'obésité qu'une réalité individuelle identique d'un obèse à l'autre. Comme nous l'avons évoqué pour la sensibilité ou la sécrétion d'insuline, les paramètres métaboliques (production, utilisation, oxydation) peuvent varier d'un jeune obèse à l'autre, suivre une course évolutive différente, etc. Mais de telles observations, combinant physiologie humaine et épidémiologie, nécessitent la participation d'un grand nombre de patients à des techniques expérimentales sophistiquées.

Après les repas ou l'ingestion de glucose

La glycémie des jeunes obèses s'élève un peu excessivement après les repas, tout en restant très proche de la normale (figure 7.6) alors que l'insuline s'élève beaucoup plus anormalement. Cela révèle probablement un certain degré d'insensibilité à l'hormone, qui ne parvient déjà pas à maintenir parfaitement normale la flèche glycémique post-prandiale après quelques années d'obésité. Il pourrait également y avoir des défauts subtils, non encore décrits, dans la façon dont les cellules β répondent à la prise alimentaire.

En réponse à l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPGO), épreuve-reine de l'exploration clinique, les jeunes obèses ont une glycémie qui s'élève en moyenne un peu au dessus des normes (elles-mêmes assez mal connues et étudiées) (National Diabetes Data Group, 1979). Un certain nombre de jeunes obèses entrent ainsi précocément dans le cadre de « l'intolérance au glucose », comme le montre la figure 7.7. Cette tendance est en partie liée à

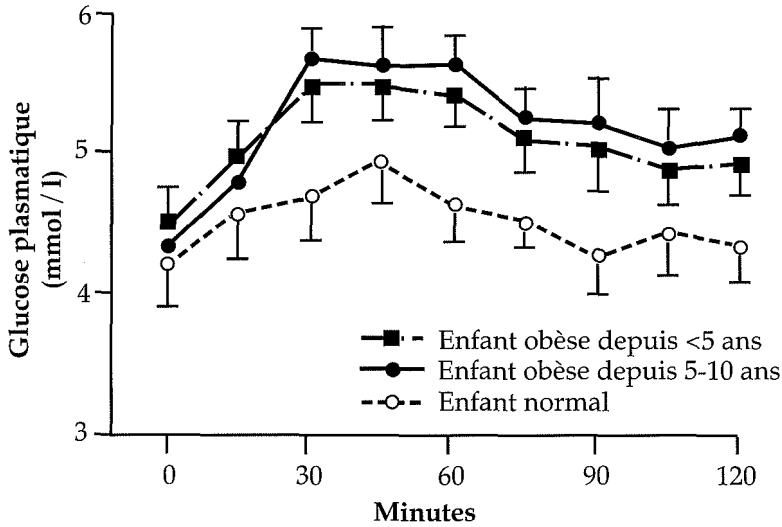


Figure 7.6 : Flèche post-prandiale de la glycémie chez de jeunes obèses (Le Stunff et Bougnères, 1994). Un profil normal a été indiqué pour comparaison.

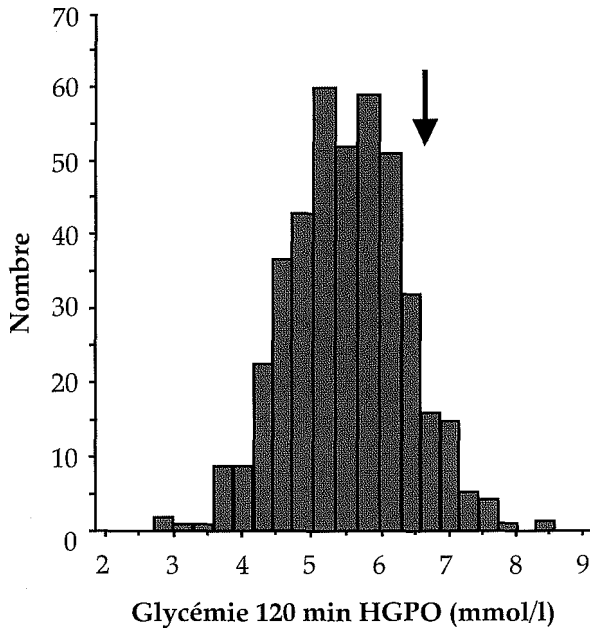


Figure 7.7 : Distribution des glycémies à 120 min de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) dans la cohorte des jeunes obèses. La flèche indique le seuil de l'intolérance au glucose selon la référence (National Diabetes Data Group, 1979), qui fait toujours autorité chez l'enfant.

l'importance du surpoids, mais celle-ci n'intervient que pour 15 % de la variance de l'élévation glycémique.

Aucune étude épidémiologique ne permet à notre connaissance de relier ces observations faites dans les premières années de l'obésité avec l'avenir ultérieur des glycémies, en d'autres termes d'évaluer le caractère prédictif des anomalies glycémiques à l'HGPO, par exemple pour la survenue d'un diabète à l'âge adulte.

En conclusion, on ne dispose pas des données permettant de décrire l'enchaînement des anomalies glycémiques et insuliniques d'une période à l'autre de l'obésité, et en particulier de l'enfance à l'âge adulte. Les quelques données disponibles décrivant le métabolisme du glucose au début de l'obésité sont possiblement annonciatrices de défauts ultérieurs. Il reste à l'étudier. Il reste aussi à élucider les facteurs individuels gouvernant ces anomalies et leur évolution possible vers le diabète.

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000, **23** : 381-389

ARNER P, POLLARE T, LITHELL H. Different aetiologies of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in obese and non-obese subjects. *Diabetologia* 1991, **34** : 483-487

BIERMAN EL, BAGDADE JD, PORTE D. Obesity and diabetes, the old couple. *Am J Clin Nutr* 1968, **21** : 1434-1440

BONADONNA RC, GROOP L, KRAEMER N, FERRANNINI E, DEL PRATO S, DEFRONZO RA. Obesity and insulin resistance in humans : a dose-response study. *Metabolism* 1990, **39** : 452-59

BOUGNERES PF, ARTAVIA-LORIA E, HENRY S, BASDEVANT A, CASTANO L. Increased basal glucose production and utilization in children with recent obesity versus adults with long-term obesity. *Diabetes* 1989, **38** : 477-483

BOUGNERES PF, LE STUNFF C, PECQUEUR C, PINGLIER E, ADNOT P, RICQUIER D. In vivo resistance of lipolysis to Epinephrine : a new feature of childhood onset obesity. *J Clin Invest* 1997, **99** : 2568-2573

CARPELLI D, CARDON LR, FABSITZ R. Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins : same genes or same environments ? *Am J Hum Genet* 1994, **55** : 566-573

CARO JF, DOHM LG, PORIES WJ, SINHA MK. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue (responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1989, **5** : 665-689

CATFIELD WS, BERGMAN RN, MENON RK, PERLING MA. The modified minimal model : Application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **70** : 1644-1650

- CREUTZFELD W, EBERT R, WILLMS B, FREERICHS H, BROWN JC. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: Increased response to stimulation and defective feedback control on serum levels. *Diabetologia* 1978, **14** : 15-20
- DE FRONZO RA. Pathogenesis of Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus : a balanced overview. *Diabetologia* 1992, **35** : 389-397
- DE FRONZO RA. The triumvirate : β -cell, muscle, liver : a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988, **37** : 667
- FELBER JP, GOLAY A, FELLE C. Regulation of glucose in obesity and diabetes : metabolic aspects. *Diabetes Metab Rev* 1988, **4** : 691-700
- FELIG P, MARLISS E, CAHILL GF. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *N Engl J Med* 1969, **281** : 811-816
- FERRANNINI E, NATALI A, BELL P, CAVALLO-PERIN P, LALIC N, MINGRONE G, on behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in Obesity. *J Clin Invest* 1997, **100** : 1166-1173
- FERRANNINI E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus : problemes and prospects. *Endocr Rev* 1998, **19** : 477-490
- GREY N, KIPNIS DM. Effect of diet composition on the hyperinsulinemia of obesity. *N Engl J Med* 1971, **285** : 827-831
- JANSSON PA, SMITH U, LONNROTH P. Evidence for lactate production by human adipose tissue in vivo. *Diabetologia* 1990, **33** : 253-256
- JANSSON PA, LARSSON A, SMITH U, LÖNNROTH P. Lactate release from the subcutaneous tissue in lean and obese men. *J Clin Invest* 1994, **93** : 240-246
- KAHN CR. Insulin resistance, insulin sensitivity and insulin unresponsiveness : a necessary distinction. *Metabolism* 1978, **27** : 1893-1902
- KOPELMAN PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000, **404** : 635-643
- LE STUNFF C, BOUGNERES P. Early changes in postprandial insulin secretion, not in insulin sensitivity, characterize juvenile obesity. *Diabetes* 1994, **43** : 696-702
- LE STUNFF C, BOUGNERES PF. Alterations of plasma lactate and glucose metabolism in obese children. *Am J Physiol* 1996, **271** : E814-E820
- LE STUNFF C, BOUGNERES PF. Glycerol production and utilization during the early phase of human obesity. *Diabetes* 1992, **41** : 444-450
- LE STUNFF C, BOUGNERES PF. Time course of increased lipid and decreased glucose oxidation during early phase of childhood obesity. *Diabetes* 1993, **42** : 1010-1016
- MUST A, JACQUES P, DALLAL GE, BAJEMA CJ, DIETZ WH. Long term morbidity and mortality of overweight adolescent : a follow up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1350-1355
- NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979, **28** : 1939-1957
- OLEFSKY JM, KOLTERMAN OG, SCARLETT JA. Insulin action and resistance in obesity and non-insulin-dependent type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1982, **243** : E15-E30

PEDERSEN O. The impact of obesity on the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus : a review of current hypothesis. *Diabetes Metab Rev* 1989, **5** : 495-509

POLONSKY KS, GIVEN BD, HIRSCH L, SHAPIRO ET, TILLIL H et coll. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988a, **81** : 435-41

POLONSKY KS, GIVEN BD, VAN CAUTER E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988b, **81** : 442-48

RANDLE PJ, KERBEY AL, ESPINAL J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation : role of lipids fuels and hormones. *Diabetes Metab Rev* 1988, **4** : 623-638

SALERA M, GIACOMONI P, PIRONI L, CORNIA G, CAPELLI M et coll. Gastric inhibitory polypeptide release after oral glucose : Relationship to glucose intolerance, diabetes mellitus, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, **55** : 329-336