

COMMENT J'EXPLORE ...

la controverse à propos de la place de l'hyperglycémie provoquée par voie orale en clinique

F.H. LUYCKX (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été largement utilisée pour diagnostiquer un diabète sucré, un diabète gestationnel ou une diminution de la tolérance au glucose. Depuis 1997, elle n'est cependant plus considérée comme le test de premier choix pour le diagnostic de diabète sucré ou de la diminution de tolérance au glucose et ce, au profit de la simple glycémie à jeun. De nombreuses études ont cependant attiré l'attention sur les résultats discordants fournis par ces deux approches diagnostiques si bien que certains plaident pour le maintien de l'HGPO comme aide au diagnostic de diabète. Par ailleurs, on assiste depuis quelques années à un engouement pour le concept d'hyperglycémie post-prandiale, considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire majeur, et pour la diminution de tolérance au glucose en tant que marqueur de risque de progression vers un diabète de type 2 avéré, deux paramètres bien évalués par l'HGPO. Ainsi, si la place à réserver à l'HGPO fait actuellement l'objet d'un débat passionné, ce test nous paraît devoir garder une place de choix en biologie clinique.

HOW I EXPLORE ... THE CONTROVERSY ABOUT THE ORAL
GLUCOSE TOLERANCE TEST

SUMMARY : The oral glucose tolerance test (OGTT) has been widely used for the diagnosis of diabetes mellitus, gestational diabetes or impaired glucose tolerance. However, since 1997, OGTT is not considered anymore as the first choice test for the diagnosis of diabetes mellitus or impaired glucose tolerance, being replaced by fasting glycaemia. Numerous studies, however, stressed the discrepancies between these two diagnostic approaches, so that OGTT still has defenders as a useful tool to diagnose diabetes. Besides, emphasis has been recently put on both postprandial hyperglycaemia, considered as a major cardiovascular risk factor, and impaired glucose tolerance as a predictor of progression toward overt type 2 diabetes, two parameters well addressed by the OGTT. Thus, even if the place to be reserved to the OGTT is controversial, in our opinion, this test still has a place in clinical biology.

KEYWORDS : *Diabetes mellitus - Impaired glucose tolerance - Oral glucose tolerance test - Postprandial hyperglycaemia*

INTRODUCTION

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est certainement le test dynamique le plus connu en diabétologie. Elle a, en effet, été très largement utilisée, surtout depuis les années 70, pour le diagnostic du diabète sucré, du diabète gestationnel ou de la diminution de la tolérance au glucose (1). Elle a été également exploitée pour étudier l'insulinosécrétion, la sensibilité à l'insuline et la réponse de certaines hormones de la contre-régulation (2). Nous avons rappelé dans un article précédent comment explorer, grâce à une HGPO, les anomalies du métabolisme glucidique, de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline (3).

Au cours des dernières années, une controverse importante est cependant apparue à propos de la place à réserver à l'HGPO dans la pratique clinique (4, 5). En effet, en 1997, un comité d'experts (6) a proposé d'abandonner l'HGPO pour établir le diagnostic de diabète sucré et celui de diminution de tolérance au glucose, au profit de la simple mesure de la glycémie à jeun. Cette décision, prise essentiellement pour des raisons économiques, a cependant été critiquée en raison de l'absence de concordance entre les

deux méthodes diagnostiques (7-9); elle n'a d'ailleurs pas été entièrement suivie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans son dernier rapport sur ce sujet (10, 11).

Paradoxalement, alors même que l'HGPO était décriée, l'étude du risque de progression de la diminution de la tolérance au glucose vers un diabète avéré a fait l'objet d'un regain d'intérêt (12). C'est plus particulièrement le cas depuis la publication récente de grands essais contrôlés d'intervention ayant démontré la possibilité d'influencer favorablement ce processus, soit par des mesures hygiéno-diététiques, soit par des approches pharmacologiques (13-16). Par ailleurs, on assiste, depuis quelques années, à un véritable engouement pour l'étude de l'hyperglycémie post-prandiale, notamment en tant que marqueur/facteur de risque cardio-vasculaire (17-19). Or, ces différentes études testant la signification pronostique tant de la diminution de tolérance au glucose (9, 12, 20) que de l'hyperglycémie post-prandiale (21-23) ont, toutes, privilégié l'utilisation de l'HGPO.

Discréditée d'un côté (24), l'HGPO est donc plébiscitée de l'autre (25), si bien que sa place actuelle en biologie clinique n'apparaît plus clairement (5, 26). Le présent article a pour but de faire le point au sujet de cette controverse (fig. 1).

DIAGNOSTIC DU DIABÈTE SUCRÉ

L'HGPO a été largement utilisée à titre diagnostique depuis les recommandations du

(1) Chef de Laboratoire associé, Département de Biologie Clinique, CHU Sart Tilman.

(2) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et de Médecine interne générale, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

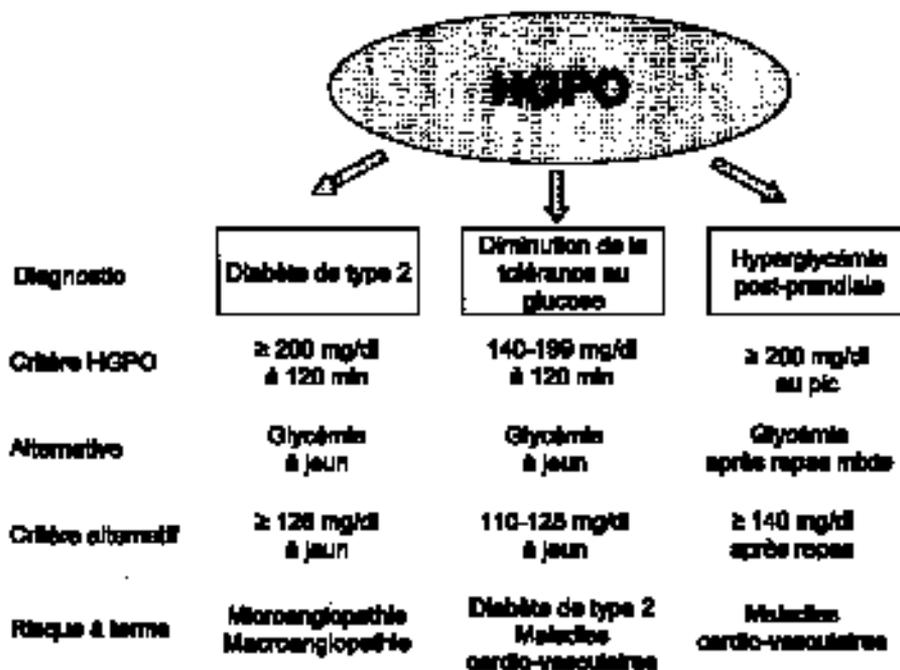


Fig. 1. Place de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) dans l'exploration des troubles de la tolérance au glucose. Les valeurs définissant l'hyperglycémie post-prandiale sont données à titre indicatif (17) car elles ne font pas encore actuellement l'objet d'un consensus, contrairement à celles définissant le diabète sucré ou la diminution de la tolérance au glucose (6).

National Diabetes Data Group de 1979 (1), reprises par l'OMS (27). Pourtant, l'HGPO n'est plus recommandée en routine pour le diagnostic de diabète, et ce, depuis l'adoption de nouveaux critères par le comité d'experts sollicités par l'American Diabetes Association en 1997 (6). Les raisons en sont multiples (5), en particulier son coût relativement élevé (notamment par comparaison à une simple mesure de la glycémie à jeun), le temps à investir (au moins 120 minutes) de la part du personnel paramédical et du patient, l'inconfort pour ce dernier (nausées éventuelles et parfois hypoglycémie réactionnelle) et la reproductibilité imparfaite du test (28). Cette faible reproductibilité s'explique par les caractéristiques même de ce test dynamique dans lequel les variations de la glycémie dépendent d'un grand nombre de facteurs, dont la vidange gastrique, la sécrétion insulinaire, la sécrétion d'hormones intestinales à effet "incrétine", la production hépatique de glucose, la sensibilité périphérique au glucose, le stock préalable de glycogène tributaire en partie de l'état nutritionnel, ... (29). Cette lacune a certainement contribué à proposer l'abandon de l'HGPO comme test diagnostique (6), ainsi que cela a été discuté récemment (30, 31). Il n'empêche que, même selon les nouvelles recommandations de 1997 (6), le diagnostic peut toujours être posé sur la base des résultats d'une HGPO si la concentration plasmatique de glucose mesurée 2 heures après la charge orale de glucose est > 200 mg/dl (ou 11,1 mmol/l); si tel est le cas, un contrôle soit par une nouvelle

HGPO, soit, mieux, par une mesure de la glycémie à jeun est recommandé avant de poser le diagnostic de diabète de façon définitive (6).

L'abandon de l'HGPO comme test diagnostique de premier choix devrait aider à promouvoir plus largement le diagnostic des nombreux patients méconnus en favorisant la simple mesure de la glycémie à jeun (32). Cette décision devrait aussi faciliter la comparaison des études épidémiologiques impliquant des pays défavorisés où les possibilités de réaliser une HGPO sont limitées (20). Par contre, il ne fait pas de doute que le seul critère basé sur la glycémie à jeun supérieure à 126 mg/dl (ou 7 mmol/l) est moins sensible que celui basé sur une valeur supérieure à 200 mg/dl (ou 11,1 mmol/l) deux heures après une charge en glucose, si bien que l'on estime qu'environ 50 % des sujets diagnostiqués comme "diabétiques" avec l'HGPO ne le seraient pas avec le seul critère de la glycémie à jeun (5, 9). Dès lors, si l'on considère que le diagnostic de diabète est important et si les conditions matérielles le permettent, le recours à une HGPO paraît toujours justifié (5, 33). L'OMS, dans son dernier rapport (10, 11), n'a d'ailleurs pas suivi complètement les propositions de l'American Diabetes Association (6). En effet, alors que cette dernière recommande de ne plus recourir à l'HGPO (sauf pour le diagnostic de diabète gestationnel), l'OMS propose d'avoir recours à l'HGPO chez les sujets dont la glycémie à jeun est légèrement accrue, comprise entre 110 et 126 mg/dl (6,1 à 7,0 mmol/l).

DIAGNOSTIC DE LA DIMINUTION DE TOLÉRANCE AU GLUCOSE

L'HGPO peut être réalisée pour caractériser la tolérance au glucose d'un individu en fonction de critères bien définis (12, 33). Classiquement (1) et toujours actuellement (6), la diminution de la tolérance au glucose est définie par une glycémie mesurée 2 heures après une charge de 75 g de glucose > 140 mg/dl (7,8 mmol/l) et < 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Plusieurs études ont montré qu'une diminution de la tolérance au glucose est un facteur prédictif d'évolution ultérieure vers un diabète de type 2 (dans au moins un cas sur deux) (12) et s'accompagne d'un risque cardio-vasculaire significativement accru (6, 9, 34). A ce titre, et même si le sujet reste débattu (35), la diminution de la tolérance au glucose devrait donc être considérée comme une maladie qui, comme toute maladie, mérite un diagnostic approprié et un traitement spécifique (36).

Selon les nouvelles recommandations (6), la diminution de la tolérance au glucose peut également, et sans doute plus simplement, être dépistée par une glycémie à jeun > 110 mg/dl et < 126 mg/dl. A côté de la notion d'"impaired glucose tolerance", les nouveaux critères introduisent donc la notion inédite de "impaired fasting glucose". La diminution de la tolérance au glucose, qu'elle soit évaluée à jeun ou après une charge orale en glucose, représente un risque de progresser vers un diabète de type 2, mais ce sont les sujets qui combinent les deux anomalies qui ont le risque le plus élevé. Compte tenu des mécanismes différents réglant la glycémie à jeun et la glycémie post-glucose, il est cependant évident que ces deux anomalies métaboliques ne sont pas strictement superposables (9, 16). Ceci a été confirmé dans nombreuses études cliniques et épidémiologiques, que ce soit en ce qui concerne la prévalence de la diminution de la tolérance au glucose (37), le risque de développer un diabète (38) ou encore l'association avec l'athérosclérose et les complications cardio-vasculaires (39).

Il est intéressant de noter que les grands essais contrôlés d'intervention démontrant l'efficacité de mesures hygiéno-diététiques (13, 14) ou pharmacologiques (14, 15) pour éviter la progression d'une diminution de la tolérance au glucose vers un diabète de type 2 avéré ont privilégié l'utilisation de l'HGPO pour dépister les sujets à risque soumis à l'intervention et pour confirmer le diagnostic de diabète à terme. De ce point de vue, et en attendant des études de prévention de ce type en prenant en compte la simple glycémie à jeun, l'HGPO garde une place de premier choix (26, 40). En effet, se passer de

l'HGPO aboutirait à ne pas diagnostiquer un nombre important d'individus avec diminution de la tolérance au glucose, voire diabète de type 2 léger, tous sujets susceptibles de bénéficier de mesures d'intervention ciblée.

ETUDE DE L'HYPERGLYCÉMIE POST-PRANDIALE

L'hyperglycémie post-prandiale a suscité un engouement extraordinaire au cours des dernières années dans la littérature scientifique et médicale (17). En témoigne le nombre important d'articles publiés visant à mieux comprendre la physiopathologie de l'élévation excessive de la glycémie après un repas ou une charge orale en glucose (29, 41), à analyser les conséquences de cette élévation en termes de risque cardio-vasculaire (18, 19, 41) et à décrire l'efficacité de différents traitements diététiques ou pharmacologiques pour réduire l'amplitude et la durée de l'hyperglycémie post-prandiale (42). L'hyperglycémie dite post-prandiale est étudiée après un repas standard, par exemple un petit déjeuner test (43), mais peut très bien être appréhendée également dans le décours d'une HGPO, protocole beaucoup mieux standardisé (21, 29).

Diverses observations épidémiologiques ont attiré l'attention sur l'importance de l'hyperglycémie post-prandiale, évaluée lors d'une HGPO, en tant que marqueur de risque cardio-vasculaire (revue dans 18, 19). A cet égard, la grande étude multicentrique européenne DECODE est particulièrement intéressante (21). Elle démontre que les risques de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires sont davantage corrélés, selon une relation continue, à l'hyperglycémie deux heures après la charge en glucose plutôt qu'à la glycémie à jeun avec laquelle la relation n'existe qu'au-dessus d'un seuil de 126 mg/dl (7 mmol/l). Cette observation a été retrouvée dans la population japonaise de la "Funagata Diabetes Study" puisque les patients avec diminution de tolérance au glucose dans l'HGPO, contrairement à ceux avec diminution de la tolérance au glucose à jeun (glycémie basale entre 110 et 126 mg/dl ou encore entre 6,1 et 7 mmol/l), ont un risque significativement accru de maladie coronarienne (39). Dans une nouvelle analyse réalisée récemment de la célèbre "Paris Prospective Study", il a été montré que la glycémie 2 heures après une charge en glucose est un facteur pronostique de mortalité, toutes causes confondues, et que cette relation est surtout indiscutable chez les hommes avec glycémie normale à jeun (44).

Ainsi, alors même qu'il est proposé d'abandonner l'HGPO pour le diagnostic de diabète ou

de diminution de la tolérance au glucose (6), ce test est mis en avant pour identifier les sujets avec risque cardio-vasculaire accru, en particulier coronarien (9, 26). La controverse persiste quant à savoir si ce risque accru doit être attribué à la seule "dysglycémie" modérée ou bien aux facteurs de risque vasculaire (notamment les dyslipidémies et la dysfonction endothéliale) accompagnant souvent celle-ci dans ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome métabolique, le syndrome d'insulinorésistance, le syndrome dysmétabolique cardio-vasculaire ou le syndrome X (18, 36, 45). La diminution de la tolérance au glucose et l'hyperglycémie post-prandiale, anomalies classiques du syndrome métabolique, sont intimement associées à l'excès pondéral et à l'obésité, en particulier en présence d'une adiposité abdominale (46, 47). Il a été rapporté récemment que si la mesure de la masse grasse périviscérale par tomographie abdominale aide à détecter les sujets à risque de développer un syndrome métabolique, la simple détermination de l'insulinémie à la deuxième heure d'une HGPO permet de conforter ce diagnostic prédictif (48). La mesure de la réponse insulinique durant l'HGPO peut donc être un indicateur de la présence d'une insulinorésistance en plus de celle d'un éventuel déficit insulinosécrétoire (2, 3).

CONCLUSIONS

Même si l'HGPO n'est plus considérée comme le test de référence pour le diagnostic du diabète sucré, elle reste cependant utile pour le dépistage de la diminution de la tolérance au glucose, marqueur important d'évolution vers le diabète de type 2, et pour l'étude de l'hyperglycémie "post-prandiale", facteur de risque cardio-vasculaire. A ce titre, l'HGPO nous paraît garder une place de choix parmi les tests d'exploration réalisés en biologie clinique.

RÉFÉRENCES

- National Diabetes Data Group.— Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 1979, **28**, 1039-1057.
- Luyckx FH, Scheen AJ.— L'hyperglycémie provoquée par voie orale. 2. Etude de l'insulinosécrétion, de l'insulinorésistance et des hormones de la contre-régulation. *Immunoanal Biol Spéc*, 2003, **18**, 185-190.
- Luyckx FH, Scheen AJ.— Comment j'explore ... les anomalies du métabolisme glucidique, de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline avec une hyperglycémie provoquée par voie orale. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 881-885.
- Goldstein DE.— Isn't it time to retire the oral glucose tolerance test for diabetes screening and diagnosis ? (Editorial). *Diabetes Care*, 1998, **21**, 1215-1216.
- Luyckx FH, Scheen AJ.— L'hyperglycémie provoquée par voie orale. 1. De la controverse à un plaidoyer pour sa place en biologie clinique. *Immuno-Anal Biol Spéc*, 2003, **18**, 126-132.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.— Report on the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1183-1197.
- Davies MJ, Raymond NT, Day JL, et al.— Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabetic Med*, 2000, **17**, 433-440.
- Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al.— Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 399-402.
- Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KGMM.— Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia : the current status on definition and intervention. *Diabetic Med*, 2002, **19**, 708-723.
- Alberti KG, Zimmet PZ.— Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med*, 1998, **15**, 539-553.
- World Health Organisation.— *Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1 : Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Geneva: World Health Organisation, 1999.
- Alberti KGMM.— The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diabetic Med*, 1996, **13**, 927-937.
- Tuomilehto J, Lindström J, Ericksson JG, et al for the Finnish Diabetes Prevention Study Group.— Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2000, **344**, 1343-1350.
- Diabetes Prevention Program Research Group.— Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 393-403.
- Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, et al for the STOP-NIDDM Trial Research Group.— Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus : the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002, **359**, 2072-2077.
- Scheen AJ.— Prévention du diabète de type 2 chez le sujet obèse : premiers résultats avec l'orlistat dans l'étude XENDOS. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 617-621.
- American Diabetes Association.— Postprandial blood glucose. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 775-778.
- Haffner SM.— The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev*, 1998, **19**, 583-592.
- Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetic Med*, 1998, **15**, S63-S68.
- Stern MP, Williams K, Haffner SM.— Identification of individuals at high risk of type 2 diabetes : do we need the oral glucose tolerance test ? *Ann Int Med*, 2002, **136**, 575.
- DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group.— Diabetes Epidemiology : Collaborative

- analysis of diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999, **354**, 617-621.
22. DECODE Study Group.— Glucose tolerance and cardiovascular mortality : comparison of the fasting and the 2-hour diagnostic criteria. *Arch Int Med*, 2001, **161**, 397-404.
 23. Stern MP, Fatchi P, Williams K, Haffner SM.— Predicting future cardiovascular disease. Do we need the oral glucose tolerance test ? *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1851-1856.
 24. Davidson MB.— The oral glucose tolerance test is superfluous. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1883-1885.
 25. Tuomilehto J.— A glucose tolerance test is important for clinical practice. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1880-1882.
 26. Temelkova-Kurktschiev TS, Hanefeld M.— Oral glucose tolerance test : to be or not to be performed ? *Clin Lab*, 2002, **48**, 143-152.
 27. World Health Organisation Study Group on Diabetes Mellitus.— Technical Report Series n° 727. Geneva : World Health Organisation, 1985.
 28. Ko GT, Chan JC, Woo J, et al.— The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem*, 1998, **35**, 62-67.
 29. Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest*, 1999, **29**, 1-6.
 30. Barr RG, Nathan DM, Meigs JB, Singer DE.— Tests of glycemia for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2002, **137**, 263-272.
 31. Sacks DB, Bruns DE, Glodstein DE, et al.— Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, 2002, **48**, 436-472.
 32. Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KGMM.— Determining diabetes prevalence : a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations ? *Diabetic Med*, 1990, **7**, 603-610.
 33. Stolk RP, Orchard TJ, Grobbee DE.— Why use the oral glucose tolerance test ? *Diabetes Care*, 1995, **18**, 1045-1049.
 34. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al.— High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*, 1998, **21**, 360-367.
 35. Perry RC, Baron AD.— Impaired glucose tolerance. Why is it not a disease ? *Diabetes Care*, 1999, **22**, 883-885.
 36. Baron AD.— Impaired glucose tolerance as a disease. *Am J Cardiol*, 2001, **88** (suppl), 16H-19H.
 37. de Veght F, Dekker JM, Stehouwer CD, et al.— The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance : poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care*, 1998, **21**, 1686-1690.
 38. de Veght F, Dekker JM, Jager A, et al.— Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population : The Hoorn Study. *JAMA*, 2001, **285**, 2109-2113.
 39. 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.
 40. Lindahl B, Weinehall L, Asplund K, Hallmans G.— Screening for impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 1988-1992.
 41. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B, Lefèbvre PJ.— L'hyperglycémie post-prandiale. I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 138-141.
 42. Scheen AJ, Letiexhe MR, Geronooz I, et al.— L'hyperglycémie post-prandiale. II. Approches thérapeutiques médicamenteuses. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 196-201.
 43. Lefèbvre PJ, Luyckx AS.— The breakfast tolerance test : a return to physiology ? *Diabetes Metab*, 1976, **2**, 15-19.
 44. Balkau B, Forhan A, Eschwege E.— Two hour plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting glucose : more results from the Paris Prospective Study. *Diabetologia*, 2002, **45**, 1224-1229.
 45. Scheen AJ, Luyckx FH.— Le syndrome métabolique : définitions et données épidémiologiques. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 479-484.
 46. Luyckx FH, Scheen AJ.— Exploration et suivi biologique d'un patient obèse. *Immunoanal Biol Spéc*, 2000, **15**, 250-254.
 47. Luyckx F, Scheen AJ, Gielen J, Lefèbvre PJ.— Comment j'explore ... Le syndrome d'insulinorésistance grâce à ses marqueurs biologiques. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 686-691.
 48. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann NEB, et al.— Two-hour insulin determinaton improves the ability of abdominal fat measurement to identify risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1725-1730.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Luyckx, Laboratoire d'Hormonologie, Département de Biologie clinique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.