

# LES INSULINOSENSIBILISATEURS

A. J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

**RÉSUMÉ :** L'insulinorésistance a un terrain génétique dont l'expression phénotypique est favorisée par l'alimentation grasse, la sédentarité et l'obésité. Elle provoque un stress sur la cellule B pancréatique, tend à augmenter l'hyperglycémie basale et post-prandiale, est étroitement associée au syndrome métabolique et représente un facteur de risque cardio-vasculaire important. L'insulinorésistance peut être favorablement influencée par les simples mesures hygiéno-diététiques. Si nécessaire, des médicaments peuvent être prescrits, comme la metformine, antidiabétique oral de premier choix chez les sujets en surpoids, ou les thiazolidinediones (glitazones), nouveaux médicaments insulinosensibilisateurs qui suscitent beaucoup d'espoirs. De nouvelles molécules sont actuellement en cours de développement, notamment les PPAR  $\alpha/\gamma$  ou pan-agonistes. Cibler l'insulinorésistance a pour objectif de réduire l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2, de protéger la cellule B afin de prévenir l'apparition d'un diabète de type 2 chez les sujets à risque et d'éviter la détérioration métabolique progressive chez les patients déjà diabétiques, enfin, et peut-être surtout, d'améliorer le pronostic cardio-vasculaire global.

**MOTS-CLÉS :** *Diabète de type 2 - Insulinorésistance - Metformine - Pioglitazone - Rosiglitazone - PPAR - Thiazolidinediones*

## INTRODUCTION

L'insulinorésistance est un élément-clé de la physiopathologie du diabète de type 2 (1). Dans cette pathologie, elle s'associe à un déficit au moins relatif de l'insulinosécrétion, ce qui entraîne une hyperglycémie basale et post-prandiale plus ou moins importante. Chez les sujets dont les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas sont parfaitement fonctionnelles, l'insulinorésistance est compensée par une sécrétion accrue d'insuline, ce qui permet de maintenir une glycémie normale ou quasi normale. Par contre, ces sujets sont caractérisés par un hyperinsulinisme, basal et post-prandial, intimement associé au syndrome métabolique, et dont il a été montré qu'il représentait un facteur de risque indépendant de risque cardio-vasculaire (2).

Améliorer la sensibilité à l'insuline des sujets insulinorésistants rencontre un triple objectif. Tout d'abord, cette action améliore la tolérance au glucose et réduit l'hyperglycémie des patients diabétiques de type 2, effet positif déjà largement utilisé en thérapeutique. Ensuite, en réduisant le stress sur les cellules B, cette approche devrait contribuer à préserver le nombre (diminution de l'apoptose) et la fonction de ces cellules, ce qui devrait limiter le risque d'évoluer

## INSULIN SENSITIZERS

**SUMMARY :** Insulin resistance has a genetic background and its phenotypic expression is triggered by fat diet, lack of physical activity and obesity. It provokes a stress on B cells, tends to increase blood glucose levels, is intimately associated with the metabolic syndrome and represents a major cardiovascular risk factor. Insulin resistance may be favourably influenced by simple life-style changes. If necessary, drugs may be prescribed, such as metformin, the first choice antidiabetic oral agent in overweight individuals, or thiazolidinediones (glitazones), new insulin sensitizers with promising effects. New molecules are currently developed, especially PPAR  $\alpha/\gamma$  or pan-agonists. Targeting insulin resistance has several objectives : reducing hyperglycaemia in type 2 diabetic patients, protecting B cells in order to prevent type 2 diabetes in at risk individuals and limiting the progressive metabolic deterioration in diabetic patients, finally, and perhaps most importantly, ameliorating the global cardiovascular prognosis.

**KEYWORDS :** *Insulin resistance - Metformin - Pioglitazone - Rosiglitazone - PPAR - Thiazolidinediones - Type 2 diabetes*

vers un diabète de type 2 chez les sujets à risque et de freiner la détérioration progressive de l'équilibration glycémique classiquement observée dans le décours d'un diabète de type 2. Enfin, une correction de l'insulinorésistance, et de l'hyperinsulinisme compensateur qui en résulte, devrait influencer favorablement plusieurs facteurs de risque de dysfonction endothéliale et d'athérosclérose et améliorer ainsi le pronostic cardio-vasculaire des individus concernés.

Un traitement doit être, si possible, étiologique. Les causes de l'insulinorésistance sont génétiques ou environnementales. Les anomalies génétiques sous-jacentes paraissent complexes et encore mal comprises (3). Les facteurs environnementaux sont plus évidents. Les mauvaises habitudes alimentaires (alimentation riche en graisses saturées) (4) et le manque d'activité physique (5) entraînent une diminution de la sensibilité à l'insuline en tant que tels. Par ailleurs, ils conduisent à favoriser la prise pondérale et l'obésité, en particulier l'adiposité abdominale, est un facteur bien connu aggravant l'insulinorésistance (6). Dans ces conditions, il est évident que la première approche de l'insulinorésistance doit consister dans un renforcement des mesures hygiéno-diététiques, avec une alimentation mieux équilibrée de type méditerranéen (4), une promotion de l'exercice musculaire (5) et une réduction de l'excès pondéral (6). Il a été démontré, dans plusieurs grandes études d'intervention, qu'une meilleure alimentation et qu'une augmentation de l'acti-

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

vité physique permettent de prévenir la survenue d'un diabète de type 2 chez les sujets à risque et cet effet s'explique essentiellement par une amélioration de la sensibilité à l'insuline (7).

Si les modifications du style de vie s'avèrent insuffisantes, il conviendra de recourir à des médicaments dits insulinosensibilisateurs (8,9). Le premier médicament améliorant la tolérance au glucose sans augmenter la sécrétion d'insuline est, sans conteste, la metformine. Son mode d'action est cependant complexe et une partie de l'action antihyperglycémiant de cette molécule passe par un effet indépendant d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Plus récemment, une nouvelle classe de médicaments insulinosensibilisateurs a été commercialisée, les thiazolidinediones ou glitazones. Enfin, d'importantes recherches pharmacologiques sont actuellement en cours à propos de médicaments activateurs de récepteurs nucléaires appelés PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), les agonistes mixtes PPAR  $\alpha/\gamma$  ou encore les pan-agonistes vis-à-vis des trois sous-types de récepteurs PPAR ( $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\beta/\delta$ ). Ces médicaments sont développés pour bénéficier d'une correction encore plus complète de l'insulinorésistance et des troubles métaboliques associés, dans le but d'améliorer drastiquement le pronostic cardio-vasculaire. Le but de cet article est de faire brièvement le point sur ces différentes classes pharmacologiques.

## 1) METFORMINE

La metformine est un biguanide possédant des effets métaboliques complexes, avec comme résultat, une réduction de la glycémie basale et post-prandiale sans augmentation (et même plutôt avec une diminution) des taux circulants d'insuline. Elle peut agir par l'intermédiaire d'au moins trois mécanismes (10) : 1) en réduisant la production hépatique de glucose suite à une inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse (effet principal); 2) en augmentant la sensibilité périphérique à l'insuline, conduisant à une meilleure captation et utilisation du glucose par le muscle squelettique; et 3) en retardant, et même en diminuant quelque peu, l'absorption intestinale du glucose. La metformine est considérée comme un médicament épargnant l'insulinosécrétion plutôt que comme un agent véritablement insulinosensibilisateur (voir plus loin, glitazones) (11).

Par ailleurs, la metformine a un certain effet anorexigène et réduit légèrement les apports alimentaires, ce qui tend à faire perdre un peu de poids (contrairement aux autres médicaments

anti-hyperglycémiantes les plus utilisés). Elle exerce également des effets favorables sur le métabolisme lipidique (diminution des concentrations de triglycérides) ainsi que sur le système fibrinolytique (réduction des taux de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène ou PAI-1). A ce titre, elle améliore le profil de risque cardio-vasculaire des sujets insulinorésistants, diabétiques ou non (12).

La cible moléculaire de la metformine, anti-diabétique oral utilisé depuis près de 50 ans, est restée longtemps mystérieuse. Des travaux récents ont suggéré que la metformine était capable d'accroître la phosphorylation et l'activation de l'AMP-activated protein kinase (AMPK) (13). L'AMPK est activée par toute situation de stress épuisant la cellule en ATP et donc augmentant le rapport AMP/ATP. Cette enzyme est donc un pivot essentiel de la régulation du métabolisme énergétique cellulaire. L'activation de l'AMPK (par l'exercice musculaire, mais aussi par la metformine) dévie les processus cellulaires consommateurs d'ATP vers les processus cellulaires régénérateurs d'ATP : translocation des transporteurs du glucose (GLUT 4) vers la membrane plasmique, stimulation de la captation du glucose par le muscle et le foie, stimulation de l'oxydation des acides gras dans le muscle et le foie, diminution de la production hépatique du glucose et des triglycérides, ...

La metformine est recommandée en première intention dans le traitement du patient diabétique de type 2 obèse (14,15). Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec un sulfamide, une glitazone ou l'insuline. Elle exerce un effet synergique avec un sulfamide (insulinosécrétagogue) ou même avec une glitazone (insulinosensibilisateur préférentiellement musculaire alors que la metformine agit surtout sur le foie). Chez le patient diabétique traité par insuline, la metformine permet de réduire les doses d'insuline et de limiter la prise pondérale. Comme elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie par elle-même. Chez l'adolescent obèse avec une histoire familiale de diabète de type 2, la metformine a bien démontré sa capacité à réduire l'élévation de la glycémie post-prandiale, les concentrations en insuline et à modérer la prise de poids (16). Il s'agit là d'un effet potentiellement important dans une optique de prévention du diabète de type 2 au vu de l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les jeunes (7).

La metformine a apporté la preuve de sa capacité à prévenir l'évolution vers un diabète de type 2 chez les sujets adultes à risque. Dans le

"Diabetes Prevention Program" (DPP) (17), des sujets avec un indice de masse corporelle supérieur à 24 kg/m<sup>2</sup> et une diminution de la tolérance au glucose ont reçu, en double insu, de la metformine (2 x 850 mg par jour) ou un placebo. Après un suivi moyen de 2,8 années, l'incidence de diabète a été réduite de 31 % (p < 0,001) dans le groupe metformine. L'effet protecteur a surtout été prononcé chez les sujets jeunes, obèses et/ou avec une élévation modérée de la glycémie à jeun.

L'intérêt pour la metformine s'est trouvé considérablement renforcé par les résultats de la grande étude UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study») (18). En effet, dans cet essai, et pour un contrôle glycémique identique, la metformine a été le seul traitement capable d'améliorer significativement le pronostic cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2. Ces résultats ont été attribués à un effet positif sur certains paramètres métaboliques liés à l'insulinorésistance et à une moindre prise de poids (19).

Les propriétés pharmacocinétiques de la metformine sont bien connues et son utilisation est contre-indiquée ou, à tout le moins, la posologie doit être ajustée en présence d'une insuffisance rénale, au risque d'exposer le patient à une accumulation de la metformine pouvant, dans les cas extrêmes, conduire à une acidose lactique. Si l'on respecte les conditions d'utilisation, ce médicament est bien toléré (hormis des troubles digestifs en début de traitement chez environ 10 % des sujets) et a un bon profil de sécurité, même lors d'une utilisation prolongée comme l'a bien montré un recul d'utilisation clinique de plus de 40 ans.

## 2) THIAZOLIDINEDIONES

Les thiazolidinediones (TZDs) se lient, de façon spécifique, à une isoforme des récepteurs PPAR, les PPAR- $\gamma$  (20). Le PPAR- $\gamma$  est un facteur de transcription qui, après avoir formé un hétérodimère avec le récepteur des rétinoïdes (RXR), se lie à la région régulatrice d'un certain nombre de gènes et en contrôle la transcription. Les effets métaboliques qui en résultent ont été détaillés dans un article récent de la revue (21). Ces médicaments augmentent la sensibilité à l'insuline, en particulier l'utilisation du glucose par le muscle squelettique telle qu'elle peut être mesurée lors d'un «glucose clamp» euglycémique hyperinsulinémique. Récemment, il a été montré que la rosiglitazone augmente les taux d'adiponectine, une adipokine améliorant la sensibilité à l'insuline, et diminue le contenu en triglycérides des hépatocytes, ce qui contribue à

augmenter significativement la sensibilité hépatique à l'insuline (11).

Les TZDs (pioglitazone, Actos® ; rosiglitazone, Avandia®) ont largement été testées dans des essais cliniques contrôlés, essentiellement chez des sujets avec diminution de la tolérance au glucose ou, davantage encore, chez des patients avec un diabète de type 2 (22,23). Chez le patient diabétique, les TZDs réduisent significativement les concentrations plasmatiques de glucose à jeun et en post-prandial et diminuent les taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). En monothérapie, les améliorations observées dans le contrôle glycémique sont sensiblement comparables à celles rapportées avec la metformine ou les sulfamides. Chez les patients diabétiques imparfaitement contrôlés par metformine ou par un sulfamide, l'addition d'une glitazone entraîne une diminution importante (quoique parfois assez lente) des taux d'HbA<sub>1c</sub>, ce qui plaide pour un effet au moins additif de ces différentes approches thérapeutiques (22,23).

Outre les effets attendus sur la sensibilité à l'insuline, les TZDs pourraient également exercer un effet protecteur sur la cellule B et protéger le sujet diabétique de type 2 contre la perte inexorable de la fonction insulinosécrétoire au cours du temps qui le conduit à l'insulinorequérance (24). Chez le rongeur, l'apoptose des cellules B est réduite par l'administration d'une TZD. Cet effet pourrait résulter de la réduction conjointe des effets de la lipotoxicité liés à l'augmentation des acides gras et de la glucotoxicité en relation avec l'hyperglycémie, et *in fine* du stress oxydatif. Certaines observations chez l'homme suggèrent, de fait, une moindre dégradation, voire même une amélioration, de la fonction insulinosécrétoire. Cet effet de préservation de la cellule B est important car il permettrait de mieux stabiliser la maladie et d'éviter l'escalade thérapeutique qui doit souvent être mise en route pour tenter de contrôler au mieux l'équilibre glycémique du patient diabétique de type 2. Plusieurs études en cours visent à confirmer l'importance de cet effet protecteur chez l'homme (25).

Enfin, un intérêt majeur est porté actuellement envers les TZDs pour la protection cardio-vasculaire que ces médicaments sont susceptibles d'apporter. En effet, de nombreux effets pléiotropes ont été rapportés dont certains paraissent indépendants de l'effet princeps sur le contrôle glycémique (25-27). Les TZDs ont montré des effets potentiellement bénéfiques sur différents facteurs et/ou marqueurs de risque cardio-vasculaire, avec notamment une amélioration du profil lipidique (surtout avec la piogli-

tazone), une légère diminution de la pression artérielle, une amélioration de la fonction endothéliale et de la vasomotricité, une réduction des taux de C-réactive protéine ultrasensible (hsCRP), de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et de certaines métalloprotéinases (MMP-9), enfin une baisse de la microalbuminurie. Les effets anti-inflammatoires sont les plus étudiés actuellement compte tenu du rôle majeur attribué à l'inflammation dans l'athérosclérose. Ces effets, non strictement hypoglycémiques, conjugués aux effets des glitazones sur l'insulinosensibilité et sur le métabolisme des lipides, pourraient conduire à une protection cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2 (25-27). Cet effet positif devrait être confirmé dans l'étude PROACTIVE avec la pioglitazone dont les résultats sont attendus en septembre 2005. Si tel est le cas, les glitazones devraient occuper, à l'avenir, une place de choix dans la prise en charge du patient diabétique de type 2, fréquemment porteur d'un syndrome métabolique et à haut risque cardio-vasculaire (2).

En stimulant l'adipogenèse, les TZDs ont tendance à faire prendre du poids (quelques kilogrammes après un an de suivi). Cette augmentation de la masse grasse se fait surtout dans le tissu adipeux sous-cutané, alors que la masse grasse intra-abdominale (intra-hépatique et péri-viscérale), c'est-à-dire la plus délétère sur le plan métabolique, tend plutôt à diminuer (11,28). Un autre effet indésirable des TZDs consiste en une certaine hémodilution (objectivée par une discrète chute de l'hématocrite, sans évolution vers l'anémie cependant) et un risque accru d'oedèmes et de décompensation cardiaque chez les sujets prédisposés (29). Enfin, la toxicité hépatique décrite initialement avec la troglitazone (qui a d'ailleurs fait retirer ce médicament du marché américain) n'est pas retrouvée avec la pioglitazone ou la rosiglitazone. Au contraire, ces deux glitazones améliorent plutôt la stéatose hépatique et font actuellement l'objet d'essais cliniques spécifiques dans la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (11).

## 2) NOUVEAUX PPAR AGONISTES

Les récepteurs PPAR représentent une cible thérapeutique dont l'importance est clairement apparue au cours de la dernière décennie (21). Il s'agit d'une superfamille de récepteurs nucléaires qui comprend plusieurs sous-types, appelés PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  et PPAR- $\delta$  (ou PPAR- $\beta$ ). Les récepteurs PPAR- $\gamma$  sont surtout exprimés dans le tissu adipeux (mais aussi dans le muscle,

l'intestin et dans les macrophages) et ont comme ligand pharmacologique les TZDs dont les propriétés principales viennent d'être évoquées. Les récepteurs PPAR- $\alpha$  sont surtout exprimés dans le foie (mais sont aussi présents dans quelques autres organes) et ont comme ligand pharmacologique les fibrates (notamment le fénofibrate). Cette classe de médicaments hypolipémiants exerce une diminution des concentrations de triglycérides et une augmentation du taux de cholestérol HDL, mais aussi des effets anti-inflammatoires sur la paroi artérielle. Les résultats de protection cardio-vasculaire avec le fénofibrate (Lipanthyl®) dans l'étude FIELD, chez environ 10.000 patients diabétiques de type 2, sont attendus en novembre 2005. Enfin, les récepteurs PPAR- $\delta$  (ou  $\beta$ ), ubiquitaires c'est-à-dire exprimés dans tous les tissus, pourraient jouer un rôle dans la modulation de l'inflammation et, donc, de l'athérosclérose.

Compte tenu des effets complémentaires qui peuvent être attendus d'un effet agoniste sur les récepteurs PPAR- $\gamma$  et sur les récepteurs PPAR- $\alpha$ , il n'est pas étonnant que l'industrie pharmaceutique ait tenté de développer des agonistes mixtes (muraglitazar, tésaglitazar) (30). Ces médicaments devraient offrir les avantages des glitazones, à savoir une réduction de l'insulino-résistance, une amélioration de la tolérance au glucose ainsi que divers effets pléiotropes déjà mentionnés, et des fibrates, à savoir une diminution des concentrations de triglycérides, une augmentation des taux de cholestérol HDL et également certains effets vasculaires propres, notamment anti-inflammatoires. On peut espérer que cette convergence d'effets aboutisse à une activité protectrice supérieure, notamment vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires, cause de décès de plus de deux tiers des patients diabétiques de type 2 (2). C'est également dans cette optique que l'intérêt de l'industrie pharmaceutique s'est porté pour le développement de médicaments agonistes pour les trois sous-types de récepteurs PPAR, appelés pan-agonistes. Plusieurs molécules agonistes mixtes ou pan-agonistes sont actuellement en développement, en phase II ou en phase III.

## CONCLUSIONS

Les agents insulinosensibilisateurs occupent déjà une place de choix dans le traitement du patient diabétique de type 2. Tout porte à croire que leur place va aller grandissant si les études en cours confirment leur effet protecteur sur la cellule B et, surtout, leur action protectrice cardio-vasculaire. Enfin, ces médicaments

devraient, tôt ou tard, voir leurs indications s'élargir à des individus insulino-résistants mais non (encore) diabétiques, comme les sujets avec diminution de la tolérance au glucose et antécédents familiaux de diabète de type 2, les femmes avec syndrome des ovaires polymicrokystiques ou antécédents de diabète gestationnel, etc. Compte tenu de l'épidémie de maladies métaboliques annoncée, dont le diabète de type 2, directement en relation avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité, il ne fait aucun doute que les médicaments insulinosensibilisateurs ont un bel avenir devant eux. L'industrie pharmaceutique ne s'y est d'ailleurs pas trompée ...

## RÉFÉRENCES

- Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
- Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR.— Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1999, **103**, 931-943.
- Paquot N.— Le régime alimentaire chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 391-394.
- Gautier JF.— Activité physique et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 395-401.
- Rorive M, Letiexhe MR, Scheen AJ, Ziegler O.— Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 374-382.
- Scheen AJ, Giet D.— Prévention du diabète de type 2, un nouveau défi de santé publique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 383-390.
- Scheen AJ.— Treatment of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 318-324.
- Krentz AJ, Bailey CJ.— Oral antidiabetic agents : current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 385-411.
- Cusi K, DeFronzo RA.— Metformin : a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev*, 1998, **6**, 89-131.
- Tiikkainen M, Häkkinen A-M, Korsheninnikova E, et al.— Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004, **53**, 2169-2176.
- Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, BIGPRO Study Group.— The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper body fat distribution. *Diabetes Care*, 1994, **19**, 920-926.
- Zhou G, Myers R, Li Y, et al.— Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 2001, **108**, 1167-1174.
- Johansen K.— Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 33-37.
- Consoli A, Gomis R, Halimi S, et al.— Initiating oral glucose-lowering therapy with metformin in type 2 diabetic patients : an evidence-based strategy to reduce the burden of late-developing diabetes complications. *Diabetes Metab*, 2004, **30**, 509-516.
- Freemark M, Bursey D.— The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*, 2001, **107**, 1-7.
- 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.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.— Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, **352**, 854-865.
- Special issue.— Cardiovascular benefits of metformin. *Diabetes Metab*, 2003, **29** (Suppl), 6S5-6S122.
- Yki-Järvinen H.— Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1106-1118.
- Scheen AJ, Paquot N.— Récepteurs PPAR- $\gamma$ , nouvelle cible thérapeutique dans les pathologies métaboliques et cardio-vasculaires. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 89-95.
- Diamant M, Heine RJ.— Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus : current clinical evidence. *Drugs*, 2003, **63**, 1373-1405.
- Scheen AJ.— Thiazolidinediones : overview on their use in monotherapy and combined therapy. *Diab Metab*, 2005, **31**, in press.
- Walter H, Lubben G.— Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preservation of beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 1-13.
- Martens FM, Visseren FL, Lemay J, et al.— Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs*, 2002, **62**, 1463-1480.
- Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R.— A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2097-2104.
- Pershad Singh HA.— Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  : therapeutic target for diseases beyond diabetes : Quo vadis ? *Expert Opin Invest Drugs*, 2004, **13**, 215-228.
- Scheen AJ.— Glitazones et prise de poids. *Ann Endocrinol*, 2002, **63**, 1S41-44.
- Scheen AJ.— Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety*, 2004, **27**, 841-856.
- Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart J-C, Staels B.— Role of the PPAR family receptors in the regulation of metabolic and cardiovascular homeostasis : new approaches to therapy. *Cur Opin Pharmacol*, 2005, **5**, 177-183.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.