

Caractérisation des différents profils d'insulino-sécrétion et d'insulinosensibilité dans les anomalies de la glucorégulation.

Jean-Frédéric BRUN¹, Eric RAYNAUD DE MAUVERGER², Christine FÉDOU³

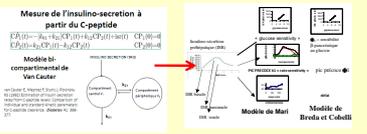
¹INSERM U1046 • Physiopathologie & Médecine Expérimentale du Cœur et des Muscles • Unité d'Explorations Métaboliques (CERAMM), Service Central de Physiologie Clinique; Service d'Endocrinologie, Hôpital Lapeyronie CHU Montpellier

Introduction

- L'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ) et l'intolérance au glucose (IAG) résultent de mécanismes distincts mis en évidence dans des études utilisant des techniques de recherche sophistiquées [1, 3, 5, 6, 8]. Nous avons voulu voir si ces divers mécanismes sont retrouvés avec l'analyse modélisée d'un simple repas test.
- La reconstruction de l'insulino-sécrétion préhépatique à partir du C-peptide avec le modèle bicompartmental de Van Cauter permet d'analyser ses composantes (pic précoce Φ_1 , seconde phase Φ_2 exprimée en sensibilité β -pancréatique au glucose) [2, 7].

Méthodes

311 sujets présentant toute la gamme d'états entre la tolérance normale aux glucides et le diabète patent ont réalisé un repas test standardisé.



Calcul de l'insulino-sécrétion préhépatique [2]

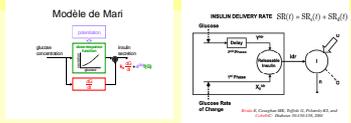
$$I_{prehepatic} = \frac{C_{peptide} \times \beta_{pancreatic} \times \Delta G}{\Delta G - \Delta G_{fasting}}$$

$\beta_{pancreatic}$: Sensibilité β -pancréatique au glucose (mU/L per mmol/L per min)
 ΔG : Variation de la glycémie (mmol/L)
 $\Delta G_{fasting}$: Variation de la glycémie à jeun (mmol/L)

Calcul de l'insulino-sensibilité: Orail minimal model [2, 4]

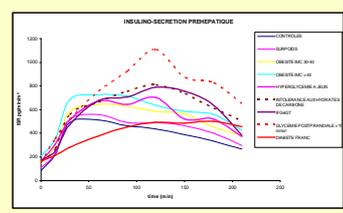
$$S_{I} = \frac{I_{prehepatic} - I_{fasting}}{\Delta G - \Delta G_{fasting}}$$

	Poids	Taille	IMC	Age	Gly à jeun	Gly à 120
Contrôles (n=51)	69,7 ±1,09	1,67 ±0,01	21,8 ±0,28	39,9 ±0,06	4,63 ±0,11	5,23 ±0,11
Surpoids I/MC 25-30 n=48	71,79 ±1,34	1,64 ±0,013	27,42 ±0,20	40,97 ±0,17	4,73 ±0,07	5,2 ±0,10
OBESES I/MC 30-40 n=78	93,29 ±1,1	1,66 ±0,010	34,59 ±0,28	42,61 ±0,16	4,90 ±0,05	5,69 ±0,097
OBESITE MORBIDE I/MC >40 n=23	122,03 ±3,63	1,63 ±0,02	46,09 ±1,1	39,56 ±3,56	4,93 ±0,08	5,68 ±0,17
IHM Hypertension modérée à jeun isolée n=7	90,4 ±3,46	1,66 ±0,013	33,16 ±2,32	51,86 ±3,53	6,39 ±0,12	6,38 ±0,42
INTOLERAN CE AUX GLUCIDES IAG ISOLEE n=50	87,89 ±3,8	1,63 ±0,013	31,6 ±2,7	47,3 ±2,2	5,29 ±0,06	7,9 ±0,1
IAG-HMJ n=9	104,4 ±6,324	1,69 ±0,014	36,69 ±1,90	50,53 ±1,38	6,44 ±0,09	8,6 ±0,24
GI20 > 11 mmol n=11	77,89 ±2,89	1,63 ±0,013	28,71 ±1,28	41,28 ±3,02	5,02 ±1,11	11,1 ±0,285
DIABETE FRANÇ (GAJ-7 mmol) n=27	97,85 ±5,53	1,67 ±0,011	34,91 ±2,63	59 ±0,37	9,66 ±0,27	15,7 ±0,8

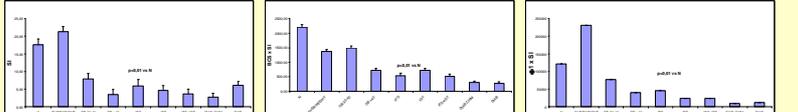


L'insulino-sécrétion est analysée à l'aide des modèles de Mari [7] et de Cobelli [2] en ses différentes composantes.

Résultats



Résultats

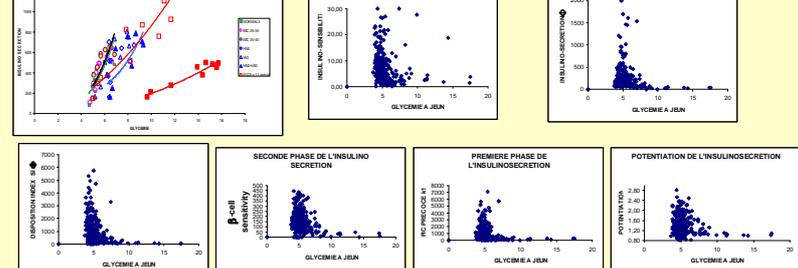


Ces modèles montrent que lorsque l'IMC dépasse 30 kg/m² on observe une baisse de SI et une augmentation de Φ_1 et Φ_2 ($p < 0,01$) encore plus marquées si l'IMC dépasse 40.

Dans les HMJ on observe une réduction modérée de SI ($p=0,039$), avec produit $\Phi_2 \times SI$ abaissé, et insulino-sécrétion basale augmentée. Le pic précoce Φ_1 du modèle de Breda est diminué, mais pas Φ_2 .

Dans l'IAG on note une réduction plus importante de SI ($p=0,0001$) et de Φ_1 , et une diminution de la « potentiation » de la deuxième phase ($p=0,014$).

Les états associant HMJ+IAG sont caractérisés par un produit $\Phi_2 \times SI$ abaissé. Lorsque le diabète est uniquement postprandial Φ_2 est conservée, et elle est effondrée lorsque la glycémie dépasse 6,1 mmol à jeun.



• Cette série de schémas montre la dégradation progressive de l'ensemble des paramètres mesurés lorsque la glycémie à jeun s'élève

	Insulino-sensibilité et SI	Φ_2 rate sensitivity	Φ_1 Sensitivity	Φ_1 Index global d'insulino-sécrétion	Φ_2 Index global d'insulino-sécrétion
Contrôles (n=51)	17,64 ±2,03	158,58 ±11,81	1299,89 ±145,28	630,25 ±17,09	245,76 ±27,97
Surpoids I/MC 25-30 n=48	17,28 ±1,2024	188,32 ±117,71	1170,11 ±169,13	784,94 ±62,58	277,58 ±46,25
OBESES I/MC 30-40 n=78	7,89 ±2,02	188,33 ±9,69	1300,68 ±146,47	958,18 ±50,43	380,77 ±44,52
OBESITE MORBIDE I/MC >40 n=23	2,18 ±0,10	262,44 ±33,55	2507,10 ±387,15	12747,19 ±1668,12	370,60 ±56,75
IHM Hypertension modérée à jeun isolée n=7	2,01 ±0,16	157,92 ±68,37	1172,76 ±708,36	11208,91 ±3106,18	452,58 ±188,78
INTOLERAN CE AUX GLUCIDES IAG ISOLEE n=50	1,77 ±0,06	186,08 ±11,55	536,22 ±87,61	6199,06 ±891,69	152,84 ±28,61
IAG-HMJ n=9	3,61 ±1,15	176,59 ±21,11	257,54 ±76,95	6528,49 ±394,37	171,48 ±21,09
GI20 > 11 mmol n=7	2,70 ±0,61	140,07 ±20,43	446,02 ±185,49	3328,79 ±597,96	166,22 ±31,79
DIABETE FRANÇ (GAJ-7 mmol) n=27	6,09 ±1,49	59,61 ±11,20	162,86 ±25,29	2452,55 ±430,59	64,31 ±11,25

Comparaison des différents groupes
 SI plus basse chez obèses vs contrôles ($p < 0,00007$); plus basse dans les HMJ que les contrôles ($p = 0,039$) plus basse dans les IAG que les contrôles ($p = 0,00000005$); plus basse chez les diabétiques ($p = 0,00000001$); pas d'interaction entre les groupes d'obèses et entre les groupes de dysglycémisation. Φ_2 et Φ_1 plus basse chez obèses que contrôles ($p = 0,010$) et entre plus basse chez obèses morbides qu'obèses à IMC <40 ($p = 0,004$); plus basse dans les diabètes patients que dans les hyperglycémies postprandiales < 2g/l isolées (0,007). Première phase Φ_1 index KI de Mari: pas de différence dans groupes de poids; plus bas dans les IAG que les contrôles ($p = 0,0001$); plus basse dans les HMJ-IAG que les IAG seules ($p = 0,05$); plus basse quand le diabète est patent à jeun que lorsqu'il n'est que postprandial.

Discussion

Nos données sont en accord avec la littérature qui décrit une insulino-sensibilité modérément diminuée dans l'IHM et fortement diminuée dans l'IAG [3, 5]. Selon Abdul-Ghani [1] et Faerch [5] l'insulino-résistance est hépatique dans l'IHM et musculaire dans l'IAG. Dans l'IHM la diminution de Φ_1 est un mécanisme généralement retrouvé [1, 5]. Plusieurs auteurs trouvent une réponse insulémique diminuée dans l'IAG affectant Φ_1 [1] et Φ_2 [1, 6]. En fait l'IAG serait plutôt caractérisée par une réponse insulémique Φ_2 plus retardée qu'affaiblie [3] ce qui se traduit dans le modèle de Mari par une diminution de la potentiation [6] retrouvée ici. Faerch [5] montre également que le glucagon basal et postprandial est plus élevé dans l'IHM et l'IAG, que dans l'IAG le GIP est bas, tandis que dans l'IHM la réponse post-prandiale de GLP1 est élevée. Comme l'indique Sathananthan [8] ces profils sont en fait très hétérogènes et il y a un continuum de phénotypes entre la normogluco-tolérance et le DT2.

• Ces données confirment que HMJ et IAG sont liées à l'insulino-résistance mais avec des anomalies distinctes de l'insulino-sécrétion, plus marquées dans l'IAG. Certaines différences devraient devenir significatives avec un échantillon plus important et nous comptons donc augmenter cette base de données.

References

[1] Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care. 2006; 29(12):2318-23.

[2] Breda E, Cavalot G, Toffredi G, Polinski K, Cobelli C. Oral glucose tolerance test: minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. Diabetes. 2001; 50:155-6.

[3] Breda E, Toffredi G, Polinski K, Cobelli C. Insulin release in impaired glucose tolerance: oral minimal model predicts normal sensitivity to glucose but defective response time. Diabetes. 2002; 51(5):767-75.

[4] Brun JF, Charraoui E, Fedou C, Bonnaire S, Raynaud de Mauverger E, Hestier J. Assessment of insulin sensitivity and glucose effectiveness from a standardized hyperglycemic breakfast test in type 2 diabetes exhibiting various levels of insulin resistance. Acta Diabetol. 2013; 50(2):145-53.

[5] Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Glümer C, Pedersen O, Borch-Johnsen K. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of parasympathetic and beta cell function but differential roles of insulin resistance and insulin action. Diabetologia. 2008; 51(12):2184-93.

[6] Ferrannini E, Gastaldello A, Miyazaki Y, Malisic M, Netti A, Mari A, DeFronzo RA. Predominant role of reduced beta-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. Diabetologia. 2003; 46(12):1211-8.

[7] Mari A, Schmitz O, Gastaldello A, DeFronzo RA, Toffredi G, Ferrannini E. Meal and oral glucose tests for assessment of beta-cell function: modeling analysis in normal subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; 283(3):E339-46.

[8] Sathananthan A, Dalla Man C, Zinman B, Cavalot G, Rubelelli R, Toffredi G, Cobelli C, Rizza RA, Vella A. A concerted decline in insulin secretion and action occurs across the spectrum of fasting and postchallenge glucose concentrations. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76(2):212-6.