



L'analyse modélisée de la glucorégulation dans les hypoglycémies réactionnelles confirme qu'elles sont principalement expliquées par une élévation de l'insulino-sensibilité.

Jean-Frédéric BRUN^a, Christine FÉDOU^a, Eric RAYNAUD DE MAUVERGER^a,

^aINSERM 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

- La reconstruction de l'insulino-sécrétion préhépatique à partir du C-peptide avec le modèle bicompartimental de Van Cauter [1] permet d'analyser ses composantes (pic précoce Φ_1 , seconde phase Φ_2 exprimée en sensibilité β -pancréatique au glucose [2]).
- Nous avons voulu déterminer si ces récents progrès de l'analyse modélisée des repas tests confirme les données classiques indiquant que les hypoglycémies réactionnelles (HR) non liées à une intolérance au glucose, s'expliquent principalement par une augmentation de sensibilité à l'insuline (SI) [3-5].

Méthodes

23 patients normoglycoléants présentant une hypoglycémie réactionnelle (nadir mesuré entre 2.3 et 3.8 mmol) sont comparés à 111 sujets normoglycoléants appariés pour la corpulence et l'âge au cours d'un repas test hyperglycémique standardisé.

STANDARDIZED BREAKFAST TEST

	Pre	1st	2nd	3rd
bread	10.0	4.4	4.4	4.0
butter	1.0	1.0	1.0	1.0
apple	1.0	1.0	1.0	1.0
orange	1.0	1.0	1.0	1.0
water	1.0	1.0	1.0	1.0
total	14.0	8.4	8.4	7.0
HR	10.0	5.0	5.0	4.0
CONTROL	10.0	5.0	5.0	4.0
CALORIES	45	100	100	100
GLUCOSE	4.5	27.0	27.0	40.0

Calcul de l'insulino-sensibilité: Oral minimal model

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -[S_G + X(t)] \cdot G(t) + S_G \cdot G_b + \frac{b \cdot \text{insulin}(t)}{V} & G(0) = G_0 \\ \dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_1 \cdot I(t) - I_0 & X(0) = 0 \end{cases}$$

Minimal model

G = glycémie, I insulinsémie, suffixe "b" = basal, X action de l'insuline, V volume de distribution, et S_G , p_1 , et p_2 paramètres du modèle

Caumo A, Bergman RN, Cobelli C. Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: a minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4396-4402, 2000

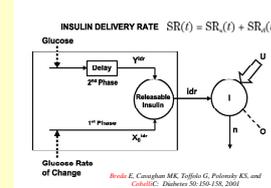
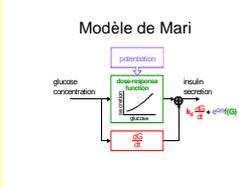
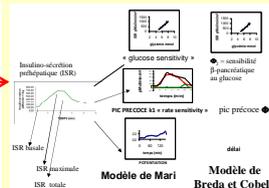
$$S_{\text{MOTM}} = \frac{f \cdot D_{\text{MOTM}} \cdot \text{AUC}[\Delta G(t)/G(t)] - GE \cdot \text{AUC}[\Delta G(t)/G(t)]}{\text{AUC}[\Delta I(t)]} \quad (14)$$

Calcul de l'insulino-sécrétion préhépatique

Mesure de l'insulino-sécrétion à partir du C-peptide

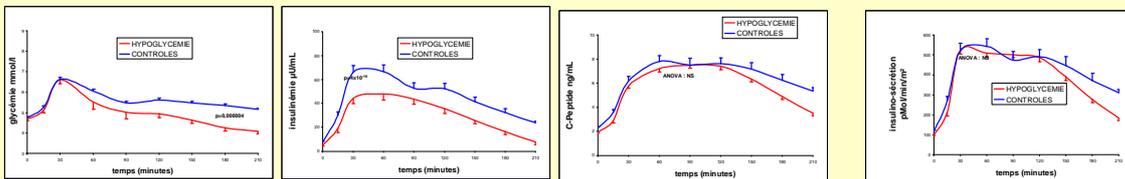
$$\begin{cases} \dot{C}_1(t) = -[k_{11} + k_{21}]C_1(t) + k_{12}C_2(t) + \text{ins}(t) & C_1(0) = 0 \\ \dot{C}_2(t) = k_{21}C_1(t) - k_{22}C_2(t) & C_2(0) = 0 \end{cases}$$

Modèle bi-compartimental de Van Cauter



L'insulino-sécrétion préhépatique est calculée à partir du C Peptide par résolution du modèle bicompartimental de VanCauter et Polonsky.

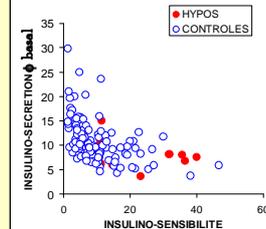
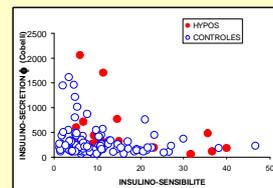
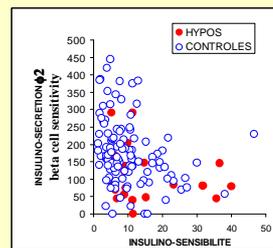
L'insulino-sécrétion est analysée à l'aide des modèles de Mari et de Cobelli en ses différentes composantes.



Les sujets à HR ont des SI plus élevées de ($p=0,027$). Leurs mesures d'insulino-sécrétion sont similaires, mais lors qu'elles sont exprimées sous forme de "disposition index" DI (insulino-sensibilité multipliée par insulino sécrétion) les DI de pic précoce et de seconde phase sont tous deux plus élevées: ($p=0,019$ et $p=0,003$), de même que le "DI oral" qui intègre ces divers DI et est très élevé dans les HR ($4930,32 \pm 2607,01$ vs $952,41 \pm 110,67$; $p=0,020$).

Conclusion

Ces résultats confirment les précédents travaux réalisés avec le glucose clamp ou le minimal model montrant qu'une SI élevée est le mécanisme principal des HR [3-5]. Ils montrent en outre que les deux phases de l'insulino-sécrétion, qui semblent quantitativement normales, sont disproportionnellement élevées si on les rapporte aux valeurs d'insulino-sensibilité, indiquant une inadéquation de l'ajustement homéostatique de l'insulino-sécrétion à l'insulino-sensibilité.



References

[1] van Cauter E, Meeuw F, Suardi J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels: comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes* 1992;41:368-77.

[2] Mari A, Schwede D, Castellani A, Costacou T, Nylén M, 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:E159-66.

[3] Ferrannini G, Linderoth P, Stehouwer CD, Linderoth R, Linderoth R, Linderoth R. Increased insulin sensitivity in patients with idiopathic reactive hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;89(10):385-90.

[4] Brun JF, Fedou C, Mauerer JF, Bédard C, Joubert N, Bédard MT, Fedou C, Gualdi A. Increased insulin sensitivity and basal insulin effectiveness in postprandial reactive hypoglycemia. *Acta Diabetol*. 1996 Mar;33(1):4-8.

[5] Brun JF, Fedou C, Mauerer JF. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab*. 2000 Nov;26(3):337-51.

[6] Brucke E, Cowgill MK, Toffalo G, Polonsky KS, Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes* 2002;51:255-61.

[7] Brun JF, Ghazwani E, Fedou C, Bédard C, Mauerer JF, Raynaud de Mauverger E, Mauerer JF. Assessment of insulin sensitivity SI and glucose effectiveness SE from a standardized hyperglycemic breakfast test in type 2 diabetes exhibiting various levels of insulin resistance. *Acta Diabetol* 2012 Apr;59(2):145-53.

[8] Dalla Man C, Caumo A, Basu R, Rizzo N, Toffalo G, Cobelli C. Minimal model estimation of glucose absorption and insulin sensitivity from oral test: validation with a tracer method. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E837-45.

[9] Dalla Man C, Terasahki HZ, Caumo A, Robertson IR, Toffalo G, Polonsky KS, et al. Insulin sensitivity by oral glucose minimal model: validation against clamp. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E954-9.