

EVALUATION DE L'INSULINOSECRETION ET DE L'INSULINOSENSIBILITE

André J. SCHEEN

Titre courant : Insulinosécrétion et insulinosensibilité

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Université de Liège, B-4000 Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be

Résumé

La sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline interagissent de concert pour maintenir l'homéostasie glycémique. Diverses pathologies, dont le diabète de type 2, se caractérisent par un déficit de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline et de nombreux médicaments peuvent corriger partiellement ces deux déficits. Les évaluations de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité sont, dès lors, intéressantes pour guider le choix des traitements pharmacologiques et pour juger de leur efficacité. Elles peuvent se faire par l'étude du couple des concentrations plasmatiques « insuline-glucose », à jeun ou lors de tests dynamiques, dont la plupart utilisent l'administration de glucose. L'intrication insulinosécrétion/insulinosensibilité impose soit des tests ouvrant la boucle homéostatique (« glucose clamp »), soit des approches de modélisation de cette boucle (« HOMA », « minimal model »). Idéalement, l'insulinosécrétion doit être analysée en fonction de l'insulinosensibilité correspondante. D'une façon générale, les tests dynamiques sont plus informatifs qu'une simple mesure à jeun.

Mots-clés : Insulinosécrétion – Insulinorésistance – Méthodes – Glucose – Modélisation

Abstract

Insulin secretion and insulin sensitivity intervene in concert to maintain glucose homeostasis. Various pathologies, especially type 2 diabetes, are characterized by defects in secretion and/or

action of insulin and numerous drugs are able to partially correct these two defects. Therefore, the assessment of insulin secretion and insulin sensitivity is of interest to guide the choice of pharmacological treatments and to evaluate their efficacy. It could be performed by studying the couple of fasting insulin/glucose plasma concentrations or by performing dynamic tests, which mainly use the administration of glucose. The intimate relationship between insulin secretion and insulin sensitivity requires either appropriate tests that open the homeostatic feedback loop (« glucose clamp »), or sophisticated modeling approaches (« HOMA », « minimal model »). Insulin secretion should ideally be measured according to the corresponding insulin sensitivity. Dynamic tests are generally more informative than static measurements in the fasting state.

Key-words : Insulin secretion – Insulin resistance – Methods – Glucose – Modeling

INTRODUCTION

La sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline sont deux variables dépendantes qui interagissent de concert pour maintenir l'homéostasie glycémique.^[1] Toute diminution de la sensibilité à l'insuline (obésité, grossesse, corticothérapie, ...) doit s'accompagner d'une augmentation de l'insulinosécrétion pour éviter la survenue d'une hyperglycémie alors que toute augmentation de la sensibilité à l'insuline (exercice physique, amaigrissement) doit s'accompagner d'une diminution de l'insulinosécrétion pour éviter une hypoglycémie.^[2] Le diabète de type 2 est la maladie-type qui combine, de façon variable, des anomalies de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité,^[3] mais ces anomalies sont déjà présentes en cas de simple diminution de la tolérance au glucose.^[4] Typiquement, en présence d'une obésité abdominale avec syndrome métabolique, il existe un hyperinsulinisme visant à compenser l'insulinorésistance.^[4,5]

Les médecins disposent de médicaments, de plus en plus nombreux, augmentant spécifiquement l'insulinosécrétion (sulfamides, glinides, bientôt inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-IV – DPP-IV - et analogues du glucagon-like peptide-1 – GLP-1 -) ou réduisant spécifiquement l'insulinorésistance (thiazolidinediones ou glitazones, dans une moindre mesure la metformine, potentiellement le rimonabant).^[6,7] Les évaluations de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité chez les individus avec troubles de la tolérance au glucose sont, dès lors, intéressantes pour guider le choix des traitements pharmacologiques et pour juger de leur efficacité une fois qu'ils ont été instaurés.^[8]

Cette revue succincte a pour but de rappeler les diverses méthodes d'évaluation de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline, à la fois à l'état basal et lors de différents tests dynamiques (Tableau 1). Compte tenu de l'intrication de ces deux composantes au sein de la boucle homéostatique, l'importance d'analyser l'insulinosécrétion en fonction de l'insulinosensibilité correspondante sera particulièrement mise en exergue (Figure 1).

EVALUATION DE L'INSULINOSECRETION

Plusieurs articles de revue ont décrit et comparé les avantages et inconvénients des différentes méthodes permettant d'évaluer la sécrétion d'insuline.^[9-13] La sécrétion d'insuline peut être évaluée à jeun (méthode HOMA pour « Homeostasis Model Assessment », à partir des concentrations plasmatiques basales d'insuline et de glucose)^[14] ou par l'étude de la réponse insulinique en réponse à une série de stimuli.^[13] Le glucose est le stimulus par excellence et peut être administré selon diverses modalités : per os (hyperglycémie provoquée par voie orale ou

HGPO) ou par voie intraveineuse, en bolus (HGPIV), en perfusion continue (test « CIGMA »), en perfusion par palier (courbe dose-réponse) ou en perfusion ajustée pour maintenir un certain niveau de glycémie (clamp hyperglycémique).^[13] Divers stimuli non glucosés peuvent être également utilisés comme le glucagon, l'arginine, le tolbutamide, le GLP-1 ou le repas test standardisé.^[13]

La réponse insulinosécrétoire peut être appréciée par la mesure des concentrations plasmatiques d'insuline ou de peptide-C, cosécétés de façon équimolaire par la cellule B des îlots de Langerhans du pancréas.^[15] Ce dernier peptide, non capté par le foie et éliminé par le rein, a l'avantage de se mettre à l'abri d'interférences liées à des variations de la clairance hépatique de l'insuline (environ 50 % de la quantité d'insuline sécrétée dans la veine porte est extraite de la circulation sanguine dès le premier passage hépatique) (Figure 1). Par contre, le peptide-C a le désavantage d'avoir une demi-vie 10 fois plus longue que l'insuline, ce qui handicape pour des analyses cinétiques temporelles et impose de recourir à la technique mathématique dite de la déconvolution.^[15] Cette technique permet de recalculer un débit insulinosécrétoire minute par minute. Il est classique de distinguer les réponses insulinosécrétoires précoce (10 premières minutes d'une HGPIV ou AIR_{0-10min}, 30 premières minutes d'une HGPO) versus tardive, la réponse précoce jouant un rôle essentiel dans le contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale. Comme la recherche pharmacologique vise à développer des médicaments qui stimulent préférentiellement la phase précoce insulinosécrétoire, il paraît évident que, de façon idéale, les techniques utilisées doivent pouvoir étudier spécifiquement cette première phase de l'insulinosécrétion.^[16]

Les troubles de l'insulinosécrétion peuvent résulter non seulement d'une altération de la sensibilité au glucose de la cellule B, mais aussi de la capacité maximale de sécrétion d'insuline. Ces deux propriétés dépendent à la fois de la masse de cellules B résiduelles (actuellement, l'imagerie ne permet pas de mettre ces cellules en évidence ni donc de quantifier la masse bêta-insulaire) et de la réponse fonctionnelle de ces cellules.^[13] Tant qu'à présent, une perte de la masse est considérée comme irréversible, tandis qu'un déficit fonctionnel est considéré comme potentiellement réversible (par exemple, en corrigeant la glucotoxicité), notamment grâce à des approches pharmacologiques.

Une analyse détaillée de la littérature révèle une très grande hétérogénéité de la réponse insulinosécrétoire entre les diverses études publiées, non seulement chez le sujet obèse^[4] mais plus encore chez le patient avec diabète de type 2.^[17] Outre des différences possibles entre les populations analysées, il est vraisemblable que l'essentiel des discordances puisse s'expliquer par la variabilité des méthodes utilisées (HGPO, HPGIV, clamp hyperglycémique, ...) et, sans

doute plus encore, des indices d'insulinosécrétion pris en compte (insulinosécrétion précoce ou globale, insulinosécrétion absolue ou corrigée par rapport à la glycémie ambiante ou encore par rapport au degré d'insulinorésistance, ...).^[13]

Chaque méthode d'évaluation de l'insulinosécrétion a ses avantages et ses inconvénients et le choix doit s'effectuer en fonction des objectifs fixés et des disponibilités locales (Tableau 1). Il est évident que tous les tests n'apportent pas le même type d'information. Ainsi, par exemple, certains sont des tests qui explorent uniquement la sécrétion insulinique comme le test au glucagon^[18] ou encore le test de perfusion de glucose par paliers.^[19] Par contre, d'autres tests permettent une mesure simultanée de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline, comme l'HGPIV avec le « minimal model »^[20,21] ou le « clamp » hyperglycémique,^[22,23] comme nous le verrons plus loin. Avec certaines réserves, l'HGPO peut également être utilisée pour recueillir des informations concernant ces deux volets, mais ne représente le test optimal pour aucune des deux évaluations.^[24,25] Outre les aléas liés à une vidange gastrique variable et à un stimulus glycémique non standardisé (si la charge de 75 g de glucose est standard, l'élévation glycémique post-charge est éminemment variable), l'HGPO ne permet pas de dissocier parfaitement les effets résultant de troubles de l'insulinosécrétion de ceux propres à des anomalies de l'insulinosensibilité.^[25] L'indice classiquement utilisé dans l'HGPO pour évaluer la réponse insulinosécrétoire précoce est l'indice insulino génique, calculé par le rapport entre les incréments de l'insulinémie et de la glycémie mesurés entre l'état basal et la 30^{ème} minute après la charge de glucose.^[13,24,25] Certains tests sont particulièrement appropriés pour étudier la phase précoce de l'insulinosécrétion, comme l'HGPIV^[20,21] ou le « clamp » hyperglycémique.^[22,23] Par rapport à l'HGPIV, le « clamp » hyperglycémique offre l'avantage de pouvoir bien étudier la sécrétion tardive d'insuline, en plus de la sécrétion précoce.^[21]

Enfin, comme déjà signalé, la fonction de la cellule B peut être évaluée dans sa sensibilité de réponse au glucose ou dans sa capacité insulinosécrétoire maximale. Le test le plus approprié pour analyser la sensibilité de réponse au glucose est certainement la perfusion intraveineuse de glucose par paliers qui permet de réaliser une véritable courbe dose-réponse et d'analyser la pente de la relation insulinosécrétion/glycémie.^[19] Une autre approche proposée comme alternative est d'étudier la pente de la relation entre la sécrétion d'insuline (évaluée par la méthode de déconvolution des concentrations de peptide-C) et les concentrations plasmatiques correspondantes de glucose mesurées lors d'un test repas mixte standardisé (« meal tolerance test »).^[26] Enfin, pour analyser la capacité insulinosécrétoire maximale, il a été proposé de recourir à des combinaisons de stimuli. Ainsi, certains auteurs ont analysé la potentiation obtenue par le glucose auquel sont superposés d'autres insulinosécrétagogues, essentiellement

l'isoprotérénol, l'arginine et le glucagon. Une triple stimulation a été proposée combinant un clamp hyperglycémique à 10 mmol/l pendant 3 heures, une perfusion intraveineuse de GLP-1 durant la dernière heure et un bolus intraveineux de 5 g d'arginine en fin de test.^[27]

Schématiquement, deux stratégies peuvent être envisagées en fonction des buts poursuivis et des moyens disponibles.

a) Evaluation simple en clinique

L'évaluation à jeun est certainement la plus aisée à réaliser en routine. Une évaluation indirecte simple d'une insulino-résistance (par exemple, dans le syndrome métabolique) pourra être obtenue par l'étude de l'insulinémie ou du rapport insuline/glucose à jeun, à condition que l'on ait l'assurance qu'il n'y a pas de déficit insulinosécrétoire (or, un déficit insulinosécrétoire est présent dès qu'il existe une hyperglycémie à jeun, même modérée).^[5,13] La technique la plus utilisée actuellement est la méthode HOMA qui permet de prendre en compte simultanément l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité à partir de la mesure de concentrations plasmatiques basales de glucose et d'insuline.^[14] Force est cependant de constater que la méthode HOMA a été davantage utilisée pour estimer la sensibilité à l'insuline que l'insulinosécrétion et que cette approche a maintes fois été galvaudée en clinique, conduisant à des utilisations ou des interprétations parfois abusives.^[14]

L'évaluation dynamique la plus simple consiste à réaliser une HGPO, une HGPIV ou un test au glucagon. Chaque test a ses avantages et ses inconvénients. En principe, l'HGPO ne doit pas être réalisée chez le patient diabétique avéré (un repas-test faisant appel à une préparation commerciale standardisée lui sera alors préféré) et doit plutôt être réservée aux sujets suspects de présenter une intolérance au glucose, voire seulement un diabète débutant. L'HGPO sera donc choisie si l'on veut étudier la tolérance au glucose de l'individu et l'insulinosécrétion sera la mieux appréciée par l'index insulino-génique calculé durant les 30 premières minutes (voir ci-dessus).^[24,25] Un hyperinsulinisme réactionnel plus tardif (par exemple à 120 minutes) sera plus le reflet d'une insulino-résistance avec sécrétion insulinique compensatrice.^[25] L'HGPIV sera privilégiée si l'on veut analyser la réponse précoce en insuline. Elle a été utilisée à la phase initiale du diabète de type 1, essentiellement dans des protocoles de recherche d'essai de préservation de la fonction de la cellule B.^[13] Le test qui a été le plus souvent utilisé chez le patient diabétique est le test au glucagon avec dosage du peptide-C.^[18] Dans le diabète de type 1, la sécrétion résiduelle se tarit généralement assez rapidement dans les mois ou les toutes premières années suivant le diagnostic. Dans le diabète de type 2, la réponse du peptide-C au

glucagon persiste généralement de très nombreuses années.^[28] Classiquement, une valeur de peptide-C stimulé restant inférieure à 0,6 pmol/ml signe l'évolution vers l'insulinorequérance.^[18,28] Enfin, chez le patient diabétique, le test repas peut être envisagé comme solution alternative. Même s'il est moins bien standardisé que le test au glucagon (sauf si on utilise des préparations commerciales calibrées), il est certainement plus physiologique, plus simple à réaliser en dehors de l'hôpital, sans doute moins coûteux et surtout mieux toléré.

b) Evaluation sophistiquée en recherche

Une évaluation sophistiquée devra être réservée à des équipes spécialisées, le plus souvent pour des protocoles de recherche clinique.^[9-13] Les différents tests disponibles donnent apparemment des résultats sensiblement comparables lorsqu'ils sont appliqués à différentes populations de sujets normaux, obèses ou diabétiques de type 2. Le choix de la méthodologie dépendra donc du but principal poursuivi et des moyens disponibles.

Si le but est d'étudier à la fois l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité, il faut privilégier l'un des deux tests suivants : l'HGPIV avec analyse par le "minimal model"^[20,21] ou le "clamp" hyperglycémique.^[22,23] L'analyse mathématique de l'HGPIV donne de nombreux renseignements, quantitatifs et qualitatifs, et permet d'évaluer simultanément la sensibilité à l'insuline.^[20,21] C'est une approche qui a été très utilisée, surtout en l'absence de diabète.^[20,21] En cas de diabète avéré, une modélisation comparable des variations des concentrations de glucose et d'insuline appliquée à un repas test peut constituer une alternative.^[26,29] Le "clamp" hyperglycémique est la technique qui permet l'analyse la plus précise de la réponse insulinique biphasique. Elle est considérée comme le test de choix en recherche, d'autant plus qu'elle peut également donner un indice de la sensibilité à l'insuline.^[22,23] Elle est cependant la méthode la plus difficile à réaliser en pratique, nécessitant une expertise de l'équipe responsable du test. Enfin, si le but est d'étudier uniquement les caractéristiques de la sécrétion insulinique, il est intéressant de recourir à la perfusion de glucose par paliers qui permet de tester à la fois la sensibilité de la réponse au glucose^[19] et la capacité insulinosécrétoire maximale, à condition que le débit de perfusion de glucose soit augmenté suffisamment. Cette réponse maximale peut également être testée en recourant à la combinaison de différents stimuli, glucosé et non glucosés.^[27] Ces différents tests sont cependant techniquement assez difficiles à réaliser de telle sorte qu'une alternative pour étudier la sensibilité de la cellule B au glucose, faisant appel à la modélisation et à la déconvolution des concentrations de peptide-C lors d'un test très simple à réaliser en pratique et proche de la physiologie comme un repas standard, a été privilégié récemment même par des

équipes de recherche particulièrement aguerries.^[26]

EVALUATION DE L'INSULINOSENSIBILITE

La mesure de la sensibilité à l'insuline est basée essentiellement sur une analyse quantitative comparative des concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose. Les différentes approches ont déjà été présentées en détail dans de nombreux articles de revue.^[30-37] Les mesures peuvent se faire à jeun, après administration intraveineuse d'insuline exogène ou après stimulation de la sécrétion endogène d'insuline, dans des conditions de normoglycémie, d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie. Les mesures effectuées à jeun sont les plus aisées à obtenir mais, paradoxalement, elles correspondent à un état physiologique où les concentrations d'insuline sont basses et où l'utilisation du glucose (par le cerveau) est essentiellement indépendante de l'action de l'insuline.^[14,38] Les tests de provocation sont généralement plus informatifs car ils analysent les flux de glucose à un niveau d'insulinémie plus adapté (comparable à celui observé en phase post-prandiale) et/ou apportent souvent des informations dynamiques intéressantes. Les mesures effectuées après injection d'insuline exposent à un risque d'hypoglycémie qui nécessite l'administration concomitante de glucose (en bolus en fin de test, en perfusion continue ou en perfusion ajustée pour « clamber » la glycémie à un niveau pré-établi). Les mesures effectuées après stimulation de la sécrétion endogène d'insuline font surtout appel à deux tests classiques déjà décrits, l'HGPO et l'HGPIV qui peuvent faire l'objet d'une analyse par modélisation.^[19,30] L'administration intraveineuse de glucose, certes moins physiologique, offre l'avantage d'un stimulus mieux standardisé et donc plus reproductible que l'administration orale suite aux aléas de la vidange gastrique comme mentionné précédemment.^[30,31] De nombreuses études, le plus souvent chez des sujets sans diabète avéré, ont eu recours à l'HGPIV dont les réponses en ce qui concerne les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline ont été analysées par la technique dite du « minimal model ».^[19,30] Cette méthode permet de dériver un indice de sensibilité à l'insuline (S_I) et un indice d'efficacité du glucose (S_G : capacité du glucose à promouvoir sa propre utilisation indépendamment de toute élévation de l'insulinémie). Le test de référence pour mesurer l'insulinosensibilité est, sans conteste, le « clamp » euglycémique hyperinsulinémique. Hélas, ce test est quasi impossible à réaliser en pratique clinique. En recherche, il est très informatif, surtout grâce aux multiples techniques complémentaires qu'il permet d'intégrer : dilution isotopique pour séparer les effets sur le muscle et sur le foie, calorimétrie indirecte pour distinguer les effets sur le métabolisme glucidique et lipidique, etc.^[22,33] Il est important de souligner, cependant, que le clamp euglycémique hyperinsulinémique, par définition, ne donne aucune information bien utile sur

l'insulinosécrétion qui est freinée (et non stimulée) au cours du test. Or, il est souvent intéressant de mesurer simultanément insulinosensibilité et insulinosécrétion, ce qui peut amener à privilégier les tests qui offrent cette double possibilité, comme le « clamp » hyperglycémique », ou, plus simplement, l'HGPO, l'HGPV ou même le HOMA. Ainsi, chaque approche a ses avantages et ses inconvénients si bien que le choix doit se faire en fonction des objectifs fixés et de la faisabilité sur le terrain, différents en pratique clinique, dans les études épidémiologiques ou en recherche expérimentale (Tableau 1).^[30,31]

a) Evaluation simple en clinique

La sensibilité à l'insuline peut être appréciée à l'état basal par une analyse modélisée des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline.^[39] L'approche la plus utilisée et la mieux validée est la méthode HOMA. Une revue de la littérature de 2004 révélait plus de 500 publications faisant appel à la méthode HOMA, 20 fois plus fréquemment pour évaluer l'insulinosensibilité (indice HOMA-IR) que pour évaluer l'insulinosécrétion (indice HOMA-B).^[14] L'index QUICKI^[36] ne représente, en fait, qu'une variante (transformation logarithmique) de l'indice HOMA, sans offrir de réel bénéfice, et sans apporter d'information simultanée à propos de l'insulinosécrétion.^[14]

Le seul test dynamique standardisé facilement accessible en clinique est l'HGPO, mais son interprétation pour évaluer la sensibilité à l'insuline est délicate.^[24,25,40] Une réponse ample et prolongée d'insuline est souvent interprétée comme un marqueur de la présence d'une insulino-résistance. Alors que la réponse insulino-que à 30 min reflète plutôt l'insulinosécrétion précoce (index insulino-génique ; voir ci-dessus), la mesure de l'insulinémie à 120 minutes est considérée comme un marqueur de l'insulino-résistance. Il faut cependant être prudent dans les déductions qui peuvent être faites d'un test comme l'HGPO. En effet, un déficit de l'insulinosécrétion précoce peut aboutir à une riposte insulino-que tardive augmentée (notamment à la 120^{ème} minute, mimant une insulino-résistance), uniquement parce que le défaut insulino-sécrétoire précoce va s'accompagner d'une élévation secondaire de la glycémie.^[25] Il est donc très difficile d'obtenir une approche réellement quantitative précise de la sensibilité à l'insuline lors d'une HGPO, même si certaines tentatives ont été proposées au cours des dernières années.^[26,40,41]

b) Evaluation sophistiquée en recherche

En recherche clinique, le clamp euglycémique hyperinsulinémique, est toujours considéré comme l'épreuve « gold standard ».^[22] Dans ce test, la masse (M) de glucose perfusée pour

maintenir la normoglycémie en présence d'un plateau d'hyperinsulinémie correspond directement à la quantité de glucose utilisée par les tissus, essentiellement les muscles squelettiques, et reflète donc la sensibilité à l'insuline dans cet organe. Idéalement, M doit être corrigé par le niveau d'insulinémie atteint concomitamment lors de la perfusion d'insuline pour se mettre à l'abri d'interférences liées à des variations de la clairance de l'insuline. La sensibilité hépatique est plus difficile à apprécier dans ce test et exige la réalisation de plusieurs épreuves de clamp euglycémique à différents niveaux d'insulinémie (en fait, plus bas que ceux nécessaires pour stimuler l'utilisation du glucose par le muscle) visant à obtenir une inhibition progressive de la production de glucose par le foie.

L'alternative au glucose clamp est l'HGPIV faisant appel à une stimulation de la sécrétion insulinaire endogène.^[20] Cette approche, plus simple à réaliser techniquement, est cependant plus difficile à interpréter secondairement. Elle doit être complétée par une approche de modélisation mathématique (« minimal model ») qui permet, nous l'avons vu, de distinguer un indice de sensibilité à l'insuline (S_I) d'un index évaluant l'effet propre du glucose sur sa propre métabolisation, indépendamment de l'insuline (S_G). Ce test, largement utilisé en recherche chez les sujets à risque de diabète, l'a, par contre, été beaucoup moins souvent chez les patients diabétiques suite à différentes difficultés méthodologiques rendant plus aléatoire le calcul de S_I dans cette population.^[31]

IMPORTANCE D'EVALUER LA SECRETION EN FONCTION DE LA SENSIBILITE A L'INSULINE

La sécrétion d'insuline doit impérativement être analysée au sein de la boucle de régulation du glucose dans laquelle la sécrétion insulinaire est intimement liée non seulement à la glycémie, mais aussi à la sensibilité à l'insuline.^[1,21,42,43] Une analyse de l'insulinosécrétion indépendamment d'une mesure concomitante de la sensibilité à l'insuline risquerait, en effet, de surestimer la fonction de la cellule B en cas d'insulinorésistance. Ceci a conduit à des égarements concernant la véritable fonction bêta-insulaire dans le diabète de type 2 et a laissé longtemps croire, erronément, que le déficit insulinosécrétoire n'était qu'un phénomène tardif dans l'histoire naturelle de la maladie.^[3] Il n'en est rien puisqu'un déficit de la fonction insulinosécrétoire peut être mis en évidence dès qu'il existe une simple diminution de la tolérance au glucose, étape précédant l'évolution vers le diabète de type 2.^[44] Les travaux de S. Kahn^[1] et de R. Bergman^[21] ont bien montré, dans une population de sujets avec tolérance au glucose normale, qu'il existe une relation hyperbolique entre la phase précoce de

l'insulinosécrétion et la sensibilité à l'insuline. Ainsi, ce que ces auteurs ont convenu d'appeler le "disposition index", à savoir le produit de la sécrétion insulinique précoce et de l'indice de sensibilité à l'insuline calculés durant une HGPIV, est constant tant que la tolérance au glucose reste normale; par contre, il est abaissé significativement en cas de diminution de la tolérance au glucose, quelle qu'en soit l'origine. Toute approche de l'insulinosécrétion devrait prendre en compte cette relation et l'insulinosécrétion devrait idéalement être ajustée pour le niveau d'insulinosensibilité correspondant chez chaque sujet.^[1,21] Les deux composantes ont été particulièrement bien prises en compte, à l'état basal, avec le modèle HOMA^[14] et, à l'état stimulé, avec l'HGPIV analysée par la méthode dite du « minimal model » de Bergman^[20] ou même, quoique de façon moins évidente, avec l'HGPO.^[39] Ces différentes approches ont montré la présence d'un déficit combiné associant insulino-résistance et déficit relatif insulinosécrétoire chez la plupart des sujets avec diminution de la tolérance au glucose ou avec diabète de type 2.^[1,21] Un travail récent, combinant plusieurs techniques d'évaluation de la sécrétion et de l'action de l'insuline (HGPO, clamp euglycémique hyperinsulinémique, HOMA), a montré que les caractéristiques métaboliques des sujets avec diminution de la tolérance au glucose à l'HGPO ou avec légère élévation de la glycémie à jeun sont différentes.^[43,45] Les sujets avec intolérance au glucose à l'HGPO ont surtout une insulino-résistance musculaire et peu d'insulino-résistance hépatique, alors que les sujets avec hyperglycémie à jeun élevée ont le profil opposé. En ce qui concerne l'insulinosécrétion, les deux groupes ont un déficit de la réponse précoce, mais les sujets intolérants au glucose à l'HGPO présentent également un déficit de l'insulinosécrétion tardive. Ces résultats démontrent la complexité de la régulation glycémique et la diversité des anomalies qui peuvent être observées tant en ce qui concerne la sécrétion que l'action de l'insuline.^[43,45]

CONCLUSIONS

Le choix de l'une ou l'autre méthodes pour évaluer l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité devra se faire en fonction des objectifs fixés et de la faisabilité sur le terrain en termes de disponibilité de la part du patient, de l'investissement possible du personnel et des ressources financières. D'une façon générale, les tests dynamiques donnent plus d'information qu'une simple mesure à jeun. En effet, les mesures faites à jeun testent une condition où les niveaux d'insulinémie sont particulièrement bas, ce qui paraît à tout le moins paradoxal pour évaluer tant une capacité insulinosécrétoire que l'insulinosensibilité. Idéalement, la mesure de

l'insulinosécrétion doit être complétée par une évaluation de l'insulinosensibilité de façon à avoir une vue d'ensemble intégrée des mécanismes contrôlant l'homéostasie glycémique. La notion de « disposition index » permet d'évaluer la capacité insulinosécrétoire en regard de la sensibilité insulinique correspondante et de bien caractériser les sujets avec tolérance au glucose normale, avec diminution de la tolérance au glucose ou avec diabète. Ces évaluations conjointes sont particulièrement importantes au moment où la recherche pharmaceutique développe et le clinicien dispose de plus en plus de médicaments susceptibles d'améliorer la sécrétion d'insuline ou la sensibilité à l'insuline.

Références

1. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3-19
2. Scheen AJ. Le concept d'insulinosensibilité. *Diabetes Metab* 2001; 27: 193-200
3. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Insulin resistance *versus* insulin deficiency : which one comes first ? The old question revisited. In: Di Mario U, Leonetti F, Pugliese G, Sbraccia P, Signore A, eds. *Diabetes in the New Millennium*. New York: Wiley & Sons, 2000: 101-113
4. Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe M et al. Glucose metabolism in obese subjects : lessons from OGTT, IVGTT, and clamp studies. *Int J Obesity* 1995; 19 (Suppl 3) : S14-S20
5. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998; 21: 310-314
6. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 385-411
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972 and *Diabetologia* 2006; 49: 1711-1721
8. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Oral antidiabetic agents: a guide to selection. *Drugs* 1998; 55: 225-236
9. Polonsky KS, Rubenstein AH. Current approaches to measurement of insulin secretion.

Diabetes Metab Rev 1986; 2: 315-329

10. Hovorka R, Jones RH. How to measure insulin secretion. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 91-117
11. Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR et al. Comment évaluer la sécrétion insulinaire en pratique ? *Diabetes Metab* 1995; 21 : 458-464
12. Vague Ph, Nguyen L. Rationale and methods for the estimation of insulin secretion in a given patient. From research to clinical practice. *Diabetes* 2001; 51 (Suppl 1): S240-244
13. Scheen AJ. Evaluation de l'insulinosécrétion. In : *Traité de Diabétologie* (Ed : Grimaldi A), Médecine-Sciences Flammarion, Paris, France, 2005 : 98-109
14. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495
15. Polonsky K, Frank B, Pugh W et al. The limitations to and valid use of use of C-peptide as a marker of the secretion of insulin. *Diabetes* 1986; 35: 379-386
16. Del Prato S, Tiengo A. The importance of first-phase insulin secretion : implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 164-174
17. Scheen AJ. Pathophysiology of insulin secretion. *Ann Endocrinol (Paris)* 2004; 65: 29-36
18. Scheen AJ, Castillo MJ, Lefèbvre PJ. Assessment of residual insulin secretion in diabetic patients using the intravenous glucagon stimulatory test. Methodological aspects and clinical applications. *Diabete Metab* 1996; 22: 397-406
19. Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS. Insulin secretion and clearance during low-dose graded glucose infusion. *Am J Physiol* 1995; 268: E21-E27
20. Bergman RN. Towards physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 1989; 38 : 1512-1527
21. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of β -cell function. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl. 1): S212-S220
22. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 232: E214-223
23. Mitrakou A, Vuorinen-Markkola H, Raptis G et al. Simultaneous assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a hyperglycemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 379-382
24. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295-301

25. Luyckx FH, Scheen AJ. L'hyperglycémie provoquée par voie orale. Etude de la sécrétion, de la clairance et de l'action de l'insuline, et du rétrocontrôle par les hormones de la contre-régulation. *Immunoanal Biol Spéc* 2003; 18: 185-190
26. Mari A, Schmitz O, Gastaldelli A *et al.* Meal and oral glucose tests for assessment of β cell function: modelling analysis in normal subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1159-E1166
27. Fritsche A, Stefan N, Hardt E *et al.* A novel hyperglycaemic clamp for characterization of islet function in humans : assessment of three different secretagogues, maximal insulin response and reproducibility. *Eur J Clin Invest* 2000 ; 30: 411-418
28. Scheen AJ, Castillo MJ, Lefèbvre PJ. Glucagon-induced plasma C-peptide response in diabetic patients. Influence of body weight and relationship to insulin requirement. *Diab Metab* 1996; 22: 455-458
29. Kjemis LL, Christiansen E, Volund A *et al.* Validation of methods for measurement of insulin secretion in humans in vivo. *Diabetes* 2000; 49: 580-588
30. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 1985; 6: 45-86
31. Scheen AJ, Castillo MJ, Paquot N, Lefèbvre PJ. How to measure insulin action in vivo ? *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 151-88.
32. Raynaud E, Brun J-F, Pérez-Martin A *et al.* Evaluation *in vivo* de la sensibilité à l'insuline et applications cliniques. *Ann Biol Clin* 1998; 56: 407-416
33. Scheen AJ. Comment apprécier chez l'homme l'action de l'insuline en recherche et en pratique. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60: 179-187
34. Rabasa-Lhoret R, Laville M. Mesurer l'insulinosensibilité en pratique clinique. *Diabetes Metab* 2001; 27: 201-208
35. Wallace TM, Matthews D. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19: 527-534
36. Scheen A.J. L'insulinorésistance : comment l'évaluer en pratique clinique ? *Métabolismes Hormones Diabètes Nutrition* 2004; 8: 21-27
37. Scheen AJ, Luyckx FH. Les critères de l'insulinorésistance en clinique. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète* 2005; N° Hors série « Insulinorésistance » : 19-26
38. Katz A, Nambi SS, Mather K *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index : a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410
39. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO *et al.* Repeatability characteristics of simple indices

- of insulin resistance : implications for research applications. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5457-5464
40. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M et al. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. Diabetologia 2000; 43: 1507-1511
 41. Hansen T, Drivsholm T, Urhammer SA et al. The BIGTT test. A novel test for simultaneous measurement of pancreatic β -cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance. Diabetes Care 2007; 30: 257-262.
 42. Ferrannini E, Mari A. Beta-cell function and its relation to insulin action in man: a critical appraisal. Diabetologia; 2004, 47: 943-956
 43. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 2006; 29: 1130-1139
 44. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y et al. β -Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 493-500
 45. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance : results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. Diabetes 2006; 55: 1430-1435

Figure 1 : Illustration, au sein de la boucle de régulation homéostasique de la glycémie, des étapes clés que sont l'insulinosécrétion, la clairance hépatique de l'insuline et l'insulinosensibilité.

Tableau 1 : Résumé des principaux tests et indices permettant d'évaluer l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité en clinique et en recherche.

Test	Insulinosécrétion	Insulinosensibilité
A jeun	HOMA-B	HOMA-IR QUICKI
HGPO	Indice insulino génique 30 min	Insulinémie 120 min Surface 0-180 min insuline/glucose
HGPIV	AIR 0-10min	Indice S_I (versus S_G)
Clamp hyperglycémique	Réponse précoce / tardive	M (débit de glucose)/insulinémie
Clamp euglycémique	Pas d'information	M (débit de glucose), M/insulinémie
Perfusion glucose en paliers	Pente courbe dose-réponse	Pas d'information
Glucagon	Peptide-C 6 min	Pas d'information
Repas-test	Cinétique insuline ou peptide-C	Modélisation insuline/ peptide-C//glucose