

L'HYPERGLYCÉMIE POST-PRANDIALE

I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2), B. JANDRAIN (3), P.J. LEFÈVRE (4)

RÉSUMÉ : L'hyperglycémie post-prandiale résulte d'une résorption importante et rapide des glucides alimentaires et/ou d'une inhibition imparfaite de la production hépatique de glucose après le repas. La vitesse de résorption des glucides lors des repas est directement influencée par le type d'alimentation (glucides à index glycémique plus ou moins élevé, variabilité de l'apport en fibres) et par la cinétique plus ou moins rapide de la vidange gastrique. Quant à la production hépatique du glucose, elle est remarquablement inhibée par l'insuline et puissamment stimulée par le glucagon. Elle reste donc anormalement élevée après un repas chez le patient diabétique caractérisé par une insulino-pénie portale relative, une certaine insulino-résistance hépatique et/ou une hyperglucagonémie. Chez le patient diabétique, l'hyperglycémie post-prandiale contribue à aggraver le déséquilibre métabolique et participe, de façon non négligeable, à l'augmentation du taux de l'hémoglobine glyquée. De plus, il a été démontré récemment qu'elle augmente le risque cardio-vasculaire, y compris en l'absence de diabète avéré, sans doute en perturbant la fonction endothéliale. Les mesures diététiques jouent un rôle capital dans le contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale. Elles comprennent une sélection préférentielle des glucides à index glycémique relativement bas et un enrichissement de l'alimentation en fibres. En cas d'échec, des interventions pharmacologiques peuvent être envisagées.

INTRODUCTION

L'hyperglycémie post-prandiale a suscité un engouement marqué au cours des dernières années dans la littérature scientifique et médicale (1-3). En témoigne le nombre important d'articles publiés visant à mieux comprendre la physiopathologie de l'élévation excessive de la glycémie après un repas (1), à analyser les conséquences de cette élévation en termes de contrôle glycémique chez le patient diabétique et de risque cardio-vasculaire, y compris chez le sujet non diabétique (2), à comparer l'index glycémique des différents aliments contenant des glucides (4, 5) et, enfin, à décrire l'efficacité de différents traitements pharmacologiques pour réduire l'amplitude et la durée de l'hyperglycémie post-prandiale (3, 6). Généralement, l'hyperglycémie dite post-prandiale est étudiée soit après un repas standard, par exemple un petit déjeuner test (7), soit dans le décours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO (8).

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, (2) Chef de Clinique associé, (3) Chef de Clinique, (4) Professeur émérite, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman.

POSTPRANDIAL HYPERGLYCAEMIA I. PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL CONSEQUENCES AND DIETARY MANAGEMENT

SUMMARY : Postprandial hyperglycaemia depends on the amount and type of ingested carbohydrates and/or the degree of inhibition of hepatic glucose output following a meal. The kinetics of carbohydrate absorption is directly influenced by the type of food (carbohydrates with variable glycaemic indices, fibre content of the meal) and by the speed of gastric emptying. Hepatic glucose output is remarkably inhibited by insulin and strongly stimulated by glucagon. It remains abnormally high after a meal in diabetic patients because of insufficient portal insulin concentrations, hepatic insulin resistance and/or hyperglucagonaemia. In diabetic patients, postprandial hyperglycaemia contributes to the aggravation of chronic hyperglycaemia, and thus to the increase of glycated haemoglobin levels. Furthermore, it has been recently demonstrated that postprandial hyperglycaemia increases the cardiovascular risk, even in non-diabetic subjects, probably by inducing endothelial dysfunction. Appropriate dietary counselling plays a key-role in the control of postprandial hyperglycaemia. Generally speaking, it includes a selection of carbohydrates with low glycaemic index and a higher fibre intake. Pharmacological interventions may also be considered when necessary.

KEYWORDS : Cardiovascular risk - Diabetes mellitus - Endothelial dysfunction - Glycaemic index - Hepatic glucose production - Postprandial hyperglycaemia

Dans ce premier article, nous analyserons les mécanismes physiopathologiques susceptibles de conduire à l'hyperglycémie post-prandiale, ses conséquences cliniques chez le sujet diabétique et non diabétique, et les mesures diététiques permettant de réduire son amplitude. Dans un second article, nous présenterons les principales stratégies médicamenteuses susceptibles de limiter l'hyperglycémie post-prandiale, celles déjà disponibles pour le traitement du patient diabétique de type 1 ou de type 2 et celles faisant actuellement l'objet d'un développement clinique prometteur (9).

PHYSIOPATHOLOGIE

De nombreux facteurs contribuent à moduler l'amplitude et/ou la durée de l'hyperglycémie post-prandiale (fig. 1). Chez le sujet normal, la prise d'un repas entraîne une augmentation quasi immédiate de la glycémie qui, elle-même, induit une réponse extrêmement rapide, mais relativement fugace, de l'insulinémie. L'importance et la vitesse de l'élévation glycémique est conditionnée par la nature même des glucides qui sont absorbés et par la composition du repas (4, 5). Plus les glucides ont ce qu'il est convenu d'appe-

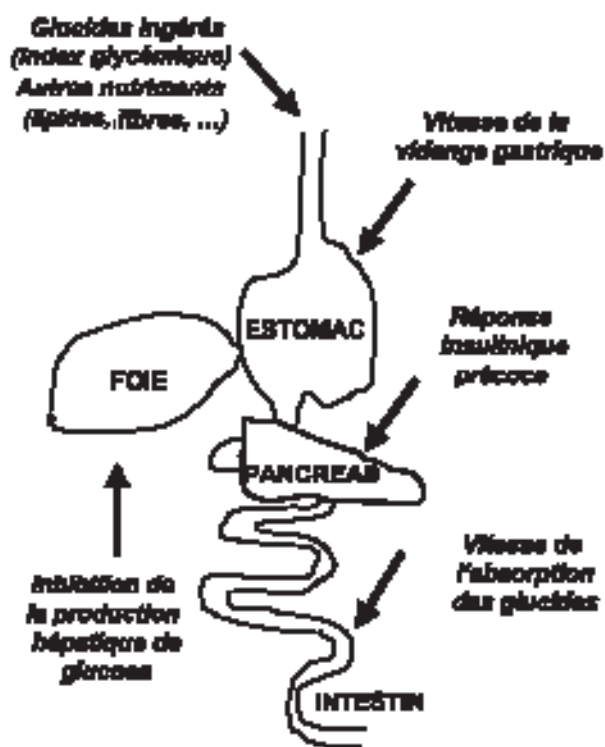


Fig. 1. Illustration des étapes susceptibles d'influencer l'amplitude et la durée de l'hyperglycémie post-prandiale.

ler un index glycémique élevé, plus le pic glycémique post-prandial sera accru, et ce, d'autant plus qu'ils sont pris seuls, indépendamment de toute consommation de lipides ou de protéines (voir ci-dessous : approches diététiques).

Longtemps sous-estimée, il apparaît que la vitesse de vidange gastrique peut jouer un rôle non négligeable dans la rapidité et l'ampleur de l'élévation glycémique suivant un repas (10). Elle dépend d'un double contrôle, nerveux et hormonal. La stimulation vagale accélère la péristaltique et le passage du bol alimentaire de l'estomac vers le duodénum. Plusieurs hormones gastro-intestinales peuvent influencer la vitesse de ce processus en sens divers : la motiline l'accélère, le "gastric inhibitory peptide" (GIP), le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), une hormone sécrétée par les entérocytes (11), et l'amyline, une hormone cosécétrée avec l'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (12), la ralentissent. De nombreux facteurs physiques et physiologiques sont susceptibles d'interférer avec la vidange gastrique, par exemple, la position corporelle, la composition du repas, l'osmolarité du contenu gastrique, voire même le niveau de glycémie de départ. Ainsi, la vidange gastrique est plus rapide en cas d'hypoglycémie et plus lente en cas d'hyperglycémie, phénomène souvent méconnu qui contribue à l'homéostasie

glycémique. Divers facteurs pathologiques peuvent également influencer la vitesse de la vidange gastrique. Ainsi, il est bien connu que la neuropathie autonome diabétique ralentit le processus (gastroparésie) par une atteinte du nerf vague (neuropathie parasympathique). Au contraire, des antécédents de chirurgie gastrique (gastrectomie partielle) peuvent résulter en une accélération de la vidange gastrique à l'origine d'une symptomatologie digestive, d'un malaise général et d'une hypoglycémie réactionnelle ("dumping syndrome") (13).

Le foie joue un rôle essentiel dans le contrôle de la glycémie post-prandiale : d'un état où il produit du glucose à jeun, cet organe oriente rapidement son métabolisme vers une captation du glucose en réponse au repas (14). Chez le sujet normal, l'hyperglycémie post-prandiale est limitée, aussi bien en amplitude que dans le temps, en raison des caractéristiques mêmes de l'insulinosécrétion (pic précoce) et d'une excellente sensibilité des cellules hépatiques et musculaires à l'action de l'hormone (1, 15). Ces deux actions conjuguées aboutissent à une inhibition de la production de glucose par le foie, concomitante d'une stimulation de la synthèse de glycogène hépatique (16), et à une stimulation de l'utilisation périphérique du glucose, essentiellement par les muscles squelettiques (1, 15). La sécrétion de glucagon, hormone sécrétée par les cellules A des îlots de Langerhans et connue pour stimuler la glycogénolyse et la gluconéogenèse hépatique (17, 18), est normalement inhibée par l'hyperglycémie post-prandiale. Bien marquée lors d'une HGPO, cette inhibition peut ne pas être aussi évidente après un repas mixte, riche en protéines, puisque certains acides aminés (dont l'arginine) stimulent la production de glucagon.

L'hyperglycémie post-prandiale du patient diabétique est avant tout la conséquence d'une inhibition imparfaite de la production hépatique de glucose après le repas (15, 19). Cette anomalie s'explique par une insulinisation insuffisante dans l'heure suivant le repas, couplée à une résistance relative des hépatocytes à l'action de l'insuline (20). De plus, il existe souvent chez le patient diabétique une hyperglucagonémie, au moins relative (21, 22). Compte tenu des effets du glucagon sur les voies métaboliques intra-hépatiques (18), l'hyperglucagonémie, imparfaitement inhibée par la prise d'un repas, contribue à une moindre freination de la production de glucose par le foie et accentue l'hyperglycémie post-prandiale (23).

CONSEQUENCES CLINIQUES

De nombreuses études, fondamentales, cliniques et épidémiologiques, ont démontré les effets délétères possibles de l'hyperglycémie post-prandiale chez le patient diabétique et même chez le sujet non diabétique.

D'un point de vue fondamental, il a été démontré que l'hyperglycémie suivant un repas augmente le stress oxydatif et aggrave la dysfonction endothéliale, ce qui peut contribuer à augmenter le risque cardio-vasculaire des patients diabétiques (24).

Sur le plan clinique, il est évident, au vu de notre mode de vie alimentaire, que les périodes post-prandiales représentent une part non négligeable de la période de 24 heures. Dès lors, l'hyperglycémie suivant chaque repas contribue de façon substantielle à aggraver l'hyperglycémie chronique et à augmenter le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) du patient diabétique (25). Une étude française a montré, dans un groupe de patients diabétiques de type 2, que le taux d'HbA1c est mieux corrélé à la glycémie post-prandiale de fin d'après-midi qu'à la glycémie à jeun du lever (26).

Enfin, diverses observations épidémiologiques ont attiré l'attention sur l'importance de l'hyperglycémie post-prandiale en tant que marqueur de risque cardio-vasculaire, chez les sujets non diabétiques (27, 28) comme chez les patients diabétiques de type 2 (29). A cet égard, la grande étude multicentrique européenne DECODE est particulièrement intéressante (28). Elle démontre que le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires est davantage corrélé à l'hyperglycémie post-charge en glucose, mesurée au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale, plutôt qu'à la glycémie à jeun.

Au vu de ces différentes observations, il apparaît intéressant de mettre en place des stratégies pour limiter l'amplitude de l'hyperglycémie post-prandiale. Les mesures diététiques doivent systématiquement être privilégiées, même si des approches pharmacologiques spécifiques peuvent être envisagées chez certains patients diabétiques (9).

APPROCHES DIÉTÉTIQUES

La première mesure pour limiter l'hyperglycémie post-prandiale repose certainement sur l'observation de quelques règles diététiques simples. Le fractionnement de l'alimentation en 3 petits repas et 3 collations plutôt qu'en 3 gros repas peut déjà limiter l'ampleur du phénomène, mais au risque de le répéter dans le décours de la journée.

La mesure la plus efficace consiste dans un choix judicieux des glucides. Ceux-ci ont été répartis en fonction de ce qu'il est convenu d'appeler l'index glycémique (4, 5). Celui-ci est défini comme le rapport de l'aire sous la courbe de l'hyperglycémie induite par un aliment sucré par rapport à l'aire de l'hyperglycémie induite par une charge isocalorique de glucose. Ainsi, par définition, les glucides à index glycémique élevé sont les plus à même d'accentuer l'hyperglycémie post-prandiale. Leur utilisation ne doit donc s'envisager que de façon limitée, certainement chez le patient diabétique, mais aussi chez le sujet non diabétique. Chez le patient diabétique, il est généralement conseillé de consommer les sucres à index glycémique élevé, en combinaison avec des aliments protéiques et lipidiques, ce qui permet de ralentir leur résorption et de limiter l'hyperglycémie qui s'ensuit (par exemple, prendre un dessert sucré en fin de repas, plutôt qu'isolément à distance de celui-ci) (30).

Enfin, un autre moyen pour réduire l'excursion post-prandiale est d'enrichir l'alimentation en fibres, résidus végétaux échappant à la digestion enzymatique chez l'homme. Les fibres ont comme propriété de ralentir l'absorption digestive et ce, en freinant la vidange gastrique, en augmentant le temps de transit intestinal et en diminuant la vitesse d'absorption des aliments (31, 32). Tous ces effets contribuent donc à réduire l'hyperglycémie post-prandiale. L'alimentation moderne spontanée est de plus en plus pauvre en fibres de telle sorte qu'il est souvent nécessaire de donner des conseils pour enrichir celle-ci en aliments de type pain complet, légumineuses, ...

CONCLUSIONS

L'hyperglycémie post-prandiale résulte, le plus souvent, de l'absorption de glucides à index glycémique élevé, combinée à une inhibition insuffisante de la production endogène de glucose, essentiellement au niveau hépatique. Elle entraîne une certaine dysfonction endothéliale et est, depuis peu, reconnue comme un facteur de risque cardio-vasculaire, tant chez le patient diabétique que chez le sujet non diabétique. Il convient donc de la limiter dans toute la mesure du possible, en donnant la préférence aux approches diététiques, notamment en privilégiant le choix de glucides à index glycémique bas et la consommation de fibres alimentaires en quantité suffisante. En cas d'échec de ces mesures, des approches pharmacologiques peuvent être envisagées dont plusieurs se sont avérées très utiles pour mieux contrôler

l'hyperglycémie post-prandiale du patient diabétique de type 1 ou de type 2. Elles seront analysées en détail dans un prochain article (9).

RÉFÉRENCES

1. Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest*, 1999, **29**, 1-6.
2. Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetic Med*, 1998, **15**, S63-S68.
3. Scheen AJ, Jandrain B, Paquot N, et al.— Contrôle pharmacologique de l'hyperglycémie post-prandiale. *Med Hyg*, 2001, **59**, 1619-1624.
4. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG.— The glycemic index : methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr*, 1991, **54**, 846-854.
5. Brand-Miller J, Foster-Powell K.— Diets with a low glycemic index : from theory to practice. *Nutr Today*, 1999, **34**, 64-72.
6. Mooradian AD, Thurman JE.— Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs*, 1999, **57**, 19-29.
7. Lefèbvre PJ, Luyckx AS.— The breakfast tolerance test: a return to physiology. *Diabetes Metab*, 1976, **2**, 15-19.
8. 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.
9. Scheen AJ, Letiexhe MR, Geronooz I, Paquot N, Jandrain B.— L'hyperglycémie post-prandiale. II. Approches thérapeutiques médicamenteuses. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, sous presse.
10. Workshop Proceedings.— Gastrointestinal control of glycaemia. *Diabetic Med*, 1996, **13** (Suppl 5), S1-S48.
11. Kieffer TJ, Habener JF.— The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*, 1999, **20**, 876-913.
12. Castillo MJ, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Amylin / islet amyloid polypeptide : biochemistry, physiology, pathophysiology. *Diab Metab*, 1995, **21**, 3-25.
13. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— *Hypoglycémie réactive*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Encyclopédie pratique de Médecine, 1998, 6-0600, 2p.
14. Lefèbvre P, Paquot N, Scheen A.— Le rôle du foie dans l'homéostasie glucidique : une relecture des travaux de Claude Bernard. In : *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*, Flammarion Médecine-Sciences Paris, 1996, 1-9.
15. Gerich JE.— Control of glycaemia. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*, 1993, **7**, 551-586.
16. Paquot N, Schneiter Ph, Lefèbvre PJ, et al.— Assessment of postprandial hepatic glycogen synthesis from uridine-diphosphoglucose kinetics in obese and lean non-diabetic subjects. *Int J Obesity*, 2000, **24**, 1297-1302.
17. Paquot N, Schneiter Ph, Jéquier E, et al.— Effects of ingested fructose and infused glucagon on endogenous glucose production in obese NIDDM patients, obese non-diabetic subjects, and healthy subjects. *Diabetologia*, 1996, **39**, 580-586.
18. Surmely J-F, Schneiter Ph, Henry S, et al.— Effects of glucagon in the control of endogenous glucose production in man. *Nutrition*, 1999, **15**, 267-273.
19. Dinneen S, Gerich J, Rizza R.— Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1992, **327**, 707-713.
20. Paquot N, Scheen AJ, Dirlwanger M, et al.— Hepatic insulin resistance in obese non-diabetic subjects and in type 2 diabetic patients. *Obesity Res*, 2002, in press.
21. Lefèbvre P, Paolisso G, Scheen A.— The role of glucagon in non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. In : *New Directions in Research and Clinical Works for Obesity and Diabetes Mellitus* (N. Sakamoto, A. Angel, H. Hotta, eds), Excerpta Medica, 1991, pp. 25-29.
22. Lefèbvre PJ.— Glucagon and diabetes. In : *Glucagon III*. Handb Exp Pharmacol, vol. 113 (P.J. Lefèbvre, ed.), Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1996, 115-131.
23. Shah P, Vella A, Basu A, et al.— Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 4053-4059.
24. Cerriello A.— The post-prandial state and cardiovascular disease : relevance to diabetes mellitus. *Diabetes/Metab Res Rev*, 2000, **16**, 125-132.
25. Avignon A, Monnier L.— Rôle spécifique des pics glycémiques postprandiaux sur l'HbA1c et l'angiopathie. *Diabetes Metab*, 2000, **26** (Suppl 2), 12-15.
26. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L.— Non fasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1822-1826.
27. 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.
28. The 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.
29. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al.— Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM : the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996, **39**, 1577-1583.
30. Paquot N.— Comment je traite ... un patient diabétique de type 2 par régime. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 263-264.
31. Anderson JW, Smith BM, Gustafson NJ.— Health benefits and practical aspects of high-fiber diets. *Am J Clin Nutr*, 1994, **59**, 1242S-1247S.
32. Wolever TM.— Relationship between dietary fiber content and composition in foods and the glycemic index. *Am J Clin Nutr*, 1990, **51**, 72-75.

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