

# **MEDECINE DES MALADIES METABOLIQUES**

## **COMMENT J'EXPLORE, COMMENT JE MESURE**

### **L'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE REVISITEE**

#### **2ème partie : Indices d'insulinosécrétion, d'insulinosensibilité et de disposition orale**

**A.J. SCHEEN (1) et F.H. LUYCKX (2)**

- (1) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique.
- (2) Chef de Laboratoire, laboratoire d'Hormonologie, Département de Biologie Clinique, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

#### **Correspondance :**

Professeur André Scheen  
Département de Médecine  
CHU Sart Tilman (B35)  
B-4000 4000 Liège Belgique  
Tel : 32-4-3667238  
Télécopie : 32-4-3667068  
Email : [andre.scheen@chu.ulg.ac.be](mailto:andre.scheen@chu.ulg.ac.be)

#### **RESUME**

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est très utilisée pour diagnostiquer une diminution de la tolérance au glucose, un diabète sucré ou encore un diabète gestationnel. Les mesures concomitantes de l'insulinémie (éventuellement de peptide-C) et de la glycémie permettent de dériver des indices d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité très utiles pour mieux comprendre les perturbations du métabolisme du glucose et, en particulier, prédire la progression d'une tolérance au glucose normale vers une diminution de la tolérance au glucose ou un diabète de type 2. Certains indices simples peuvent être utilisés en clinique (« indice insulinogénique » pour estimer la réponse insulinosécrétoire précoce, index de Matsuda pour évaluer l'insulinosensibilité) alors que d'autres, plus

complexes (et faisant appel le plus souvent à des procédures de modélisation mathématique), sont réservés à la recherche. L'indice de disposition orale, intégrant insulinosécrétion et insulinosensibilité, suscite un intérêt grandissant, notamment pour aider à la prédiction de survenue d'un diabète de type 2.

Mots-clé : Insulinosécrétion - Insulinosensibilité – Hyperglycémie provoquée par voie orale – Index de disposition

## **SUMMARY**

**THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST REVISITED. Second part : Indices of insulin secretion, insulin sensitivity and oral disposition index.**

Oral glucose tolerance test (OGTT) has been widely used for the diagnosis of impaired glucose tolerance, diabetes mellitus and gestational diabetes. Simultaneous measurements of plasma glucose and insulin (or more rarely C-peptide) levels allow to derive indices of insulin secretion and insulin sensitivity that are helpful for the understanding of disturbances in glucose metabolism and, especially, for the prediction of progression from normal glucose tolerance to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes. Certain indices, quite simple, may be used in clinical practice ("insulinogenic index" to assess early insulin secretion, Matsuda index to assess insulin sensitivity) while others, more complex (and most often based on modelling procedures), are essentially used in research. The oral disposition index, a recently introduced marker that integrates insulin secretion and insulin sensitivity, raises increasing interest, more particularly for the prediction of type 2 diabetes.

Key-words : Insulin secretion - Insulin sensitivity - Oral glucose tolerance test – Disposition index

## INTRODUCTION

L'étude de l'homéostasie du glucose, et donc de la régulation de la glycémie, requiert la détermination de deux paramètres essentiels : la sécrétion et l'action de l'insuline [1]. Les mesures de l'insulinosécrétion, d'une part, de la sensibilité à l'insuline, d'autre part, nécessitent le recours à des techniques plus ou moins sophistiquées, généralement faisant appel à des tests dynamiques [2]. Ainsi, la mesure de l'insulinosécrétion en réponse au glucose peut être évaluée par un « glucose clamp » hyperglycémique, par une perfusion intraveineuse de glucose à débit croissant par palier ou encore par une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGPIV) [2-5]. La mesure de la sensibilité à l'insuline est idéalement appréciée par le test de référence qu'est le « glucose clamp » euglycémique hyperinsulinémique ou, comme option alternative, par une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse évaluée par la technique de modélisation dite du « minimal model » [2,6-8]. Cependant, comme aucune de ces techniques n'est facilement accessible en pratique, les cliniciens ont largement porté leur dévolu sur l'indice statique dit HOMA (« Homeostasis Model Assessment ») développé par l'équipe d'Oxford; celui-ci permet une estimation de la fonction de la cellule B (HOMA-B) et de l'insulinorésistance (HOMA-IR) en se basant sur la simple mesure des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline à jeun [9]. Ce test est devenu très populaire en raison de sa simplicité, mais il a, incontestablement, ses limites [10]. Une des principales critiques est qu'il mesure l'insulinosécrétion et la sensibilité à l'insuline à jeun, c'est-à-dire dans des conditions où la cellule B n'est pas stimulée et où, comme l'insulinémie est basse, les principaux tissus consommateurs de glucose sont des tissus non insulinosensibles (en particulier le cerveau), ce qui est pour le moins paradoxal ! [1, 11]

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est certainement le test dynamique le plus répandu en diabétologie. Même si sa large utilisation a été remise en question, elle garde une place indéniable pour mettre en évidence une diminution de la tolérance au glucose (marqueur de risque de survenue d'un diabète de type 2 ou de complications cardio-vasculaires) ou encore un diabète gestationnel, ainsi que nous l'avons rapporté en détail dans un premier article paru dans le numéro précédent de la revue [12]. Il n'est donc pas étonnant que ce test très populaire, et accessible au praticien, ait aussi été proposé pour estimer, de façon quantitative, l'insulinosécrétion et la sensibilité à l'insuline. Il offre l'avantage de mesurer ces paramètres dans des conditions dynamiques de stimulation [13], contrairement aux indices HOMA sus-mentionnés [9,10], et se rapprochant de la physiologie, contrairement aux méthodes de « glucose clamp », par exemple. Si le test HGPO est relativement facile à réaliser en routine, le recours aux indices proposés reste, le plus souvent, du domaine de la recherche. Par ailleurs, dans l'HGPO, comme dans d'autres tests, l'évaluation de l'insulinosécrétion doit idéalement être évaluée par rapport à la sensibilité à l'insuline [14] puisque les deux paramètres sont intimement associés dans une relation de type hyperbolique [15].

Le but de ce second article est de familiariser le clinicien avec les approches et les indices qui en découlent permettant d'utiliser l'HGPO pour étudier, de façon quantitative, la sécrétion (« index insulino-génique ») et l'action de l'insuline, soit séparément, soit de façon intégrée en recourant à l'« index de disposition orale » (DIO) (Figure 1) [16,17]. Par contre, les approches de modélisation, initialement développées pour l'HGPIV et appliquées à l'HGPO, ne seront pas abordées dans le présent

travail car elles requièrent une expertise toute particulière et sont quasi inaccessibles aux praticiens. Il a été rapporté, dans différentes études essentiellement réalisées par les groupes italiens de Cobelli, Mari et Ferrannini, que ces méthodes de modélisation pouvaient s'avérer intéressantes pour apprécier l'insulinosécrétion et diverses caractéristiques de réponse de la cellule B [18,19], pour évaluer l'insulinosensibilité [20] ou encore pour mesurer simultanément ces deux paramètres [21], en plus de l'extraction hépatique de l'insuline [22] lorsqu'elles étaient appliquées à l'HGPO. Le lecteur intéressé peut se référer à ces différents articles.

## **EVALUATION DE L'INSULINOSECRETION**

### **1) Index insulinogénique**

Depuis le début des années 90, plusieurs études ont montré que l'HGPO peut être utilisée pour quantifier la réponse insulínique à un stimulus standardisé [2,23,24]. Pour minimiser les aléas liés à la vitesse de la vidange gastrique et à la variabilité inter-individuelle de la sensibilité à l'insuline, il apparaît que l'indice de la fonction de la cellule B le plus approprié, tout en restant très simple d'utilisation, est l'index insulinogénique (IGI). Il correspond au rapport entre l'augmentation de l'insulinémie et celle de la glycémie pendant les 30 premières minutes de l'HGPO avec la formule suivante :  $(\text{insulinémie } 30 \text{ min} - \text{insulinémie } 0 \text{ min}) / (\text{glycémie } 30 \text{ min} - \text{glycémie } 0 \text{ min})$  (Tableau 1) [25-27]. Calculé sur les 30 premières minutes de l'HGPO, l'index IGI apparaît bien corrélé à la réponse insulínique précoce obtenue lors d'une HGPIV [26], alors que des résultats moins favorables ont été rapportés avec des mesures d'insulinémie effectuées plus tardivement à 120 min (qui paraissent mieux corrélées à l'insulinorésistance) [28].

Une diminution de l'indice insulinogénique est associée à une inhibition imparfaite de la production hépatique de glucose [25] et prédit la survenue d'une diminution de la tolérance au glucose et d'un diabète de type 2 [27]. Dans une étude réalisée chez les sujets obèses, il a été montré que les sujets avec diminution de la tolérance au glucose évaluée lors d'une HGPO sont caractérisés par une insulínorésistance marquée associée à une amputation significative de l'indice d'insulínosécrétion précoce en réponse au glucose (IGI), alors que les sujets avec simplement une augmentation légère de la glycémie à jeun ("impaired fasting glucose" : 110-126 mg/dl ou 6,1-7,0 mmol/l) ont des anomalies différentes et, en particulier, pas d'altération de la première phase d'insulínosécrétion en réponse au glucose dans l'HGPO [29].

Il a été montré que l'index insulinogénique classique IGI, mesuré dans différentes populations avec tolérance au glucose normale, diminuée ou diabétique, est moins élevé lors d'une HGPO que lors d'un repas test [30]; cette différence a été confirmée par des indices d'insulínosécrétion obtenus par modélisation et a été attribuée à une sensibilité de la cellule B moins importante lors d'une HGPO que lors d'un repas mixte.

### **2) Variantes de l'index insulinogénique**

Une variante du mode de calcul de l'indice insulinogénique a été proposée par Stumvoll et al

[31] à partir des concentrations d'insuline à 0 et 30 min et de la glycémie à 30 min, ce qui, pour ces auteurs, donnerait une meilleure corrélation avec l'indice d'insulinosécrétion mesuré classiquement dans un « clamp » hyperglycémique. Plutôt que de prendre en compte les valeurs mesurées à 30 min d'une HGPO, une alternative pourrait être de calculer l'index insulino-génique en se basant sur les valeurs plasmatiques d'insuline et de glucose à 60 min; par contre, les valeurs plus tardives (90 ou 120 min) s'avèrent moins performantes et sont déconseillées [32].

Une limitation de l'index insulino-génique pourrait être une assez grande variabilité intra-individuel lorsqu'il est calculé classiquement sur les seules valeurs à 0 et 30 min [33]. En effet, un coefficient de variation (CV) intra-sujet de l'index insulino-génique calculé sur deux HGPO réalisées à quelques jours d'intervalle atteint 57,1 %. L'utilisation du peptide-C plutôt que de l'insuline réduit quelque peu cette variabilité (CV : 34,7 %). Les CV deviennent encore plus bas lorsqu'on utilise les valeurs intégrées de 0 à 120 min, que ce soit pour l'insuline (CV : 24,9 %) ou pour le peptide-C (CV : 17,4 %). Ces observations peuvent être importantes pour calculer la taille d'un échantillon lorsqu'on veut montrer des différences significatives entre différentes populations (par exemple, avec tolérance au glucose normale ou diminuée).

Il a été montré que l'index insulino-génique IGI, basé sur le delta 0-30 min insuline, est très bien corrélé avec le même index mais basé sur le delta 0-30 min peptide-C ainsi qu'avec l'index calculé lors d'une HGPIV [32]. L'index insulino-génique peut donc être calculé en se basant sur le peptide-C au lieu de l'insuline. Ainsi, une étude récente a montré que l'index insulino-génique calculé par le rapport des aires sous la courbe des concentrations de peptide-C et de glucose durant la première heure (ou durant les 2 premières heures) d'une HGPO était significativement diminué chez les sujets non diabétiques descendants de parents diabétiques [34].

## **EVALUATION DE LA SENSIBILITE A L'INSULINE**

De nombreuses méthodes ont été développées pour mesurer la sensibilité à l'insuline et trouver une alternative au test-étalon que représente le « clamp euglycémique hyperinsulinémique », non accessible en pratique clinique [6,7, 35,36]. Dans les années 90, plusieurs méthodes ont été proposées pour estimer la sensibilité à l'insuline en se basant sur la comparaison des concentrations plasmatiques de l'insuline et du glucose dans le décours d'une HGPO [23,26,31,37-39]. De tous ces indices, c'est celui proposé par Matsuda [40], faisant partie de l'équipe de De Fronzo, qui a émergé puisque de très nombreux articles (plus de 1000, déjà) y font référence [41]. Par ailleurs, d'autres indices d'insulinosensibilité ont été proposés, mais ils sont moins souvent utilisés, aussi bien en clinique qu'en recherche.

### **1) Indice de Matsuda**

L'indice d'insulinosensibilité de Matsuda [40] est obtenu par la formule suivante :  $10.000 / \sqrt{\{(\text{glycémie basale} \times \text{insulinémie basale}) \times (\text{glycémie moyenne post-charge} \times$

insulinémie moyenne post-charge)), avec la glycémie exprimée en mg/dl et l'insulinémie en mU/l (Tableau 1).

Il apparaît que cet indice ne fournit pas exactement les mêmes informations que l'indice de sensibilité à l'insuline proposé initialement par Cerderholm & Wibell [23] au cours d'une HGPO, comme l'a montré une étude comparant les différents indices dans une population de sujets obèses caractérisés par des glycémies à jeun et des degrés de tolérance au glucose variables [29]. Il a été montré que cet indice est très significativement corrélé avec l'estimation de la sensibilité à l'insuline faite lors d'un "clamp euglycémique hyperinsulinémique" [31,40,42], technique considérée comme la méthode de référence. De plus, il a été rapporté récemment que l'indice de Matsuda est mieux corrélé à la valeur d'insulinosensibilité mesurée lors d'un « clamp euglycémique » [42] ou encore à l'indice  $S_I$  dérivé du « minimal model » au cours d'une HGPIV [43] que l'indice HOMA-IR calculé sur les seules valeurs à jeun.

Dans une cohorte de 6.414 hommes finlandais, il a été montré que l'index de Matsuda diminue déjà dans l'intervalle des valeurs normales de la glycémie à jeun (- 17 %) et de la glycémie 2 heures post-charge de l'HGPO (- 37 %) et est réduit d'environ 65 % et 53 % dans la zone de valeurs diabétiques pour la glycémie à jeun ou à 2 heures post-charge, respectivement, en comparaison avec les valeurs de référence (glycémie à jeun et 2 heures post-charge < 5,0 mmol/l ou 90 mg /dl) [44]. Dans l'évaluation initiale de la cohorte de sujets ayant participé à l'étude ACT-NOW, l'indice de Matsuda était réduit de 40 % ( $p < 0.005$ ) chez les sujets avec diminution de la tolérance au glucose par comparaison à la valeur calculée chez les sujets avec tolérance au glucose normale [45]. Si l'index de Matsuda a été utilisé par de nombreuses équipes, force est de reconnaître que le nombre de points et le timing pris en compte dans les études ne sont pas identiques. Quoi qu'il en soit, il a été suggéré que ces diverses modalités n'invalidaient pas la méthode, même si elles rendent plus difficiles les éventuelles comparaisons entre les études [41].

L'équipe de De Fronzo a tenté d'exploiter plus avant l'HGPO. Elle a publié que ce test dynamique pouvait être utilisé pour fournir deux indices susceptibles d'évaluer séparément l'insulinosensibilité hépatique et l'insulinosensibilité musculaire chez des sujets non diabétiques [46]. Ainsi, le produit de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline pendant les 30 premières minutes d'une HGPO (glucose(0-30)[AUC] x insuline(0-30)[AUC]) est fortement corrélé avec un index d'insulinorésistance hépatique (insulinémie à jeun x production endogène de glucose basale) ( $r = 0,64$  ;  $P < 0,0001$ ). Par ailleurs, la décroissance de la concentration plasmatique de glucose du pic jusqu'au nadir dans l'HGPO divisée par la concentration moyenne de l'insulinémie durant cet intervalle de temps ( $d\text{Glucose}/dt / I$ ) est fortement corrélée avec l'insulinosensibilité musculaire mesurée dans un « clamp euglycémique hyperinsulinémique » ( $r = 0,78$  ;  $P < 0,0001$ ).

## **2) Autres indices**

L'équation proposée par Stumvoll et al [31] prend en compte l'indice de masse corporelle,

l'insulinémie à 120 min et la glycémie à 90 min. La résultante fournit un indice de sensibilité à l'insuline remarquablement corrélé avec la clairance métabolique du glucose mesurée lors d'un "glucose clamp". Les mêmes auteurs [47] ont rapporté que cet indice d'insulinosensibilité pouvait être calculé de façon raisonnable avec trois prélèvements pour les dosages de la glycémie et de l'insulinémie effectués à idéalement 0, 30 et 120 min de l'HGPO, si l'on prend en compte l'âge et l'indice de masse corporelle du patient, mais que, à défaut, l'utilisation d'autres temps de prélèvement pouvait également être faite. Par ailleurs, lors de l'utilisation de cet indice, il est important de tenir compte de la technique et de la trousse utilisées pour le dosage de l'insuline, puisqu'elles peuvent influencer l'interprétation des résultats obtenus [48].

Par analogie à l'indice QUICKI calculé sur les valeurs basales, un nouvel indice d'insulinosensibilité [SI(is)HGPO] a été proposé par une équipe franco-canadienne, basé sur les valeurs mesurées au cours d'une HGPO selon la formule suivante :  $(SI(is)HGPO) = 1 / [\log(\text{somme glucose } t(0-30-90-120)) \text{ (mmol/l)} + \log(\text{somme insuline } t(0-30-90-120)) \text{ (microUI/ml)}]$ . Dans une population de femmes ménopausées, cet indice est apparu très bien corrélé avec l'indice d'insulinosensibilité mesuré lors d'un « clamp euglycémique hyperinsulinémique » ( $r = 0,61-0,65$ ;  $P < 0,0001$ ); cette relation s'est avérée meilleure que celle observée avec d'autres indices d'insulinosensibilité précédemment décrits [49]. Ces bons résultats ont été confirmés dans une population masculine sédentaire [50]; dans cette dernière étude, la corrélation de l'indice SI(is)HGPO était excellente avec l'indice de référence mesuré lors d'un « glucose clamp » ( $r = 0,84$ ;  $P < 0,0001$ ), à nouveau meilleure que celle observée avec les indices classiques mesurés à jeun (HOMA, QUICKI) ou lors d'une HGPO (indices de Cederholm et de Matsuda). Cependant, cet indice est resté, jusqu'à présent, d'utilisation relativement confidentielle, comparativement à celle de l'indice de Matsuda ou des indices HOMA ou même QUICKI.

Finalement, l'indice le plus simple proposé est celui décrit par Gutt et al [39]. Celui-ci, appelé ISI(0,120), utilise les concentrations à jeun (0 min) et à 120 min post-charge durant l'HGPO. Il a été appliqué à une population présentant différents degrés de tolérance au glucose et de poids corporel. La corrélation avec l'indice d'insulinosensibilité mesuré lors d'un « glucose clamp » s'est avérée très satisfaisante ( $r = 0,63$  ;  $P < 0,001$ ) et supérieure à celle obtenue avec l'indice HOMA. Malgré sa simplicité, cet indice est finalement peu utilisé en clinique.

## **EVALUATION INTEGRATIVE INSULINOSECRETION / INSULINOSENSIBILITE**

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 [14]. L'HGPO peut être utilisée en recherche clinique pour dériver simultanément des indices de sécrétion et d'action de l'insuline, paramètres essentiels pour mieux comprendre l'histoire naturelle du diabète de type 2 et l'évolution progressive d'une tolérance au glucose normale à une diminution de la tolérance puis à un diabète avéré [51,52]. L'index le plus simple intégrant insulinosécrétion et insulinosensibilité dans le décours d'une HGPO est le rapport

entre l'index insulino-génique (IGI) et l'insulinémie à jeun (IGI/I) alors qu'un index plus complexe, appelé ISSI-2, peut être défini par le rapport AUC insuline/AUC glucose multiplié par l'index de Matsuda [16]. Il apparaît que les deux indices sont fortement corrélés entre eux ( $r = 0,82$  ;  $P < 0,0001$ ) [16].

Les travaux de Bergman et al [15] et de Kahn [53] ont bien montré qu'il existe une relation hyperbolique entre la phase précoce de l'insulinosécrétion et la sensibilité à l'insuline. Il en résulte que le produit de la sécrétion insulino-génique précoce et de l'indice de sensibilité à l'insuline, calculés durant une HGPIV, est constant tant que la tolérance au glucose reste normale. Ce produit a été appelé le "disposition index" (DI). En cas de diminution de la tolérance au glucose, le DI est abaissé et il s'effondre progressivement au fur et à mesure de la sévérité du diabète. 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 [14]. Les deux composantes ont été particulièrement bien prises en compte avec l'HGPIV analysée par la méthode dite du « minimal model » de Bergman [15, 53]. Cette approche a été également appliquée à une HGPO; cependant, la corrélation de type hyperbolique entre insulinosécrétion précoce et insulinosensibilité démontrée au cours d'une HGPIV [15] apparaît moins évidente lors d'une HGPO [54]. Il a été montré que l'indice ISSI-2 ( $r = 0,24$ ,  $P = 0,0003$ ) ou l'indice IGI/I ( $r = 0,21$ ,  $P = 0,0022$ ), décrits ci-dessus lors d'une HGPO, sont significativement, mais finalement assez modestement, corrélés avec le DI dérivé d'une HGPIV [16]. Néanmoins, la relation hyperbolique entre un indice d'insulinosécrétion (AUC insuline/AUC glucose) et un indice d'insulinosensibilité (index de Matsuda) a pu être confirmée dans le décours d'une HGPO, permettant de calculer un index de disposition orale (DIO) (Tableau 1) [55].

Il a été montré que le produit « AUC(insuline/glucose) x index Matsuda » diminue progressivement des sujets avec tolérance au glucose normale aux sujets avec diminution de la tolérance au glucose et aux sujets avec diabète, en accord avec une diminution de la fonction de la cellule B [54]. De façon intéressante, le rapport  $\Delta\text{ISR}/\Delta\text{G} / \text{IR}$  (ISR correspondant à l'« insulin secretion rate » dérivée de la modélisation des concentrations plasmatiques de peptide-C et IR correspondant à l'indice de Matsuda précédemment décrit) diminue déjà sensiblement chez les sujets non diabétiques dans la gamme des glycémies à jeun allant de 70 à 125 mg/dl, plaidant pour une réduction précoce de l'insulinosécrétion même chez les sujets avec une glycémie normale haute [56]. Il avait déjà été montré que le "disposition index", à savoir le produit de l'indice de sensibilité à l'insuline, calculé durant un "clamp euglycémique hyperinsulinémique", et de l'indice insulino-génique, calculé durant l'HGPO, était inversement corrélé à la valeur de la glycémie mesurée 2 heures après une charge orale en glucose, valeur prise en compte pour définir la diminution de la tolérance au glucose ou le diabète au cours de cette épreuve dynamique [57]. Cette relation entre insulinosécrétion et insulino-résistance mesurée lors d'une HGPO peut encore être analysée avec plus de détails par une approche de modélisation [58]. Les résultats suggèrent que la sensibilité de la cellule B au glucose est indépendante de l'insulino-résistance et représente un facteur déterminant de la tolérance au glucose. Au vu de ces résultats, il a été suggéré que l'hyperglycémie résulte davantage d'un déficit



intrinsèque de la cellule B que d'une compensation insuffisante face à l'insulinorésistance [58].

Enfin, plusieurs études se sont attachées à étudier la valeur prédictive de différents indices obtenus dans une HGPO quant à la survenue d'un diabète de type 2 lors d'un suivi de 5 à 10 ans. Dans la « San Antonio Heart study » sur 1.551 sujets non diabétiques suivis pendant 7-8 années, le meilleur marqueur de progression vers un diabète de type 2 intègre un indice d'insulinosécrétion (index insulino génique IGI calculé sur les 30 premières minutes de l'HGPO, comme décrit précédemment) et un marqueur d'insulinosensibilité (index de Matsuda calculé sur les 120 minutes de l'HGPO) [59]. Dans une autre étude américaine, le DIO, calculé par le produit de l'index insulino génique «  $\Delta$  insuline(0-30)/ $\Delta$  glucose(0-30) » et du rapport «  $1/\text{insulinémie basale}$  » lors d'une HGPO s'est révélé être un bon indice prédictif de la survenue d'un diabète dans une cohorte de 613 sujets suivis pendant 10 ans [17]. Ces résultats sont donc assez comparables à ceux rapportés avec l'index de disposition (DI) dérivé d'une HGPIV dans l'« Insulin Resistance Atherosclerosis Study » chez 826 sujets suivis pendant 5 années [60], ce qui suggère que le DIO calculé dans une HGPO peut aussi être utilisé comme marqueur de risque, tout comme le DI dans une HGPIV.

## CONCLUSIONS

Parmi les multiples indices proposés pour évaluer l'insulinosécrétion et/ou l'insulinosensibilité dans le décours d'une HGPO, aucun n'a véritablement fait l'unanimité jusqu'à présent. Néanmoins, l'indice insulino génique précoce (IGI), calculé durant les 30 premières minutes de l'HGPO, est relativement simple et s'est progressivement imposé pour estimer la réponse insulinosécrétoire précoce. Par ailleurs, plusieurs indices d'insulinosensibilité combinant les insulinémies basale et post-glucose, d'une part, les glycémies basale et post-glucose, d'autre part, ont été proposés et validés récemment pour estimer l'action de l'insuline, même si aucun d'entre eux n'a encore fait l'unanimité. Néanmoins, l'index de Matsuda est celui qui paraît émerger actuellement. Enfin, pour prendre en compte simultanément, de façon intégrée, les paramètres d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité, l'index de disposition orale (DIO) calculé dans le décours d'une HGPO, selon une approche analogue à celle appliquée pour calculer le DI dans une HGPIV, a été proposé récemment et paraît prometteur, notamment pour prédire la survenue d'un diabète de type 2.

## Références

1. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 345-50.
2. Scheen AJ. Evaluation de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité chez l'homme. *Thérapie* 2007; 62: 311-8.
3. Scheen AJ, Paquot N, Letiexhe MR, Castillo MJ, Lefèbvre PJ. Comment évaluer la sécrétion insulinaire en pratique ? *Diabetes Metab* 1995; 21: 458-64.
4. Vague P, Nguyen L. Rationale and methods for the estimation of insulin secretion in a given patient: from research to clinical practice. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 1): S240-4.
5. Scheen AJ. Evaluation de l'insulinosécrétion. In : *Traité de Diabétologie*, 2<sup>e</sup> édition (Ed : Grimaldi A.), Médecine-Sciences Flammarion, Paris, France, 2009, 98-109.
6. Scheen AJ. Comment apprécier chez l'homme l'action de l'insuline en recherche et en pratique. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60: 179-87.
7. Rabasa-Lhoret R, Laville M. Mesurer l'insulinosensibilité en pratique clinique. *Diabetes Metab* 2001; 27: 201-8.
8. Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 79-86.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
10. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
11. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E15-26.
12. Scheen AJ, Luyckx FH. L'hyperglycémie orale revisitée. 1<sup>ère</sup> partie : tolérance au glucose, diabète gestationnel et hypoglycémie réactive. *Méd mal Métabol*, 2010, **sous presse** (Volume et pages A COMPLETER).
13. 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: 185-90.
14. Ferrannini E, Mari A. Beta-cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia* 2004; 47: 943-56.
15. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of  $\beta$ -cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 2002; 51: S212-20.
16. Retnakaran R, Qi Y, Goran MI, Hamilton JK. Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index. *Diabet Med* 2009; 26:1198-203.
17. Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care* 2009; 32: 335-41.

18. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-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.
19. Mari A, Ferrannini E. Beta-cell function assessment from modelling of oral tests: an effective approach. *Diabetes Obes Metab* 2008;10 (Suppl 4): 77-87.
20. Mari A, Pacini G, Murphy E, et al. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24: 539-48.
21. Breda E, Cavaghan MK, Toffolo G, et al. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of B-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes* 2001; 50: 150-8.
22. Cobelli C, Toffolo GM, Dalla Man C, et al. Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1-E15.
23. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 167-75.
24. Stumvoll M, Fritsche A, Häring H. The OGTT as test for beta cell function ? *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 380-1.
25. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326: 22-9.
26. Phillips DIW, Clark PM, Hales CN, Osmond C. Understanding oral glucose tolerance : comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabetic Med* 1994; 11: 286-92.
27. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1996; 39: 1201-7.
28. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;151:190-8.
29. Melchionda N, Forlani G, Marchesini G, Baraldi L, Natale S. WHO and ADA criteria for the diagnosis of diabetes mellitus in relation to body mass index. Insulin sensitivity and secretion in resulting subcategories of glucose tolerance. *Int J Obesity* 2002; 26: 90-6.
30. Rijkkelijkhuizen JM, Girman CJ, Mari A, et al. Classical and model-based estimates of beta-cell function during a mixed meal vs. an OGTT in a population-based cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 280-8.
31. 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.
32. Tura A, Kautzky-Willer A, Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 298-301.
33. Utzschneider KM, Prigeon RL, Tong J, Gerchman F, Carr DB, Zraika S et al. Within-

- subject variability of measures of beta cell function derived from a 2-h OGTT: implications for research studies. *Diabetologia* 2007; 50: 2516–25.
34. Stadler M, Pacini G, Petrie J, et al; RISC Investigators. Beta cell (dys)function in non-diabetic offspring of diabetic patients. *Diabetologia* 2009; 52: 2435-44.
  35. Bloomgarden ZT. Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med* 2006; 26: 611-33.
  36. Borai A, Livingstone C, Ferns GA. The biochemical assessment of insulin resistance. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 324-42.
  37. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* 1998; 63: 134-41.
  38. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Collette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes* 1999; 23: 512-7.
  39. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 177-84.
  40. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70.
  41. DeFronzo RA, Matsuda M. Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care* 2010; 33: e93.
  42. Lorenzo C, Haffner SM, Stancakova A, Laakso M. Relation of direct and surrogate measures of insulin resistance to cardiovascular risk factors in nondiabetic Finnish offspring of type 2 diabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Aug 11 [Epub ahead of print]
  43. Martinez-Hervas S, Argente C, Garcia-Jodar J, et al. Misclassification of subjects with insulin resistance and associated cardiovascular risk factors by homeostasis model assessment index. Utility of a postprandial method based on oral glucose tolerance test. *Metabolism* 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
  44. Stancáková A, Javorský M, Kuulasmaa T, Haffner SM, Kuusisto J, Laakso M. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6,414 Finnish men. *Diabetes* 2009; 58: 1212-21.
  45. DeFronzo RA, Banerji MA, Bray GA, et al; ACT NOW Study Group. Determinants of glucose tolerance in impaired glucose tolerance at baseline in the Actos Now for Prevention of Diabetes (ACT NOW) study. *Diabetologia* 2010; 53: 435-45.
  46. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2007; 30: 89-94.
  47. Stumvoll M, Van Haeften T, Fritsche A, Gerich J. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes Care* 2001; 24: 796-7.
  48. Werner M, Tönjes A, Stumvoll M, et al. Assay-dependent variability of serum insulin levels during oral glucose tolerance test: influence on reference intervals for insulin and on cut-off values for insulin sensitivity indices. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 240-6.

49. Bastard JP, Vandernotte JM, Faraj M, et al. Relationship between the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp and a new simple index assessing insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Metab* 2007; 33: 261-8. Erratum in: *Diabetes Metab* 2009; 35: 239-40.
50. Pigeon E, Riou ME, St-Onge J, et al. Validation of a simple index (SIisOGTT) of insulin sensitivity in a population of sedentary men. *Diabetes Metab* 2009; 35: 398-403.
51. 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
52. Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes. *Clin Lab Med* 2001; 21: 31-51.
53. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3-19
54. Albareda M, Rodriguez-Espinosa J, Murugo M, de Leiva A, Corcoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000; 43: 1507-11.
55. Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, et al. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity* 2008; 16: 1901-7.
56. Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Jani R, et al. The relationship between fasting hyperglycemia and insulin secretion in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E401-6.
57. Ahren B, Larsson H. Quantification of insulin secretion in relation to insulin sensitivity in nondiabetic postmenopausal women. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 1): S202-11.
58. Mari A, Tura A, Natali A, et al; RISC Investigators. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia* 2010; 53: 749-56.
59. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2007; 30:1544-8.
60. Lorenzo C, Wagenknecht LE, Rewers MJ, et al. Disposition index, glucose effectiveness, and conversion to type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 2010; 33: 2098-103.

**Conflit d'intérêt :** Aucun

## **Les points essentiels**

L'étude comparative des concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose, dans le décours d'une HGPO, permet d'évaluer la réponse insulinosécrétoire.

L'indice le plus simple à utiliser en routine, et le mieux validé par les études, est l'indice insulino-génique (IGI) calculé comme étant le rapport entre l'incrément des concentrations d'insuline entre 0 et 30 min et l'augmentation de la glycémie durant la même période.

Des techniques de modélisation, en particulier basées sur la cinétique du peptide-C, permettent de dériver des indices d'insulinosécrétion plus sophistiqués, mais qui ne sont utilisés qu'en recherche clinique.

L'HGPO permet aussi de dériver des indices d'insulinosensibilité qui, schématiquement, se basent sur les concentrations basales et les aires sous la courbe post-charge des taux plasmatiques de glucose et d'insuline. L'indice actuellement le plus utilisé est l'indice de Matsuda proposé par l'équipe de De Fronzo.

L'HGPO peut être utilisée pour calculer simultanément des indices d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité, qui peuvent être intégrés dans ce qu'il est convenu d'appeler l'index de disposition orale (DIO), par analogie à l'indice de disposition (DI) calculé dans une HGPIV.

Ces différents indices, et notamment le DIO calculé dans une HGPO, peuvent être utilisés pour apprécier le risque de développer un diabète de type 2

Figure 1 : Illustration des étapes de l'HGPO conduisant aux indices d'insulinosécrétion, d'insulinosensibilité et de disposition orale.

Tableau 1 : Principaux indices d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité calculés lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Les valeurs normales sont données à titre indicatif et peuvent varier selon les populations considérées et les conditions d'étude.

Indice	Formule
<b>Insulinosécrétion</b>	
Index insulino génique (IGI)	Delta 0-30 insuline/Delta 0-30 glucose
Valeurs normales	80-180 pmol/mol 0,6 – 1,4 µU/ml / mg/dl
<b>Insulinosensibilité</b>	
Index de Madsuda	10.000 / racine carrée de {(glycémie basale x insuliniémie basale) x (glycémie moyenne post-charge x insuliniémie moyenne post-charge)} (*)
Valeurs normales	2-14 (avec la glycémie exprimée en mg/dl et l'insuliniémie en mU/l)
<b>Index intégré</b>	
Index de disposition orale (DIO)	AUC(insuline/glucose) x index Matsuda
Valeurs normales	400-1400  ou simplement IGI x (1/insuliniémie basale)
Valeurs normales	0,2-1,0

AUC : aire sous la courbe des concentrations pendant les 30 premières minutes (ou les 120 premières minutes) de l'HGPO