

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERGLYCÉMIE POST-PRANDIALE

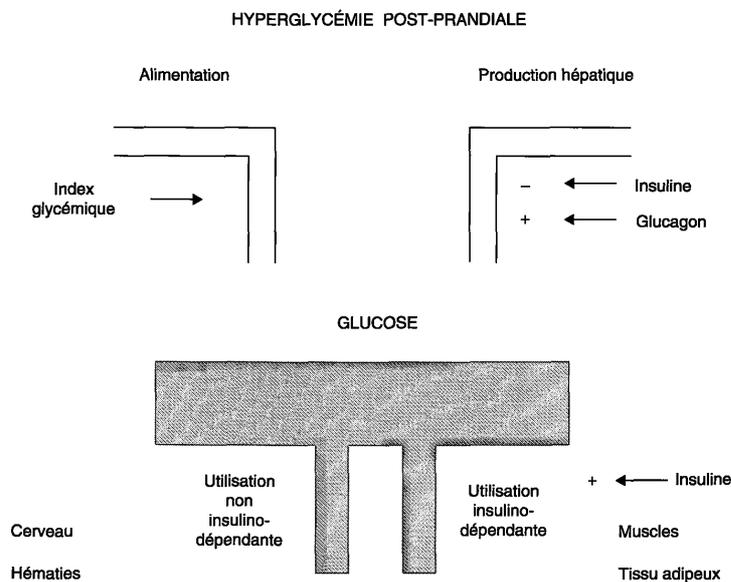
A. J. SCHEEN et N. PAQUOT

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, Département de Médecine, Université de Liège, CHU Sart-Tilman, B-4000 Liège 1, Belgique.

INTRODUCTION

Chez un sujet sain, la glycémie est une variable réglée, maintenue dans des limites étroites, aussi bien lors des périodes de jeûne qu'après les repas [1]. Pour ce faire, la production endogène de glucose doit être contrôlée de façon précise afin de s'adapter, d'une part, à l'utilisation du glucose par l'organisme et, d'autre part, à l'apport de glucides exogènes. Alors que certains tissus consomment du glucose de façon continue, par ailleurs insulino-indépendante, comme le cerveau ou les globules rouges, certains autres voient leur utilisation de glucose considérablement varier, essentiellement le muscle squelettique lors de l'exercice musculaire ou sous l'influence de l'insuline (fig. 1). Par ailleurs, l'apport en glucides exogènes est un processus itératif qui se caractérise également par une forte variabilité interindividuelle, et même intra-individuelle en fonction des circonstances. Compte tenu du fait que l'état post-prandial couvre la majeure partie de la période diurne, l'étude de l'hyperglycémie induite par les repas a suscité un engouement important au cours des dernières années dans la littérature scientifique [2]. Il a été montré, chez le patient diabétique de type 2, que l'hyperglycémie post-prandiale contribue, pour une part significative, à l'élévation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et ce, d'autant plus que le patient est relativement bien contrôlé [3]. Dès lors, abaisser le taux d'HbA_{1c} en dessous des valeurs cibles (< 7 p. 100, voire < 6,5 p. 100) impose obligatoirement un contrôle rigoureux de l'hyperglycémie suivant les repas [3-5]. De plus, 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 comme chez les patients atteints de diabète de type 2 [6-8], même si d'autres facteurs métaboliques liés à la prise des repas, plus ou moins en relation avec l'hyperglycémie post-prandiale stricto sensu, peuvent également être invoqués [9]. Il n'est dès lors pas étonnant qu'après quelques hésitations initiales expliquées par l'absence d'essais cliniques contrôlés ciblant spécifiquement ce paramètre [10], la maîtrise de l'hyperglycémie post-prandiale représente de plus en plus un objectif thérapeutique en soi, notamment dans le but de réduire les complications micro- et macro-angiopathiques liées à la maladie diabétique [11, 12].

FIG. 1. - Schéma illustrant les processus contrôlant l'hyperglycémie post-prandiale. En présence d'un apport exogène de glucides, la production hépatique est automatiquement inhibée. Par ailleurs, l'utilisation périphérique de glucose est stimulée via l'augmentation de l'insulinémie et par un effet de masse.



Le choix des moyens à mettre en œuvre pour maîtriser au mieux l'hyperglycémie post-prandiale requiert une bonne compréhension de la régulation physiologique de la glycémie après un repas et des mécanismes physiopathologiques conduisant à accentuer cette hyperglycémie, tant en amplitude qu'en durée [13-15]. Généralement, l'hyperglycémie dite post-prandiale est étudiée après un repas standard, par exemple un petit déjeuner test [16] ou dans le décours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO [17, 18]. Alors que l'HGPO offre l'intérêt d'être standardisé et mieux reproductible, le repas mixte présente l'avantage d'être plus physiologique [16] et, peut-être, plus discriminant [19]. Cet article a pour objectif d'analyser les différents facteurs qui interviennent dans la physiologie de l'homéostasie glycémique après un repas (ou une charge orale en glucose), puis ceux qui participent à la physiopathologie de l'hyperglycémie post-prandiale, notamment chez le sujet avec une diminution de la tolérance au glucose ou avec un diabète de type 2.

TABLEAU I. - FACTEURS INFLUENÇANT L'ELEVATION DE LA GLYCEMIE APRES UN REPAS.

Facteurs nutritionnels

Quantité des glucides ingérés
Nature des glucides ingérés
Présence concomitante d'autres nutriments

Facteurs gastro-intestinaux

Vidange gastrique
Digestion intra-luminale des glucides
Absorption intestinale du glucose

Facteurs hormonaux

Sécrétion des hormones intestinales (GLP-1, GIP,...)
Sécrétion des hormones pancréatiques (insuline, glucagon, amyline...)

Facteurs métaboliques

Oxydation du glucose
Métabolisme du glucose via la glycolyse
Stockage sous forme de glycogène hépatique et musculaire
Inhibition de la production hépatique du glucose

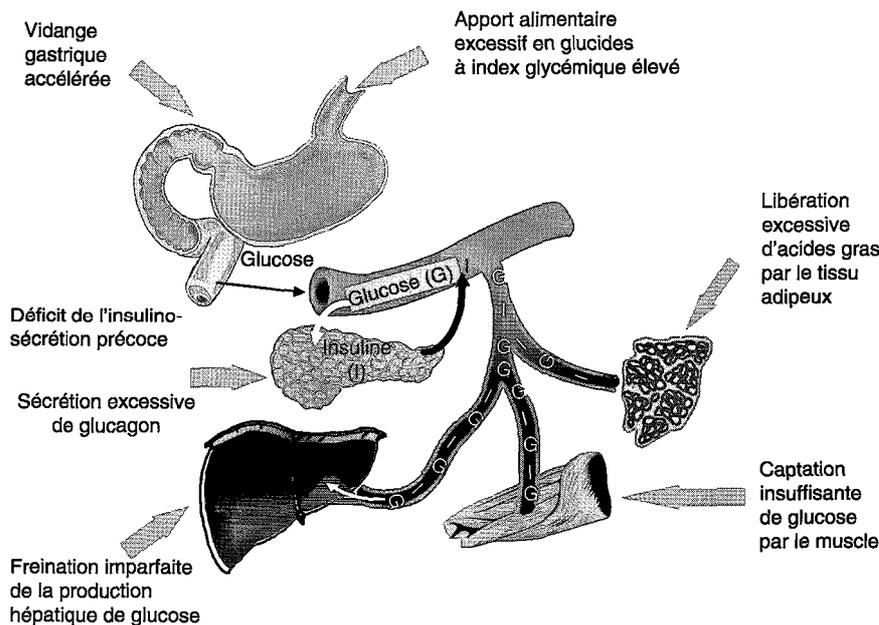
PHYSIOLOGIE DE L'HYPERGLYCÉMIE POST-PRANDIALE

De nombreux facteurs contribuent à moduler l'amplitude et/ou la durée de l'hyperglycémie post-prandiale [20]. Ils comprennent des facteurs nutritionnels, digestifs, hormonaux et métaboliques (tableau I). Les organes impliqués dans cette homéostasie glycémique sont essentiellement le tractus digestif (estomac et intestin), le foie, le muscle squelettique et, bien entendu, le pancréas endocrine (fig. 2).

Quantité et nature des glucides ingérés

L'importance et la vitesse de l'élévation glycémique sont conditionnées par la nature même des glucides qui sont absorbés et par la composition du repas [21]. Les glucides ont été classés en fonction de ce qu'il est convenu d'appeler l'index glycémique [22]. Celui-ci est défini comme le rapport de l'aire sous la courbe de l'hyperglycémie induite par un aliment sucré rapporté à l'aire de l'hyperglycémie induite par une charge isocalorique de glucose. Plus les glucides ont 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. Il est admis que la consommation de fibres permet d'atténuer l'hyperglycémie post-prandiale [23]. La limitation de la consommation de glucides à index glycémique élevé réduit l'hyperglycémie post-prandiale et exerce des effets potentiellement bénéfiques sur la santé, chez les patients diabétiques [24], mais aussi chez les sujets sains [25].

FIG. 2. - Organes impliqués et anomalies contribuant à l'hyperglycémie post-prandiale chez le sujet avec diminution de la tolérance au glucose ou chez le sujet diabétique de type 2.



Vidange gastrique

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 [26, 27]. 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. Du point de vue du contrôle endocrinien, la motiline accélère la vidange gastrique tandis que plusieurs hormones la ralentissent, le *gastric inhibitory peptide* (GIP), le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et l'amyline (voir plus loin). Par ailleurs, de nombreux facteurs physiques et physiologiques sont susceptibles d'interférer avec la vidange gastrique, par exemple la composition du repas, l'osmolarité du contenu gastrique, la position corporelle, voire même le niveau de glycémie de départ [28]. Ainsi, la vidange gastrique est plus rapide en cas d'hypoglycémie et plus lente en cas d'hyperglycémie, phénomène souvent méconnu à prendre en compte dans l'homéostasie glycémique du patient diabétique. 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/ou d'une hypoglycémie réactionnelle (*dumping syndrome*) [29].

Digestion intra-luminale des glucides et absorption intestinale du glucose

Les monosaccharides (glucose et fructose), qui ne nécessitent pas de digestion, représentent seulement 2-3 p. 100 de la quantité journalière de glucides consommés. Les disaccharides, saccharose et lactose, sont consommés en quantité plus importante et requièrent une hydrolyse sous l'action, respectivement, de la sucrase et de la lactase avant leur absorption sous forme de monosaccharides (glucose, fructose et galactose). Enfin, la digestion des polymères, les glucides les plus abondants dans l'alimentation, fait intervenir plusieurs enzymes (amylase, dextrinase, glucoamylase et maltase), conduisant à la formation de glucose qui est absorbé dans la partie proximale du jéjunum. Les caractéristiques de digestion et d'absorption de ces différents saccharides et leur influence sur l'élévation de la glycémie suivant les repas ont abouti à divers conseils nutritionnels pour le traitement et la prévention du diabète [23]. Par ailleurs, amylase, dextrinase, glucoamylase, maltase et sucrase constituent un groupe d'enzymes appelées « alpha-glucosidases intestinales » contre lesquelles plusieurs inhibiteurs compétitifs ont été développés et utilisés en thérapeutique [15]. Ainsi, l'acarbose ralentit l'absorption des glucides, ce qui contribue à réduire l'hyperglycémie post-prandiale et à améliorer le contrôle glycémique du patient diabétique [30] ; en prolongeant l'absorption des glucides, il permet aussi de minimiser le risque d'hypoglycémie réactive à distance du repas [29, 31].

Le glucose pénètre dans l'entérocyte par un transport actif lié à un transporteur spécifique (le sodium-glucose cotransporteur, SGLT-1). L'énergie provient d'un gradient de concentration d'ions sodium transmembranaire qui est entretenu par une enzyme Na^+/K^+ -ATPase. Le glucose quitte l'entérocyte par une diffusion facilitée via un autre transporteur, le GLUT-2, situé au niveau des membranes baso-latérales. Une partie du glucose absorbé par l'entérocyte est métabolisé in situ au travers de la glycolyse anaérobie avec production d'ATP et apparaît sous forme de lactate dans la veine porte. Parmi les nombreux mécanismes d'action de la metformine, il semble que ce processus de métabolisation intestinale du glucose puisse être active par ce médicament [32].

Réponse hormonale digestive

L'ingestion d'un repas induit une réponse hormonale complexe et intégrée provenant à la fois de l'intestin et du pancréas.

Comme nous l'avons déjà mentionné, plusieurs hormones gastro-intestinales peuvent influencer la vitesse de vidange de l'estomac : la motiline l'accélère tandis que le GIP [33], le GLP-1, une hormone sécrétée par les entérocytes [34], et l'amyline, une hormone cosécétrée avec l'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas [35], la ralentissent. Outre son rôle sur la vidange gastrique, l'amyline pourrait également inhiber la prise alimentaire (à l'instar du GLP-1), l'activité d'enzymes du tractus digestif et la sécrétion de glucagon [36].

L'hormone digestive qui suscite actuellement le plus d'intérêt en diabétologie est le GLP-1 [33, 34, 37]. En effet, outre ses effets sur la vidange gastrique, le GLP-1 exerce également un effet de stimulation de la sécrétion d'insuline, en synergie avec le glucose (effet connu sous le nom d'effet « incrétine »), susceptible de limiter l'amplitude et la durée de l'hyperglycémie post-prandiale. Le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas, autre mécanisme susceptible d'atténuer l'hyperglycémie suivant un repas, ainsi que nous le décrirons plus loin. Enfin, des données récentes obtenues dans différents modèles animaux suggèrent aussi un effet protecteur potentiel du GLP-1 sur la cellule β (réduction de l'apoptose), effet potentiellement très intéressant si l'on veut ralentir l'évolution naturelle du diabète de type 2 chez l'homme [33, 37].

Réponse hormonale pancréatique

Au niveau des îlots de Langerhans, l'effet le mieux documenté après absorption de glucose est certainement la stimulation de la sécrétion d'insuline, mais il convient de ne pas omettre l'inhibition concomitante de la sécrétion de glucagon [20].

La stimulation de la sécrétion d'insuline fait intervenir des facteurs neuraux, hormonaux (dont le GLP-1, déjà mentionné) et métaboliques. La stimulation nerveuse implique essentiellement le nerf vague via la phase céphalique et le réflexe vago-vagal gastro-pancréatique et entéro-pancréatique. Les substrats qui stimulent la sécrétion d'insuline incluent le glucose, les acides aminés et certains acides gras. La réponse insulinaire à la prise d'un repas survient de façon précoce et pulsatile [38, 39] et joue un rôle déterminant dans le devenir métabolique des nutriments, en particulier dans celui du glucose. Nous avons montré que l'administration pulsatile d'insuline dans des conditions de « clamp euglycémique » augmente l'utilisation périphérique du glucose par rapport à l'administration intraveineuse continue d'une même quantité d'hormone, alors que, à tout le moins dans ces conditions expérimentales particulières, l'effet sur l'inhibition de la production hépatique de glucose paraît moins évident [40]. Il a été montré récemment chez le sujet sain que l'administration pulsatile d'insuline réduit significativement l'hyperglycémie dans une situation expérimentale simulant un repas par comparaison à une administration continue d'une même quantité d'hormone [41]. Une sécrétion insuffisante et anormale (diminution de la pulsatilité) de l'insuline suite à l'ingestion d'un repas est une des caractéristiques essentielles du diabète de type 2 et, comme nous le verrons plus loin, cette anomalie joue un rôle majeur dans l'hyperglycémie post-prandiale du patient diabétique [39, 40].

L'évolution du glucagon, hormone qui stimule la glycogénolyse et la gluconéogenèse hépatique [42, 43], apparaît plus complexe après un repas mixte. En effet, la sécrétion du glucagon est inhibée par le glucose et les acides gras, mais stimulée par les acides aminés. Elle est également inhibée par l'insuline. Chez le sujet sain non diabétique, la sécrétion de glucagon est typiquement inhibée au cours d'une HGPO, mais elle peut être modérément accrue après un repas varié contenant des protéines. Elle est normalement inhibée par l'hyperglycémie post-prandiale. Le glucagon joue un rôle dans le métabolisme du glucose après un repas, mais son influence apparaît surtout en présence d'une certaine insulino-pénie [44]. Expérimentalement, une absence de suppression du glucagon contribue à altérer la tolérance au glucose chez l'homme sain, mais l'effet reste relativement modeste tant qu'une imprégnation insulinaire adéquate est maintenue [45]. Nous verrons

ultérieurement que l'hyperglucagonémie basale, imparfaitement freinée après un repas, joue un rôle non négligeable dans l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2, par ailleurs confronté à une carence insulinaire au moins relative.

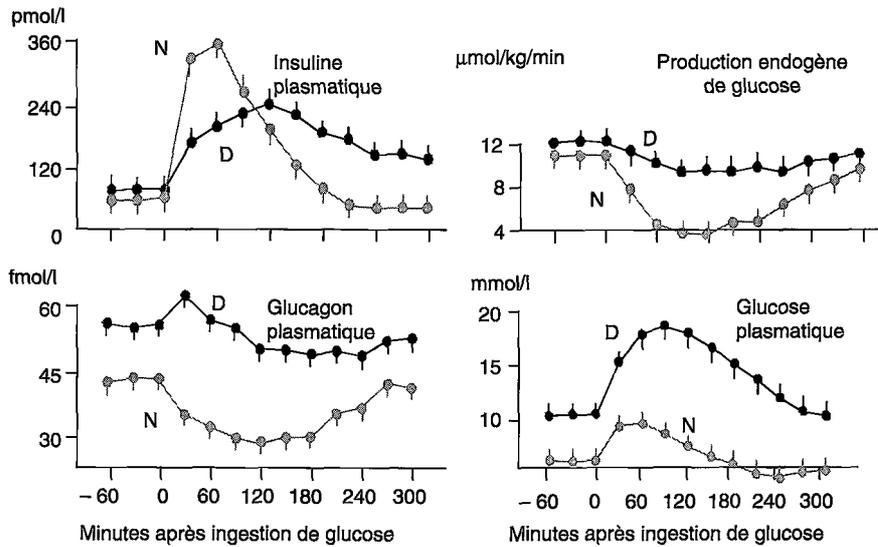
Devenir métabolique du glucose ingéré

Les effets d'un repas mixte sur les échanges de substrats au niveau splanchnique et musculaire ont été analysés de façon précise par la technique de cathétérisation artério-veineuse combinée à l'utilisation de marqueurs isotopiques [46]. Il a été montré que l'absorption d'un repas mixte (75 g glucides, 37 g protéines et 17 g lipides) chez le sujet sain reste incomplète 5 heures après l'ingestion, que la suppression de la production hépatique de glucose est inhibée, mais de façon relativement limitée et tardive, et que l'aire splanchnique et les tissus périphériques contribuent pour un niveau relativement équivalent à la disparition des glucides du repas. Des techniques de traceurs isotopiques plus ou moins sophistiquées (allant jusqu'au triple marquage isotopique) ont été mises au point récemment pour étudier le métabolisme du glucose après un repas mixte chez l'homme, sans devoir recourir à des techniques invasives [47]. Ce sont cependant les effets métaboliques qui surviennent après l'ingestion d'une charge orale en glucose qui ont été le mieux étudiés [48]. Chez un sujet sain, tout le glucose ingéré est absorbé par l'intestin proximal et la vidange gastrique peut nécessiter jusqu'à 5 heures. Pour une charge orale de 100 g de glucose ingéré au repos, environ 28 g sont directement oxydés [49] ; 20-22 g sont captés dans l'aire splanchnique incluant le foie. Nous avons montré en utilisant une technique non invasive de « biopsie chimique du foie » qu'environ 18 p. 100 de la charge en glucose ingérée se retrouve sous forme de glycogène dans le foie dans la période de 4 heures qui suit l'absorption [50]. Cette valeur est en bonne concordance avec celle obtenue par une méthodologie différente utilisant la résonance magnétique nucléaire hépatique *in vivo* [51]. Le restant de la charge en glucose, soit environ 50 g, est stocké dans le muscle sous forme de glycogène [52]. La résonance magnétique musculaire a permis d'étudier la cinétique de ce processus qui atteint son maximum 5 heures environ après un repas mixte puis décroît par la suite [53]. L'utilisation périphérique du glucose, notamment par le muscle, est favorisée par la réponse insulinaire suivant le repas (*insulin-mediated glucose uptake* ou IMGU), mais dépend également de l'élévation de la glycémie stricto sensu (*non-insulin-mediated glucose uptake* ou NIMGU) [54], par simple effet de masse, ce que les auteurs anglo-saxons appellent le « *glucose effectiveness* » (voir fig. 1) [55].

L'utilisation d'une technique associant une charge orale en glucose marquée par du ¹⁴C-glucose et l'utilisation du PET scan [56] a permis d'obtenir une image simultanée de la vidange gastrique et du dépôt de glucose dans le foie. Les premières images significatives du pot de glucose au niveau du foie apparaissent 55-120 minutes après l'ingestion du glucose et aucun pot n'est observé avant le pic de glycémie [20, 57]. Ces observations sont en faveur du concept indiquant que le foie ne constitue pas un site de stockage précoce du glucose dans le décours d'une HGPO et suggèrent que la voie « indirecte » de la synthèse du glycogène, à partir de composés à trois carbones d'origine extra-hépatique, est opérationnelle chez l'homme [58].

Les voies d'utilisation du glucose sont significativement influencées par les conditions au cours desquelles le glucose est ingéré. Par exemple, le glucose ingéré dans le décours d'un exercice physique de longue durée et d'intensité modérée est totalement oxydé, alors que celui administré après l'effort est essentiellement utilisé pour restaurer les réserves de glycogène musculaire [59]. De même, lorsqu'une charge orale en glucose est administrée après un jeûne prolongé, la restauration des stocks de glycogène hépatique est prioritaire sur l'oxydation immédiate du glucose [60]. L'augmentation nette du stockage des glucides après une charge orale en glucose, induite par le jeûne, dépend essentiellement d'une inhibition de la mobilisation du glycogène, avec seulement une composante relativement faible de la synthèse de glycogène à partir du glucose ingéré. Par contre, une augmentation de la charge de glucose ingérée accroît la synthèse de glycogène, sans inhibition supplémentaire de la mobilisation du glycogène [60]. Enfin, des observations expérimentales récentes chez l'homme, comparant le métabolisme du glucose après administration par voie intraduodénale et intraveineuse dans des conditions de « clamp », suggèrent que le glucose ne stimule pas la captation hépatique de glucose de façon plus efficace lorsqu'il est administré par voie entérale que lorsqu'il est perfusé par voie intraveineuse [61].

FIG. 3. - Illustration des variations des concentrations de glucose, d'insuline et de glucagon ainsi que de la production endogène de glucose après une charge orale en glucose chez des sujets diabétiques de type 2 (D) et des sujets non diabétiques (N). (Adapté de Mitrakou [62].)



Modifications métaboliques induites par l'ingestion du glucose

L'ingestion de glucose, par l'élévation de la glycémie qu'elle provoque et suite aux variations hormonales consécutives précédemment décrites (élévation de l'insulinémie, diminution de la glucagonémie), va entraîner des modifications métaboliques importantes dans différents organes clés. Outre le muscle squelettique, où le glucose peut être soit oxydé, soit stocké sous forme de glycogène, ainsi que nous venons de le voir, c'est principalement le foie et, dans une moindre mesure, le rein qui vont voir leur métabolisme fortement influencé par l'absorption de glucose (fig. 3) [62].

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 de glucose en réponse au repas [63]. Ces modifications du métabolisme du glucose en fonction des conditions nutritionnelles dépendent essentiellement des effets de l'insuline et du glucagon [64]. 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, pulsativité de la sécrétion) et d'une excellente sensibilité des cellules hépatiques et musculaires à l'action de l'hormone [1,2]. 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 [42], et à une stimulation de l'utilisation périphérique du glucose, essentiellement par les muscles squelettiques (*voir* fig. 1) [1, 2]. Dans une population non diabétique, une approche expérimentale par double marquage isotopique, pour mesurer les flux de glucose exogène et endogène séparément, a permis de montrer qu'une charge de 75 g de glucose induit une réduction marquée de la production endogène de glucose, qui atteint son nadir (inhibition maximale d'environ 75 p. 100 par rapport à l'état basal) après 100-120 min puis tend à remonter progressivement jusque 300 min. Simultanément, une diminution de 30 p. 100 de l'oxydation lipidique est observée dans la période 0-5 heures. Cette étude illustre les effets, devenus classiques, de l'absorption de glucose sur l'inhibition de la production endogène de glucose (principalement hépatique) associée à une inhibition de l'oxydation lipidique. A nouveau, ces effets métaboliques sont fortement influencés par l'état nutritionnel. Le jeûne quelque peu prolongé, par exemple, induit une intolérance au glucose très nette, conséquence d'une moindre freination de la production endogène de glucose combinée à une réduction de l'utilisation périphérique du glucose [65].

Longtemps négligé, le rein pourrait jouer un rôle non négligeable dans l'homéostasie du glucose en période post-prandiale [66]. De façon un peu inattendue, il a été démontré que la production de glucose par le rein s'accroît après un repas [67]. Ceci suggère que cette augmentation de production de glucose par le rein pourrait contribuer à faciliter la restauration des réserves en glycogène hépatique, en permettant une diminution substantielle de la production hépatique de glucose en période post-prandiale. Les mécanismes responsables de cette augmentation de production de glucose par le rein restent à établir, mais pourraient impliquer un accroissement de l'activité du

système nerveux sympathique après la prise d'un repas contenant des glucides.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERGLYCÉMIE POST-PRANDIALE

L'hyperglycémie post-prandiale est un phénomène très précoce dans l'histoire naturelle du syndrome métabolique et du diabète de type 2 [17]. Dans le syndrome métabolique, elle est alors caractérisée par une diminution de la tolérance au glucose, même si la primauté a été accordée à un autre marqueur, une élévation modérée de la glycémie à jeun, dans les définitions les plus récentes, essentiellement pour des raisons de facilité en pratique clinique [68,69]. Rappelons que chez le patient diabétique de type 2 bien contrôlé, l'hyperglycémie post-prandiale joue un rôle prédominant par rapport à l'élévation de la glycémie à jeun dans l'augmentation du taux d'HbA_{1c} [3]. Au vu des rappels physiologiques sus-mentionnés, le maintien de l'homéostasie de la glycémie en période post-prandiale dépend du stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et dans les muscles squelettiques, d'une suppression de la production hépatique du glucose et d'une augmentation de l'oxydation du glucose [48, 70]. Ces divers mécanismes sont directement sous le contrôle de l'insuline. Parmi les mécanismes susceptibles d'expliquer l'exagération de l'hyperglycémie post-prandiale chez le sujet avec diminution de la tolérance au glucose ou avec un diabète de type 2 figurent une diminution de l'insulinosécrétion précoce (dite de première phase) et/ou une augmentation de la résistance à l'action de l'insuline, dans le foie et dans le muscle squelettique [71-73]. D'autres facteurs peuvent cependant contribuer à accentuer l'hyperglycémie post-prandiale, dont notamment une augmentation de la glucagonémie [74]. Une « glucorésistance » [75] a également été décrite chez le patient diabétique de type 2, correspondant à une réduction de l'effet de masse sur la captation tissulaire du glucose per se (diminution du NIGMU) [54]. L'absorption de glucose par l'intestin n'est pas significativement altérée lors d'une alimentation entérale chez le patient diabétique de type 2 [76]. Par contre, dans les mêmes conditions, il existe un déficit de la captation de glucose par le foie, ce qui plaide pour un défaut de l'activité de la glucokinase hépatique [76], et une augmentation du cyclage du glycogène hépatique, ce qui contribuerait à diminuer le stockage, direct ou indirect, de glucose dans le foie [73, 77]. En outre, la production hépatique du glucose reste anormalement élevée après un repas chez ce type de patient caractérisé par une insulino-pénie portale relative, une certaine insulino-résistance hépatique et/ou une hyperglucagonémie. Ce déficit d'inhibition de la production endogène de glucose, en présence d'une résorption de glucose exogène, contribue à accentuer l'hyperglycémie post-prandiale [62, 78] (voir fig. 3). Il est important de connaître les mécanismes sous-tendant la physiopathologie de l'hyperglycémie post-prandiale si l'on veut proposer une thérapeutique adaptée efficace [13], qu'elle soit diététique [14, 25] et/ou pharmacologique [15], notamment chez le sujet avec une diminution de la tolérance au glucose ou un diabète de type 2.

Diminution de l'insulinosécrétion précoce

De nombreuses études ont démontré une amputation de la réponse insulinoïque précoce après administration orale de glucose chez les sujets diabétiques de type 2 [79, 80]. Il apparaît que ce déficit joue un rôle crucial dans l'hyperglycémie post-prandiale de ce type de patient puisque cette dernière peut être très significativement réduite si l'on stimule l'insulinosécrétion précoce par un agent insulinosécrétagogue à effet rapide (natéglinide ou répaglinide) [81]. C'est également le cas si le déficit de l'insulinosécrétion est compensé par l'injection pré-prandiale d'une insuline à action ultrarapide, comme les analogues lispro ou aspart [81, 82]. La diminution de l'insulinosécrétion précoce en réponse au glucose est déjà présente chez les personnes présentant une diminution de la tolérance au glucose [48, 83]. L'anomalie peut être élégamment démontrée si l'on analyse l'insulinosécrétion par comparaison avec la sensibilité à l'insuline correspondante du sujet, selon la relation hyperbolique bien connue entre ces deux variables [72]. La sécrétion précoce d'insuline est systématiquement diminuée par rapport à ce qu'elle devrait être pour le niveau d'insulino-résistance correspondant, entraînant alors une diminution de la tolérance au glucose, et l'anomalie devient encore plus évidente en présence d'un diabète de type 2 [72, 84].

La sécrétion pulsatile d'insuline est perturbée chez le patient diabétique de type 2 [39, 40]. Cette anomalie peut contribuer à aggraver l'hyperglycémie en réponse au repas et cette situation se reproduit au cours des trois repas du nyctémère [85, 86]. En effet, chez le sujet sain, dans des conditions expérimentales simulant un repas, une moindre élévation de la glycémie a été observée en présence d'une administration pulsatile d'insuline [41]. L'hyperglycémie post-prandiale peut également être aggravée s'il existe, comme souvent en présence d'un diabète de type 2, une altération du processus de clivage de la pro-insuline. Cette anomalie dans la sécrétion de l'insuline conduit à une proportion exagérée de produits intermédiaires (*split products*) et de pro-insuline, molécules moins métaboliquement actives que l'insuline vraie [80, 87].

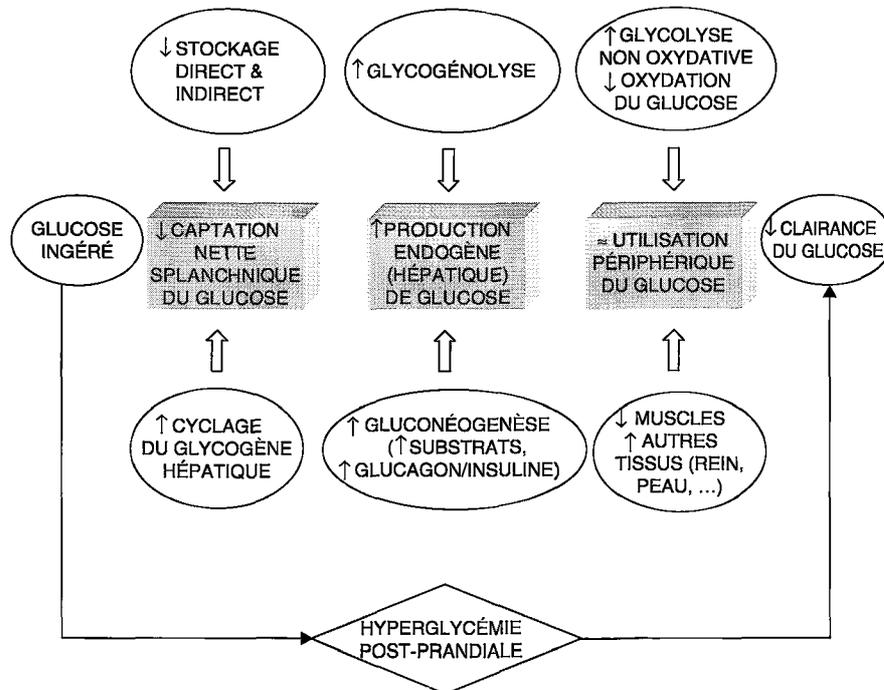
Au vu de cette anomalie fondamentale de la réponse insulino-sécrétoire précoce au glucose, l'approche thérapeutique de l'hyperglycémie post-prandiale doit veiller à rétablir une imprégnation insulinoïque correcte dès

le début du repas [81, 88], par le choix d'insulinosécrétagogues à action rapide [89] ou d'analogues de l'insuline à action ultrarapide [82]. Notre équipe a montré que l'injection sous-cutanée de l'analogue lispro permet de réduire l'hyperglycémie consécutive à une charge de 75 g de glucose chez le sujet obèse avec diabète de type 2, par comparaison avec une injection d'insuline ordinaire, effet qui s'explique par une biodisponibilité plus rapide de l'insuline lispro et une meilleure imprégnation insuliniqne précoce [90].

Augmentation de l'insulinorésistance

Si le déficit insulinosécrétoire a fait l'objet des recherches les plus nombreuses au cours des dernières années (recherches sans doute stimulées par le développement de nouveaux insulinosécrétagogues ou de nouveaux analogues de l'insuline à action plus rapide) [82, 88, 89], la présence d'une insulinorésistance ne doit pas être négligée pour autant. Cette insulinorésistance est quasi systématique en présence d'une obésité, surtout avec une composante adipocytaire intra-abdominale [91], mais elle est alors généralement compensée par une augmentation de l'insulinosécrétion, ce qui permet de maintenir une tolérance au glucose normale [71, 72, 92]. Cette insulinorésistance est présente dans le muscle squelettique et dans le foie et, dans les deux cas, elle contribue à aggraver l'hyperglycémie post-prandiale (fig. 4) [73].

Fig. 4. - Principales anomalies métaboliques contribuant à accentuer l'hyperglycémie post-prandiale chez le patient diabétique de type 2 (selon Woerle et al, 2006 [73].)



Dans le muscle squelettique, les mécanismes conduisant à une insulinorésistance sont multiples. Tout d'abord, une moindre élévation du flux sanguin musculaire en phase post-prandiale peut contribuer à la diminution de la tolérance au glucose du sujet obèse et/ou diabétique de type 2, par comparaison à ce qui est observé chez le sujet sain [93]. Par ailleurs, il a été montré, intra-abdominalement, à l'aide d'une technique de résonance magnétique analysant l'abondance naturelle en ^{13}C , que le taux de glycogène basal est réduit chez les patients diabétiques de type 2 par comparaison à des sujets non diabétiques [94]. De plus, après un petit déjeuner, les concentrations de glycogène musculaire n'augmentent que de 15 p. 100 chez le patient diabétique de type 2 alors qu'elles s'accroissent de 40 p. 100 chez le sujet sain [94]. Pourtant, les concentrations d'insuline étaient plus élevées chez les patients diabétiques que chez les sujets normaux, ce qui plaide pour une résistance musculaire à l'action de l'insuline sur la synthèse de glycogène en présence d'un diabète de type 2. Ces résultats sont en accord avec la démonstration d'un déficit d'incorporation de glucose ^{13}C dans le glycogène musculaire du patient diabétique de type 2 sous l'effet de l'insuline [95]. Le rôle des acides gras libres dans la physiopathologie de cette insulinorésistance est

bien établi [96]. De plus, l'augmentation exagérée des triglycérides plasmatiques en période post-prandiale ainsi que l'accumulation lipidique intramyocytaire contribuent également, de façon déterminante, à l'insulinorésistance musculaire post-prandiale chez le sujet diabétique de type 2 [94, 97,98]. Cependant, ce déficit lié à l'insulinorésistance pourrait être, in fine, compensé par l'hyperglycémie [99]. En effet, il a été montré que l'hyperglycémie normalise l'oxydation et le stockage de glucose dans le muscle squelettique dépendant de l'insuline [100]. Il n'empêche que la clairance du glucose (c'est-à-dire vitesse de disparition du plasma/concentration plasmatique) est nettement réduite chez le patient diabétique de type 2 par rapport au sujet non diabétique [73]. De plus, en phase post-prandiale, il persiste des défauts dans le métabolisme intracellulaire du glucose : ainsi, l'oxydation du glucose est réduite, alors que la glycolyse non oxydative est accrue, en accord avec une activité mitochondriale déficitaire chez le patient diabétique de type 2 [73]. Enfin, même si globalement le stockage du glucose à l'échelle du corps entier est conservé d'un point de vue quantitatif, il est altéré sur le plan qualitatif avec une déviation du stockage des atomes de carbone de glucose de zones normales de stockage (muscle, foie) vers d'autres tissus (rein, peau,...) [73]. Il reste à établir la part relative de cette insulinorésistance musculaire dans l'hyperglycémie post-prandiale du patient diabétique de type 2 et si cette anomalie, globalement et dans ses diverses composantes intracellulaires, peut être significativement améliorée par des médicaments insulinosensibilisateurs (comme les glitazones).

L'insulinorésistance hépatique rapportée chez le sujet diabétique de type 2 se traduit par une augmentation de la gluconéogenèse et de la production totale de glucose par le foie [101]. Le rôle exact de cette insulinorésistance hépatique en tant que telle est plus difficile à étudier en raison des effets concomitants (et confondants) d'un déficit de la réponse insulinique précoce en réponse au repas chez le patient diabétique de type 2 (*voir* ci-dessus). Il a été montré, dans des conditions de « clamp hormonal », que la suppression de la production de glucose par le foie est normalement inhibée par l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 [99]. La situation est cependant différente dans les conditions habituelles suivant un repas [73, 77]. Globalement, la production hépatique de glucose après le repas reste deux fois plus importante chez le patient diabétique de type 2 par comparaison à ce qu'elle est chez le sujet non diabétique [73]. Cette production accrue dépend à la fois d'une augmentation de la gluconéogenèse et d'un accroissement de la glycogénolyse, même si la contribution de la gluconéogenèse paraît prédominante [73]. Après le repas, la diminution précoce (première heure) de la production hépatique de glucose apparaît conservée chez le sujet diabétique. En revanche, la production de glucose reste significativement accrue entre 1 et 4 heures après le repas [102]. Cette évolution pourrait s'expliquer par les anomalies conjuguées des concentrations d'insuline et de glucagon durant les 90 premières minutes suivant le repas [73]. L'afflux hépatique des acides gras libres lié à l'obésité abdominale expliquerait en partie la stimulation de la gluconéogenèse [91, 96]. Le rôle des acides gras libres dans le contrôle de la production hépatique de glucose est cependant moins bien établi que celui de la compétition de substrats interférant avec l'utilisation du glucose par le muscle squelettique [96]. Les observations récentes n'attribuent pas un rôle important, du moins de façon aiguë, aux acides gras libres dans la suppression de la production hépatique de glucose [102]. Par contre, il a été démontré qu'une perfusion chronique de lipides modifie, en la réduisant, l'action inhibitrice de l'insuline sur la production hépatique de glucose [103]. Ces différents éléments renforcent l'hypothèse que le muscle et le foie diffèrent dans l'expression de leur insulinorésistance respective.

Enfin, un autre facteur également décrit dans le diabète de type 2 est la présence d'une hyperglucagonémie, absolue ou relative en comparaison avec le niveau d'insulinémie, par rapport à ce qui est observé chez un sujet non diabétique [104, 105]. L'étiologie de l'hyperglucagonémie dans le diabète de type 2 n'est pas clairement établie. Elle semble liée à l'insulinopénie relative des sujets diabétiques, mais pourrait également être la conséquence d'une résistance de la cellule α des îlots de Langerhans à l'action de l'insuline [74]. Après un repas mixte, on observe chez les sujets sains une augmentation transitoire (environ 30 minutes, suite à la stimulation par les protéines) des taux plasmatiques de glucagon qui s'abaissent par la suite de façon marquée entre la première et la quatrième heure qui suit la prise alimentaire (suite à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinémie). Chez les sujets diabétiques de type 2, l'élévation post-prandiale de la glucagonémie est plus marquée et reste très significativement plus élevée jusqu'à la quatrième heure [90]. Plus encore que le taux de glucagon, il apparaît que ce sont surtout les variations portales du rapport glucagon/insuline qui contrôlent la production hépatique de glucose. Ce rapport est nettement accru et contribue ainsi de façon déterminante à l'hyperglycémie postprandiale chez le sujet diabétique de type 2 [90]. Il a été montré que le manque de suppression de la sécrétion de glucagon contribue à augmenter l'hyperglycémie en réponse au repas chez les patients avec un diabète de type 2, au moins en partie en accélérant la glycogénolyse [74]. Le glucagon accélère le recyclage du glycogène hépatique, ce qui contribue à l'augmentation de l'apparition du glucose ingéré dans la circulation sanguine en phase post-prandiale chez le patient diabétique de type 2 [73, 77]. L'effet principal semble cependant résulter d'une augmentation de la gluconéogenèse hépatique, stimulée par un rapport glucagon/insuline augmenté, avec des concentrations portales accrues en glucagon et abaissées en insuline [102]. Ces résultats suggèrent que des médicaments capables d'inhiber la sécrétion et/ou l'action du glucagon pourraient s'avérer utiles dans le traitement du diabète de type 2,

notamment pour un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale [104, 105].

CONCLUSION

Le métabolisme post-prandial du glucose a été largement étudié au cours de ces dernières années compte tenu du rôle délétère possible des excursions hyperglycémiques post-prandiales excessives dans l'élévation du taux d'hémoglobine glyquée et dans la pathogénie des maladies cardiovasculaires. Les déterminants de l'hyperglycémie post-prandiale sont nombreux et comprennent la nature des glucides ingérés, la vitesse de la vidange gastrique, la digestion intra-luminale des glucides, l'absorption intestinale du glucose, les réponses hormonales digestives et pancréatiques et les modifications métaboliques spécifiques induites par l'élévation glycémique elle-même. Parmi ces différents facteurs, un processus crucial consiste en l'inhibition de la production endogène de glucose, essentiellement par le foie, dès que du glucose exogène est résorbé par la voie intestinale et passe dans la circulation sanguine. Il a été bien démontré que l'hyperglycémie post-prandiale du sujet avec une diminution de la tolérance au glucose ou avec un diabète de type 2 résulte essentiellement d'un déficit de l'inhibition du débit glucosé hépatique suite à une amputation de la réponse insulino-précoce, à une hyperglucagonémie relative et/ou une certaine insulino-résistance au niveau hépatique. Les stratégies visant à mieux maîtriser l'hyperglycémie post-prandiale doivent prendre en compte et, si possible, cibler ces différentes anomalies de façon à améliorer le métabolisme du glucose après les repas et, ainsi, réduire les complications inhérentes à cette hyperglycémie post-prandiale répétitive chez les patients avec diminution de la tolérance au glucose ou avec diabète de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

1. GERICH JE. Control of glycaemia. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*, 1993, 7: 551-586.
2. LEFEBVRE PJ, SCHEEN AJ. Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29 (suppl. 2) : 1-6.
3. MONNIER L, LAPINSKI H, COLETTE C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26: 881-885.
4. BASTYR E, STUART C, BRODOWS R et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}. *Diabetes Care*, 2000, 23 : 1236-1241.
5. WOERLE HJ, PIMENTA W, MEYER C et al. Diagnostic and implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin A_{1c} values. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 1627-1632.
6. COUTINHO M, GERSTEIN HC, WANG Y, YUSUF S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 233-240.
7. HAFFNER SM. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev*, 1998, 19 : 583-592.
8. LEFEBVRE PJ, SCHEEN AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetic Med*, 1998, 15 : S63-S68.
9. HEINE RJ, DEKKER JM. Beyond postprandial hyperglycaemia : metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia*, 2002, 45: 461-475.
10. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care*, 2001, 24: 775-778.
11. CERIELLO A, HANEFELD M, LEITER L et al for the International Prandial Glucose Regulation (PGR) Study Group. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med*, 2004, 164 : 2090-2095.
12. CERIELLO A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat ? *Diabetes*, 2005, 54: 1-7.
13. GERICH JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med*, 2003, 163 : 1306-1316.
14. SCHEEN AJ, PAQUOT N, JANDRAIN B, LEFEBVRE PJ. L'hyperglycémie post-prandiale. I. Physiopathologie, conséquences cliniques et approches diététiques. *Rev Med Liège*, 2002, 57: 138-141.
15. SCHEEN AJ, LETIEXHE MR, GERONOOZ I et al. L'hyperglycémie post-prandiale. II. Approches thérapeutiques médicamenteuses. *Rev Med Liège*, 2002, 57: 196-201.
16. LEFEBVRE P, LUYCKX A. The breakfast tolerance test : A return to physiology. *Diabet Metab*, 1976, 2: 15-19.

17. ALBERTI KGMM. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diabet Med*, 1996, *13*: 927-937.
18. 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 Spec*, 2003, *18*: 185-190.
19. WOLEVER TMS, CHIASSON JL, CSIMA A et al. Variability of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care*, 1998, *21*: 336-340.
20. PAQUOT N, SCHEEN AJ, LEFEBVRE PJ. Physiologie de l'hyperglycémie post-prandiale. *Médecine clinique Endocrinologie & Diabète*, 2003, hors-série n° 1: 5-7.
21. WOLEVER TM, JENKINS DJ, JENKINS AL, JOSSE RG. The glycemic index : methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr*, 1991, *54* : 846-854.
22. LUDWIG DS. The glycemic index : physiological mechanisms relating to obesity, diabetes and cardiovascular disease. *JAMA*, 2002, *287*: 2414-2423.
23. MANN JI, DE LEEUW I, HERMANSEN K et al, Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004, *14*: 373-394.
24. REKALLA SW, TAGHRID L, LAROMIGUIERE M et al. Improved plasma glucose control, whole-body glucose utilization, and lipid profile on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic men. A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2004, *27*: 1866-1872.
25. REKALLA SW, BELLISLE F, SLAMA G. Health benefits of low glycaemic index foods, such as pulses, in diabetic patients and healthy individuals. *Br J Nutr*, 2002, *88 (Suppl 3)* : S255-S262.
26. WORKSHOP PROCEEDINGS. Gastrointestinal control of glycaemia. *Diabet Med*, 1996, *13 (Suppl 5)* : S1-S48.
27. HOROWITZ M, ODOVANOVA D, JONES KL et al. Gastric emptying in diabetes. Clinical significance and treatment. *Diabet Med*, 2002, *19*: 177-194.
28. RAYNER CK, SAMSON M, JONES KL, HOROWITZ M. Relationship of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*, 2001, *24* : 371-381.
29. SCHEEN AJ, LEFEBVRE PJ. Hypoglycémie reactive. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris-France), Encyclopédie pratique de Médecine*, 1998, *6-0600*: 2p.
30. SCHEEN AJ. Place de l'acarbose dans le traitement du diabète sucré. *Diabet Metab*, 1998, *24*: 385-390.
31. LEFEBVRE PJ, SCHEEN AJ. The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycaemia. *Eur J Clin Invest*, 1994, *24 (Suppl 3)* : 40-44.
32. BAILEY CJ. Metformin and intestinal glucose handling. *Diabetes Metab Rev*, 1995, *11 (Suppl 1)* : S23-S32.
33. GAUTIER JF, FETITA S, SOBNGWI E, SALAUN-MARTIN C. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabet Metab*, 2005, *31*: 233-242.
34. DRUCKER DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology*, 2002, *122* : 531-544.
35. CASTILLO MJ, SCHEEN AJ, LEFEBVRE PJ. Amylin/islet amyloid polypeptide : Biochemistry, physiology, pathophysiology. *Diabet Metab*, 1995, *21*: 3-25.
36. LUDVIK B, KAUTSKY-WILLER A, PRAGER R et al. Amylin : history and overview. *Diabet Med*, 1997, *14*: S9-S13.
37. HOLST JJ, GROMADA J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, *287* : E199-E206.
38. PORKSEN N. The in vivo regulation of pulsatile insulin secretion. *Diabetologia*, 2002, *45*: 3-20.
39. SCHMITZ O, BROCK B, HOLLINGDAL M et al. High frequency insulin pulsatility and type 2 diabetes : from physiology and pathophysiology to clinical pharmacology. *Diabet Metab*, 2002, *28*: 4S14-4S20.
40. LEFEBVRE PJ, PAOLISSO G, SCHEEN AJ, HENQUIN JC. Pulsatility of insulin and glucagon release : physiological significance and pharmacological implications. *Diabetologia*, 1987, *30*: 443-452.
41. JUHL CB, GJEDSTED J, MENGEL A et al. Increased action of pulsatile compared to non-pulsatile insulin delivery during a meal-like glucose exposure simulated by computerised infusion in healthy humans (Abstract). *Diabetologia*, 2005, *48 (Suppl 1)* : A219, 596.

42. PAQUOT N, SCHNEITER Ph, JEQUIER 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.
43. 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.
44. FRANK JW, CAMILLERI M, THOMFORDE GM et al. Effects of glucagon on postprandial carbohydrate metabolism in nondiabetic humans. *Metabolism*, 1998, 47: 7-12.
45. SHAH P, BASU A, BASU R, RIZZA R. Impact of lack of suppression of glucagon on glucose tolerance in humans. *Am J Physiol*, 1999, 277 : E283-E290.
46. CAPALDO B, GASTALDELLI A, ANTONIELLO S et al. Splanchnic and leg substrate exchange after ingestion of a natural mixed meal in humans. *Diabetes*, 1999, 48: 958-966.
47. WOERLE HJ, MEYER C, DOSTOU JM et al. Pathways for glucose disposal after meal ingestion in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284 : E716-E725.
48. MITRAKOU A, KELLEY D, MOKAN 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 : 22-29.
49. MOSORA F, LEFEBVRE P, PIRNAY F et al. Quantitative evaluation of the oxidation of an exogenous glucose load using naturally labeled ¹³C-glucose. *Metabolism*, 1976, 25: 1575-1582.
50. PAQUOT N, SCHNEITER Ph, LEFEBVRE 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.
51. TAYLOR R, MAGNUSSON I, ROTHMAN DL et al. Direct assessment of liver glycogen storage by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy and regulation of glucose. Homeostasis after a mixed meal in normal subjects. *J Clin Invest*, 1996, 97: 126-132.
52. KATZ LD, GLICKMAN MG, RAPOPORT S et al. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes*, 1983, 32 : 675-679.
53. TAYLOR R, PRICE TB, KATZ LD et al. Direct measurement of change in muscle glycogen concentration after a mixed meal in normal subjects. *Am J Physiol*, 1993, 265 : E224-E229.
54. BARON AD, BRECHTEL G, WALLACE P, EDELMAN SU. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol*, 1988, 255 : E769-E774.
55. BEST JD, KAHN SE, ADER M et al. Role of glucose effectiveness in the determination of glucose tolerance. *Diabetes Care*, 1996, 19: 1018-1030.
56. LEFEBVRE PJ. New methodologies in metabolic research. *In* : J Devlin, ES Horton, M Vranic, eds. *Diabetes mellitus and exercise*, Section V. Smith-Gordon, 1992 : 191-194.
57. LEFEBVRE P, PETERS JM, DE LANDSHEERE C et al. Imaging of liver glucose deposition in man using ¹¹C-glucose and Position Emission Tomography (PET) (Abstract). *Diabetes*, 1987, 36 (*Suppl 1*) : 38A.
58. SHULMAN GI, LANDAU BR. Pathways of glycogen repletion. *Physiol Rev*, 1992, 72 : 1019-1035.
59. LEFEBVRE PJ, PIRNAY F, PALLIKARAKIS N et al. Metabolic availability of carbohydrates ingested during, before or after muscular exercise. *Diab/Metab Rev*, 1986, 1: 483-500.
60. FERY F, PLAT L, BALASSE EO. Level of glycogen stores and amount of ingested glucose regulate net carbohydrate storage by different mechanisms. *Metabolism*, 2003, 52 : 94-101.
61. FERY F, TAPPY L, DEVIERE J, BALASSE EO. Comparison of intraduodenal and intravenous glucose metabolism under clamp conditions in humans. *Am J Physiol*, 2004, 286 : E176-E183.
62. MITRAKOU A, KELLEY D, VENNEMAN T et al. Contribution of abnormal muscle and liver metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes*, 1990, 39: 1381-1390.
63. LEFEBVRE 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*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1996: 1-9.
64. RODEN M, PERSEGHIN G, PETERSEN KF et al. The rôles of insulin and glucagon in the regulation of hepatic glycogen synthesis and turnover in humans. *J Clin Invest*, 1996, 97: 642-648.
65. FERY F, MELOT C, BALASSE EO. Glucose fluxes and oxidation after an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of variable severity. *Metabolism*, 1993, 42 : 522-530.

66. GERICH JE, MEYER C, WOERLE HJ, STUMVOLL M. Renal gluconeogenesis : its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care*, 2001, 24 : 382-391.
67. MEYER C, DOSTOU JM, WELLE SL, GERICH JE. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *Am J Physiol*, 2002, 282 : E419-E427.
68. LUYCKX FH, SCHEEN AJ. Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions. *Immunoanal Biol Spec*, 2004, 19: 188-194.
69. ALBERTI KGMM, ZIMMET P, SHAW J for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366: 1059-1062.
70. FIRTH RG, BELL PM, MARSH HM et al. Postprandial hyperglycemia in patients with non-insulin dépendent diabetes mellitus. Role of hepatic and extrahepatic tissues. *J Clin Invest*, 1986, 77: 1525-1532.
71. SCHEEN AJ, LEFEBVRE PJ. Insulin resistance vs. insulin deficiency : which comes first ? The old question revisited. *In* : U Di Mario, F Leonetti, G Pugliese, P Sbraccia and A Signore. *Diabetes in the New Millennium*. New York, J. Wiley & Sons, 2000: 101-113.
72. KAHN SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003, 46: 3-19.
73. WOERLE HJ, SZOKE E, MEYER C et al. Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol*, 2006, 290 : E67 - E77.
74. 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.
75. DEL PRATO S, MATSUDA M, SIMONSON DC et al. Studies on the mass action effect of glucose in NiDDM and IDDM : evidence for glucose resistance. *Diabetologia*, 1997, 40: 687-697.
76. BASU A, BASU R, SHAH P et al. Type 2 diabetes impairs splanchnic uptake of glucose but does not alter intestinal glucose absorption during enteral feeding : additional evidence for a defect in hepatic glucokinase activity. *Diabetes*, 2001, 50 : 1351-1362.
77. BUTLER P, RIZZA R. Contribution to postprandial hyperglycemia and effect on initial splanchnic glucose clearance of hepatic glucose cycling in glucose-intolerant or NIDDM patients. *Diabetes*, 1991, 40: 73-81.
78. DINNEEN S, GERICH J, RIZZA R. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dépendent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1992, 327: 707-713.
79. PRATLEY R, WEYER C. The rôle of impaired early insulin sécrétion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2001, 44 : 929-945.
80. SCHEEN AJ. Pathophysiology of insulin sécrétion. *Ann Endocrinol*, 2004, 65: 29-36.
81. DEL PRATO S, TIENGO A. The importance of first-phase insulin sécrétion : implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17: 164-174.
82. HIRSCH I. Insulin analogs. *N Engl J Med*, 2005, 352 : 174-83.
83. VAN HAEFTEN T, PIMENTA W, MITRAKOU A et al. Relative contributions of β -cell function and tissue insulin sensitivity to fasting and postglucose-load glycemia. *Metabolism*, 2000, 49: 1318-1325.
84. STUMVOLL M, TATARANNI A, STEFAN N et al. Glucose allostasis. *Diabetes*, 2003, 52 : 903-909.
85. POLONSKY KS, GIVEN BD, HIRSCH U et al. Abnormal patterns of insulin sécrétion in non-insulin-dépendent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1988, 318: 1231-1239.
86. CALLES-ESCONDON J, JASPAN J, ROBBINS DC. Postprandial oscillatory patterns of blood glucose and insulin in NIDDM. Abnormal diurnal insulin sécrétion patterns and glucose homeostasis independent of obesity. *Diabetes Care*, 1989, 12 : 709-714.
87. BLICKLE JF, SAPIN R, ANDRES E. Contribution of total and intact proinsulins to hyperinsulinism in subjects with obesity, impaired glucose tolérance or type 2 diabetes. *Diabet Metab*, 2000, 26: 274-280.
88. MOORADIAN A, THURMAN J. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs*, 1999, 57: 19-29.
89. DOYLE ME, EGAN JM. Pharmacological agents that directly modulate insulin sécrétion. *Pharmacol Rev*, 2003, 55 : 105-131.
90. PAQUOT N, ROULIN D, SCHNETTER Ph et al. Effects of regular insulin or insulin lispro on glucose metabolism after an oral glucose load

in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Metab*, 1998, 24: 523-528.

91. KABIR M, CATALANO KJ, ANANTHARAYAN S et al. Molecular evidence supporting the portal theory : a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol*, 2005, 288: E454-E461.
92. SCHEEN AJ, PAQUOT N, LETEDCHE MR et al. Glucose metabolism in obese subjects : lessons from OGTT, IVGTT and clamp studies. *Int J Obesity*, 1995, 19 (Suppl 3) : S14-S20.
93. BARON AD, LAAKSO M, BRETCHER G et al. Reduced postprandial skeletal muscle blood flow contributes to glucose intolerance in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70: 1525-1533.
94. CAREY PE, HALLIDAY J, SNAAR JEM et al. Direct assessment of muscle glycogen storage after mixed meals in normal and type 2 diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284 : E688-E694.
95. SHULMAN GI, ROTHMAN DL, JUE T et al. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N Engl J Med*, 1990, 322 : 223-228.
96. BODEN G. Role of fatty acids in the pathogenesis in insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1997, 46: 3-10
97. FERREIRA LD, PULAWA LK, JENSEN DR, ECKEL RH. Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes*, 2001, 50: 1064-1068.
98. BODEN G, LEPED B, SCHATZ M et al. Effects of acute changes in plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes*, 2001, 50: 1612-1617.
99. NIELSEN MF, BASU R, WISE S et al. Normal glucose-induced suppression of glucose production but impaired stimulation of glucose disposal in type 2 diabetes. *Diabetes*, 1998, 47: 1735-1747.
100. KELLEY DE, MANDARINO LJ. Hyperglycemia normalizes insulin-mediated skeletal muscle glucose oxidation and storage in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1990, 86 : 1999-2007.
101. MAGNUSSON I, ROTHMAN DL, KATZ LD et al. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1323-1327.
102. SINGHAL P, CAUMO A, CAREY PE et al. Regulation of endogenous glucose production after a mixed meal in type 2 diabetes. *Am J Physiol*, 2002, 283 : E275-E283.
103. SHAH P, VELLA A, BASU A et al. Effects of free fatty acids and glycerol on splanchnic glucose metabolism and insulin extraction in nondiabetic humans. *Diabetes*, 2002, 51: 301-310.
104. LEFEBVRE P, PAOLISSO G, SCHEEN A. The rôle of glucagon in non-insulin-dépendent (type 2) diabetes mellitus. *In* : N Sakamoto, A Angel, H Hotta, eds. *New Directions in Research and Clinical Works for Obesity and Diabetes Mellitus*, Excerpta Medica, 1991 : 25-29.
105. LEFEBVRE PJ. Glucagon and diabetes. *In* : PJ Lefèbvre, ed. *Glucagon III*. *Handb Exp Pharmacol*, vol. 113, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1996: 115-131.