

L'étude modélisée de la glucorégulation au cours d'un repas-test permet-elle d'affiner le suivi de la fonctionnalité d'une greffe d'ilots pancréatiques?

A. Wojtusciszyn¹, J.F. Brun¹, L. Borjes², T. Berney³, P.-Y. Benhamou³, J. Mercier¹

1=INSERM U1046, Equipe d'Explorations Métaboliques, 2 = INSERM U1001, Department of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Montpellier, France, 3 = Department of Surgery, Cell Isolation and Transplant Center, Geneva, Switzerland, 4 = Inserm, U1055, Grenoble, France.

Introduction

La mesure de la seconde phase de l'insulino-sécrétion (sensibilité β-cellulaire au glucose, ou β-cell glucose sensitivity, BCS) est un prédicteur de l'évolution vers le diabète [1] et semble refléter la masse β-pancréatique [2]. La masse β-pancréatique est un paramètre clé des greffes d'ilots pancréatiques. La sensibilité β-cellulaire au glucose est aisément déterminable lors d'un repas-test par analyse modélisée de l'insulino-sécrétion pré-hépatique calculée à partir de la cinétique du C-peptide, nous l'avons mesuré chez des patients porteurs de greffes d'ilots afin de déterminer s'il était lié à la tolérance au glucose.

Méthodes

•Sept sujets porteurs de greffes d'ilots depuis 3 à 44 mois ont été comparés à 103 témoins (C) lors de 13 petit-déjeuners-tests avec calcul de de l'insulino-sécrétion pré-hépatique, de la BCS et des autres composantes de la sécrétion d'insuline Breda et de Mari.

	NUMBER (n)	AGE (yr)	WEIGHT (kg)	BMI (kg/m ²)	HBA1c (%)
CONTROLS	n=103 (10/35)	41.31	67.98	24.88	-
T2D	n=15 (7/8)	42.15	62.15	28.48	-
OBESSE	n=58 (13/45)	43.22	97.17	34.29	7.6
ALL ISLET GRAFTS	n=13 (6/7)	51.46	64.3	23.06	6.5
ISLET GRAFT SUCCESS	n=6 (2/4)	45.43	63.97	23.26	5.0
ISLET GRAFT FAILURE	n=7 (4/3)	56.29	60.52	22.89	7.1
FAILURE		43.86	43.47	0.44	<0.001*

GROUPS OF SUBJECTS IN THE STUDY.
Statistical comparison between the two subgroups of islet-transplanted patients: * p<0.03 vs graft success; ** p<0.0008 vs graft success.

Calcul de l'insulino-sensibilité: Oral minimal model

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -S_G \cdot X(t) \cdot G(t) + S_G \cdot G_0 + \frac{R_{insulin}(t)}{V} - G(t) \cdot G_0 \\ \dot{X}(t) = p_2 X(t) + p_1 (I(t) - I_0) \end{cases} \quad \begin{matrix} G(0) = G_0 \\ X(0) = 0 \end{matrix} \quad \text{Minimal model}$$

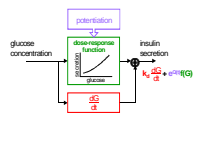
G = glycémie, I insulémie, suffixe "0" = basal, X action de l'insuline, V volume de distribution, et S_G, p₁ et p₂ paramètres du modèle

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

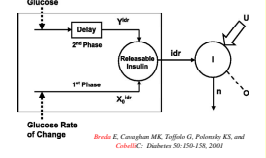
$$S_{(IGTT)} = \frac{f \cdot D_{IGTT} \cdot \frac{AUC[\Delta G(t)/G(t)]}{AUC[\Delta G(t)]} - GE \cdot AUC[\Delta G(t)/G(t)]}{AUC[\Delta I(t)]} \quad (14)$$

Calcul de l'insulino-sécrétion préhépatique

Modèle de Mari



INSULIN DELIVERY RATE SR(t) = SR₀(t) + SR₁(t)



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

$$\begin{aligned} C_p(t) &= -[k_{11} + k_{21}]C_p(t) + k_{12}C_p(t) + I(t) \\ C_p(0) &= 0 \\ C_p(t) &= k_{21}C_p(t) - k_{12}C_p(t) \end{aligned}$$

Modèle bi-compartimental de Van Cauter

Modèle de Mari

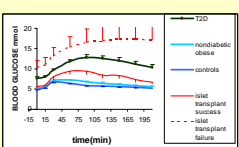
Modèle de Breda et Cobelli

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

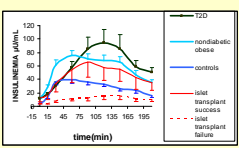
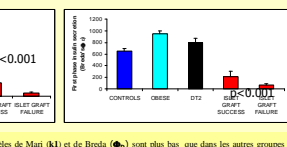
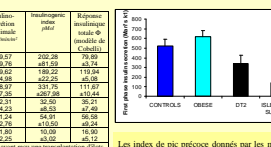
L'insulino-sécrétion est analysée à l'aide des modèles de Mari et de Cobelli en ses différentes composantes.

Résultats

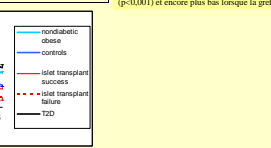
Six profils sont normoglycémiques (N) et 7 sont diabétiques (D). N, D et C ont la même insulino-sensibilité. Tous les paramètres d'insulino-sécrétion sont diminués chez D mais également –dans une moindre mesure- chez N comparés à C. La différence la plus significative était observée pour la BCS



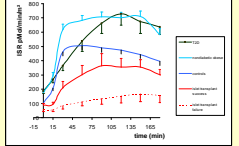
Les profils de glycémies montrent un diabète franc en cas d'inefficacité de la greffe et une glycémie dans la normale haute mais au dessous des seuils définissant l'hyperglycémie à jeun et intolérance aux hydrates de carbone en cas de greffon efficace



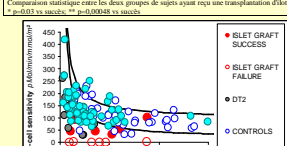
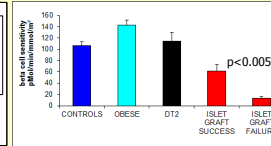
Les profils d'insulinémies montrent une réponse très réduite en cas d'inefficacité de la greffe et en cas de greffon efficace une réponse intermédiaire entre celle des contrôles et celle des DT2.



	Insulino-sensibilité (mU/ml/mmol/L)	β ₀ (index I1) (pmol/min/mmol/L)	β ₁ (index I1) (pmol/min/mmol/L)	Promotionnel (modèle de Mari)	Dégradation (index I2)
CONTROLS	28.82	106.15	523.24	1.11	1999.23
DT2	12.22	7.28	48.05	0.04	654.61
OBESSE	42.70	8.33	45.73	0.03	388.04
ISLET TRANSPLANT SUCCESS	4.98	194.69	341.53	1.26	383.61
ISLET TRANSPLANT FAILURE	11.58	15.80	86.24	0.04	383.70
GRAPPE	11.64	35.24	128.44	1.23	399.18
GRAPPE SUCCESS	8.40	61.23	206.73	1.67	503.26
GRAPPE FAILURE	12.22	11.23	103.24	0.24	177.47
GRAPPE DT2	1.21	12.89	61.34	1.03	216.52
GRAPPE DT1	0.24	3.72	26.79	0.05	91.50



Les profils de C-peptide montrent une réponse plus faible dans les deux groupes de greffes d'ilots comparés à autres groupes (p<0.01).



La BCS (beta-cell sensitivity) (pente de la relation glucose – insulino sécrétion) est le paramètre qui montre la plus grande différence entre les deux groupes de sujets greffés: succès et échec.

Lorsque la BCS "beta-cell sensitivity" est représentée en fonction de la sensibilité à l'insuline les sujets porteurs de greffes d'ilots (en rouge) sont tous selon un au dessous de l'enveloppe de référence

Conclusion

- Ces résultats montrent que la BCS reste inférieure à la normale chez les patients porteurs d'une greffe d'ilots sévère en insuline avec une tolérance normale au glucose. Cela confirme l'infusion d'une masse marginale d'ilots de Langerhans chez ces patients.
- La BCS étant un marqueur potentiel de la masse β-pancréatique est donc susceptible d'être utile pour le suivi de la transplantation d'ilots. Son intérêt pronostique demeure à préciser.

References

1. Ferrannini A, Natali E, Mascelli P, M Nilsson A, Goley M, Laskov H, Beck-Nielsen A, Mari A, on behalf of the RISC Investigator. Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study. *Diabetologia* (2011) 54:1507-1516
2. Meier JH, Bruer TG, Bonadonna RC, Tzamplaki A, Uhl W, Schmidt WE, Schrader H, Menge BA. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia* 2012; Mar;55(3):546-54
3. Meranda PM, Mohan V, Ganeshwarthy S, Arjunan RM, Ganesanarayanan S, Thangarajan V, Chanchilli TA, Kim T, Shapiro AM, Lakey JR. Human islet mass, morphology, and survival after cryopreservation using the Edmonton protocol. *Islets*. 2013 Sep;55(5):188-95.

4. Caumo A, RN Bergman C, Cobelli C. Insulin sensitivity from meal tolerance tests in normal subjects: a minimal model index. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4396-4402
5. Eaton RP, Allen RC, Schoke DS, Erickson KM, Stauder J. Prehepatic insulin production in man: kinetic analysis using peripheral connecting peptide b₁₋₃₀ a v r. *J Endocrinol Metab* 53:520-528, 1980
6. van Cauter E, Mezzadri F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels: comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes* 1992;41:368--77
7. Breda E, Conaghan MK, Taffolo G, Polonsky KS, Cobelli C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of beta-cell function and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2001 Jun;50(1):150-8
8. Mari A, Schmitz O, Gastaldello A, Ostergaard T, Niholm B, Ferrannini E. Meal and oral glucose tests for assessment of β-cell function: modeling analysis in normal subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283:E1199-E1166
9. Robertson RP. Beta transplantation a decade later and strategies for filling a half-full glass. *Diabetes*. 2010 Jun;59(6):1285-91
10. I Aloulou, J. F. Brun and J. Mercier. Evaluation of insulin sensitivity and glucose effectiveness during a standardized breakfast test: comparison with the minimal model analysis of an intravenous glucose tolerance test. *Metabolism*. 2006, 55 (N 5): 676-90
11. Cobelli C, Taffolo 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
12. Mari A, Tura A, Natali A, Laville M, Lankes M, Gabriel R, Beck-Nielsen H, Ferrannini E. RISC Investigators. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia*. 2010 Apr;53(4):749-56
13. Kama M, Mari A, Norton L, Wenzler D, DeFranco RA, Jenkinson C, Abdul-Ghani MA. Distinct β-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2012 Feb;61(2):447-53
14. Robertson RP. Beta transplantation a decade later and strategies for filling a half-full glass. *Diabetes*. 2010 Jun;59(6):1285-91