
UNIVERSITE DE LAUSANNE - FACULTE DE MEDECINE

POLICLINIQUE MEDICALE UNIVERSITAIRE

Directeur : Professeur A. Pécoud

EFFETS DE L'INSULINE LISPRO SUR LE METABOLISME DU GLUCOSE
CHEZ DES PATIENTS AVEC DIABETE DE TYPE 2

THESE

préparée sous la direction du Dr. Luc Tappy, Professeur assistant
et présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Dana ROULIN

WK
810
Rou

Médecin diplômée de la Confédération Suisse

Originaire de Pailly / Vaud

BME 3397

Lausanne 1999

A ma soeur,

RESUME

La pathogenèse du diabète de type 2 reste incomplètement élucidée. L'abolition de la phase rapide de la sécrétion d'insuline en réponse à une élévation aiguë de la glycémie représente l'anomalie la plus précocement détectée chez le patient diabétique de type 2. Chez ces patients, l'administration intraveineuse d'une petite quantité d'insuline, simultanément à l'ingestion d'un repas, rétablit l'élévation précoce de l'insulinémie post-prandiale et améliore la tolérance au glucose.

Nous avons comparé les effets d'une injection sous-cutanée d'insuline LISPRO (Humalog), administrée 5 minutes avant un repas à ceux de l'insuline rapide cristalline administrée 20 minutes avant un repas sur l'évolution de la glycémie après ingestion d'une charge en glucose chez des patients obèses avec diabète de type 2.

Sept patients obèses (index de masse corporelle $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) avec diabète de type 2 traité par régime seul ou par antidiabétiques oraux ont été étudiés à deux reprises au cours d'une épreuve d'hyperglycémie orale provoquée (75 g de glucose). Leur utilisation totale de glucose a été mesurée par perfusion continue de $^2\text{H}_7$ glucose pendant 3 heures avant et 4 heures après administration de cette charge. L'inclusion de 3.75 g de $6.6 \text{ } ^2\text{H}_2$ glucose à la charge de glucose orale administrée a permis de différencier le glucose plasmatique d'origine exogène du glucose endogène et de calculer la production endogène de glucose. La consommation d'oxygène et la production de CO_2 ont été mesurées par calorimétrie indirecte.

L'administration d'insuline LISPRO 5 minutes avant les repas est suivie d'une élévation plus importante et plus rapide de la concentration plasmatique en insuline, d'une augmentation de 17 % de la clairance métabolique du glucose et d'une diminution de 29 % des glycémies post-prandiales par rapport à l'administration de la même dose d'insuline cristalline. La meilleure biodisponibilité et distribution systémique de l'insuline LISPRO expliquent l'élévation rapide de l'insulinémie permettant ainsi de compenser la résistance à l'insuline.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie hautement prévalente dans les pays industrialisés où elle affecte environ 4 % de la population. Ce type de diabète représente 80 à 90 % des patients diabétiques rencontrés en pratique médicale courante. Le diabète de type 2 est fréquemment associé à la présence d'une obésité. Chez le patient obèse la survenue d'un diabète de type 2 est généralement précédée par une phase d'intolérance au glucose [1].

La pathogenèse du diabète de type 2 reste incomplètement élucidée. Une diminution de la sécrétion d'insuline induite par l'hyperglycémie [2] [3], une résistance périphérique aux actions de l'insuline [4] et une augmentation de la production hépatique de glucose à jeun associée à une inhibition post-prandiale inadéquate de la production hépatique de glucose [5] [6] [7], contribuent à l'apparition de l'hyperglycémie post-prandiale chez les patients ayant un diabète de type 2 ou une intolérance aux hydrates de carbone .

En réponse à une élévation aiguë de la glycémie, il est possible de distinguer chez le sujet sain deux phases distinctes de sécrétion d'insuline : une phase rapide, survenant au cours des premières minutes suivant l'élévation de la glycémie et une phase tardive. L'abolition de la phase rapide de la sécrétion d'insuline représente l'anomalie la plus précocement détectée chez le patient diabétique de type 2 ou intolérant au glucose [8]. L'abolition de cette phase rapide de sécrétion d'insuline après une charge de glucose s'accompagne chez ces patients d'une inhibition inadéquate de la sécrétion de glucagon et de la production hépatique de glucose indépendamment de la présence ou non d'une obésité [3].

Cette absence d'inhibition de la production glucosée pourrait donc être le principal facteur responsable d'une hyperglycémie post-prandiale. Chez le patient diabétique

de type 2, l'administration intraveineuse d'une petite quantité d'insuline, simultanément à l'ingestion d'un repas, rétablit l'élévation précoce de l'insulinémie post-prandiale et améliore la tolérance au glucose [9]. Ces données permettent de postuler qu'une élévation rapide de l'insulinémie post-prandiale après l'administration de glucose joue un rôle essentiel dans le contrôle de la glycémie post-prandiale.

L'administration d'une ou deux injections quotidiennes d'insuline intermédiaire ou lente associées à de l'insuline rapide avant les repas est souvent nécessaire pour obtenir des glycémies post-prandiales normales chez les patients avec diabète de type 2 déséquilibré ne répondant pas à un traitement maximal d'antidiabétiques oraux. L'administration pré-prandiale sous-cutanée d'insuline cristalline rapide a le désavantage de produire un pic d'insuline plasmatique retardé par rapport à la situation physiologique [10]. Ce retard est dû principalement à une absorption lente de l'insuline après administration sous-cutanée. En effet, l'insuline cristalline est présente en solution sous forme d'hexamères de faible solubilité.

Récemment une insuline semi-synthétique dans laquelle les résidus PRO en position B 28 et LYS en position B 29 de l'insuline ont été inversés (insuline LISPRO), a été mise sur le marché [11]. Ces modifications confèrent à l'insuline LISPRO une solubilité accrue et une résorption rapide après l'injection sous-cutanée [12]. Le pic d'action maximale de l'insuline LISPRO est atteint 30 à 60 min après l'injection. Le risque d'hypoglycémie post-prandiale est de ce fait réduit [13]. L'efficacité de l'insuline LISPRO a été démontrée dans le diabète de type 2 [14] [15]. L'insuline LISPRO pourrait améliorer le contrôle de la glycémie chez le diabétique de type 2 par deux mécanismes distincts : une diminution de la production endogène du glucose en remplaçant partiellement la phase initiale de la sécrétion post-prandiale d'insuline;

une stimulation de l'utilisation du glucose dans les tissus insulino-sensibles en augmentant le taux plasmatique d'insuline post-prandiale.

Notre étude a pour but de comparer les effets des injections sous-cutanées d'insuline LISPRO (Humalog) administrée 5 minutes avant les repas à l'insuline cristalline administrée 20 minutes avant les repas sur l'évolution de la glycémie après ingestion d'une charge en glucose chez des patients obèses avec diabète de type 2. L'hypothèse selon laquelle l'administration sous-cutanée pré-prandiale d'insuline LISPRO chez des patients obèses avec diabète de type 2 permet, en rétablissant une élévation précoce de l'insulinémie, d'inhiber la production endogène de glucose et d'améliorer le métabolisme post-prandial du glucose sera testée.

Sept patients obèses avec diabète de type 2 ont été étudiés à 2 reprises au cours d'une épreuve d'hyperglycémie orale provoquée (75 g de glucose) . Leur utilisation totale du glucose a été mesurée par perfusion continue de $^2\text{H}_7$ glucose pendant 3 heures avant et 4 heures après administration de cette charge. L' inclusion de 3.75 g de $^6.6 \text{ } ^2\text{H}_2$ glucose à la charge de glucose orale administrée a permis de différencier le glucose plasmatique d'origine exogène du glucose endogène et de calculer la production endogène de glucose (16).

PATIENTS ET METHODES

Le protocole de l'étude suivant a été approuvé par les comités d'éthique des Facultés de médecine de Lausanne et Liège et chaque patient a donné son consentement éclairé. Sept patients ont été recrutés pour cette étude, dont cinq par l'Unité de diabétologie de la Policlinique Médicale Universitaire de Lausanne et deux par le Centre Hospitalier Universitaire Sart-Tilman de Liège, Belgique.

Critères d'inclusion : âge compris entre 30 et 70 ans, sexe masculin ou féminin, index de masse corporelle ≥ 27 kg/m², diabète traité par régime seul ou par antidiabétiques oraux.

Critères d'exclusion : traitement par insuline, insuffisance rénale (clairance calculée de la créatinine < 60 ml/min.), coronaropathie sévère, HbA1c $> 9\%$, grossesse en cours ou risque de grossesse, période de lactation, participation à une autre étude clinique au cours de l'année précédente, insuffisance hépatique, incapacité de discernement.

Protocole expérimental: Les patients ont été étudiés à deux reprises à un intervalle d'au moins 14 jours. Les 2 jours précédant les expériences, les patients ont suivi un régime standardisé, iso-énergétique, comprenant 55% d'hydrates de carbone. Ils ont pris avec chaque repas un comprimé contenant 0.075 mg de ¹³C₆ glucose, afin de marquer leur glycogène endogène. Ceci permet, lors du test d'hyperglycémie orale provoquée, d'estimer semi-quantitativement l'inhibition de la glycolyse par la diminution du ¹³C glucose plasmatique (17). Ils ont suspendu pendant ces deux jours la prise des antidiabétiques oraux, mais ont poursuivi leurs autres traitements habituels.

Lors des deux expériences, les patients ont été à jeun depuis 19 heures la veille. A leur arrivée le matin à 8 heures, les patients ont été pesés et leur composition corporelle a été estimée par la mesure des plis cutanés [18]. Deux perfusions ont été alors initiées, une dans chaque bras. Par l'une des perfusions, du $^2\text{H}_7$ glucose a été perfusé (bolus $2 \mu\text{mol}/\text{kg}$, perfusion continue $0.11 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$ pour chacun de ces traceurs) pendant toute la durée du test (7 heures) afin de mesurer le turnover total du glucose. Après 3 heures de perfusion de $^2\text{H}_7$ glucose, une charge orale de 75 g de glucose marquée avec 5 % de $6.6 \text{ } ^2\text{H}_2$ glucose a été administrée en solution dans 300 ml d'eau citronnée. Des échantillons sanguins ont été prélevés à 2 reprises à 30 minutes d'intervalle avant l'ingestion de la charge en glucose et toutes les 30 minutes pendant les 4 heures suivantes afin de mesurer les concentrations plasmatiques de glucose, d'insuline, d'acides gras, de glucagon , de $^2\text{H}_7$ glucose, de $6.6 \text{ } ^2\text{H}_2$ glucose et de ^{13}C glucose. Des collections d'air expiré ont été effectuées aux mêmes temps pour la mesure du $^{13}\text{CO}_2$ expiré. A une occasion, une injection d'insuline LISPRO à une dose de $0.15 \text{ U}/\text{kg}$ de masse maigre a été administrée 5 min avant la charge orale de glucose. A une autre occasion, une injection d'une dose identique d'Actrapid HM a été administrée 20 minutes avant la charge orale de glucose.

Calorimétrie indirecte : Une calorimétrie indirecte (19) a été effectuée 1 heure avant et pendant les quatre heures suivant l'administration du glucose chez 6 patients. La consommation d'oxygène (VO_2 , ml/ min) et la production de CO_2 (VCO_2 , ml/min) ont été mesurés par la méthode d'échanges des gaz (méthode du boîtier ventilé). Un patient n'a pas toléré le boîtier pendant toute la durée du protocole et les mesures n'ont pas pu être effectuées .Un échantillon d'urine a été récolté pour la mesure de

l'excrétion du nitrogène urinaire. L'oxydation du glucose a été calculée selon les équations de Livesey et Elia (20).

Calculs : Les débits d'apparition et d'utilisation du glucose ont été calculés à partir des enrichissements en $^2\text{H}_7$ glucose plasmatique par les équations de Steele pour conditions de non steady state [21]. La production endogène de glucose a été obtenue en soustrayant au débit total d'apparition du glucose le débit d'apparition du glucose exogène calculé à partir des concentrations plasmatiques de $6.6 \text{ } ^2\text{H}_2$ glucose [16] . La clairance métabolique du glucose a été calculé en divisant le débit d'utilisation du glucose par la glycémie.

Statistique : Tous les résultats graphiques et ceux décrits dans le texte sont exprimés en moyennes + 1 SEM. Toutes les données obtenues après l'ingestion de la charge en glucose ont été exprimées en différence par rapport aux valeurs basales afin de corriger les variations intra-individuelles. La comparaison des moyennes a été effectuée en utilisant le Wilcoxon Rank Sum Test. (Statview version 4.5, Abacus Concepts, Berkeley, CA).

RESULTATS

Les valeurs basales sont identiques dans les deux protocoles (tableau II). La concentration plasmatique en insuline augmente rapidement après l'administration sous-cutanée d'insuline LISPRO, atteignant un pic d'action après 60 min. Ce pic insulinique survient précocement par rapport à celui observé après administration d'insuline cristalline (90 min). La concentration plasmatique en insuline est plus élevée après l'administration de l'insuline LISPRO que après l'administration d'insuline cristalline tout au long des 150 min. suivant l'administration de glucose. L'aire sous la courbe de l'insulinémie calculée sur les 4 heures de l'étude est 25% plus élevée après l'administration de l'insuline LISPRO par rapport à l'insuline cristalline (73.3 ± 12.8 vs 58.6 ± 8.9 (nmol min)/l), $p < 0.05$) (Fig. 1).

Dans les deux protocoles, les glycémies augmentent après la charge en glucose, atteignant un pic après 90 min et diminuent ensuite progressivement. L'augmentation de la glycémie est cependant réduite de 29 % après administration d'insuline LISPRO (Fig 1). L'inhibition du glucagon plasmatique est identique dans les deux protocoles (Fig. 1). Après administration d'insuline cristalline, le taux d'apparition du glucose augmente progressivement en réponse à l'absorption du glucose exogène. Le taux d'apparition du glucose atteint un pic après 120 min. pour diminuer progressivement ensuite. La production de glucose endogène diminue déjà après 30 min. et reste basse pendant les 4 heures de la période expérimentale. La clairance métabolique du glucose n'est pas stimulée par l'administration de l'insuline cristalline. Après administration d'insuline LISPRO, la clairance métabolique du glucose augmente significativement. Toutes les autres données concernant la cinétique du glucose (le taux d'apparition du glucose, l'apparition du glucose exogène et l'inhibition de la

production du glucose endogène) ne sont pas statistiquement différentes de celles du protocole de l'insuline cristalline (Fig.2). L'enrichissement plasmatique en ^{13}C glucose diminue de manière similaire dans les deux protocoles (Fig. 3), indiquant une inhibition comparable de la glycogénolyse. Le tableau III montre les données concernant la cinétique du glucose au cours de la période expérimentale. L'oxydation des hydrates de carbone est montrée sur la figure 4. L'administration de l'insuline LISPRO s'accompagne d'une stimulation légèrement plus importante de l'oxydation des hydrates de carbone que celle d'insuline cristalline, sans cependant que la différence n'atteigne le seuil de signification.

DISCUSSION

Les données obtenues par cette étude démontrent que l'administration sous-cutanée d'insuline LISPRO 5 minutes avant les repas chez des patients diabétiques de type 2 diminue la glycémie post-prandiale de 29 % par rapport à la même dose d'insuline cristalline administrée 20 minutes avant les repas. L'utilisation des traceurs métaboliques nous a permis d'élucider le mécanisme de cet effet de l'insuline LISPRO.

L'administration d'insuline LISPRO est suivie d'une élévation plus importante et plus rapide de la concentration plasmatique en insuline qu'après l'administration de l'insuline cristalline. Après l'administration d'insuline LISPRO, la clairance métabolique du glucose est augmentée de 17 % par rapport aux valeurs basales alors qu'il n'y a pas de changement après l'administration d'insuline cristalline. Les données obtenues sur 6 patients montrent également que l'insuline LISPRO tend à augmenter la stimulation de l'oxydation des hydrates de carbone par rapport à l'insuline cristalline. Ces résultats indiquent que l'insuline LISPRO est plus efficace que l'insuline cristalline pour stimuler la captation et le métabolisme du glucose au niveau des tissus insulino-sensibles.

L'explication la plus probable de cet effet de l'insuline LISPRO est la plus grande biodisponibilité, accompagnée d'une plus importante distribution systémique dans les 4 heures qui suivent l'administration sous-cutanée, les insulinémies post-prandiales élevées permettant ainsi de compenser la résistance à l'insuline caractéristique du diabète de type 2 chez l'obèse. Ces données permettent d'écarter l'hypothèse selon laquelle l'insuline LISPRO diminue les concentrations post-prandiales de glucose par une inhibition plus rapide de la production hépatique de glucose. Mitrakou et coll. [8,22] ont émis l'hypothèse selon laquelle l'abolition de la

phase rapide de sécrétion d'insuline entraîne une moindre inhibition de la production endogène de glucose. Ceci entraîne secondairement une augmentation exagérée de la glycémie post-prandiale. Notre étude démontre que le rétablissement d'une élévation post-prandiale précoce de l'insulinémie n'améliore pas la production endogène de glucose chez des patients diabétiques de type 2 .

Dans ces études, les stocks endogènes en glycogène ont été préalablement marqués avec du ^{13}C glucose en incorporant des petites quantités de glucose $^{13}\text{C}_6$ à chaque repas les deux jours précédents. Étant donné que seules les cellules hépatiques peuvent libérer des unités glucosyl du glycogène sous forme de glucose systémique, l'enrichissement plasmatique en ^{13}C glucose peut être utilisé comme index qualitatif de la glycogénolyse hépatique [17]. La diminution de l'enrichissement plasmatique en ^{13}C glucose après l'ingestion de la charge de glucose reflète donc la dilution du glucose endogène par du glucose exogène non-marqué (son apparition dans la circulation systémique étant identique dans les deux protocoles) ainsi que la suppression de la glycogénolyse hépatique. Notre observation que la diminution de la concentration plasmatique en ^{13}C glucose est identique dans les deux protocoles indique donc que la glycogénolyse hépatique est supprimée de manière égale par l'insuline LISPRO que par l'insuline cristalline.

Les données exposées indiquent un intérêt potentiel de l'insuline LISPRO dans le traitement des patients avec diabète de type 2 mal contrôlé avec régime et anti-diabétiques oraux. Chez ces patients, l'administration sous-cutanée de l'insuline LISPRO 5 minutes avant les repas permet de diminuer la glycémie post-prandiale avec des plus petites doses qu'en utilisant l'insuline cristalline, réduisant ainsi le risque de hypoglycémie inter-prandiale. La diminution de la dose d'insuline totale

l'insuline. L'effet des bolus pré-prandiaux d'insuline LISPRO sur la glycémie plasmatique devrait cependant être évalué à plus long terme. Étant donné que l'effet de l'insuline LISPRO chez les patients obèses avec diabète de type 2 pourrait être lié à la capacité des insulinémies post-prandiales élevées à compenser la résistance à l'insuline, il reste aussi à déterminer si l'insuline LISPRO possède ce même effet chez les patients non-obèses avec diabète de type 2, chez lesquels la résistance à l'insuline est moins importante.

En conclusion, l'administration sous-cutanée d'insuline LISPRO 5 minutes avant les repas permet de diminuer les glycémies post-prandiales par une élévation plus importante de l'insulinémie au cours de la période post-prandiale. L'élévation rapide de l'insulinémie s'explique par la meilleure biodisponibilité et distribution systémique de l'insuline LISPRO après son injection sous-cutanée.

REFERENCES

1. Felber JP, Acheson KJ, Tappy L. From Obesity to diabetes. Chichester, John Wiley & Sons, 1992.
2. Pfeifer MA, Halter JB, Porte DJ. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981; 70:579-588.
3. Brunzell JD, Robertson P, Lerner RL, Hazard WR, Ensinck JW, Bierman EL, Porte D Jr. Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 222-229.
4. Olefsky JM, Kolterman OG. Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (Type II) diabetes. *Am J Med* 1981; 70:151-168.
5. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus : contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38: 387-395.
6. Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J. Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38:550-575.
7. DeFronzo RA. The triumvirate : β -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:667-687.
8. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in

impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326:22-29.

9. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988; 37:736-744.

10. Rosenzweig JL. Principles of insulin therapy. In: Kahn CR, Weir GC, eds: *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1994; 460-488.

11. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin LISPRO. *N Engl J Med* 1997; 337:176-183.

12. Howey DC, Boshier RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-Human Insulin: A Rapidly absorbed Analogue of Human Insulin. *Diabetes* 1994; 43:396-402.

13. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfozner A, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997; 46:265-270.

14. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMaichi R. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:1249-1255.

15. Anderson JH Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 1997; 19: 62-72.

16. Proietto J, Rohner-Jeanrenaud F, Ionescu E, Terrettaz J, Sauter JF, Jeanrenaud B. Non-steady-state measurement of glucose turnover in rats by using a one-compartment model. *Am J Physiol* 1987; 252:E77-E84.
17. Gay LJ, Schneiter P, Schutz Y, Di Vetta V, Jéquier E, Tappy L. A non invasive assesement of hepatic glycogen kinetics and post-absorptive gluconeogenesis in man. *Diabetologia* 1994; 37:517-523.
18. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessment for total body density and its estimation from skinfold thickness : measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32:77-79.
19. Jéquier E, Felber J. Indirect calorimetry. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1: 911-935.
20. Livesey G, Elia M. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilisation, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry evaluation of errors with special reference to detailed composition of foods. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:608-628.
21. DeBodo R, Steele R, Altszuler N, Dunn A, Bishop J. On the hormonal regulation of carbohydrate metabolism : studies with ¹⁴C-glucose. *Recent Prog Horm Res* 1963; 19: 445-488.
22. Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jenssen T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. . Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 1990; 39:1381-1390.

Tableau 1 Caractéristiques des patients

Patient	Sexe	Age (années)	Poids (kg)	Taille (cm)	Index de masse corporelle (kg/m ²)	HbA1c (%)	Durée d'évolution du diabète (années)	Traitement actuel
1	M	58	77	166	28	12.0	8	glibenclamide + metformine
2	F	47	89	155	37	8.7	13	glimépiride + metformine
3	M	52	109	172	37	8.9	4	gliclazide
4	M	56	120	178	38	8.3	10	glibenclamide + metformine
5	F	59	78	150	35	7.2	10	metformine
6	M	69	94	175	31	5.5	6	glibenclamide + metformine
7	M	62	87	172	29	8.5	10	metformine
Moyenne ± SEM		57 ± 3	93 ± 6	166 ± 4	34 ± 4	8.4 ± 0.7	9 ± 1	

Tableau II. Valeurs métaboliques basales

	Protocole Insuline cristalline	Protocole LISPRO
Concentration plasmatique en glucose (mmol / l)	11.6 ± 1.7	12.8 ± 2.3
Concentration plasmatique en insuline (pmol / l)	134.2 ± 18.7	116.8 ± 9.9
Concentration plasmatique en glucagon (ng / l)	66.7 ± 8.7	70.9 ± 6.4
Production de glucose endogène (mmol / l)	1.49 ± 0.27	1.57 ± 0.24
Oxydation des hydrates de carbone ¹ (mmol / min)	0.68 ± 0.15	0.69 ± 0.08

¹ valeurs obtenues chez 6 patients

Tableau III. Cinétique du glucose sur les quatre heures suivant l'ingestion de la charge en glucose et les clairances métaboliques du glucose

	Glucose ingéré (mmol/l)	Taux d'apparition du glucose (mmol/4 h)	Apparition systémique du glucose exogène (mmol/4 h)	Production de glucose endogène (mmol/4 h)	Clairance métabolique du glucose (l/min)	Clairance métabolique du glucose après la charge en glucose (l/min)
Insuline cristalline	417 ± 0	490 ± 57	347 ± 18	155 ± 54	0.17 ± 0.03	0.14 ± 0.03
Insuline LISPRO	417 ± 0	528 ± 44	350 ± 17	181 ± 39	0.13 ± 0.02	0.16 ± 0.03*

* $p < 0.05$ par rapport aux valeurs basales

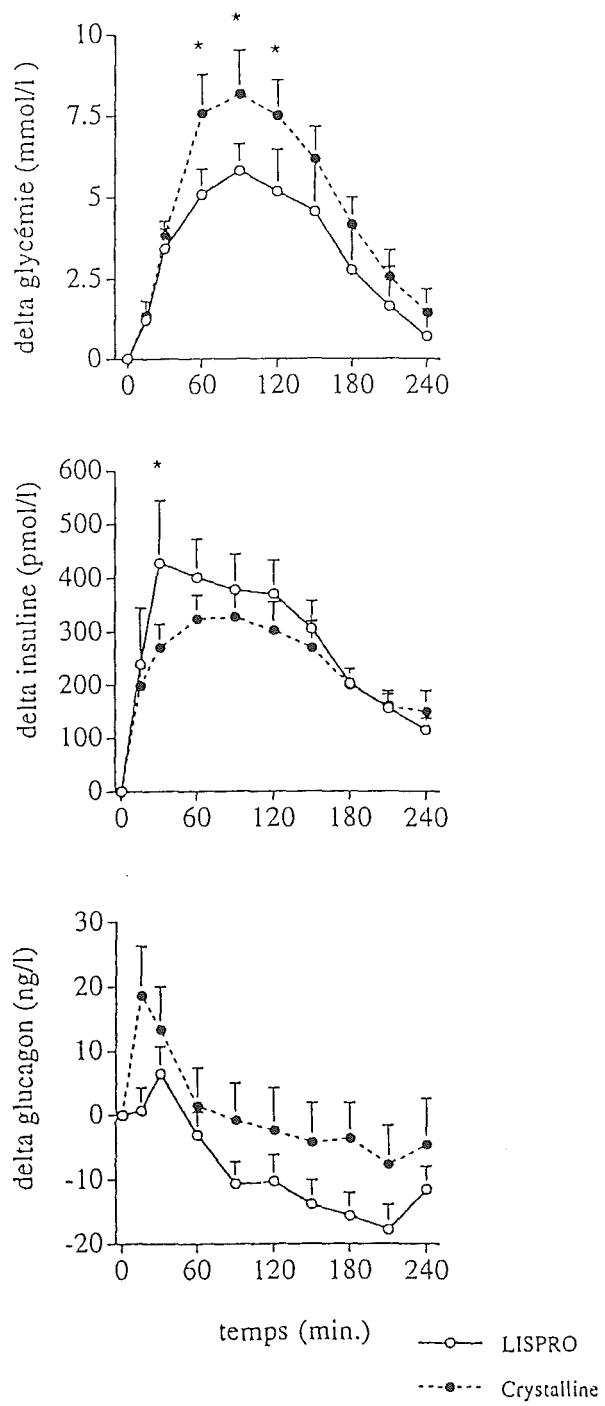
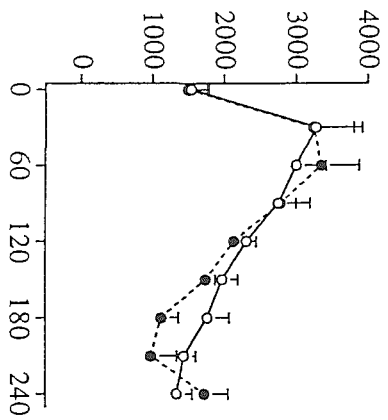
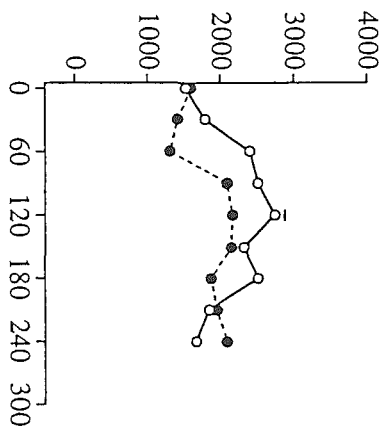


Figure 1

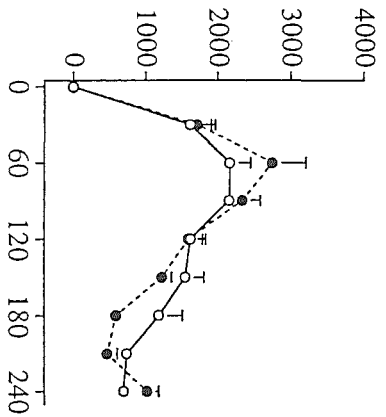
Apparition systémique de glucose ($\mu\text{mol}/\text{min}$)



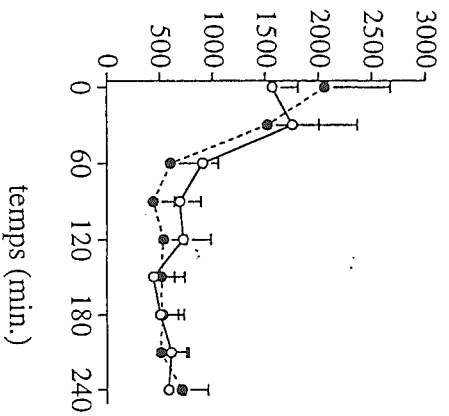
Utilisation du glucose ($\mu\text{mol}/\text{min}$)



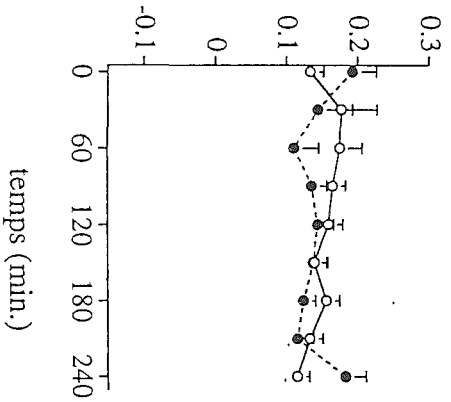
Apparition systémique de glucose exogène ($\mu\text{mol}/\text{min}$)



Production endogène de glucose ($\mu\text{mol}/\text{min}$)



Clairance métabolique de glucose (l/min)



—○— LISPRO
---●--- Crystalline

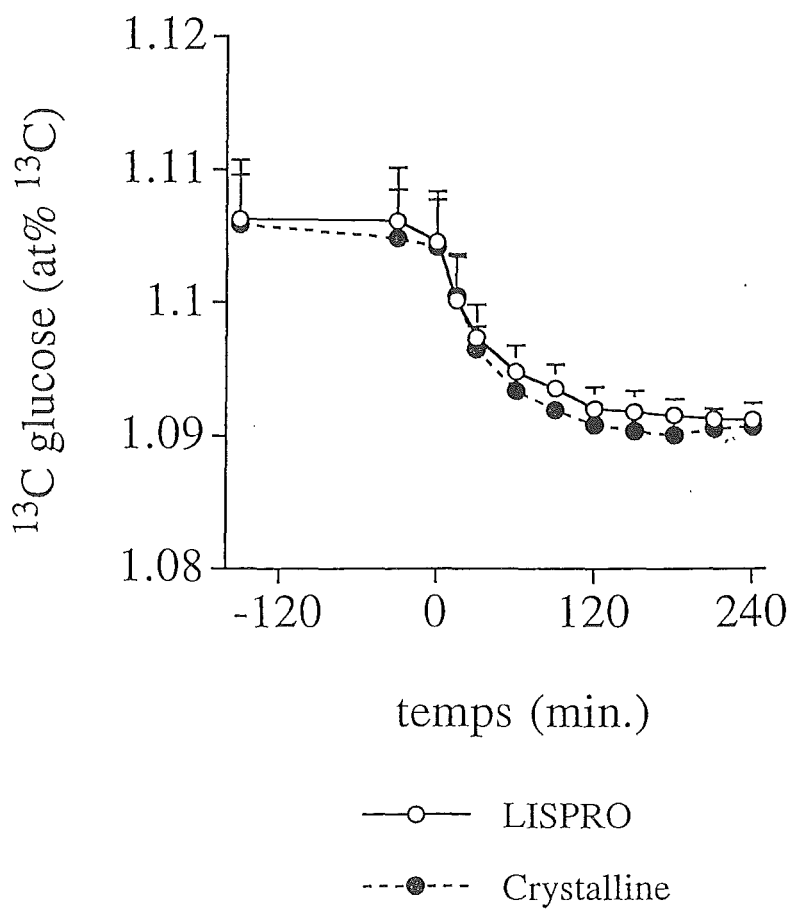


Figure 3

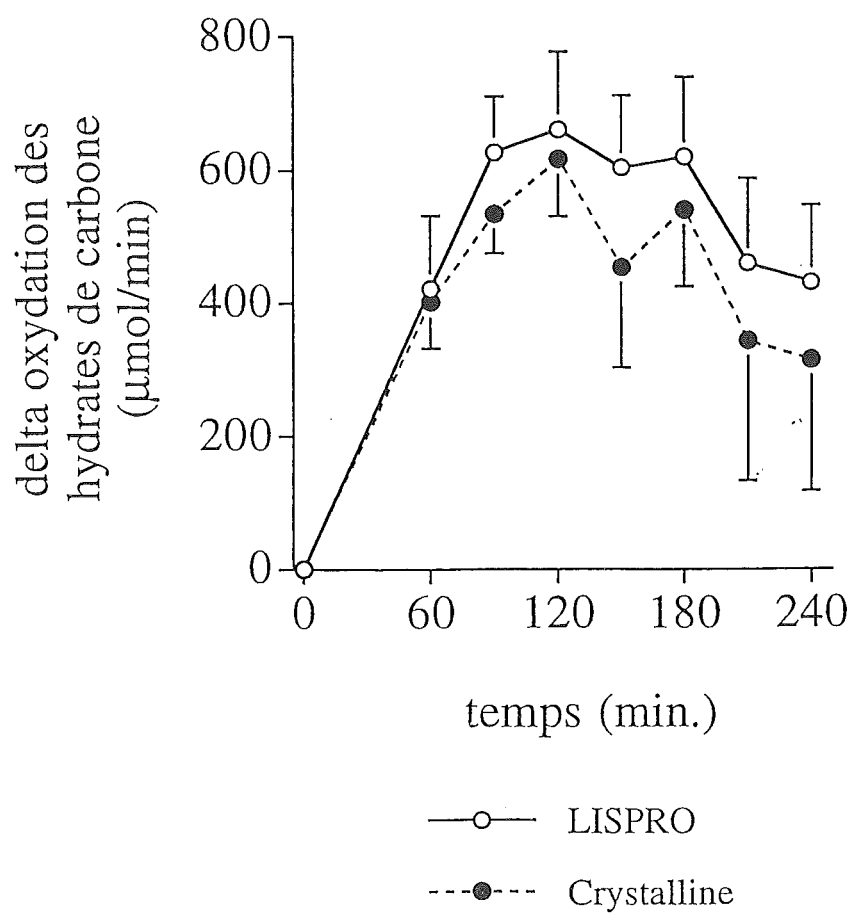


Figure 4

LEGENDE DES FIGURES

Fig. 1 : Effets de l'insuline LISPRO et de l'insuline cristalline sur les concentrations plasmatiques en glucose, insuline et glucagon après l'ingestion de la charge en glucose. Les valeurs sont exprimées en delta par rapport aux valeurs basales.

* $p < 0.05$ par rapport à l'insuline cristalline .

Fig. 2 : Effets de l'insuline LISPRO et de l'insuline cristalline sur la cinétique du glucose après l'ingestion de la charge en glucose.

Fig. 3 : Effets de l'insuline LISPRO et de l'insuline cristalline sur l'enrichissement plasmatique en ^{13}C glucose après l'ingestion de la charge en glucose. Le glycogène endogène est marqué avec du $^{13}\text{C}_6$ glucose ajouté au repas ingérés les deux jours précédant les expériences.

Fig. 4 : Effets de l'insuline LISPRO et de l'insuline cristalline sur l'oxydation des hydrates de carbone après l'ingestion de la charge en glucose. Les valeurs sont exprimées en delta par rapport aux valeurs basales.