

2011. 30 91. 8

Université de Montréal

**Évaluation de la sensibilité à l'insuline dans
une population saine**

par

Sandra Bérubé

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès Science
en Nutrition

Avril, 2003

©Sandra Bérubé, 2003



QU

145

U58

2003

v.007

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Évaluation de la sensibilité à l'insuline dans une population saine

présenté par :

Sandra Bérubé

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dominique Garrel, M.D., président-rapporteur

Jean-Louis Chiasson, M.D., directeur de recherche

Michèle Houde Nadeau, membre du jury

Mémoire accepté le :

SOMMAIRE

La résistance à l'insuline avec hyperinsulinémie secondaire semble être le dénominateur commun d'un ensemble de facteurs de risque vasculaires comprenant l'hypertension, la dyslipidémie, l'excès de poids et l'intolérance au glucose connu sous le nom de syndrome métabolique. Le rôle exacte de la résistance à l'insuline et/ou de l'hyperinsulinémie dans la pathologie des maladies cardiovasculaires demeure cependant flou. Toutefois, la résistance à l'insuline est généralement acceptée comme un facteur de prédiction indépendant de l'intolérance au glucose, du diabète et des maladies cardiovasculaires. En raison des implications de la résistance à l'insuline comme élément clé dans le syndrome métabolique, la nécessité pour une technique simple et accessible permettant de mesurer la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules bêta s'est fait sentir. Bien que le classique clamp euglycémique-hyperinsulinémique demeure le « gold-standard », cette méthode est invasive, coûteuse et nécessite un investissement de temps autant pour le sujet que pour l'investigateur. Ces désavantages ont empêché son usage général autant dans le domaine clinique que celui de la recherche.

Des tests simples fournissant des indices de sensibilité à l'insuline et/ou de sécrétion tels que le HOMA (Homeostasis Model Assessment) ou le QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), nécessitant seulement des mesures de

glycémie et d'insulinémie à jeun, ont fourni des informations pertinentes dans certaines études épidémiologiques.

Bien que ces techniques soient maintenant accessibles et généralement acceptées pour mesurer la sensibilité à l'insuline dans de grandes populations, elles ne sont pas utiles pour identifier un seul individu résistant à l'insuline à des fins cliniques ou de recherche. Le problème étant le manque de valeurs de référence standardisées dans une population normale « saine ».

L'objectif premier cette étude est de mesurer la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline en utilisant les modèles HOMA, QUICKI ainsi que le test de tolérance orale au glucose (OGTT) dans une population adulte saine d'âge et de sexe différents afin d'établir des valeurs de référence normales. Le second objectif de cette étude est d'évaluer dans une population saine, sans risque de maladie cardiovasculaire sauf le vieillissement, l'effet de l'âge sur la sensibilité à l'insuline.

Les valeurs de référence de la sensibilité à l'insuline dans notre population adulte saine sont 43.6 (23.8 ; 63.5) pour le modèle HOMA, 1.63 (1.41 ; 1.85) pour le log HOMA, 3.13 (2.91 ; 3.35) pour le QUICKI et 21.10 (1.10 ; 41.10) pour l'OGTT. La fonction des cellules bêta ainsi que la sécrétion d'insuline diminuent avec l'âge bien qu'on remarque une augmentation de la sensibilité à l'insuline et aucun changement dans la tolérance au glucose. Aucune différence n'a été observée entre les hommes et les femmes. La présente étude fournit des valeurs de référence de

sensibilité à l'insuline dans une population adulte saine. Elle nous indique également que le vieillissement n'est pas associé à une augmentation de la résistance à l'insuline ni à une diminution de la sécrétion d'insuline.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	iii
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES FIGURES	xi
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xii
REMERCIEMENTS	xiv
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1. Historique et définition du concept de sensibilité à l'insuline	2
1.1 Les causes de la résistance à l'insuline	4
2. Activité biologique de l'insuline	5
2.1 L'insuline et le métabolisme du glucose	5
2.1.1 Captation, stockage et utilisation du glucose dans le muscle	5
2.1.2 Captation, stockage et utilisation du glucose dans le foie	7
2.1.3 L'insuline et la production de glucose	8
2.2 L'insuline et le métabolisme des lipides	10
2.2.1 Synthèse des lipides	10
2.2.2 Dégradation des lipides	11
2.2.3 Rôle des acides gras libres dans la résistance à l'insuline	11

2.2.4 Les acides gras libres et la production hépatique de glucose	13
2.3 L'insuline et le métabolisme des protéines	15
3. Mécanismes bio-cellulaires	16
3.1 Type de résistance à l'insuline	16
3.2 Désordres cellulaires et moléculaires de la résistance à l'insuline	17
3.3 Action moléculaire de l'insuline	19
4. La résistance à l'insuline dans l'obésité	22
5. Le vieillissement	24
5.1 La sécrétion d'insuline et le vieillissement	24
5.2 La sensibilité à l'insuline et le vieillissement	25
6. Rôle de la résistance à l'insuline dans les pathologies	28
6.1 L'intolérance au glucose	28
6.2 La dyslipidémie	28
6.3 L'hypertension artérielle	29
6.4 Le diabète de type 2	30
6.5 Les maladies cardiovasculaires	32
6.6 Le syndrome métabolique	33
7. Objectifs du présent travail	36
CHAPITRE II : LES TECHNIQUES DE MESURE DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE	37
1. Évaluation de l'insulinosensibilité	38
2. Techniques de mesure de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion d'insuline	39

2.1 Insulinémie à jeun	39
2.2 Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale	40
2.3 Test de suppression insulinique	40
2.4 Le clamp euglycémique-hyperinsulinémique	42
2.5 Le clamp hyperglycémique	45
2.6 Modélisation mathématique d'une hyperglycémie provoquée intraveineuse	46
2.7 Modélisation mathématique d'une perfusion continue intraveineuse de glucose (CIGMA)	48
2.8 Modèle homéostatique (HOMA)	49
2.9 « Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) »	52
3. Évaluation de la sensibilité à l'insuline dans une population saine	54
Figures citées dans les chapitres I et II	57
CHAPITRE III : ARTICLE	61
« Insulin sensitivity in a healthy adult Caucasian population »	
« Abstract »	65
1. « Introduction »	66
2. « Materials and methods »	68
3. « Results »	72
4. « Discussion »	75
« Acknowledgements »	78
« References »	78

« Tables »	82
« Legend to figures »	86
CHAPITRE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE	87
1. Techniques de mesure de sensibilité à l'insuline et de la fonction des cellules bêta	89
2. Recrutement des sujets	91
3. Sensibilité à l'insuline	92
4. Valeurs de référence de sensibilité à l'insuline	94
5. Sécrétion d'insuline et fonction des cellules bêta	96
CHAPITRE V : CONCLUSION GÉNÉRALE	98
BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE	100

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre III

- Tableau I.** Caractéristiques démographiques de sujets sains de la 3^e à la 8^e décade (Tableau 1 du manuscrit). 81
- Tableau II.** Caractéristiques biochimiques de sujets sains de la 3^e à la 8^e décade (Tableau 2 du manuscrit). 82
- Tableau III.** Sensibilité à l'insuline chez des sujets sains de la 3^e à la 8^e décade utilisant différentes méthodologies (Tableau 3 du manuscrit). 83
- Tableau IV.** Fonction des cellules bêta et sécrétion d'insuline chez des sujets sains du 3^{ième} au 8^{ième} décade utilisant différentes méthodologies (Tableau 4 du manuscrit). 84

LISTE DES FIGURES

Chapitre I et II

- Figure 1.** Le cycle glucose-acides gras 58
- Figure 2.** Types de résistance à l'action hormonale 59
- Figure 3.** Base structurelle des modèles HOMA et CIGMA 60
- Figure 4.** La cascade de signalisation de l'insuline 61
- Figure 5.** Relation entre la résistance à l'insuline et les maladies cardiovasculaires. 62

Chapitre III

- Figure 1.** Corrélations entre les quatre indices de sensibilité à l'insuline 87
- Figure 2.** Distribution de la sensibilité à l'insuline en fonction de l'âge 88
- Figure 3.** Distribution de la fonction des cellules bêta et de la sécrétion d'insuline en fonction de l'âge 89

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Acetyl-CoA	Acetyl Coenzyme A
ANOVA	Analyse de variance
CIGMA	Modélisation mathématique d'une perfusion continue intraveineuse de glucose
Db2	Diabète de type 2
GLUT2	Transporteur de glucose 2
GLUT4	Transporteur de glucose 4
HDL	“High density lipoprotein” Lipoprotéine de forte densité
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HGPVI	Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse
HOMA	“Homeostasis model assessment” Modèle mathématique homéostatique
IMC	Indice de masse corporelle
IRS	Substrat du récepteur à l'insuline
LDL	“Low density lipoprotein” Protéine de faible densité
M	Débit d'infusion de glucose
MCR	Clairance métabolique du glucose
OGTT	Test de tolérance oral au glucose

PAI-1	“Plasminogen activator inhibitor type 1” Inhibiteur de l’activateur plasminogène type 1
PDH	Pyruvate déhydrogénase
PHG	Production hépatique de glucose
PI 3 Kinase	Phosphatidylinositol 3-kinase
QUICKI	“Quantitative Insulin Sensitivity Check Index” Indice quantitatif de sensibilité à l’insuline
S _G	Indice d’efficacité du glucose
S _I	Indice de sensibilité à l’insuline
SSPG	“Steady state plasma glucose”
TG	Triglycérides
TSI	Test de suppression insulinique
VLDL	“Very low density lipoprotein” Lipoprotéine à très faible densité

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier mon directeur de recherche Dr Jean-Louis Chiasson de m'avoir acceptée au sein de son laboratoire de recherche sur le diabète et la régulation métabolique. Je voudrais également remercier ses assistantes de recherche Nathalie Julien et Annie Tardif pour leur appui technique. Je suis particulièrement reconnaissante envers les infirmières de recherche clinique Isabelle Vigneault et Danièle Poisson sans qui les tests cliniques n'auraient pu se faire. Une pensée spéciale pour mes collègues étudiantes Amélie Pelletier et Grace Bou Daou. Je souhaiterais exprimer ma reconnaissance envers Madame Susanne Bordeleau, adjointe administrative du Dr Chiasson, pour son aide et sa disponibilité ainsi qu'envers Madame Marie Désy pour l'analyse statistique des résultats. Je tiens spécialement à remercier tous les participants volontaires qui nous ont fait confiance et ont ainsi rendu possible cette étude. Enfin, j'aimerais exprimer ma gratitude envers les Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), l'Association Diabète-Québec ainsi que le département de Nutrition de l'Université de Montréal pour leur soutien financier.

Pour terminer, je désirerais remercier le président du jury, le Dr Dominique Garrel, ainsi que le Dr Michèle Houde Nadeau pour l'intérêt qu'ils ont manifesté à ce travail.

À mon père Denis...

CHAPITRE I
INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. HISTORIQUE ET DÉFINITION DU CONCEPT DE SENSIBILITÉ À L'INSULINE

Parmi les pionniers de la recherche concernant la sensibilité à l'insuline, on retrouve Himsworth qui, en 1936, fait la distinction entre des patients diabétiques sensibles à l'insuline et d'autres non insulinosensibles (Himsworth, 1936). Cette idée ne deviendra institutionnalisée que quarante ans plus tard lorsque le *National Diabetes Data Group* en arrive à la même conclusion que Himsworth. Entre temps, la mise au point du dosage radio-immunologique de l'insuline par Yalow au début des années 60 permettra la comparaison quantitative des concentrations d'insuline et de glucose circulantes (Yalow et coll., 1960). On reconnaîtra alors que plusieurs patients avec intolérance au glucose et même avec le diabète avaient des taux élevés, plutôt que déficients, de sécrétion d'insuline; il s'agissait donc d'une résistance à l'insuline.

La résistance à l'insuline est définie comme étant une réponse biologique diminuée à l'insuline endogène ou exogène et repose par conséquent sur une incapacité relative à maintenir l'homéostasie du glucose (Scheen, 1996). Ce phénomène est surtout présent chez les sujets avec intolérance au glucose (IGT) ou avec diabète de type 2 (Db2) qui peuvent présenter une diminution de l'utilisation du glucose à différents degrés. De plus, Golay et coll. (1986) ont démontré qu'il n'y

avait essentiellement aucune relation entre la concentration de glucose plasmatique à jeun et la résistance à l'insuline chez ces patients. De façon générale, ils sont résistants peu importe que leur concentration de glucose plasmatique à jeun soit de 5,5 ou de 14,0 mmol/l. Ces chercheurs ont également observé que même chez des individus avec une tolérance normale au glucose, la stimulation de la captation de glucose par l'insuline peut varier de presque trois fois. Certains de ces sujets dit normaux présentent donc une résistance à l'insuline comparable à celle des patients avec IGT ou Db2. Afin de trouver une explication à ce phénomène, Reaven a étudié la sensibilité à l'insuline dans une population de sujets non-obèses ayant une tolérance normale au glucose. Les résultats obtenus à l'aide de la méthode du clamp euglycémique-hyperinsulinémique, confirment que la résistance à l'insuline existe même dans une population dite normale, à des degrés de sévérité souvent comparables aux patients intolérants au glucose et même diabétiques de type 2. De façon arbitraire, il divisait sa population en quartiles selon la sensibilité à l'insuline et proposait que le quatrième quartile, soit 25% était résistant à l'insuline (Reaven, 1988). Toutefois, la détérioration de la tolérance au glucose ne dépend pas uniquement de la résistance à l'insuline. Tant et aussi longtemps que les cellules bêta pourront compenser pour ce défaut d'action de l'insuline, la tolérance au glucose demeurera normale. Ce n'est que lorsque les cellules bêta ne pourront plus compenser pour cette résistance qu'apparaîtra une anomalie de la tolérance au glucose, soit l'IGT et éventuellement le diabète.

1.1 Les causes de la résistance à l'insuline

Plusieurs facteurs sont associés à une résistance à l'insuline. Parmi les plus importants, on retrouve l'obésité, l'inactivité physique ainsi que certains facteurs génétiques. On reconnaît également que la composition de la diète, le vieillissement et certaines hormones (particulièrement les glucocorticoïdes et les androgènes) peuvent affecter la sensibilité à l'insuline (Grundy, 1999). Ces facteurs de risques seront discutés plus en détails dans les prochaines sections.

2. ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DE L'INSULINE

L'insuline est une hormone sécrétée dans le sang par les cellules bêta du pancréas en réponse à certaines conditions telles que l'élévation des acides gras libres plasmatiques, l'élévation des acides aminés dans le sang, la présence de certaines hormones gastrointestinales (gastrine, sécrétine, cholecystokinine et le peptide inhibiteur gastrique) mais plus important, l'élévation du glucose sanguin. L'insuline joue un rôle important dans le stockage du surplus d'énergie absorbé et veille à l'homéostasie du glucose plasmatique.

2.1 L'insuline et le métabolisme du glucose

L'insuline est sécrétée en grande quantité suite à l'ingestion d'un repas riche en hydrates de carbone. Aussitôt, le glucose est capté, stocké et utilisé par la majorité des tissus corporels et plus particulièrement, par les muscles, le tissu adipeux et le foie.

2.1.1 Captation, stockage et utilisation du glucose dans le muscle

Tout au long de la journée, les muscles dépendent surtout des acides gras libres comme source d'énergie. Cependant, les muscles utilisent de grandes quantités de glucose sous deux conditions particulières; soit lors d'une activité physique

modérée ou intense ou encore pendant les quelques heures suivant un repas. Lorsque la quantité de glucose captée par les cellules dépasse les besoins énergétiques des muscles, alors le surplus de glucose est stocké sous forme de glycogène et pourra être utilisé comme source d'énergie ultérieurement.

Bien que la captation de glucose sous l'effet de l'insuline se produise dans trois tissus (muscle, foie et tissu adipeux), elle n'est pas répartie également. En effet, le muscle est de loin par sa masse importante, la cible prédominante de l'action de l'insuline dans des conditions euglycémiques, contribuant pour près de 90% de l'utilisation de glucose insulino-stimulé. L'augmentation de l'insuline va stimuler la translocation de transporteurs (GLUT4) du cytoplasme à la membrane cellulaire. Une fois à la membrane, ce transporteur va permettre le transport du glucose de part et d'autre de la membrane par un mécanisme de diffusion facilitée selon un gradient. L'augmentation de l'insuline va également affecter une série d'enzymes qui vont augmenter la synthèse de glycogène et l'oxydation du glucose dans le muscle. Dans des conditions d'hyperglycémies et d'hyperinsulinémies, la captation du glucose par le muscle est donc augmentée dû à l'augmentation des transporteurs à la membrane et a un effet de masse; ainsi, le stockage de glucose tout comme son oxydation, augmentent également (Mandarino et coll., 1993). Chez les personnes résistantes à l'insuline, l'homéostasie glycémique est maintenue grâce à une hypersécrétion compensatoire d'insuline. Par contre, lorsque les cellules bêta n'arrivent plus à sécréter la quantité d'insuline suffisante pour compenser pour cette résistance à l'insuline, une hyperglycémie en résulte, ce qui conduit à une intolérance au glucose

ou à un diabète de type 2. L'hyperglycémie pourrait aggraver la résistance à l'insuline aiguë et chronique dans les tissus en plus d'altérer la sécrétion d'insuline (Turner & Clapham, 1998); c'est le phénomène de la toxicité au glucose.

2.1.2 Captation, stockage et utilisation du glucose dans le foie

Le transporteur de glucose au niveau du foie est le GLUT2 qui est membranaire et non-insulinodépendant. Donc, l'insuline va influencer la disposition du glucose mais non son transport dans l'hépatocyte. Suite à un repas, l'insuline sera donc responsable du stockage d'une grande quantité de glucose sous forme de glycogène dans le foie. Ce dernier s'assurera de maintenir l'homéostasie du glucose plasmatique entre les repas en retransformant le glycogène stocké en molécules de glucose. Pour se faire, l'insuline inactive la phosphorylase hépatique, empêchant le catabolisme du glycogène déjà stocké (glycogénolyse), elle facilite la captation de glucose par les cellules hépatiques en augmentant l'activité de la glucokinase et finalement, l'insuline augmente l'activité des différentes enzymes responsables de la synthèse du glycogène, particulièrement la glycogène synthétase. Une partie du glucose absorbée par les cellules hépatiques peut être converti en acides gras, qui serviront subséquemment à la synthèse de triglycérides; ces derniers seront incorporés dans des lipoprotéines de très faible densité et transportés ainsi dans le sang jusqu'aux tissus adipeux où ils seront mis en réserve. L'insuline a aussi comme fonction d'inhiber la néoglucogénèse (formation de nouvelles molécules de glucose à

partir d'autres substrats) dans le foie en réduisant la quantité et l'activité des enzymes hépatiques nécessaire à ce processus métabolique.

2.1.3 L'insuline et la production de glucose

Le foie et les reins sont les deux organes pouvant libérer du glucose dans la circulation sanguine puisque ce sont les seuls tissus contenant suffisamment d'enzyme glucose-6-phosphatase nécessaire à convertir le glucose-6-phosphate en glucose pour être libéré. En effet, le foie est la source principale de glucose circulant excepté dans deux situations : 1) à la suite d'un jeun prolongé, où les reins peuvent fournir de 10 à 20% (Owen et coll., 1969; Cherrington, 1994, Gerich) et 2) après les repas ou l'administration de nutriments exogènes. Le foie fournit le glucose au moyen de deux procédés : la glycogénolyse, (dégradation du glycogène) et la néoglucogenèse (néoformation de glucose). Cependant, pour des raisons méthodologiques, il est difficile d'établir la contribution précise de chacun de ces processus chez l'humain.

La production hépatique de glucose (glycogénolyse et néoglucogenèse) sont régulés principalement par le glucagon qui stimule la production et l'insuline qui inhibe la production. C'est l'équilibre entre ces deux hormones qui est responsable de la production hépatique de glucose. L'action inhibitrice de l'insuline sur la production hépatique de glucose est due à un effet direct sur le foie ainsi qu'à un effet indirect résultant de l'action hormonale sur le gras et les muscles. Sindelar et coll.

(1996) ont démontré qu'en abaissant de façon aiguë le niveau d'insuline veineux de 25 à 7 μ U/mL chez le chien conscient, tout en conservant le niveau d'insuline artérielle et le niveau basal de glucagon constant, la production hépatique de glucose (PHG) augmentait de 4 mg/kg-min à l'intérieur de 15 minutes et demeurait élevée pendant 3 heures. Cela démontre que la PHG est régulée rapidement et sensiblement par le niveau d'insuline sinusoïdal. En effet, il suffit de doubler la sécrétion d'insuline pour observer une inhibition de 80% de la production de glucose et une triple augmentation de la sécrétion d'insuline réduit la production de glucose de façon maximale (Cherrington, 1994; Ole Hother-Nielsen, 1996). Les changements de sécrétion d'insuline produisent un effet sur la production de glucose principalement à travers une action directe sur le foie, alors que la contribution de l'effet indirect de l'hormone devient plus apparent avec l'augmentation de la sécrétion (Diabetes Mellitus, Chap.14 p.148-161). Éventuellement, l'effet indirect peut contribuer pour ~25% de la réponse totale. L'effet direct de l'insuline est attribuable exclusivement à une inhibition de la glycogénolyse (Sindelar et coll., 1996), tandis que l'effet indirect est attribuable à une inhibition de la néoglucogenèse, secondaire à une diminution du flux de précurseurs néoglucogéniques vers le foie, par un effet sur la glycolyse résultant en une redirection du glucose vers la glycogenèse plutôt qu'en lactate (Sindelar et coll., 1996). En grandes quantités, l'insuline agit sur les cellules alpha, en diminuant la sécrétion du glucagon (Myers et coll., 1991), principale hormone qui stimule la production hépatique de glucose.

2.2 L'insuline et le métabolisme des lipides

2.2.1 Synthèse des lipides

En augmentant l'utilisation du glucose par la majorité des tissus, l'insuline a comme effet de diminuer l'utilisation des lipides comme source d'énergie. Cependant, tel que mentionné précédemment, l'insuline stimule la synthèse d'acides gras dans le foie lorsqu'un excès de glucose est ingéré et que les réserves en glycogène sont saturées. Le surplus de glucose entrant dans les cellules hépatiques est d'abord converti en pyruvate dans la voie glycolytique et le pyruvate est ensuite converti en acetyl coenzyme A (acetyl-CoA), substrat de synthèse des acides gras. Un excès d'ions citrate et isocitrate sont formés par le cycle d'acide citrique, ceux-ci ayant un effet direct sur l'activation de la carboxylase nécessaire à la transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA, première étape de la synthèse d'acides gras. La majorité des acides gras ainsi synthétisés dans le foie seront transportés dans le sang sous forme de triglycérides dans les lipoprotéines de très faible densité jusqu'aux tissus adipeux. L'insuline active la lipoprotéine lipase des parois capillaires des tissus adipeux, enzyme responsable de la conversion des triglycérides en acides gras, de façon à ce qu'ils puissent être captés par les cellules adipeuses où ils seront reconvertis en triglycérides et stockés.

2.2.2 Dégradation des lipides

En absence d'insuline, tous les effets de la synthèse des lipides sont inversés. Le plus important étant l'activation de la lipase sensible à l'insuline dans les cellules adipeuses. Celle-ci cause l'hydrolyse des triglycérides stockés relâchant de grandes quantités d'acides gras et de glycérol dans la circulation sanguine. Par conséquent, la concentration plasmatique d'acides gras libres augmente considérablement, ceux-ci devenant le principal substrat énergétique utilisé par presque tous les tissus excepté le cerveau.

2.2.3 Rôle des acides gras dans la résistance à l'insuline

Le concept voulant que des taux élevés d'acides gras libres dans le sang jouent un rôle clé dans le développement de la résistance à l'insuline chez l'obèse et le diabétique de type 2 a d'abord été proposé par Randle et coll. en 1963. À la suite de leurs expériences réalisées *in vitro* sur le cœur et le diaphragme du rat, qui démontraient que l'addition d'acides gras dans le milieu de perfusion ou d'incubation contenant peu ou pas d'insuline réduisait l'utilisation de glucose par ces tissus et la ramenait à des niveaux comparables à ceux observés chez l'animal diabétique ou à jeun, Randle et coll. ont proposé le cycle glucose-acides gras (Figure 1).

Voici en résumé les éléments clés de ce cycle. Lors d'une augmentation des acides gras libres dans le sang, ceux-ci sont captés de façon proportionnelle par les cellules. Ici, ils sont convertis en acetyl-CoA puis en citrate. L'acetyl-CoA inhibe la

pyruvate déshydrogénase (PDH) suite à l'activation de la PDH kinase, ce qui réduit l'oxydation du glucose. Le citrate va inhiber la phosphofructokinase-1 et ainsi, la glycolyse même. Ceci amène une augmentation du fructose-6-phosphate qui va inhiber l'hexokinase et produire une accumulation intracellulaire de glucose libre avec inhibition du transport de glucose résultant ainsi en une augmentation de la glycémie par diminution de son utilisation.

Des études utilisant le clamp euglycémique-hyperinsulinémique et la calorimétrie indirecte ont établi que l'augmentation des acides gras libres plasmatiques pendant une durée de 2 à 4 heures produisait une inhibition de l'utilisation oxydative et non oxydative (synthèse de glycogène) du glucose en réponse à l'insuline (Girard, 1995). En effet, ces études démontrent que la diminution de l'oxydation du glucose nécessite une exposition de 2 heures à des concentrations élevées d'acides gras libres, alors que la diminution de l'utilisation globale de glucose ou de la synthèse de glycogène nécessite une exposition d'au moins 4 heures (Boden, 1991; Bonadonna, 1989). On remarque donc qu'une exposition relativement longue aux acides gras est nécessaire pour observer un effet sur le métabolisme du glucose. De plus, dans certaines de ces études, l'inhibition de l'utilisation de glucose était proportionnelle à la concentration des acides gras libres plasmatiques (Ferrannini, 1983; Ebeling, 1994; Boden, 1994).

Plusieurs études ont tenté de déterminer la localisation cellulaire de cette inhibition de la stimulation de la captation de glucose par les acides gras. Les

résultats indiquent que l'élévation des acides gras libres plasmatiques pendant 3 à 4 heures produisent un défaut de transport ou de phosphorylation de glucose (Boden et coll., 1994) (les méthodes utilisées ne permettent pas de différencier les deux possibilités). Cette conclusion est basée sur l'observation des vitesses de captation du glucose stimulée par l'insuline, de la synthèse de glycogène et de la glycolyse qui sont toutes réduites similairement suite à des infusions de lipides et d'héparine chez l'humain. Un défaut de transport ou de phosphorylation est également appuyé par l'observation de l'activité de la glycogène synthase, l'étape limitante dans la synthèse du glycogène, qui est normale dans les biopsies musculaires prises 4 heures après le commencement d'infusions de lipides, c'est-à-dire au moment où la captation de glucose stimulée par l'insuline est déjà fortement inhibée (Boden et coll., 1994). Ces données suggèrent que les acides gras auraient un effet d'inhibition directement sur le transport de glucose plutôt que sur la glycogenolyse comme le veut l'hypothèse de Randle (Randle, 1963). En effet, les données sur l'humain suggèrent plutôt que les acides gras libres inhibent essentiellement la captation du glucose sans nécessairement affecter la glycolyse.

2.2.4 Les acides gras libres et la production hépatique de glucose

Une concentration élevée d'acides gras libres plasmatiques est connue pour augmenter la production hépatique de glucose (PHG) en empêchant sa suppression par l'insuline tout en stimulant la néoglucogenèse (Williamsson, 1966; Gonzalez-Manchon, 1989; Morand, 1993). Les mécanismes proposés par lesquels les acides

gras libres rendraient le foie moins sensible à l'insuline n'ont pas été élucidés mais incluent une augmentation de la production d'ATP et de NADH ainsi que l'activation de la pyruvate carboxylase par l'acétyl-CoA qui est généré via l'oxydation d'acides gras (Jomain-Baum, 1975; Williamson, 1969). Cependant, l'évidence *in vivo* est moins convaincante. D'un côté, Rebrin et coll. (1995) ont fait l'expérience chez des chiens conscients et ont démontré une forte relation entre les acides gras libres plasmatiques et l'augmentation de la PHG, pendant que d'autres rapportaient une diminution (Fulcher, 1992; Worm, 1994; Vaag, 1991) ou aucun changement (Puhakainen, 1993) lors d'une diminution des acides gras libres plasmatiques à l'aide d'acide nicotinique ou d'acipimox. Les résultats sont différents lorsqu'on étudie le phénomène en période post-absorptive où les effets des acides gras libres sur la PHG sont très modestes. En effet, chez l'homme non-diabétique, la néoglucogenèse joue un rôle minime dans la PHG pendant cette période puisque 70% du glucose produit par le foie en période post-absorptive provient de la glycogénolyse (Owen, 1969) et cette voie métabolique n'est pas contrôlée par les acides gras.

Aussi longtemps que les sujets résistants à l'insuline sont en mesure d'augmenter leur réponse sécrétoire d'insuline, une décompensation de l'homéostasie du glucose peut être prévenue. Par contre, lorsque la réponse sécrétoire insulinaire est limitée, une augmentation importante des acides gras libres plasmatiques va amener une augmentation du glucose plasmatique, due au fait que l'augmentation d'insuline est insuffisante pour supprimer la PHG.

2.3 L'insuline et le métabolisme des protéines

Les acides aminés, tout comme les glucides et les lipides, constituent une source d'énergie de l'organisme. Ainsi, suite à un repas, l'insuline est nécessaire au stockage des protéines ingérées de la même façon qu'elle est requise pour le glucose et les acides gras qui sont stockés sous forme de glycogène et de triglycérides respectivement pour utilisation ultérieure comme source d'énergie. Toutefois, la manière dont l'insuline produit le stockage des protéines est moins bien compris.

Parmi les différents mécanismes utilisés par l'insuline, on observe une stimulation du transport de plusieurs acides aminés à l'intérieur des cellules, une augmentation de la translation du message de l'acide ribonucléique, formant ainsi de nouvelles protéines. Sur une plus longue période de temps, l'insuline augmente le rythme de transcription de certaines séquences génétiques d'acide désoxyribonucléique dans le noyau cellulaire, elle inhibe le catabolisme protéinique et finalement, dans le foie, l'insuline ralentit le rythme de la néoglucogenèse en diminuant l'activité des enzymes responsables de ce processus. Bref, par ces mécanismes, l'insuline stimule la synthèse de protéines et prévient leur dégradation (Guyton et Hall, 2000).

3. MÉCANISMES BIO-CELLULAIRES

3.1 Type de résistance à l'insuline

Afin de comprendre le rôle de la résistance à l'insuline, il importe de faire la distinction entre deux termes bien différents reliés aux anomalies de la tolérance au glucose : la sensibilité à l'insuline (km) et la réponse maximale à l'insuline (V_{max}).

Comme le rapportait Kahn en 1978, dans un état de résistance hormonale, autant la réponse maximale que la dose-réponse peuvent être altérées. Ainsi, la Figure 2 démontre que l'état de résistance hormonale inclut des états de réponses diminuées, dans lesquels la réponse maximale à l'hormone est réduite mais la relation dose-réponse qui existe entre l'effet non hormonal et l'effet maximal est normal [diminution de la réponse maximale (V_{max})]; des états de sensibilité réduite, dans lesquels la réponse maximale est préservée, mais des concentrations plus grandes que normales de l'hormone sont nécessaires pour produire la réponse maximale [diminution de la sensibilité (km)]; et finalement, des états de diminution de sensibilité et de la réponse maximale combinées (diminution du V_{max} et du km). Dans la résistance à l'insuline *in vivo*, il est souvent difficile de diagnostiquer la différence entre ces états, étant donné que cette analyse requiert plusieurs séances avec le clamp euglycémique-hyperinsulinémique afin d'établir la courbe dose-réponse de l'action de l'insuline sur la clairance plasmatique du glucose.

3.2 Désordres cellulaires et moléculaires de la résistance à l'insuline

Les désordres associés aux altérations qui surviennent avant l'interaction de l'insuline avec son récepteur sont plus propices à produire des états de sensibilité réduite (baisse du K_m); les causes de la résistance à l'insuline à des niveaux pré-récepteur pourraient inclure des facteurs qui réduisent la concentration d'insuline libre comme une augmentation de sa dégradation ou sa liaison avec d'autres protéines que son récepteur tels des anticorps anti-insuline (Kahn, 1978). De plus, il a été proposé qu'un ralentissement du passage de l'insuline à travers l'endothélium capillaire pouvait déjà représenter une première étape limitante contribuant à l'état d'insulinorésistance (Bergman, 1992).

En revanche, les désordres associés aux altérations des étapes intracellulaires de l'action de l'insuline risquent de produire une diminution de la réponse maximale à l'insuline (V_{max}). D'autre part, des altérations au niveau du récepteur de l'insuline même peuvent affecter la sensibilité à l'insuline (K_m) et vont conduire à une diminution de la réponse biologique pour une concentration d'insuline libre donnée (Kahn, 1978). Ces altérations des récepteurs se manifestent soit par des changements au niveau de son affinité dus à une mutation ou à une anomalie fonctionnelle, ou encore au niveau du nombre de récepteurs, résultat d'une régulation négative secondaire à l'hypersinsulinisme. En effet, une étude réalisée par Kono et

ses collègues (1971) sur la résistance à l'insuline causée par un changement au niveau du nombre de récepteurs sur des adipocytes de rat montre qu'une réduction d'environ 10% de la concentration de récepteurs produit une diminution de la sensibilité à l'insuline sans affecter la réponse maximale, alors qu'une réduction de plus de 95% de la concentration normale des récepteurs produit une diminution de la sensibilité et une diminution de la réponse maximale de l'insuline.

Finalement, plusieurs anomalies ont été décrites au niveau post-récepteur; ces anomalies sont associées à une baisse de la sensibilité (K_m) et de la réponse maximale de l'insuline (V_{max}). Ces événements très régulés et spécifiques à l'hormone concernent tout d'abord la transmission du signal via l'activation des substrats 1 et 2 du récepteur de l'insuline, IRS-1 et IRS-2 et de différentes enzymes intracellulaires. D'autres anomalies peuvent également survenir au niveau du transport du glucose, via les transporteurs spécifiques GLUT 4, dont la translocation, la fonction ou l'expression génique peuvent être altérées. Enfin, d'autres anomalies atteignent le métabolisme intracellulaire du glucose, tant la voie oxydative que la voie non oxydative, et en particulier la synthèse de glycogène.

À savoir si ces défauts dans la signalisation intracellulaire sont la cause de la résistance à l'insuline, il semblerait que oui. Cependant, aucun défaut spécifique dans aucune de ces voies à signalisation n'a pu être observé pour expliquer la résistance à l'insuline (American Diabetes Association, 1998). Il est fort probable que les bases moléculaires de la résistance à l'insuline soient polygéniques et que la

contribution de chaque défaut ou anomalie de signalisation varie beaucoup entre les individus (American Diabetes Association, 1998).

3.3 Action moléculaire de l'insuline

L'insuline est responsable d'un large spectre de réponses biologiques incluant la stimulation de la captation du glucose, la synthèse de glycogène, des lipides et des protéines, l'effet antilipolytique, l'activation de la transcription de gènes spécifiques et la modulation de la croissance et de la différenciation cellulaire.

L'action de l'insuline dans les tissus périphériques sensibles (ex. : tissus adipeux ou muscles) débute avec la liaison de l'insuline à son récepteur spécifique sur la membrane plasmique du tissu cible (Figure 4). Le récepteur de l'insuline est une protéine transmembranaire constituée de deux sous-unités α et β . La portion intracellulaire des sous-unités β contient la protéine tyrosine kinase régulée par l'insuline. En se fixant aux sous-unités α , l'insuline active la tyrosine kinase des sous-unités β menant à une autophosphorylation ainsi qu'à la phosphorylation des tyrosines des protéines IRS. Le substrat du récepteur de l'insuline-1, IRS-1, fût la première protéine cytoplasmique du genre identifiée (White et coll., 1985) et sert de prototype pour cette classe de molécule. Les protéines IRS (IRS-1, -2, -3, -4) comportent de multiples sites de phosphorylation tyrosine qui, suivant la stimulation faite par l'insuline, servent comme sites d'arrimage pour les substrats cytosoliques contenant des domaines spécifiques de reconnaissance, appelés domaines SH2

(White, 1996). La divergence entre les différentes voies de signalisation de l'insuline à l'intérieur de la cellule semble résider au niveau des protéines IRS; c'est pourquoi, on fait référence aux 'protéines IRS comme étant les « interrupteurs » métaboliques de la cellule.

La contribution d'IRS-1 et d'IRS-2 à l'insulinorésistance et au diabète a récemment été testée par la perturbation ciblée de ces gènes chez la souris. En effet, on a démontré que des souris dont on a fait un *knock-out* d'IRS-1 étaient résistantes à l'insuline mais non hyperglycémiques (Tamemoto et coll., 1994), IRS-2 étant partiellement capable de compenser pour l'absence d'IRS-1 (Araki et coll., 1994). Pendant la même période, d'autres chercheurs ont répété l'expérience avec des souris dont le *knock-out* était fait sur l'IRS-2 et ont remarqué que leur phénotype était complètement différent des premières. En effet, Ces souris avaient une hyperglycémie prononcée due à des anomalies de l'action périphérique de l'insuline et à un défaut de sa sécrétion par les cellules bêta (Withers et coll., 1998). Ces études mettent en évidence le rôle important que jouent les protéines IRS dans le développement de la résistance à l'insuline au niveau cellulaire.

L'explication de l'effet de l'insuline sur la captation de glucose est moins bien définie mais implique l'enzyme phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3 kinase). La stimulation de l'insuline augmente la quantité de PI-3 kinase associée aux protéines IRS et son activité est stimulée directement par l'arrimage (White, Kahn, 1994; Cheatham, Kahn, 1995). Spécifiquement, la fixation des protéines IRS aux sous-

unités régulatrices de la phosphatidylinositol-3-OH kinase aux deux domaines homologues Src résulte en l'activation de PI-3 kinase qui apparaît nécessaire à l'action de l'insuline sur le transport de glucose (Cheatham et coll., 1994; Okada et coll., 1994), la synthèse de glycogène (Shepherd et coll., 1995), la synthèse protéinique (Mendez et coll., 1996), l'effet antilipolytique (Okada et coll., 1994) et l'expression génique (Sutherland et coll., 1998). De plus, l'activation de la PI-3 kinase est en partie responsable de la translocation des transporteurs GLUT-4 des vésicules intracellulaires à la membrane plasmique suivant la stimulation par l'insuline (Okada et coll., 1994; Frevert, Kahn, 1997; Tanti et coll., 1996).

4. LA RÉSISTANCE À L'INSULINE DANS L'OBÉSITÉ

De façon générale, lors d'un gain de poids, l'insulinémie à jeun et les acides gras libres augmentent. Cela peut causer une détérioration de l'action de l'insuline appelé résistance à l'insuline « métabolique » ou « secondaire ». Cette résistance à l'insuline est proportionnelle au degré de dérangement métabolique (Damsbo et coll., 1994). Il n'est pas clair toutefois si les individus obèses développant ou non un diabète de type 2 présentent une résistance à l'insuline héréditaire ou une résistance à l'insuline secondaire ou métabolique. Aucune étude n'a confirmé la présence d'une résistance à l'insuline héréditaire chez les sujets obèses non-diabétiques. On a plutôt observé une sensibilité à l'insuline accrue chez certains sujets pré-obèses et les patients post-obèses semblent avoir une action de l'insuline normale (Astrup et Raben, 1992; Ravussin et Swinburn, 1992). De plus, il semblerait que la résistance à l'insuline chez des sujets obèses non-diabétiques disparaisse complètement à la suite d'une perte de poids. Par conséquent, il est probable que seuls les sujets obèses qui développeront éventuellement un diabète de type 2 auraient une résistance à l'insuline héréditaire. Cette prémisse est soutenue par Martin et coll. (1992); une résistance à l'insuline développée tôt chez des individus de poids normal est un bon indice de prédiction de développement du diabète deux ou trois décades plus tard.

Plusieurs études ont démontré l'importance de la distribution régionale du tissu adipeux comme un indice important de corrélation avec l'homéostasie plasmatique du glucose et de l'insuline (Bijörntorp, 1988; Després, 1991). En effet, les sujets démontrant une obésité abdominale ou de type androïde (répartition centrale des graisses) sont plus résistants à l'insuline que les sujets ayant une obésité périphérique ou de type gynoïde (obésité à prédominance fémorale). La captation du glucose par l'insuline dans les tissus périphériques corrèle négativement avec la quantité de gras intraabdominal (Carey et coll., 1994). Deux possibilités se présentent; soit que la résistance à l'insuline d'origine génétique prédispose un individu à l'obésité abdominale ou encore, que la charge métabolique du gras intraabdominal soit plus grande que celle du gras sous-cutané. La deuxième hypothèse semble plus probable en ce sens que l'activité lipolytique du gras abdominal est plus grande que celle du gras sous-cutané, ce qui expliquerait une résistance à l'insuline plus importante (Marin et coll., 1992).

5. LE VIEILLISSEMENT

5.1 La sécrétion d'insuline et le vieillissement

Il est bien connu que la prévalence de diabète de type 2 augmente avec l'âge mais qu'en est-il de l'intolérance au glucose et de la résistance à l'insuline? Une diminution de la tolérance au glucose a été observée chez le modèle animal (Halter, 1995) mais dans l'ensemble de la littérature, les résultats sont variables. Une détérioration de la tolérance au glucose peut être due à une capacité réduite de la sécrétion d'insuline ou à une action altérée de l'insuline (ou les deux). Des études suggèrent que le vieillissement est associé à de subtiles altérations de la sécrétion d'insuline. Toutefois, il existe une variabilité importante entre les résultats, probablement due à la différente sensibilité des méthodes de mesures de la fonction des cellules bêta utilisées, à l'utilisation de différents modèles animaux et à la présence potentielle de multiples facteurs confondants lors d'études chez l'humain.

Les niveaux d'insulinémie à jeun et pendant un test d'hyperglycémie orale provoqué (HGPO) ou à la suite d'un repas ont été mesurés dans plusieurs études. Ces données sont particulièrement difficiles à interpréter de par leur manque de sensibilité et de spécificité comme mesures quantitatives de la fonction pancréatique des cellules bêta. Malgré l'observation d'une réponse retardée d'insuline pendant un HGPO, les résultats de l'HGPO suggèrent que dans l'ensemble, une altération majeure de la

fonction des cellules bêta n'est pas caractéristique du vieillissement normal chez l'humain (Halter, 1995). L'utilisation du clamp hyperglycémique n'a démontré que d'infimes sinon aucune diminutions des réponses sécrétoires d'insuline comme fonction de l'âge chez l'humain (Muller et coll., 1996). Il a été suggéré qu'un des problèmes dans l'interprétation de ces études portant sur la fonction pancréatique des cellules bêta pourrait être lié à l'effet confondant de la résistance à l'insuline apparemment coexistant dans la population âgée. Lorsque cette résistance à l'insuline est contrôlée, plusieurs études rapportent une diminution de la sécrétion d'insuline liée au vieillissement (Iozzo et coll., 1999; Ahren et Pacini, 1997). Dans l'ensemble, ces études indiquent que le vieillissement humain résulte en une subtile altération de la fonction pancréatique des cellules bêta.

5.2 La sensibilité à l'insuline et le vieillissement

Plusieurs revues suggèrent que le mécanisme derrière la diminution de la tolérance au glucose associée au vieillissement est une diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline (Muller et coll., 1996). Toutefois, l'affirmation voulant que le vieillissement soit associé à une augmentation de la résistance à l'insuline demeure controversée. Ceci peut être expliqué en partie par la difficulté de tenir compte des changements de mode de vie qui surviennent avec l'âge. Il est tout aussi difficile de tirer une conclusion valable en rassemblant les résultats provenant de la littérature étant donné la diversité des méthodes d'évaluation de la résistance à l'insuline.

Les études *in vivo* qui ont observé une résistance à l'insuline liée au vieillissement indiquent une altération de l'activité de l'insuline aux niveaux du récepteur et/ou postrécepteur. Le changement vers la droite de la courbe dose-réponse entre les concentrations d'insuline et les taux de captation de glucose constitue une conséquence prévisible d'un nombre réduit de récepteurs de l'insuline dans un système où des récepteurs de rechange existent. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent que la diminution de sensibilité à l'insuline n'était pas due à un problème d'attachement des molécules d'insuline à leur récepteur spécifique dans les tissus périphériques *in vivo* (Couet et coll., 1992).

Une diminution de la sensibilité à l'insuline avec l'âge peut également être une conséquence d'un défaut post-récepteur de l'action de l'insuline. En effet, en utilisant des adipocytes humains isolés, Fink et coll. (1986) ont rapporté une diminution de 34% de la vitesse maximale (V_{max}) du transport de glucose, mesuré par la captation de 3-O-méthylglucose, chez les personnes âgées sans aucune altération de l'affinité (K_m) des transporteurs. Dans l'ensemble, la littérature suggère une réduction de la capacité de transport de glucose dans les cellules adipeuses associée avec le vieillissement plutôt qu'une réduction de la fonction des unités transporteurs de glucose.

Ces études sont toutefois difficiles à interpréter parce qu'elles n'ont pas nécessairement corrigé pour la diminution de l'activité physique, l'augmentation du

poids (surtout central), la perte de masse maigre, la présence de dislipidémie et/ou d'hypertension.

6. RÔLE DE LA RÉSISTANCE À L'INSULINE DANS LES PATHOLOGIES

6.1 L'intolérance au glucose

L'action et la sécrétion de l'insuline sont physiologiquement interreliés ce qui fait qu'il suffit d'une déféctuosité initiale d'un ou de l'autre pour mener à une anomalie du métabolisme du glucose. Deux études (Ferrannini, 1998; Haffner, Miettinen et coll., 1996) ont mis en évidence qu'une augmentation de la résistance à l'insuline et une sécrétion d'insuline altérée précédaient l'arrivée de l'intolérance au glucose (IGT). Cette dernière est caractérisée par une glycémie plasmatique $\geq 7,8 < 11,1$ mmol/l deux heures suivant l'ingestion d'une charge orale de 75g de glucose. Selon certaines statistiques, 30% des individus intolérants au glucose risquent éventuellement de développer un diabète (Reaven et coll, 1998). Il est également démontré que la présence d'une résistance à l'insuline augmente le risque de développer le diabète (Haffner, 1992).

6.2 La dyslipidémie

Il semble que la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie jouent un rôle dans l'hypertriglycéridémie chez les sujets hypertendus et présentant une diminution

des HDL (Reaven et coll., 1988, Reaven, 1990). On remarque une élévation des triglycérides chez les individus résistants à l'insuline et ce, malgré un niveau de cholestérol normal. Lorsqu'il y a présence d'hypertriglycéridémie, l'activité de la lipase hépatique augmente et conduit à une baisse des HDL. La résistance à l'insuline semble aussi être associée à un taux élevé des VLDL et des IDL (Shaefer et coll., 1985), deux lipoprotéines athérogènes.

6.3 L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est souvent associée à plusieurs anomalies métaboliques telles que l'obésité, l'intolérance au glucose et la dyslipidémie en plus d'être une composante majeure du syndrome métabolique. Ce qui ressort régulièrement des études épidémiologiques, est la présence d'hyperinsulinémie à jeun ou après une charge en glucose chez les sujets hypertendus. La première mise en évidence de la résistance à l'insuline dans l'hypertension et dans les maladies vasculaires périphériques remonte à 1966 où Welborn et coll. ont remarqué des niveaux d'insuline plasmatiques plus élevés chez des patients hypertendus lorsque comparés à des sujets normotendus. Depuis, plusieurs études ont confirmé l'existence d'une relation entre la résistance à l'insuline et l'HTA. Après avoir évalué la sensibilité à l'insuline à l'aide du clamp euglycémique, Ferrannini et coll. (1987) ont démontré que la sensibilité à l'insuline des patients de poids normal souffrant d'hypertension essentielle était diminuée de 35% et que le degré de résistance à l'insuline était proportionnel à la pression systolique.

Une explication possible de la relation entre la résistance à l'insuline et l'hypertension artérielle pourrait être reliée à l'état d'hyperinsulinémie chronique dont souffre les individus hypertendus. En effet, des niveaux élevés d'insuline plasmatique peuvent conduire au développement de l'hypertension artérielle par divers mécanismes : augmentation du Na^+ rénal/réabsorption d'eau; activation du système nerveux sympathique; baisse de l'activité $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$; augmentation de l'activité de la pompe Na^+/H^+ ; augmentation de l'accumulation cellulaire de Ca^{2+} ; stimulation des facteurs de croissance (DeFronzo et coll., 1991).

Enfin, un des paradoxes en médecine est l'inhabileté de la thérapie visant à diminuer l'hypertension artérielle à réduire l'incidence des maladies coronariennes chez les patients hypertendus. En effet, la thérapie de normalisation de la pression artérielle réduit l'incidence d'infarctus du myocarde, de défaut des reins, et d'hypertension accélérée sans toutefois prévenir les maladies coronariennes. Ce paradoxe peut être expliqué par l'incapacité de la thérapie anti-hypertension artérielle à renverser le problème métabolique de base sous-jacent : la résistance à l'insuline et son hyperinsulinémie compensatoire.

6.4 Le diabète de type 2

La résistance à l'insuline est présente chez la majorité des sujets avec intolérance au glucose (IGT) ou diabétiques de type 2 (Reaven, 1988). La différence dans le degré de détérioration de la tolérance au glucose chez ces sujets semble être

une fonction de l'habileté des cellules bêta à compenser pour le défaut d'action de l'insuline. Ce qui signifie que tant que les cellules bêta sont capables d'augmenter leur réponse sécrétoire d'insuline et de maintenir un état chronique d'hyperinsulinémie, l'homéostasie glucidique peut être maintenue. Par contre, lorsque les cellules bêta n'arrivent plus à compenser et que la réponse insulinique est diminuée à tel point que les niveaux d'acides gras libres plasmatiques augmentent significativement, il y a élévation abrupte de la glycémie causée par la production hépatique de glucose qui n'est plus inhibée. Ainsi, un état hyperglycémique est observé chez les sujets diabétiques de type 2 lorsque le foie continue de sécréter des quantités anormales de glucose dans le plasma sanguin. Cette hyperglycémie n'est pas sans conséquence, en effet, il semblerait que cet état ait des conséquences néfastes et contribuerait au développement de l'hypertension artérielle, des anomalies lipidiques et à l'athérosclérose.

Une controverse persiste quant à l'origine pathophysiologique du diabète de type 2, à savoir si le défaut primaire de cette maladie est au niveau de la résistance à l'insuline ou de sa sécrétion. Ces défauts étant déjà présents chez les sujets non-obèses avec intolérance au glucose et chez les sujets résistants à l'insuline même lorsque la tolérance au glucose est normale (Krentz, 1996), il est difficile de déterminer la séquence temporelle des événements. Plusieurs études favorisent la résistance à l'insuline plutôt que la diminution de la sécrétion d'insuline comme étant le facteur de prédiction le plus puissant du diabète de type 2 (Taylor, 1994), cependant des doutes subsistent relativement à la sensibilité des techniques de

mesures de la fonction des cellules bêta et de la résistance à l'insuline (Reaven, 1988) dans lesquelles des biais involontaires persisteraient.

6.5 Les maladies cardiovasculaires

Depuis longtemps, les épidémiologistes s'intéressant à l'athérosclérose ont reconnu que la résistance à l'insuline est un facteur de prédiction du développement des maladies cardiovasculaires (MCV) et que l'effet est indépendant de la pression artérielle et des niveaux de lipides plasmatiques (DeFronzo et coll., 1991). Les effets connus de l'insuline sur les tissus artériels comprennent : la prolifération des cellules des muscles vasculaires lisses, l'amplification de la synthèse de cholestérol et de l'activité du récepteur *LDL* (low-density lipoprotein), augmentation de la formation et diminution de la régression des plaques lipidiques, stimulation de la synthèse de tissus conjonctifs et stimulation des facteurs de croissance (DeFronzo et coll, 1991).

De plus, l'association entre la résistance à l'insuline et l'augmentation du risque de MCV est complexe et multifactorielle (Figure 5). On a démontré qu'autant des concentrations élevées d'insuline qu'une diminution de sa sensibilité constituent des facteurs de risques indépendants puissants des désordres ischémiques du cœur (Després et coll., 1996). Cependant, le rôle exacte de la résistance à l'insuline dans le développement des MCV reste encore mal compris. Plusieurs hypothèses ont été émises mais les études réalisées jusqu'à présent ne sont pas concluantes, certaines ont identifié l'hyperinsulinémie comme un facteur de risque des MCV (Haffner, 1997),

d'autres pas (Després et coll., 1996). Quoiqu'il en soit, il est clair que la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie sont des particularités communes retrouvées dans le diabète de type 2, et ces caractéristiques sont bien connues pour être associées à des risques plus élevés d'hypertension artérielle et de MCV (Timar et coll., 2000). Une étude portant sur les facteurs de risques des MCV (Stamler et coll., 1993) a d'ailleurs démontré que les sujets diabétiques de type 2 avaient quatre fois plus de risques de MCV que les non-diabétiques et ce, à tous les niveaux de cholestérol plasmatiques confondus. Ce qui illustre bien que d'autres facteurs présents dans le diabète de type 2 entrent en jeu. En effet, la combinaison de niveaux élevés de cholestérol ainsi que la triade lipidique contribuent probablement au risque plus élevé de MCV chez les diabétiques sans compter le fait que ces deux maladies sont des composantes associées au syndrome métabolique.

6.6 Le syndrome métabolique

La résistance à l'insuline est bien connue pour aller de pair avec les facteurs de risques cardiovasculaires, comme l'ont démontré initialement Reaven et ses collègues, il y a plus de 15 ans lorsqu'ils présentèrent leur description du « syndrome X ». Depuis ce temps, plusieurs questions furent soulevées au sujet de ce syndrome et de ses composants et l'absence d'une définition précise rendait le diagnostic difficile. C'est pourquoi, en 1998, un comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'est penché sur la question et en est arrivé à une définition plus spécifique qui définit le syndrome comme étant : une intolérance au glucose et/ou une

résistance à l'insuline couplées à deux ou plus des composants énumérés ci-dessous (Alberti et coll., 1998).

1. Régulation du glucose altérée ou diabète
2. Résistance à l'insuline (définie comme étant le quartile supérieur de l'insulinémie à jeun, selon l'OMS et la glycémie à jeun > 6.1 mmol/L comme critère alternatif ajouté par l'association européenne)
3. Pression artérielle élevée $\geq 160/90$ mmHg
4. Triglycérides plasmatiques élevés et/ou niveau de cholestérol-HDL bas
5. Obésité abdominale et/ou $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$
6. Microalbuminurie

Le concept voulant que la résistance à l'insuline joue un rôle primaire étiologique dans cette pathologie reste à confirmer. En effet, malgré le fait que la résistance à l'insuline est, physiologiquement, supposée contribuer à l'intolérance au glucose, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, la prémisse voulant que celle-ci soit le premier défaut nécessite d'être étudiée davantage avant d'être acceptée. Quoiqu'il en soit, des études ont démontré qu'un niveau élevé d'insulinémie à jeun peut être considéré comme un indicateur pratique du syndrome métabolique (Timar et coll., 2000). D'ailleurs, dans la *San Antonio Heart Study*, des niveaux élevés d'insuline plasmatique ont prédit significativement le développement du diabète de type 2, la dyslipidémie, et l'hypertension artérielle pendant un suivi d'une durée de 8 ans (Haffner et coll., 1992), tous des composants du syndrome métabolique.

On sait maintenant que plusieurs facteurs de risques sont associés à ce syndrome dont le mode de vie sédentaire, l'obésité centrale, le vieillissement ainsi que la génétique et on dit qu'il survient fréquemment dans la population générale, surtout chez les adultes de plus de 50 ans (Timar et coll., 2000). Une étude récente (Beck-Nielsen, 1999) a d'ailleurs analysé la banque de données de *l'European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) et a conclu que la prévalence du syndrome métabolique chez les Caucasiens, selon les critères de la WHO, est d'environ 16%. Quant à l'équipe de Isomaa, leurs résultats montrent une prévalence de 15% et 10% chez les hommes et chez les femmes ayant une tolérance normale au glucose, de 64% et 42% chez les intolérants au glucose et de 84% et 78% chez les diabétiques de type 2 (Isomaa et coll., 2001). Ces données montrent également que le syndrome est plus commun chez les hommes que chez les femmes.

7. OBJECTIFS DU PRÉSENT TRAVAIL

Le but principal de ce travail est de définir les valeurs de référence de la sensibilité à l'insuline dans une population adulte saine en utilisant des techniques simples et facilement accessibles basées sur une glycémie et une insulïnémie à jeun (HOMA, QUICKI et HGPO). Cela nous permettra d'identifier les sujets résistants à l'insuline et donc à risque de développer le syndrome métabolique.

Cette étude possède également comme objectif d'évaluer dans une population adulte saine, sans risque de maladie cardiovasculaire sauf le vieillissement, l'effet de l'âge sur la sensibilité à l'insuline.

Présentation des chapitres :

Le chapitre suivant fournit des informations sur les techniques utilisées dans ce travail. L'article du mémoire nous montre les résultats obtenus qui nous ont permis de déterminer les valeurs de référence de sensibilité à l'insuline. La discussion reprend les principaux éléments de l'article et approfondit certains points importants. Finalement, la conclusion met en relief les apports de cette recherche et discute de certaines questions importantes qui restent à élucider.

CHAPITRE II

LES TECHNIQUES DE MESURE DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE

1. ÉVALUATION DE L'INSULINOSENSIBILITÉ

La grande variation dans la sensibilité à l'insuline a été notée très tôt après la découverte de l'insuline. Étant donné que la sensibilité à l'insuline joue un rôle important en physiologie, en pathologie et en pharmacologie, l'importance de pouvoir la mesurer fût vite reconnue (Moller, 1993). La sensibilité à l'insuline, qui peut être altérée autant chez les individus avec une intolérance au glucose que chez les individus avec une tolérance normale, est un paramètre d'une grande utilité comme marqueur de risque du diabète et de maladies cardiovasculaires. Pour ces raisons, plusieurs techniques de mesure de sensibilité à l'insuline ont été développées. Les techniques suivantes sont utilisées : la mesure de l'insulinémie à jeun, le test de tolérance orale au glucose, le test de suppression insulinique, le clamp euglycémique hyperinsulinémique, le clamp hyperglycémique, la modélisation mathématique d'une hyperglycémie provoquée intraveineuse, la modélisation mathématique d'une perfusion continue intraveineuse de glucose, le modèle mathématique homéostatique HOMA et le QUICKI (*Quantitative Insulin sensitivity Check Index*). Les méthodes varient dans leur complexité et leur sensibilité et le choix parmi celles-ci dépend de la nature de l'information requise. Cette section vise à décrire brièvement ces différentes techniques ainsi qu'à identifier leurs avantages et leurs désavantages.

2. TECHNIQUES DE MESURE DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE

2.1 Insulinémie à jeun

Toute diminution de la sensibilité à l'insuline doit entraîner une augmentation compensatoire de l'insulinosécrétion, et donc, un accroissement de la concentration plasmatique de l'insuline, afin de maintenir l'homéostasie glycémique (Del Prato et coll., 1986). Par conséquent, il est possible d'évaluer la sensibilité d'un individu en se basant sur des concentrations d'insuline en état basal. En effet, il existe différents indices tels que l'insulinémie à jeun (Laakso, 1993), ou le ratio entre l'insulinémie et la glycémie à jeun (Legro et coll., 1998) permettant d'estimer la sensibilité à l'insuline. Cependant, ceci ne s'applique qu'aux individus normoglycémiques où l'homéostasie du glucose par l'organisme est régulée de façon très serrée par l'ajustement de la sécrétion pancréatique d'insuline sur une large gamme dynamique (Levy, 1998). Ces indices peuvent donc être utilisés en première approximation si la glycémie à jeun est normale, mais leur valeur diminue en cas d'hyperglycémie même modérée étant donné qu'il existe un déficit, au moins relatif, de la réponse insulinosécrétoire ce qui contribue à sous-estimer fortement l'insulinorésistance (Scheen et coll., 1994).

2.2 Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sur 2 heures est un test simple et accessible à partir duquel on peut évaluer la sensibilité à l'insuline en comparant les glycémies et les insulïnémies. Plusieurs études (Mari et coll., 2001; Cederholm et coll., 1990; Yeni-Komshian et coll., 2000; Avignon et coll., 1999; Belfiore et coll., 1998; Stumvoll et coll., 2000) ont comparé les valeurs de sensibilité obtenues avec des formules utilisant les glycémies et les insulïnémies lors du test d'HGPO avec les méthodes de référence tel le clamp euglycémique-hyperinsulïnémique. Bien que ces formules n'aient été validées que sur de petits échantillons de populations, elles tendent à démontrer le plus souvent, une corrélation satisfaisante avec les méthodes de référence. Par contre, cette technique souffre de deux désavantages majeurs. En effet, en plus d'être faite dans un état dynamique où la glycémie et l'insulïnémie changent, on remarque une grande variabilité intra- et interindividuelle du glucose plasmatique pendant le test, ce qui en fait une mesure moins fiable dans les états hyperglycémiques (Levy, 1998).

2.3 Test de suppression insulïnique

Le test de suppression insulïnique (TSI), introduit par Shen et coll. (1970), consiste en une constante infusion intraveineuse de glucose et d'insuline. Dans ce test, on administre simultanément une perfusion de glucose et d'insuline par voie intraveineuse à débits fixes, dans des conditions où la sécrétion insulïnique endogène

est inhibée. Cette suppression d'insuline se faisait initialement par une perfusion combinée d'épinéphrine et de propanol (Shen et coll., 1970). Actuellement, on utilise une perfusion de somatostatine pour supprimer l'insuline endogène (Harano et coll., 1977). Dans ces conditions, le plateau glycémique stable atteint en fin de test (SSPG pour « steady state plasma glucose ») est directement proportionnel au degré de résistance à l'insuline des tissus (Reaven, 1983) et un indice de clairance métabolique du glucose peut facilement être calculé en divisant le SSPG par le débit de perfusion de glucose (Heine et coll., 1985; Heine et coll., 1986). Les résultats obtenus à l'aide de ce test sont concordants avec ceux obtenus lors du clamp euglycémique-hyperinsulinémique (Reaven, 1983; Greenfield et coll., 1981). D'ailleurs, une étude relativement récente utilisant cette technique réalisée auprès de 500 sujets démontre la faisabilité d'un tel test à grande échelle avec une bonne corrélation entre l'indice d'insulinosensibilité obtenu et l'aire sous la courbe des insulinémies obtenues lors d'un test d'HGPO ($r=0,79$). On doit cependant noter que ce groupe ne comprenait pas de sujets diabétiques de type 2 (Yeni-Komshian et coll., 2000).

Quoiqu'il en soit, cette méthode a fait l'objet de critiques relativement aux inconvénients causés par les effets variables de la stimulation alpha-adrénergique ou de l'administration de somatostatine, des non-linéarités des effets de l'insuline et du glucose sur l'utilisation de glucose, de la suppression de la production hépatique de glucose variable et plus ou moins complète, d'une variabilité substantielle du SSPG, des pertes de glucose urinaire et de l'intervention des hormones de contre-régulation (Bergman et coll., 1985).

Notons finalement que ce test a aussi été réalisé sans administration d'épinéprine + propanolol ou de somatostatine, qui ne sont en fait peut-être pas des pré-requis indispensables pour inhiber la sécrétion endogène d'insuline. Cependant, malgré d'excellentes corrélations des indices ainsi obtenus avec ceux du clamp (Heine et coll., 1985; Heine et coll., 1986), un tel test de suppression insulinique n'a été utilisé que très rarement (Leslie et coll., 1988), probablement dû au fait que sa reproductibilité semble être plutôt faible avec un coefficient de variation intra-sujet de l'ordre de 23% pour le SSPG et 25% pour le taux de clairance du glucose chez des sujets diabétiques de type 2 (Nagi et Yudkin, 1990).

2.4 Le clamp euglycémique-hyperinsulinémique

De toutes les techniques disponibles jusqu'à ce jour, c'est le clamp euglycémique-hyperinsulinémique qui offre la meilleure mesure de l'action de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone *in vivo* (Bergman et coll., 1985; Del Prato et coll., 1986; Fulcher et coll., 1992; Scheen et Lefèbvre, 1992; Groop et coll., 1993). Par conséquent, le clamp est actuellement considéré comme le « *gold standard* » ou la méthode de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline *in vivo*. Ce sont Andres et ses collaborateurs qui ont introduit cette technique en 1966 (Andres et coll., 1966; Sherwin et coll., 1974; Insel et coll., 1975) mais ce fût principalement DeFronzo qui fût responsable de son exploitation massive au cours des deux dernières décennies (DeFronzo et coll., 1979).

En général, le clamp consiste en une infusion intraveineuse continue d'insuline administrée dans le but d'augmenter le niveau d'insuline plasmatique à une concentration prédéterminée, habituellement de l'ordre de 40mU/min par kg et/ou 400mU/min par m² de surface corporelle, menant à des niveaux stables d'insulinémie autour de 100 et 1000 mU/L (Bergman et coll., 1985; Del Prato et coll., 1986). Ces concentrations permettent de mesurer le Km et le Vmax de l'insuline sur l'utilisation du glucose. Des échantillons sanguins artériels ou artérialisés sont prélevés à des intervalles fréquents pour mesurer la concentration de glucose et déterminer le débit d'infusion de glucose pour maintenir la glycémie à la valeur ciblée. Finalement, après avoir atteint un état stable (au moins 120 min), le débit d'infusion de glucose (M) est égal au débit d'utilisation du glucose par les tissus, assumant que les niveaux d'insuline plasmatiques sont suffisamment élevés pour supprimer complètement la production hépatique de glucose. M est donc un indicateur directement proportionnel à la sensibilité des tissus périphériques, principalement des muscles squelettiques, à l'action de l'insuline (Del Prato et coll., 1986; Marin et coll., 1987; DeFronzo et coll., 1979). La comparaison des résultats obtenus chez des sujets ayant des glycémies différentes nécessite de faire appel à la notion de clairance métabolique du glucose (MCR), calculée en divisant M par le niveau glycémique correspondant (Bergman et coll., 1985).

La méthode du clamp présente plusieurs avantages. D'abord, en maintenant un niveau de glucose physiologique constant chez tous les sujets, l'interprétation des résultats inter-sujet est simplifiée comparativement à d'autres méthodes sans compter

la large diffusion des études utilisant cette technique dans la littérature, ce qui facilite la comparaison des résultats entre les différents centres de recherche à travers le monde. De plus, la sécrétion endogène d'insuline ou d'hormones de contre-régulation est réduite à un minimum, et ce, sans intervention pharmacologique. Par ailleurs, en variant le débit d'infusion de l'insuline, des courbes «dose-réponse», relatant les effets de l'insuline sur la production de glucose et son utilisation ainsi que sur le métabolisme des protéines, des gras et des minéraux, peuvent être générées. En dernier lieu, le fait de maintenir le niveau basal de glucose après l'administration d'insuline prévient non seulement les malaises et le risque potentiel de réactions hypoglycémiques, mais empêche la réponse neuroendocrine complexe à l'hypoglycémie (De Fronzo et coll., 1979).

En revanche, l'utilisation de cette méthode présente aussi quelques désavantages. Les principaux étant liés à sa réalisation qui est lourde, complexe, onéreuse et difficile à réaliser dans des centres non spécialisés. D'autre part, le clamp euglycémique-hypersinsulinémique ne donne aucune information sur la fonction insulinosécrétoire du sujet, ce qui doit donc être évalué au moyen d'un autre test. Enfin, les données sur la reproductibilité des différents indices de sensibilité à l'insuline obtenus à l'aide du clamp sont étonnamment éparpillées et contradictoires : Heine et coll. (1985) rapportent un coefficient de variation (CV) intra-sujet de 17%, une valeur confirmée par le groupe de Scheen (Jandrain et coll., 1985; Scheen, 1991) mais différente de Gin et coll. (1984) qui rapportent un CV de 2.4%.

2.5 Le clamp hyperglycémique

Le clamp hyperglycémique permet l'évaluation de trois variables physiologiques importantes : une mesure de la quantité totale du glucose métabolisé; la quantification de la réponse des cellules bêta; et l'examen indépendant des premières et deuxièmes phases de la sécrétion d'insuline (De Fronzo et coll., 1979). Ce clamp repose sur le principe suivant : du glucose est infusé à des débits variables de manière à atteindre le niveau de glucose plasmatique désiré, et la réponse est habituellement évaluée en termes de concentrations d'insuline plasmatique (De Fronzo et coll., 1979). Ensuite, en assumant la suppression complète de la production hépatique de glucose, le débit d'infusion exogène de glucose correspond au débit d'utilisation de glucose (M) et les ratios de M sur les niveaux d'insuline présents (I) peuvent ainsi être utilisés comme une mesure de la sensibilité des tissus à l'insuline endogène sécrétée (De Fronzo et coll., 1979). Il est intéressant de noter que malgré la corrélation satisfaisante des résultats obtenus par le clamp hyperglycémique lorsque comparé au clamp euglycémique, ce dernier offre une mesure plus fiable de la sensibilité des tissus à l'insuline dû au fait que toutes les insulines sont connues pour être biologiquement actives, alors qu'un petit pourcentage de l'insuline sécrétée pendant le clamp hyperglycémique est de la proinsuline, celle-ci étant moins efficace que l'insuline *per se* (De Fronzo et coll., 1979).

2.6 Modélisation mathématique d'une hyperglycémie provoquée intraveineuse

Bergman a repris le principe de l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGPVI) en y appliquant une technique de modélisation mathématique (Bergman, 1979). Le test original consiste en une injection intraveineuse de glucose (0.3 g/kg) pour stimuler la sécrétion d'insuline endogène et comporte une série de 28 prélèvements sanguins répartis sur 180 min (Bergman et coll., 1981; Bergman, 1989). Ce modèle communément appelé le « minimal model » (Bergman et coll., 1979) assume que le glucose injecté est rapidement distribué dans un compartiment unique et que le glucose plasmatique chute par l'un ou l'autre de deux mécanismes : une première composante indépendante de la réponse progressive de l'insuline (le « glucose effectiveness index » ou S_G) et une deuxième composante, celle-ci dépendante de la réponse insulínique (l'« insulin sensitivity index » ou S_I). Ces indices peuvent être obtenus à l'aide d'un programme informatique, originalement le « MINMOD » (Pacini et coll., 1986), et par la suite, le « SAAM modelling program » (Martin et coll., 1990).

Plusieurs études ont démontré une corrélation satisfaisante entre les résultats obtenus à l'aide de ce modèle mathématique et le clamp euglycémique (Bergman et coll., 1987; Beard et coll., 1986). Cependant, le HGPVI avec le modèle minimal offre plusieurs avantages lorsque comparé à la technique du clamp. D'abord, ce test

est plus simple à réaliser et moins exigeant autant pour le chercheur que pour le sujet. D'ailleurs une modification récente du protocole expérimental a même permis de le simplifier davantage en réduisant le nombre de prélèvements sanguins (passant de 28 à 12 échantillons) (Duysinx et coll., 1994; Steil et Bergman, 1991; Steil et coll., 1993; Coates et coll., 1993) et ainsi élargir son application lors d'études épidémiologiques sur des grandes populations. Par ailleurs, cette méthode offre une évaluation du glucose sur sa propre utilisation (S_G) ainsi que sur les deux phases de la sécrétion d'insuline, ce qui ne peut être obtenu au moyen du clamp euglycémique.

D'un autre côté, cette méthode comporte aussi quelques désavantages comme le fait que les résultats peuvent être difficiles à analyser, et donc, les paramètres difficiles à estimer (Ng, 1988; Martin et coll., 1990; Weber et coll., 1989). Il faut noter que des risques potentiels d'hypoglycémie sont présents. De plus, la signification physiologique de l'indice S_I est plus complexe et moins évidente que celle de l'indice M obtenu au cours d'un clamp. Finalement, étant donné que la technique exige une sécrétion endogène d'insuline, elle est difficilement applicable à l'étude de sujets diabétiques (Mohammed, 1994).

2.7 Modélisation mathématique d'une perfusion continue intraveineuse de glucose (Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment; CIGMA)

La modélisation mathématique d'une perfusion continue intraveineuse de glucose (CIGMA), technique dans laquelle l'insuline plasmatique et les niveaux de glycémies sont mesurés dans les 60 minutes suivant une infusion intraveineuse de glucose (5mg/min/kg de poids corporel idéal), utilise une approche similaire à celle du *Modèle Minimal* décrit plus haut. Les niveaux d'insuline et de glucose plasmatique à l'état stable sont par la suite utilisés pour définir la sensibilité à l'insuline à partir d'un modèle qui incorpore des données physiologiques sur la vitesse de captation ou de production du glucose par les différents organes et leur réponse connue à différents niveaux d'insuline et de glucose (Hosker et coll., 1985). Il en résulte un indice de tolérance au glucose, déterminé par le niveau de glycémie atteint après 60 min, ainsi qu'un indice de fonction des cellules bêta déterminé lui, par le niveau d'insuline plasmatique correspondant.

Bien qu'il existe une bonne corrélation entre les résultats obtenus à l'aide du CIGMA et des clamps euglycémique et hyperglycémique chez les sujets normaux et diabétiques de type 2 (Hosker et coll., 1985), on reproche à ce modèle de n'utiliser qu'une seule paire de valeurs d'insuline et de glucose plasmatiques au lieu d'une étendue plus large qui représenterait de façon plus adéquate la dynamique du système étudié. C'est pourquoi, il a été recommandé de déterminer la sensibilité à l'insuline

en utilisant une moyenne des résultats obtenus à partir de trois échantillons récoltés à trois reprises différentes, de sorte que les variations possibles dues aux pulsations à court terme de sécrétion d'insuline soient minimisées et ainsi, améliorer la précision de l'évaluation.

2.8 Modèle homéostatique (Homeostasis Model Assessment; HOMA)

Le ratio des concentrations d'insuline et de glucose à jeun est utilisé depuis déjà longtemps dans l'estimation de la sensibilité à l'insuline mais encore aucune tentative n'avait été faite pour valider son utilisation. De plus, ce même ratio ne fournissait aucune indication sur le degré de fonctionnement des cellules bêta. C'est pourquoi, en 1985, l'équipe de Matthews met au point une technique, le *HOMA* (*Homeostasis Model Assessment*), afin d'évaluer non seulement le degré de résistance à l'insuline, mais aussi le degré de fonctionnement des cellules bêta à partir de l'insulinémie et de la glycémie à jeun d'un sujet (Matthews et coll., 1985). Ce modèle incorpore des fonctions mathématiques séparées qui décrivent les réponses physiologiques à l'insuline et au glucose des différents organes impliqués dans l'homéostasie glucidique (Figure 3). Ceux-ci incluent le foie, le pancréas, le rein et les tissus périphériques sensibles et insensibles à l'insuline. Le modèle peut tenir compte des modèles de sécrétions de peptide-C et de pro-insuline et des pertes urinaires au-dessus du seuil rénal. Ce système exprime les résultats par deux variables sans dimensions : %B, ou fonctionnement des cellules bêta, qui modifie la

courbe pancréatique de dose-réponse du glucose et %S, ou sensibilité à l'insuline, qui modifie la réponse modulée par le glucose hépatique et celui des tissus périphériques à l'insuline. Ces deux variables ont d'abord été fixées arbitrairement à 100%, et calibrées à l'aide d'une population de référence de sujets minces non diabétiques (Matthews et coll., 1985). Aussi, cette approche est basée sur deux hypothèses : d'abord, le degré avec lequel la concentration basale de glucose augmente en réponse au manque d'insuline reflète la figure de la réponse normale de sécrétion d'insuline en réponse au glucose; ensuite, les niveaux basaux d'insuline sont directement proportionnels à la résistance à l'insuline (Scheen et coll., 1994). Par conséquent, en traçant la courbe des concentrations d'insuline plasmatiques avec les niveaux de glycémies, il est possible de prédire les proportions d'insuffisance d'insuline et de résistance à l'insuline présentes.

Lorsque l'on compare les résultats de la fonction des cellules bêta et de la sensibilité à l'insuline obtenus au moyen du HOMA chez des sujets normaux et diabétiques avec ceux obtenus lors des clamps euglycémique et hyperglycémique, il semble y avoir une meilleure corrélation de la sensibilité à l'insuline avec le clamp euglycémique ($R= 0.88$ vs $R=0.69$) (Matthews et coll., 1985). Une étude réalisée entre 1990 et 1992 auprès de 1449 sujets d'origine mexicaine appuie la validité de HOMA en concluant que ce modèle mathématique est un bon indicateur de prédiction de développement du diabète de type 2 (Haffner et coll., 1996). Par ailleurs, Rabasa-Lhoret et Laville (Rabasa-Lhoret et Laville, 2001) ont fait une moyenne des coefficients de corrélation entre la sensibilité à l'insuline obtenue par le HOMA et

celle obtenue par le clamp euglycémique à partir de 18 publications incluant 606 sujets et ils en sont arrivés à une valeur de 0,72 (Matsuda et De Fronzo, 1999; Bonora et coll., 2000; Katz et coll., 2000). De plus, ces données ont permis d'estimer que 65% de la variabilité de la sensibilité à l'insuline déterminée à l'aide du clamp peut être évaluée par l'indice HOMA. On note également une amélioration de sa reproductibilité qui se rapproche maintenant de celle du clamp (~10-15%) avec l'utilisation de radio-immunoessais spécifiques pour l'insuline (Bonora et coll., 2000).

On a cependant remarqué que la relation entre l'indice HOMA et celui du clamp euglycémique était hyperbolique au lieu d'être linéaire. C'est pourquoi, de plus en plus d'études épidémiologiques utilise maintenant la transformation logarithmique de l'indice HOMA qui, en plus de présenter une distribution normale, permet d'obtenir une corrélation plus forte avec le clamp (Mather et coll., 2001; Emoto et coll., 1999; Katsuki et coll., 2001; Katz et coll., 2000; Hermans et coll., 1999).

L'un des désavantages majeurs de l'utilisation du modèle HOMA demeure l'absence de standardisation du dosage de l'insuline, ce qui rend les comparaisons entre les différentes études délicates. Pour cette raison, la définition d'un seuil de référence qui déterminerait la résistance à l'insuline d'un individu est difficile et nécessite que chaque centre de recherche détermine sa propre échelle de référence. Ainsi donc, ce modèle mathématique est surtout utilisé à des fins épidémiologiques

(Multi-centre study ukpds, 1988; Dowse et coll., 1990; Haffner et coll., 1996) étant donné l'information limitée qu'il fournit à l'analyse d'un seul sujet. Par contre, en présence d'une diminution de tolérance au glucose ou d'un diabète de type 2, le modèle permet de déterminer aisément si l'hyperglycémie dépend surtout d'une insulino-résistance ou d'un déficit de sécrétion d'insuline (Phillips et coll., 1994; Turner et coll., 1990).

2.9 Quantitative Insulin sensitivity Check Index (QUICKI)

Une équipe de chercheurs américains (Katz et coll., 2000) a récemment mis au point un nouvel indice de sensibilité à l'insuline, le « Quantitative Insulin sensitivity Check Index » ou QUICKI. Cet indice est défini par une formule mathématique spécifique comprenant une transformation logarithmique des valeurs de glycémie et d'insulinémie à jeun. Il semble démontrer une corrélation très satisfaisante ($r=0.78$) avec les résultats de sensibilité à l'insuline obtenus à l'aide du clamp euglycémique chez des sujets non-obèses, obèses et diabétiques. De même, lorsqu'ils ont comparé l'indice QUICKI avec l'indice HOMA et le log de l'indice HOMA pour la même population, ils ont obtenus des coefficients de corrélation de 0.70 et de 0.98 respectivement. Par contre, on remarque une meilleure corrélation entre le QUICKI et le clamp qu'entre le HOMA et le clamp (0.78 versus 0.6). Ce qui laisse croire à une plus grande justesse lorsqu'une transformation logarithmique est apportée aux valeurs d'insulinémie et de glycémie basales. De plus, l'indice QUICKI fait preuve d'une excellente reproductibilité, et à la différence du modèle HOMA, sa validité est

optimale avec un seul prélèvement. En revanche, la ressemblance de ces deux mesures de sensibilité à l'insuline fait en sorte que les critiques formulées à l'endroit de l'indice HOMA s'appliquent également à ce nouvel indice, dont la principale étant leur application limitée au niveau individuel ou à des sous-groupes de patients.

Bien entendu, le choix entre ces indices simples de mesure de la sensibilité à l'insuline et le clamp euglycémique-hyperinsulinémique dépend des informations recherchées, de l'effectif et des moyens disponibles.

3. ÉVALUATION DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE DANS UNE POPULATION SAINES

On retrouve la résistance à l'insuline dans plusieurs désordres métaboliques tels que l'intolérance au glucose, le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'hypertension, tous des composants du syndrome métabolique. Cette résistance est bien souvent symptomatique d'un mode de vie plutôt sédentaire, d'une mauvaise alimentation, mais peut aussi être en partie expliquée par la génétique. Ce syndrome est de plus en plus présent dans la société et en tant que facteur de risque de maladies cardiovasculaires, il mérite notre attention.

Malheureusement, très peu d'études ont eu pour but d'évaluer la sensibilité à l'insuline chez des sujets sains. En effet, jusqu'à présent la littérature est plutôt limitée à des recherches concernant l'évaluation de la sensibilité à l'insuline dans des populations soit à risque, soit déjà malades (Haffner, 1997; Larsson et Ahren, 2000; Isomaa et coll., 2001; Emoto et coll., 1999; Katsuki et coll., 2001).

Pourtant, les quelques études menées dans le passé nous indiquent qu'il y a effectivement présence de résistance à l'insuline chez des « sujets sains », terme défini différemment selon l'étude. Ainsi, dans le cadre de la *Bruneck Study*, Bonora et ses collègues ont rapporté que dans une population dite normale, *i.e.*, sans

problème d'intolérance au glucose, de dyslipidémie, d'hyperuricémie ou d'hypertension, un sujet sur 10 souffrait de résistance à l'insuline (Bonora et coll., 1998). Une autre étude menée auprès de 380 jeunes Danois sains (Clausen et coll., 1996) rapporte que presque la totalité des sujets sains ayant un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ont obtenu un indice de sensibilité à l'insuline (SI) faible et que chez les individus minces ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), 19 femmes et 6 hommes (~6.5% de l'échantillon) avaient également un indice de SI se situant dans le premier quintile. D'ailleurs, Ferrannini et ses collègues (Ferrannini et coll., 1997) ont étudié la prévalence de la résistance à l'insuline chez les obèses et leurs résultats indiquent que les ratios de résistance à l'insuline (quartile de la distribution M_{ffm} le plus faible) des obèses versus les sujets minces se situent entre 2.3-3.3 et que la fréquence de la résistance à l'insuline chez les sujets ayant un $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$ est de 10% (premier décile de la distribution de la sensibilité à l'insuline). De plus, peu importe le groupe d'âge, on remarque une large étendue de la sensibilité de l'insuline intra-groupe, les valeurs des vitesses d'utilisation de glucose allant même jusqu'à quadrupler entre l'individu le plus sensible et celui le plus résistant à l'insuline dans le groupe « jeune » (De Fronzo et Ferrannini, 1991). Enfin, en divisant une population de 100 individus, ayant une tolérance normale au glucose, selon leur vitesse d'utilisation de glucose (M), Reaven a su démontré que certains de ces sujets pouvaient être aussi résistants à l'insuline que des patients intolérants au glucose ou diabétiques de type 2 (Reaven, 1988). En effet, il a remarqué une différence de sensibilité à l'insuline de l'ordre de ~33% entre les sujets du premier quartile et ceux du 4^e quartile, et donc, en a conclu qu'il y a

présence d'une résistance de la stimulation de la captation de glucose par l'insuline chez au moins 25% de la population normale.

Figures citées dans les chapitres I et II

Figure 1. Le cycle glucose-acide gras.

Tiré de *Role of free fatty acids in insulin resistance of subjects with non-insulino-dependent diabetes*. Girard J., *Diab & Metabol* 21:79-88, 1995

Figure 2. Types de résistance à l'action hormonale.

Tiré de *Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction*. Kahn R, *Metabol* 27 Suppl (2):1893-1902, 1978

Figure 3. Base structurelle des modèles mathématiques HOMA et CIGMA. Action et sécrétion d'insuline sur la gauche et cinétiques du glucose sur la droite.

Tiré de *Evaluation of insulin sensitivity : the HOMA and CIGMA models*
Levy J, *J Annu Diabetol. Hotel-Dieu* 179-192, 1998

Figure 4. La cascade signalétique de l'insuline

Tiré de *The Insulin Signaling Pathway*.
Taha C, Klip A, *Membrane Biol* 169:1-12, 1999

Figure 5. Relation entre la résistance à l'insuline et les maladies cardiovasculaires.

Tiré de *Metabolic syndrome X: A review*.
Timar O, Sestier F, Levy E, *Can J Cardiol* 16(6):779-789, 2000

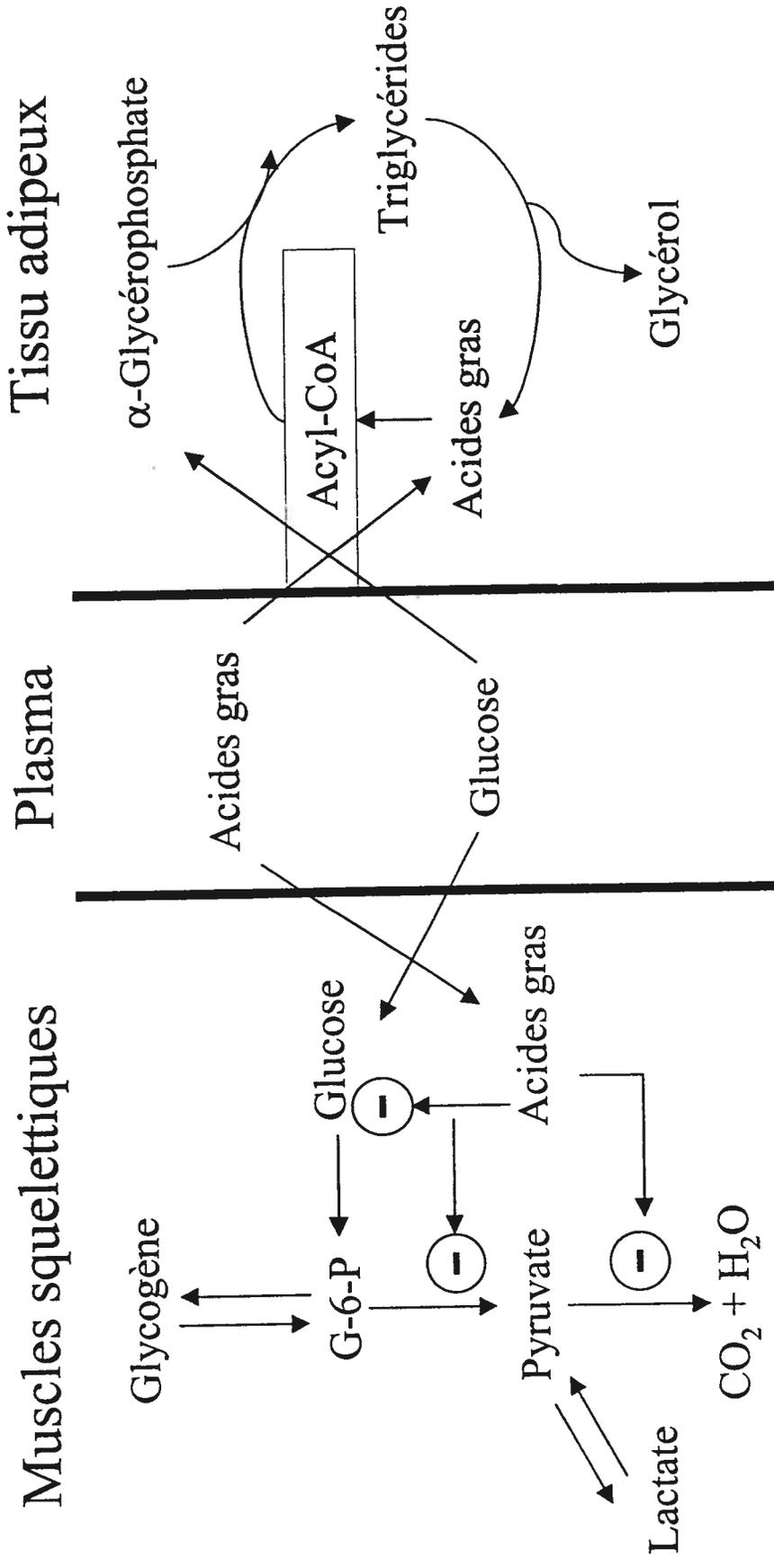


Figure 1. Le cycle glucose-acide gras.

Tiré de *Role of free fatty acids in insulin resistance of subjects with non-insulino-dependent diabetes*. Girard J., Diab & Metabol 21:79-88, 1995

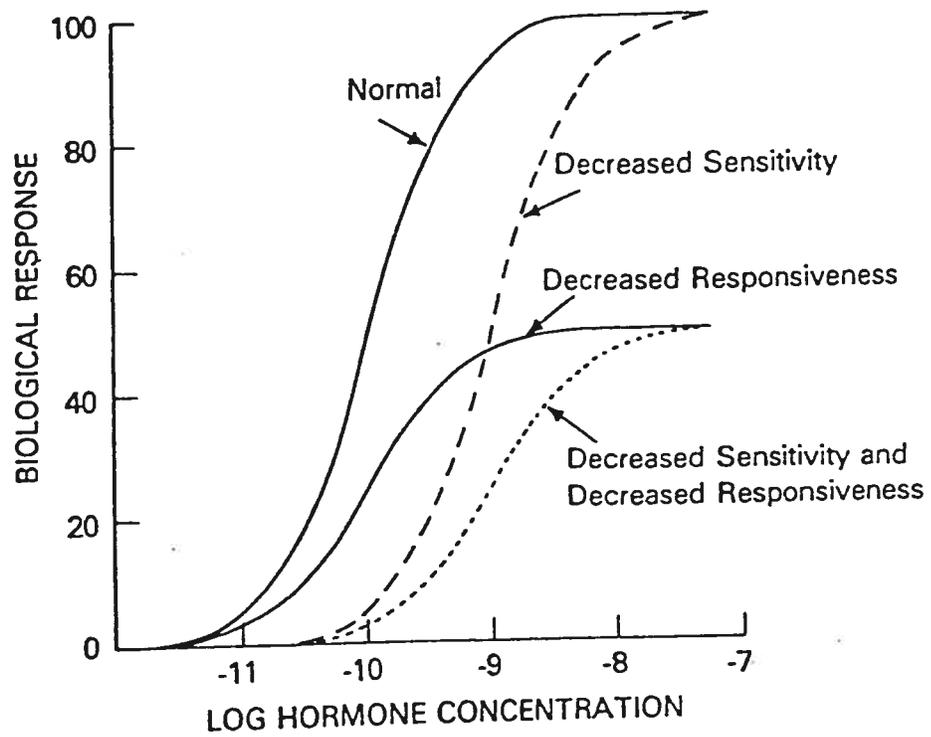


Figure 2. Types de résistance à l'action hormonale.

Tiré de *Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction.*
 Kahn R, *Metabol* 27 Suppl (2):1893-1902, 1978

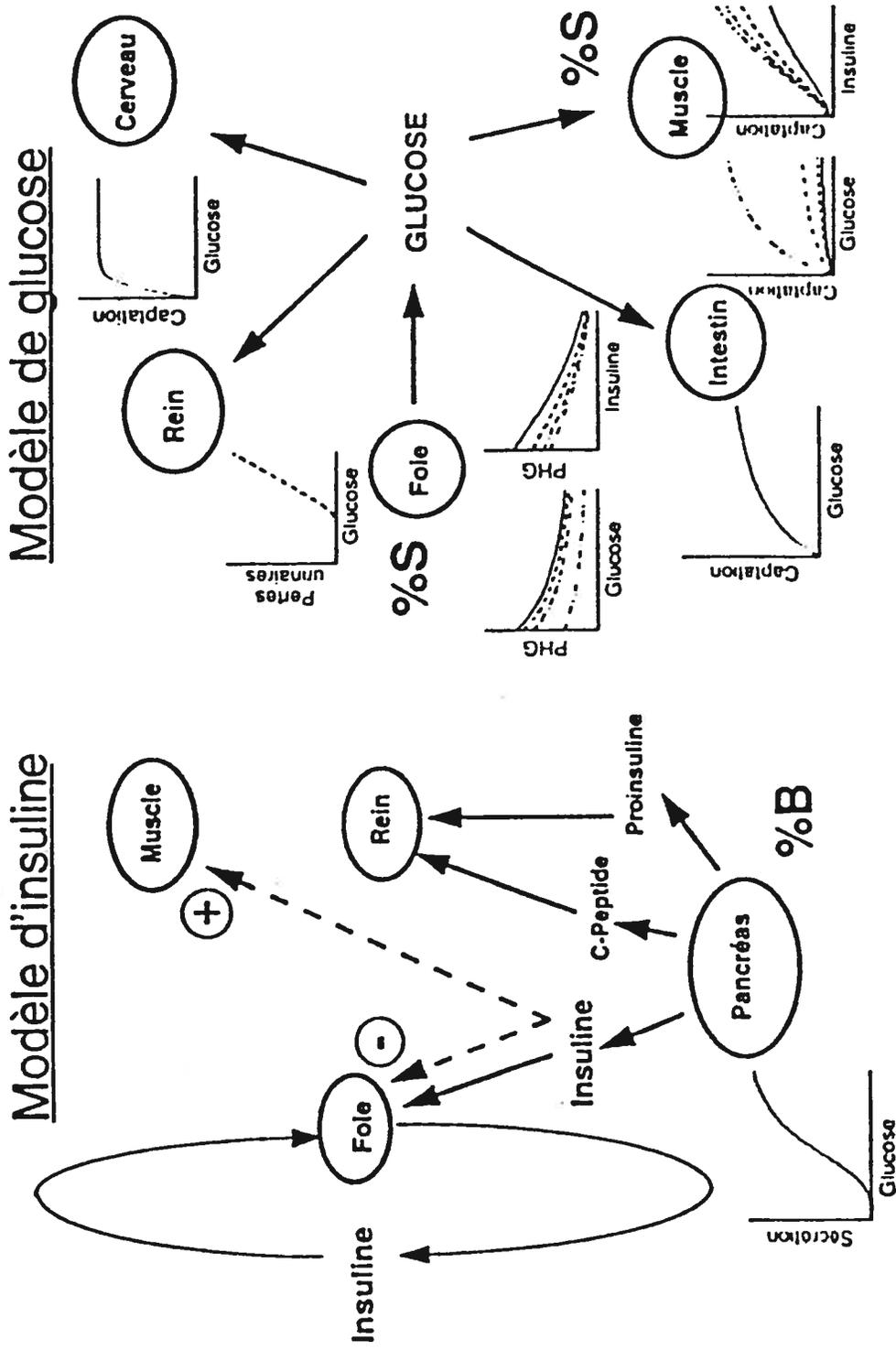


Figure 3. Base structurelle des modèles mathématiques HOMA et CIGMA. Action et sécrétion d'insuline sur la gauche et cinétiques du glucose sur la droite.

Tiré de *Evaluation of insulin sensitivity : the HOMA and CIGMA models*

Levy J, J Annu Diabetol. Hotel-Dieu 179-192, 1998

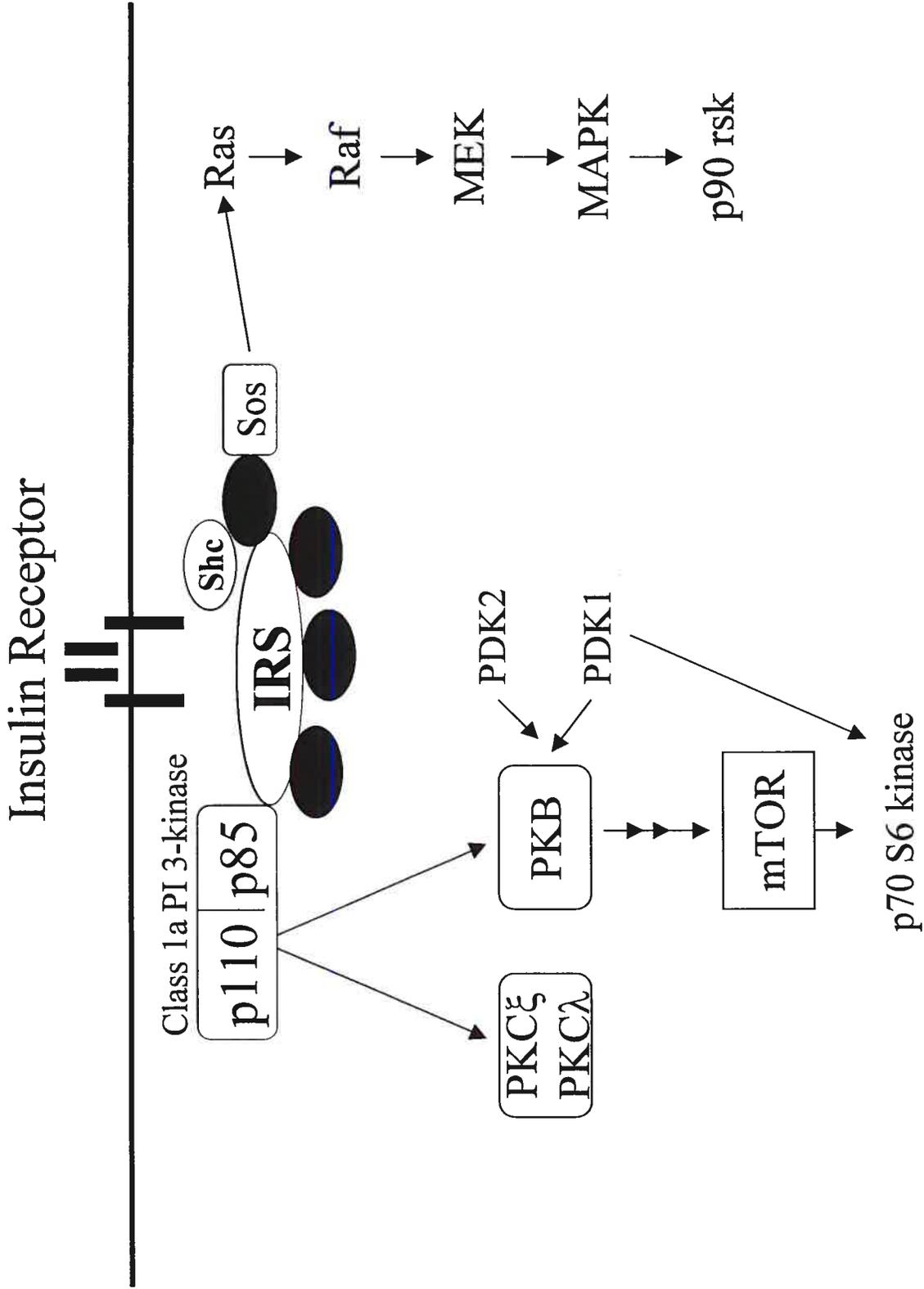


Figure 4. La cascade signalétique de l'insuline

Tiré de *The Insulin Signaling Pathway*. Taha C, Klip A, Membrane Biol 169:1-12, 1999

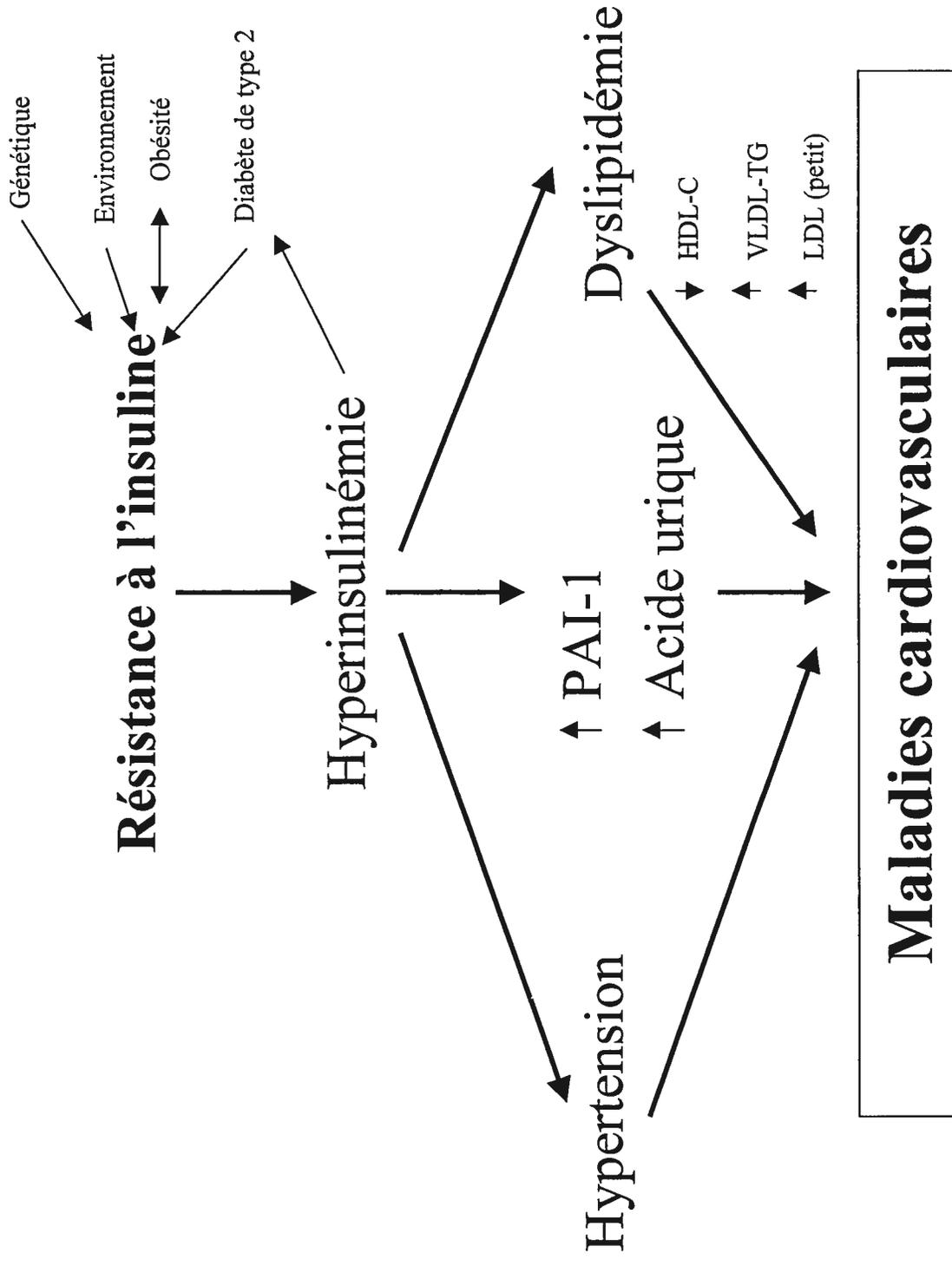


Figure 5. Relation entre la résistance à l'insuline et les maladies cardiovasculaires.

Tiré de *Metabolic syndrome X: A review*. Timar O, Sestier F, Levy E, Can J Cardiol 16(6):779-789, 2000

CHAPITRE III

ARTICLE

**Évaluation de la sensibilité à l'insuline dans une population adulte
Caucasienne saine**

" Insulin sensitivity in a healthy adult Caucasian population "

(Article soumis pour publication dans Diabetes Care)

Insulin sensitivity in a healthy, adult Caucasian population

Sandra Bérubé, Danielle Poisson, Annie Tardif, Jean-Louis Chiasson

Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation, Research Centre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal and Departments of Nutrition and Medicine, Université de Montréal, Montreal, Canada

Key words: Insulin sensitivity, insulin secretion, aging, HOMA, QUICKI, OGTT

Corresponding author:

Dr. Jean-Louis Chiasson
CHUM Research Centre - Hôtel-Dieu
3850 St. Urbain Street
Montreal (Quebec) Canada
H2W 1T7
Tel.: 514.890.8000 ext. 12732
Fax: 514.412.7208
[REDACTED]

Word count: 3242
Number of tables: 4
Number of figures: 3

Abstract

Objective: Insulin resistance is believed to be the common denominator of metabolic syndrome X. We have evaluated simple, easy accessible tests, such as homeostasis model assessment (HOMA), log HOMA, the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) and the oral glucose tolerance test (OGTT), to measure insulin sensitivity (%S) in a normal, healthy, adult Caucasian population.

Research design and methods: In a cross-sectional study, we estimated %S in 88 normal, healthy subjects, ranging from 20 to 79 years of age, including both males and females. They all had normal glucose tolerance, with no dyslipidemia or excess weight, were normotensive, non-smokers, and had no family history of diabetes. Their mean age was 41.6 ± 14.0 years, and their mean body mass index was 23 ± 2.4 kg/m². %S was measured by HOMA, log HOMA, QUICKI and OGTT. β -cell function (% β) was calculated by HOMA and log HOMA, and insulin secretion by OGTT.

Results: The reference %S values in our healthy, adult population were 43.6 (23.8; 63.5) with HOMA, 1.63 (1.41; 1.85) with log HOMA, 3.13 (2.91; 3.35) with QUICKI and 21.1 (1.1; 41.1) with OGTT. % β and insulin secretion decreased while %S increased with age despite no change in glucose tolerance. There was no difference in these parameters between males and females.

Conclusions: This study provides reference %S values in a normal, healthy, adult population. It also shows that aging is not associated with increased insulin resistance or decreased insulin secretion.

Insulin resistance with secondary hyperinsulinemia is believed to be the common denominator in a cluster of cardiovascular risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, excess weight and glucose intolerance, known as metabolic syndrome X (1). The exact role of insulin resistance and/or hyperinsulinemia in the pathophysiology of glucose intolerance and cardiovascular disease (CVD), however, remains elusive (2,3). It is generally accepted that insulin resistance is an independent predictor of impaired glucose tolerance (IGT), diabetes and CVD (4). Because of insulin resistance is implicated as a key component of the metabolic syndrome, the need for a simple, accessible technique for measuring insulin sensitivity (%S) and β -cell function (% β) has emerged. Although classic steady-state hyperinsulinemic, euglycemic and hyperglycemic clamps remain gold standards (5), they are invasive, time-consuming methods for both the subject and the investigator, and incur significant costs. These disadvantages have prevented their general application in both the clinic and research.

Simple tests providing useful indices of %S and/or % β such as homeostasis model assessment (HOMA) (6) or the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) (7), requiring only fasting plasma glucose and insulin measurements, have delivered interesting information in some epidemiological studies (8-10). However, the relationships between insulin levels and S_i from HOMA and %S, as measured by the euglycemic clamp, are hyperbolic rather than linear. It was, therefore, suggested that the correlations could be improved by linearizing transformation. This is what was done with QUICKI and logarithmic transformation of the HOMA model, which have been proposed to provide better indices of %S (11).

Although these techniques are now accessible and generally accepted for the

measurement of %S in large populations, they are not useful to identify an individual subject with insulin resistance for clinical or research purposes. The problem is the lack of standardized reference values in a normal, healthy population.

The purpose of the present study was to measure %S and % β or insulin secretion with the HOMA model, QUICKI and the oral glucose tolerance test (OGTT) in a healthy, adult population of different ages and genders to establish normal reference values.

Research design and methods

Subjects

This study tested 100 healthy, adult subjects, 50% male, 50% female, evenly distributed between the 3rd to the 8th decades. Subjects were excluded if they had a family history of diabetes, were overweight (BMI ≥ 27 kg/m²) or if they had hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg) or dyslipidemia (LDL-cholesterol ≥ 3.4 mmol/L, HDL-cholesterol < 1.0 mmol/L and/or triglycerides ≥ 2.3 mmol/L). They were also excluded if they were glucose intolerant in response to a 75 g glucose challenge.

The exclusion criteria included smoking and any history of CVD. Physical examination as well as routine biochemistry analysis had to be normal. Subjects were recruited mostly through posters and newspaper advertisements. The study protocol was approved by the Institutional Review Board, and written informed consent was obtained at entry into the study after its nature, purpose and potential risk had been explained.

Study design

All subjects were submitted to a 75-g OGTT to rule out glucose intolerance. Plasma was sampled at times 0 (before ingestion of 75 g glucose), 30, 60 and 120 minutes for

glucose and insulin measurements. The 0 time sample was taken to measure %S by HOMA, log HOMA, and QUICKI with β -cell status assessment by HOMA and log HOMA. The other OGTT samples were tested for glucose tolerance and insulin secretion in response to 75 g glucose. Two-hour plasma glucose and insulin were also used with time 0 to calculate %S according to Avignon *et al.* (12). The 0 time sample was also subjected to biochemistry, lipid profiling and complete blood count. All subjects had their blood pressure measured at rest in the sitting position with height and body weight being factored to calculate the body mass index.

Methods

Plasma glucose was quantified by the glucose oxidase method with a Beckman Glucose Analyzer II (Beckman Coulter Canada Inc., Montreal, Quebec, Canada). Serum insulin was estimated by double antibody radioimmunoassay (Medicorp Inc., Montreal, Quebec, Canada); the intrassay and interassay coefficients of variation were 5.5% for 5.3%, respectively. Serum triglycerides, total cholesterol and HDL-cholesterol were measured enzymatically, and LDL-cholesterol was calculated mathematically.

Calculations

HOMA. We estimated %S and % β on the basis of HOMA2 as described originally by Matthews *et al.* (6) (HOMA) using a computer program provided by Jonathan Levy (Consultant Physician, Diabetes Research Laboratories, Radcliffe Infirmary, Oxford, U.K.).

HOMA is a structural computer model of glucose-insulin feedback in the homeostatic (overnight fasted) state (6). It consists of non-linear empirical equations describing the functions of organs and tissues involved in glucose regulation. These are solved numerically

to predict glucose, insulin and C-peptide concentrations in the fasting steady-state for any combination of pancreatic % β and degree of %S. A simplified equation could be expressed as follows:

$$\frac{\text{fasting insulin } (\mu\text{U} / \text{ml}) \times \text{fasting glucose } (\text{mmol} / \text{L})}{22.5}$$

QUICKI. This most recently proposed derivation method measures %S according to simple fasting measures that incorporate both inversion and logarithmic transformation (7). It is calculated as follows:

$$\frac{1}{[\log(\text{insulin}) + \log(\text{glucose})]}$$

where insulin is expressed in $\mu\text{U}/\text{ml}$ and glucose in mg/dl . This new method for determining %S in humans is simple, accurate and reproducible (7).

OGTT. We calculated insulin secretion in response to 75 g glucose. The total area under the insulin curve (AUC) was estimated according to the trapezoidal rule. The AUC was then divided by 2 (hours) to provide mean serum insulin (MSI) concentration during the OGTT.

$$\text{MSI} = \frac{\text{insulin AUC } (\text{mU} / \text{L})}{2(\text{hours})} = \text{mU} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$$

The OGTT data were also used to calculate %S according to Avignon *et al.* (12). Two %S indices are derived from plasma insulin and plasma glucose concentrations in the basal state (S_{ib}) and at 2 hours (S_{i2h}) of the OGTT:

$$S_{ib} = 10^8 / (I \times G \times VD) \text{ and}$$

$$S_{i2h} = 10^8 / (I_{2h} \times G_{2h} \times VD)$$

where G is fasting plasma glucose in mg/dl, and I is fasting plasma insulin in μ U/ml at 0 and 2 hours of the OGTT. VD is the apparent glucose volume distribution based on the single compartment model estimated at 150 ml/kg of body weight. A final %S index (SiM) is calculated by averaging Sib and Si2h after balancing Sib by a coefficient of 0.137 to give the same weight to both indices. The SiM is then determined by the following formula:

$$SiM = [(0.137 \times Sib) + Si2h] / 2$$

Statistical analyses

Variables that failed the normality test were transformed logarithmically before analysis, including HOMA %B and triglycerides. The relationship between the variables was estimated by simple regression analysis. To examine the influence of multiple variables on either HOMA %S or HOMA % β , stepwise regression analysis using general linear models was performed with a backward stepwise option. Also, univariate analysis of variance testing was conducted to compare in-between subject effects. The probability entry or removal was set at 0.10. A nominal *p* value of less than 0.05 was considered significant. Data are presented as arithmetic means \pm standard deviation (SD) unless otherwise specified. SYSTAT 8.0 for Windows from SPSS Inc. (Chicago, IL, USA) was deployed for statistical analysis.

Results

Volunteers were recruited through posters and newspaper advertisements. Overall, 116 subjects were screened. Ten were excluded because they had IGT, 13 because of dyslipidemia, 4 because of BMI > 27 kg/m², and 1 because of hypertension. That left 88 so-called normal subjects for the study, 45 females and 43 males; 20 subjects were in the 3rd decade, 19 in the 4th, 20 in the 5th, 19 in the 6th, and 10 in the 7th and 8th decades (Table 1). Each decade was evenly distributed between females and males. Mean BMI was 23.1 ± 2.4 kg/m², and means systolic and diastolic blood pressure were 115.8 ± 12.1 and 75.6 ± 8.2 mmHg, respectively. All were non-smokers (Table 1). Subjects in the 7th and 8th decades had normal but slightly higher systolic blood pressure than the others (130.7 ± 17.5 versus 113.9 ± 9.8; $p < 0.005$).

They all had normal fasting plasma glucose (5.0 ± 0.4 mmol/L) and serum insulin (131.0 ± 41.8 pmol/L), 2-hour plasma glucose (5.0 ± 0.9 mmol/L) and serum insulin (339.6 ± 177.9 pmol/L) (Table 2). The mean lipid profiling results were 4.7 ± 0.7 mmol/L for total cholesterol, 2.7 ± 0.6 for LDL-cholesterol, 1.5 ± 0.4 for HDL-cholesterol, and 1.0 ± 0.4 for triglycerides (Table 2). HDL-cholesterol was higher in women than in men (1.7 ± 0.4 versus 1.3 ± 0.4 mmol/L; $p < 0.02$).

%S was measured by HOMA, log HOMA, QUICKI and OGTT. There was a good correlation between HOMA and log HOMA ($r^2 = 0.95$), between HOMA and QUICKI ($r^2 = 0.88$), and between log HOMA and QUICKI ($r^2 = 0.91$). A significant correlation was also observed between OGTT and HOMA ($r^2 = 0.17$), OGTT and log HOMA ($r^2 = 0.14$) as well as between OGTT and QUICKI ($r^2 = 0.14$) (Fig. 1). Table 3 compares %S measured

by these 4 methods in healthy men and women from the 3rd to the 8th decade. Mean %S of the overall population ($n = 88$) was 43.7 ± 10.1 by HOMA, 1.6 ± 0.1 by log HOMA, 3.12 ± 0.11 by QUICKI, and 21.3 ± 10.0 by OGTT. Normal values for an adult population and, therefore, values indicating insulin resistance can be derived from these data for each method. This can be done by calculating the mean ± 2 SD or 95% CI as upper and lower limits, which will give normal values between 23.8 and 63.5 for HOMA, between 1.41 and 1.85 for log HOMA, between 2.91 and 3.35 for QUICKI, and between 1.10 and 41.10 for OGTT. Therefore, any subject with HOMA < 23.8 , log HOMA < 1.41 , QUICKI < 2.91 and OGTT < 1.10 would be considered to have insulin resistance. There was a slight but significant increment in %S with increasing age when using HOMA ($p < 0.02$) and log HOMA ($p < 0.01$). This was not observed, however, with QUICKI and OGTT (Fig. 2). No difference was found between men and women no matter which technique was employed (Table 3).

% β was assessed by HOMA and log HOMA, and insulin secretion was measured in response to 75 g glucose (Table 4). By HOMA and log HOMA, % β decreased significantly from the 3rd to the 6th decade, from 221.9 ± 63.0 and 2.3 ± 0.1 to 151.0 ± 27.6 ($p < 0.001$) and 2.2 ± 0.1 ($p < 0.001$) respectively (Table 4 and Fig. 3). Insulin secretion in response to 75 g glucose also declined from the 3rd to the 6th decade, from 52.4 ± 14.4 to 38.0 ± 9.2 pmol/min $\times 10^{-3}$ (Fig. 3). In the 7th and 8th decades, there was a significant increase in insulin secretion from 38.0 ± 9.2 to 62.1 ± 20.8 ($p < 0.05$) (Table 4 and Fig. 3). This was not picked up by HOMA and log HOMA.

The data also showed an inverse relationship between β and %S [HOMA %S versus log HOMA %B ($r = -0.711$; $p < 0.001$) and QUICKI versus log HOMA %B ($r = -0.478$; $p < 0.001$)].

Discussion

This is the first study to determine the normal distribution of %S in a normal, healthy adult Caucasian population without any known risk factor for CVD except aging. It was performed using simple tests requiring only fasting plasma glucose and insulin with or without 2-hour post-75 g glucose measurements. The data indicate that in a healthy population, %S is relatively stable throughout life and does not decrease with aging.

The methodologies that we employed have all been validated against the gold standard, the hyperinsulinemic, euglycemic clamp. Bonora *et al.* (13) found a very strong correlation between the total glucose disposal rate measured by the clamp and HOMA-estimated %S ($r = -0.820$; $p < 0.0001$). Furthermore, they observed no substantial difference between the 2 techniques whether they were compared in men and women, in younger and older age groups, in non-obese and obese individuals, in non-diabetic and diabetic as well as in normotensive and hypertensive subjects. Katsuki *et al.* (14) showed a significant correlation between log-transformed HOMA and the euglycemic clamp in type 2 diabetic subjects before and after treatment ($r = -0.613$; $p < 0.0001$ and $r = -0.734$; $p < 0.0001$). More recently, Katz *et al.* (7) studied 56 subjects, including 28 lean, 13 obese and 15 diabetic individuals, in whom they compared QUICKI with the euglycemic clamp. They found a significant correlation between the 2 methodologies with $r = 0.78$ ($p < 0.0001$). When correlations between QUICKI and the clamp were calculated for each group separately, they obtained $r = 0.49$ for lean subjects ($p < 0.01$), $r = 0.89$ for obese subjects ($p < 0.0001$), and $r = 0.70$ for diabetic subjects ($p < 0.0004$). Finally, Rabasa-Lhoret and Laville reviewed correlations between the oral glucose tolerance test using different formulae with the

euglycemic clamp and/or the minimal model (15). The correlations were all significant with $r = 0.54$ to 0.92 . We can thus conclude that the techniques tested in the present study have all been validated against the gold standard and represent useful tools to assess %S in large populations.

In our healthy, adult population, there was a strong correlation between the 4 methods of estimating %S. They all showed no decrease in %S with age (Fig. 2). This is very different from the general belief that aging is associated with increased insulin resistance (16-18). However, others have not been able to confirm these observations (19-21). Most studies on the insulin response to oral glucose challenge have found either normal or rising levels with increasing age (22). The apparent inconsistencies observed in the literature are most likely due to confounders that are often associated with aging, such as decreased physical activity and elevated abdominal fat (23,24). In the present study, these confounders were part of the exclusion criteria. This gives further credibility to our observation that aging *per se* is not associated with increased insulin resistance. In fact, our results suggest that aging was associated with a slight but significant rise in %S (Fig. 2). However, this was a cross-sectional study, and it is possible that the older age group were survivors and that some from the younger age group would eventually develop pathologic states associated with insulin resistance. Only a prospective investigator could answer the question.

The present study allows us to arbitrarily establish reference values for normal %S in a healthy, adult population as estimated by these 4 simple tests. As such, they are easily accessible tools to identify those with insulin resistance and, therefore, at high risk for

developing the metabolic syndrome. Using the 95% confidence interval, we can define insulin resistance at < 23.8 by HOMA, < 1.41 by log HOMA, < 2.91 by QUICKI, and < 1.10 by OGTT. The major limitation to the generation of reference values is the type of radioimmunoassay employed to measure insulin. In the present study, the double antibody radioimmunoassay from Medicorp Inc. was used. The antibodies provided do not cross-react with pro-insulin or its product. The normal [fasting insulin] range is 120 ± 37 pmol/L with intrassay and interassay coefficients of variation of 5.5% and 5.3% respectively. However, other assays may give different results and, therefore, the reference values provided by the present study may not be applicable.

In parallel to the slight increase in %S as measured with the HOMA model, there was a significant decline in β -cell status (Fig. 3). This confirms other observations, which have been interpreted to suggest that % β decreases as a function of age (22,25-27). In the present study, however, despite no deterioration in the glucose response to 75 g glucose challenge, there was a reduction in the insulin response up to 60 years of age (Table 4 and Fig. 3). This indicates that in our healthy, adult population, the improvement in %S with age resulted in decreased demand on β -cells and, therefore, was not a deterioration of % β . Beyond age 60, however, there was an increase in the insulin response to OGTT (Fig. 3). This was not picked up by HOMA, which is based on fasting insulin only. Yet there was no decrease in %S was noted in that age group. It is possible that hepatic insulin extraction is reduced in the elderly. If so, then the similar glucose tolerance could be the result of increased peripheral uptake in the face of decreased suppression of hepatic glucose production. This interpretation needs to be assessed.

The present study provides reference values for %S in a normal, healthy, adult Caucasian population with simple tests. However, general application of these reference values depends on the type of radioimmunoassay used to measure insulin concentrations. The study also shows that aging is not associated with a decrease in %S and insulin secretion.

Acknowledgements

This study was supported in part by a research grant from the Canadian Diabetes Association in honor of the late Donald Halliday. We are grateful to Susanne Bordeleau-Chénier for preparing this manuscript and illustrations, and to Ovid Da Silva for editing the text. We also thank Marie Désy for the statistical analysis.

References

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607.
2. Haffner SM. Progress in population analyses of the insulin resistance syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 827, 1-12.
3. Després J-P, Lamarche B, Mauriège P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 1996, 334, 952-957.
4. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol*, 2000, 16, 779-789.
5. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for

- quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979, 237, E214-E223.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28, 412-419.
 7. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 2402-2410.
 8. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*, 1999, 22, 818-822.
 9. Gokcel A, Baltali M, Tarim E et al. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5, 126-130.
 10. Chen H, Sullivan G, Yue LQ et al. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284, E804-E812.
 11. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 5457-5464.
 12. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D et al. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23, 512-517.

13. Bonora E, Targher G, Alberiche M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000, 23, 57-63.
14. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24, 362-365.
15. Rabasa-Lhoret R, Laville M. [How to measure insulin sensitivity in clinical practice?]. *Diabetes Metab*, 2001, 27, 201-208.
16. DeFronzo RA Glucose intolerance and aging. *Diabetes Care*, 1981, 4, 493-501.
17. Rowe JW, Minaker KL, Pallotta JA et al. Characterization of the insulin resistance of aging. *J Clin Invest*, 1983, 71, 1581-1587.
18. Elahi D, Muller DC, McAloon-Dyke M et al. The effect of age on insulin response and glucose utilization during four hyperglycemic plateaus. *Exp Gerontol*, 1993, 28, 393-409.
19. Shen S-W, Reaven GM, Farguhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest*, 1970, 49, 2151-2160.
20. Broughton DL, Taylor R. Review: deterioration of glucose tolerance with age: the role of insulin resistance. *Age Ageing*, 1991, 20, 221-225.

21. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H et al. Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*, 1996, 45, 947-953.
22. Moller DE. *In: Insulin resistance*. Chichester, John Wiley and Sons, 1993, p. 1-425
23. Evans WJ. Exercise and nutritional needs of elderly people: effects on muscle and bone. *Gerodontology*, 1998, 15, 15-24.
24. Shimokata H, Tobin JD, Muller DC et al. Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. *J Gerontol*, 1989, 44, M66-M73.
25. Pacini G, Bergman RN. MINMOD: A computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comp Meth Prog Biomed*, 1986, 23, 113-122.
26. Chiu KC, Chuang LM, Yoon C. Comparison of measured and estimated indices of insulin sensitivity and beta cell function: impact of ethnicity on insulin sensitivity and beta cell function in glucose-tolerant and normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 1620-1625.
27. Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laakso M et al. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. European Group for the Study of Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 863-868.

Table 1: Demographic data on healthy subjects from the 3rd to the 8th decade

	Decade 3 20-29 yr <i>n</i> = 20	Decade 4 30-39 yr <i>n</i> = 19	Decade 5 40-49 yr <i>n</i> = 20	Decade 6 50-59 yr <i>n</i> = 19	Decade 7/8 60-79 yr <i>n</i> = 10	Means
Gender						
Male	10	9	10	9	5	
Female	10	10	10	10	5	
Mean age (yr)						
Male	23.2 ± 2.7	37.0 ± 1.2	42.6 ± 2.8	54.2 ± 3.1	64.8 ± 5.0	41.9 ± 13.8
Female	22.9 ± 2.1	33.7 ± 3.7	43.2 ± 2.9	51.9 ± 1.7	67.4 ± 7.1	41.2 ± 14.3
All subjects	23.1 ± 2.4	35.3 ± 3.2	42.9 ± 2.8	53.0 ± 2.7	66.1 ± 6.0	41.6 ± 14.0
Mean weight (kg)						
Male	66.6 ± 8.7	71.6 ± 9.1	75.0 ± 7.2	68.1 ± 6.4	65.3 ± 14.1	71.3 ± 8.5
Female	60.0 ± 5.3	61.1 ± 9.1	58.2 ± 8.3	58.0 ± 6.6	54.4 ± 10.0	58.8 ± 7.7
All subjects	66.6 ± 8.7	66.1 ± 10.4	66.6 ± 11.5	62.8 ± 8.2	59.9 ± 12.8	64.9 ± 10.2
Mean BMI (kg/m²)						
Male	23.2 ± 2.6	23.8 ± 1.7	23.1 ± 1.9	23.0 ± 2.1	23.0 ± 3.4	23.3 ± 2.2
Female	22.3 ± 2.4	23.4 ± 2.9	22.5 ± 2.7	23.0 ± 1.7	21.7 ± 3.8	22.7 ± 2.6
All subjects	22.8 ± 2.5	23.6 ± 2.3	22.8 ± 2.3	23.0 ± 1.9	22.4 ± 3.5	23.0 ± 2.4
Mean blood pressure (mmHg)						
Systolic						
Male	117.2 ± 6.5	114.9 ± 8.8	117.9 ± 8.9	117.4 ± 7.1	129.8 ± 21.1*	118.4 ± 10.6
Female	110.6 ± 8.3	113.8 ± 14.4	106.5 ± 12.8	112.8 ± 11.5	131.6 ± 13.8*	113.2 ± 13.6
All subjects	113.9 ± 8.0	114.3 ± 11.8	111.9 ± 12.3	115.0 ± 9.7	130.7 ± 16.8*	115.7 ± 12.5
Diastolic						
Male	76.0 ± 7.6	77.3 ± 4.5	79.2 ± 5.0	78.8 ± 4.3	69.0 ± 17.2	76.7 ± 8.0
Female	71.4 ± 7.2	79.4 ± 9.3	70.7 ± 6.8	76.6 ± 9.0	73.4 ± 6.4	74.4 ± 8.4
All subjects	73.7 ± 7.6	78.4 ± 7.3	74.7 ± 7.3	77.6 ± 7.1	71.2 ± 12.5	75.5 ± 8.2

**p* < 0.005 compared with the younger age groups

Table 2: Biochemistry data on healthy subjects from the 3rd to the 8th decade

	Decade 3 20-29 yr <i>n</i> = 20	Decade 4 30-39 yr <i>n</i> = 19	Decade 5 40-49 yr <i>n</i> = 20	Decade 6 50-59 yr <i>n</i> = 19	Decade 7/8 60-79 yr <i>n</i> = 10	Means
Mean plasma glucose (mmol/L)						
Fasting						
Male	4.8 ± 0.5	5.3 ± 0.5	5.3 ± 0.4	5.0 ± 0.4	5.1 ± 0.1	5.1 ± 0.5
Female	4.5 ± 0.3	4.9 ± 0.5	4.9 ± 0.2	5.2 ± 0.4	5.1 ± 0.2	4.9 ± 0.4
All subjects	4.7 ± 0.4	5.1 ± 0.5	5.1 ± 0.4	5.1 ± 0.4	5.1 ± 0.1	5.0 ± 0.4
2 hours						
Male	4.2 ± 0.6	5.3 ± 0.9	4.6 ± 1.0	5.0 ± 0.9	4.9 ± 0.8	4.8 ± 0.9
Female	4.9 ± 0.6	5.4 ± 0.9	4.9 ± 1.0	5.3 ± 0.7	5.6 ± 1.2	5.2 ± 0.8
All subjects	4.5 ± 0.7	5.4 ± 0.9	4.7 ± 1.0	5.2 ± 0.8	5.2 ± 1.0	5.0 ± 0.9
Mean plasma insulin (pmol/L)						
Fasting						
Male	130.8 ± 17.6	159.4 ± 39.0	115.1 ± 53.1	110.9 ± 13.1	126.9 ± 32.5	128.0 ± 36.7
Female	167.7 ± 82.7	134.4 ± 13.7	123.0 ± 35.8	107.2 ± 19.5	131.9 ± 12.9	133.6 ± 47.1
All subjects	149.2 ± 61.2	145.0 ± 29.1	119.0 ± 44.3	110.6 ± 17.1	129.4 ± 23.4	130.9 ± 42.2
2 hours						
Male	253.0 ± 75.3	262.3 ± 92.3	217.4 ± 84.6	315.5 ± 121.4	412.4 ± 228.2	297.2 ± 180.3
Female	468.7 ± 177.3	389.2 ± 186.5	348.6 ± 189.5	251.8 ± 67.0	467.7 ± 131.3	381.3 ± 169.9
All subjects	360.9 ± 172.7	373.9 ± 238.3	288.9 ± 156.6	285.1 ± 96.2	440.1 ± 177.9	341.2 ± 179.0
Lipid profile (mmol/L)						
Total cholesterol						
Male	4.7 ± 0.9	4.2 ± 0.7	4.7 ± 0.5	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.5	4.5 ± 0.7
Female	4.9 ± 0.6	4.6 ± 0.9	4.8 ± 0.6	5.0 ± 0.8	5.4 ± 0.4	4.9 ± 0.7
All subjects	4.8 ± 0.7	4.4 ± 0.8	4.7 ± 0.6	4.7 ± 0.7	5.0 ± 0.6	4.7 ± 0.7
LDL-cholesterol						
Male	2.9 ± 0.8	2.5 ± 0.6	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.6	2.8 ± 0.4	2.7 ± 0.6
Female	2.7 ± 0.6	2.4 ± 0.6	2.9 ± 0.4	2.9 ± 0.6	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.6
All subjects	2.8 ± 0.7	2.4 ± 0.6	2.8 ± 0.5	2.75 ± 0.6	2.8 ± 0.4	2.7 ± 0.6
HDL-cholesterol						
Male	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.4
Female	1.7 ± 0.3	1.8 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.7 ± 0.3	2.3 ± 0.2†	1.7 ± 0.4*
All subjects	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.4
Triglycerides						
Male	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.7	1.2 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.5*
Female	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.4	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.3
All subjects	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.3	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.4

Data are means ± SD

Significance levels between males and females **p* < 0.02

Significance levels between decade 6 and decade 7/8 †*p* < 0.02

Table 3: Insulin sensitivity assessed in healthy subjects from the 3rd to the 8th decade by different methodologies

	Decade 3 20-29 yr <i>n</i> = 20	Decade 4 30-39 yr <i>n</i> = 19	Decade 5 40-49 yr <i>n</i> = 20	Decade 6 50-59 yr <i>n</i> = 19	Decade 7/8 60-79 yr <i>n</i> = 10	Means
Insulin sensitivity						
HOMA [%S]						
Male	41.6 ± 5.0	35.7 ± 8.1	51.0 ± 12.6	48.5 ± 6.2	43.7 ± 8.5	44.2 ± 9.9
Female	37.2 ± 12.2	40.2 ± 4.0	46.5 ± 12.0	49.8 ± 10.4	40.6 ± 3.6	43.1 ± 10.5
All subjects	39.4 ± 9.3	38.1 ± 6.5	48.7 ± 12.2	49.2 ± 8.4	42.1 ± 6.4*	43.7 ± 10.1
Log HOMA [%S]						
Male	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1
Female	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.0	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.0*	1.6 ± 0.1
All subjects	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1*	1.6 ± 0.1
QUICKI						
Male	3.12 ± 0.06	3.01 ± 0.08	3.16 ± 0.13	3.17 ± 0.07	3.13 ± 0.10	3.12 ± 0.11
Female	3.07 ± 0.17	3.09 ± 0.07	3.15 ± 0.11	3.16 ± 0.10	3.10 ± 0.05	3.12 ± 0.11
All subjects	3.11 ± 0.13	3.05 ± 0.09	3.15 ± 0.12	3.17 ± 0.09	3.11 ± 0.07	3.12 ± 0.11
OGTT						
Male	24.1 ± 10.2	19.7 ± 15.3	27.1 ± 12.7	20.6 ± 8.6	18.2 ± 5.9	22.6 ± 11.5
Female	16.4 ± 6.5	18.1 ± 8.8	23.0 ± 11.1	23.7 ± 6.0	15.4 ± 3.1	20.0 ± 8.4
All subjects	20.2 ± 9.2	18.9 ± 12.0	25.1 ± 11.8	22.5 ± 7.1	16.8 ± 4.7†	21.3 ± 10.0

Data are means ± SD

Significance levels between increasing age decades **p* < 0.05

Significance levels between decade 6 and decade 7/8 †*p* < 0.05

Table 4: β -cell function and insulin secretion assessed in healthy subjects from the 3rd to the 8th decade by different methodologies

	Decade 3 20-29 yr <i>n</i> = 20	Decade 4 30-39 yr <i>n</i> = 19	Decade 5 40-49 yr <i>n</i> = 20	Decade 6 50-59 yr <i>n</i> = 19	Decade 7/8 60-79 yr <i>n</i> = 10	Means
Insulin secretion						
HOMA [%B]						
Male	197.8 ± 63.0	180.3 ± 44.7	149.3 ± 64.6	156.3 ± 28.2	162.4 ± 23.9	170.1 ± 51.8
Female	246.0 ± 55.9	188.1 ± 46.1	173.6 ± 41.6	146.2 ± 27.7	166.8 ± 10.5**	186.1 ± 53.4
All subjects	221.9 ± 63.0	184.4 ± 44.4	161.4 ± 54.3	151.0 ± 27.6	164.6 ± 17.6**	178.2 ± 53.0
Log HOMA [%B]						
Male	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1
Female	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.0**	2.3 ± 0.1
All subjects	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.0**	2.2 ± 0.1
OGTT-AUC (0-30 min)						
Male	9,527	8,538	7,236	7,501	10,120	8,584
Female	10,640	10,410	9,139	6,636	9,232*	9,211
All subjects	10,084	9,474	8,188	7,069†	9,676*‡	8,898
OGTT-AUC (60-120 min)						
Male	22,020	20,670	18,490	22,570	32,240*	23,198
Female	31,120	25,430	23,380	17,740	36,110	26,756
All subjects	26,570	23,050	20,935	20,155†	34,175‡	24,977
OGTT-AUC (0-120 min)						
Male	46,330	41,750	37,220	42,460	60,510	41,767
Female	58,420	51,110	46,270	34,490	63,630	51,933
All subjects	52,375	46,430	41,745	38,475†	62,070‡	46,580

Data are means ± SD

Significance levels between increasing age decades **p* < 0.05; ***p* < 0.001

Significance levels between decade 3 up to and including decade 6 †*p* < 0.05

Significance levels between decade 6 and decade 7/8 ‡*p* < 0.005

Figure legends

Figure 1: Correlation between the 4 insulin sensitivity (%S) index. **A** HOMA %S versus log HOMA %S. **B** HOMA %S versus QUICKI. **C** Log HOMA %S versus QUICKI. **D** HOMA %S versus OGTT. **E** Log HOMA %S versus OGTT. **F** QUICKI versus OGTT. *SiM* is the Avignon %S index.

Figure 2: Distribution of insulin sensitivity (%S) according to age. **A** %S evaluated by HOMA. **B** %S evaluated by log HOMA. **C** %S evaluated by QUICKI. **D** %S evaluated by the *SiM* index.

Figure 3: Distribution of β -cell function (% β) and insulin secretion according to age. **A** % β evaluated by HOMA. **B** % β evaluated by log HOMA. **C** Insulin secretion evaluated by OGTT (area under the curve).

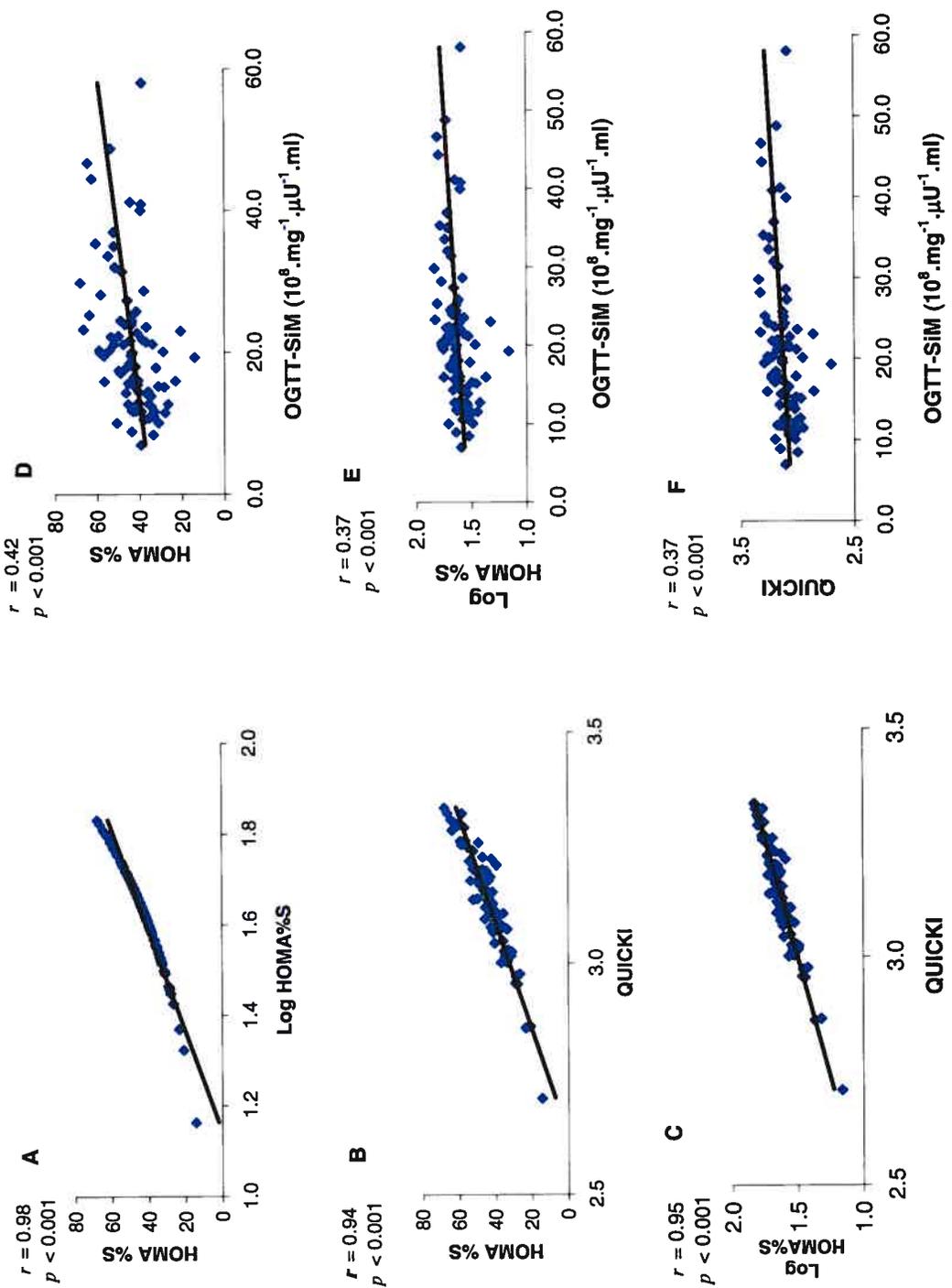


Figure 1

$r = 0.05$
 $p > 0.1$

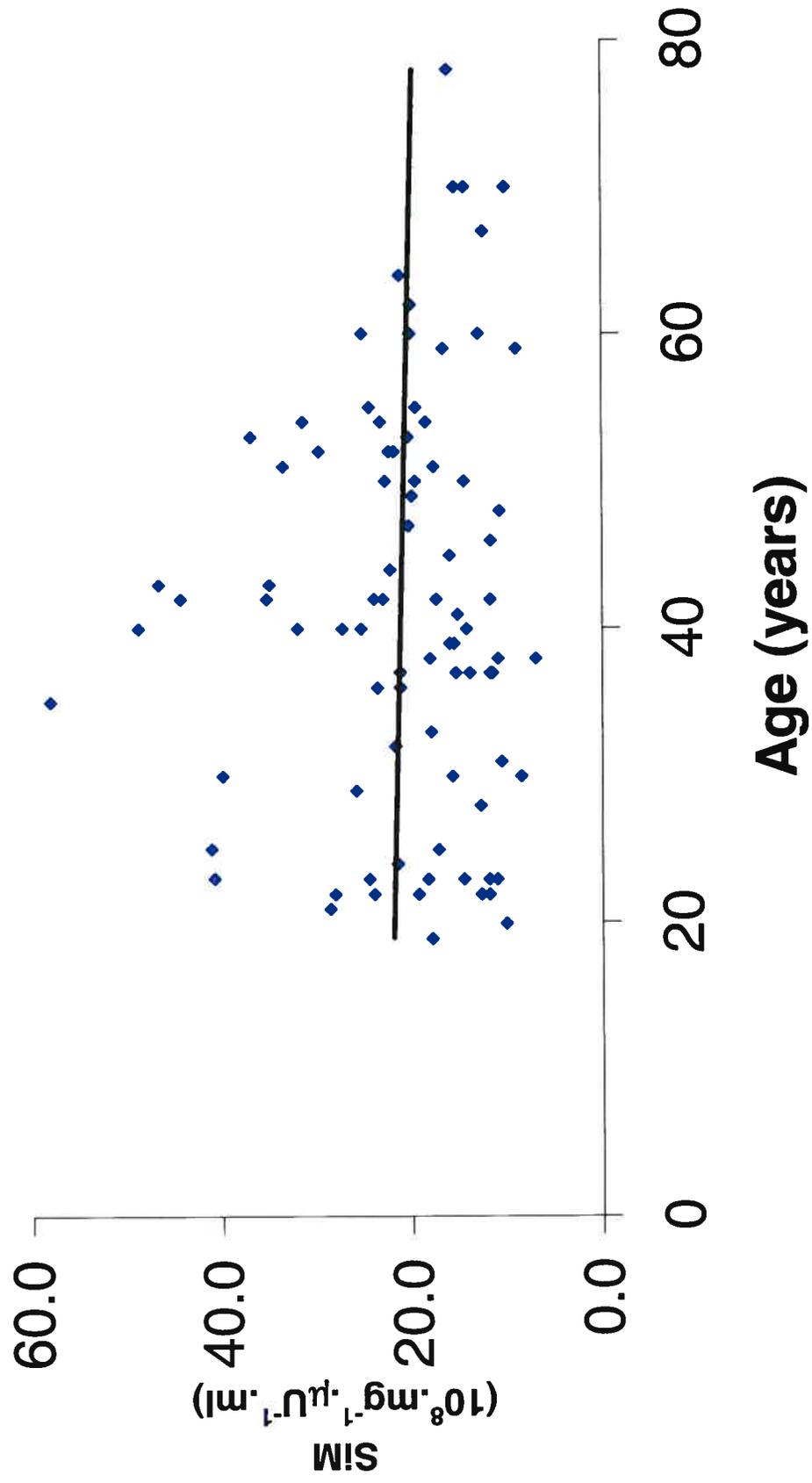
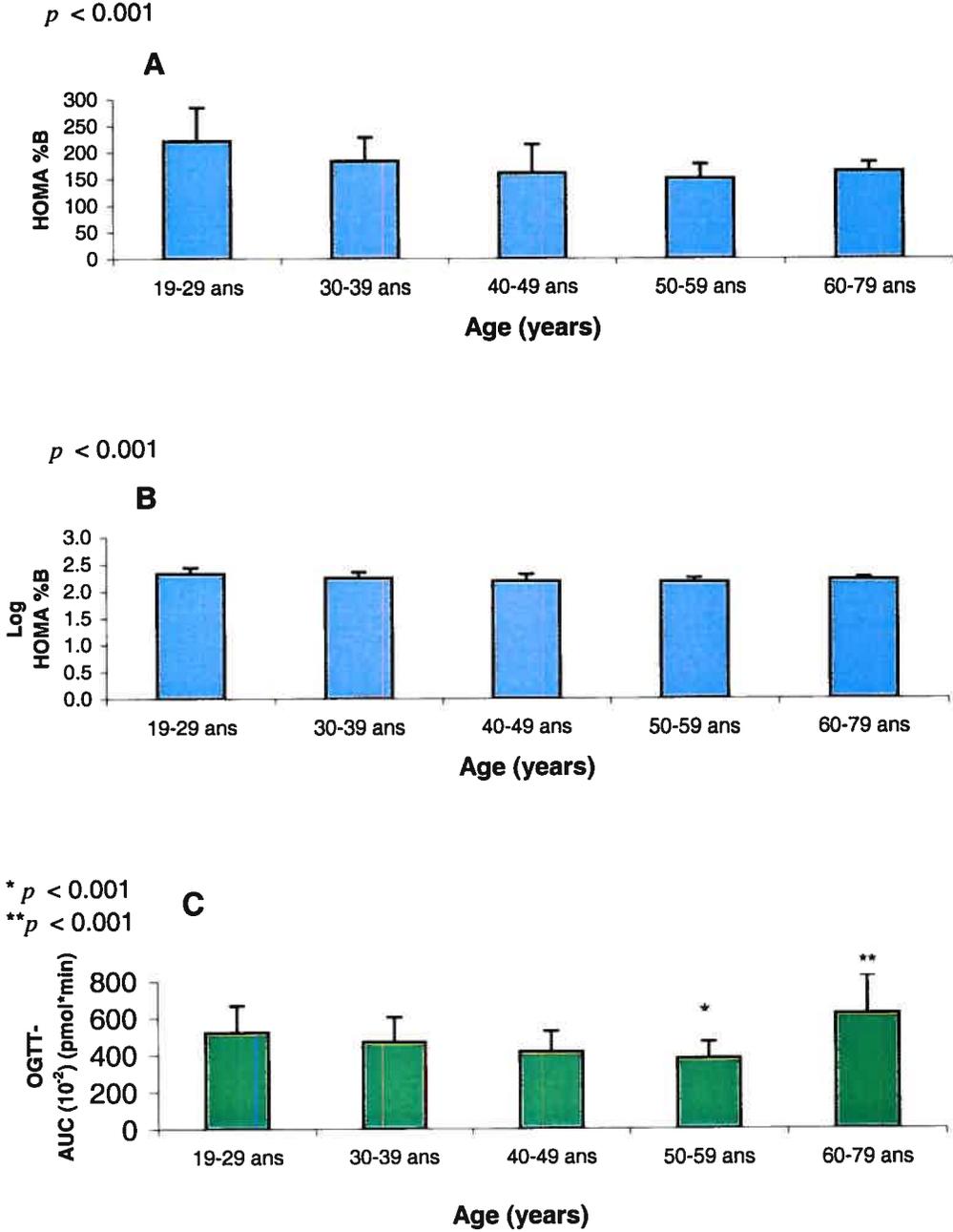


Figure 3



CHAPITRE IV
DISCUSSION GÉNÉRALE

Comme mentionné précédemment, le but de ce mémoire est d'évaluer la sensibilité à l'insuline dans une population saine âgée de 18 à 79 ans à l'aide de modèles mathématiques simples afin de déterminer des valeurs de référence qui pourront être ultérieurement utilisées en clinique ou en recherche. De plus cette étude permet également d'évaluer l'effet de l'âge sur la sensibilité à l'insuline et la sécrétion de l'insuline.

1. TECHNIQUES DE MESURE DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET DE LA FONCTION DES CELLULES BÊTA

Les techniques que nous avons utilisées ont toutes été validées contre le clamp euglycémique-hyperinsulinémique communément appelé le « gold standard ». Bonora et coll. (2000) ont trouvé une très forte corrélation entre le débit d'utilisation du glucose mesuré par le clamp et la sensibilité à l'insuline estimée par le modèle HOMA ($r = -0.820$; $p < 0.0001$). On a cependant remarqué que la relation entre l'indice HOMA et celui du clamp était hyperbolique et non linéaire (Bergman et coll, 1985). C'est pourquoi, Katsuki et coll. (2001) ont effectué une transformation logarithmique de l'indice HOMA afin d'obtenir une distribution normale. De cette façon, ils ont montré une meilleure corrélation entre l'indice HOMA transformé et le clamp chez des sujets diabétiques de type 2 avant et après traitement ($r = -0.613$; $p < 0.0001$ et $r = -0.734$; $p < 0.0001$).

Plus récemment, un nouvel indice de mesure de sensibilité à l'insuline, dit QUICKI était validé par Katz et coll. (2000). Ils ont comparé cet indice avec le clamp euglycémique-hyperinsulinémique en étudiant 56 sujets incluant 28 sujets minces, 13 obèses et 15 diabétiques et ont trouvé une corrélation significative de $r = 0.78$ ($p < 0.0001$) . Lorsque les corrélations entre le QUICKI et le clamp étaient

calculées pour chaque groupe séparément, ils ont trouvé $r = 0.49$ pour les sujets minces ($p < 0.01$), $r = 0.89$ pour les sujets obèses ($p < 0.0001$) et $r = 0.70$ pour les diabétiques ($p < 0.0004$). Par ailleurs, depuis la validation du QUICKI par Katz, plusieurs études ont confirmé que le QUICKI constitue un bon indice d'évaluation de la sensibilité à l'insuline dans différentes populations (Chen et coll., 2003 ; Hrebicek et coll., 2002).

Enfin, Rabasa-Lhoret et Laville (2001) ont revu les corrélations entre le test de tolérance oral au glucose et le clamp euglycémique et/ou le modèle minimal et ils ont trouvé que les corrélations étaient toutes significatives allant de $r = 0.54$ à 0.92 . Nous pouvons donc conclure que les techniques que nous avons utilisées dans la présente étude ont toutes été validées contre le « gold standard » et constituent des outils utiles pour l'étude de la sensibilité à l'insuline dans de grandes populations.

2. RECRUTEMENT DES SUJETS

Le recrutement des sujets s'est fait majoritairement par l'entremise de journaux. Les critères de sélection ont été établis dès le début de l'étude et le choix des sujets a respecté ces critères. Étant donné que la vaste majorité des études portant sur la sensibilité à l'insuline se consacrent plus souvent à évaluer soit des populations à risque de développer le diabète, soit des populations diabétiques, il nous importait de bien déterminer notre population. En effet, comme nous avons voulu établir des valeurs de référence de sensibilité à l'insuline qui serviraient à déterminer si un sujet est sensible ou résistant à l'insuline lors d'études ultérieures, il nous fallait sélectionner des sujets sains. Nous avons défini comme étant sain tout sujet ne présentant aucun excès de poids ($IMC < 27 \text{ kg/m}^2$), d'antécédents diabétiques, d'hypertension ou problème(s) de gras dans le sang. C'est à l'aide des valeurs de glycémies et d'insulinémies de cette population que nous avons pu déterminer des valeurs de référence de sensibilité à l'insuline au moyen de quatre techniques différentes. Malgré que l'étude ait été réalisée à partir d'une population saine, il importe de mentionner qu'il s'agit ici d'une étude transversale et donc, qu'il est possible que des sujets plus jeunes développent en vieillissant des problèmes de santé que nous avons à prime abord exclus.

3. SENSIBILITÉ À L'INSULINE

Dans notre population adulte saine, nous avons observé une très forte corrélation entre les quatre méthodes utilisées pour estimer la sensibilité à l'insuline. Elles ont toutes montré qu'il n'y avait aucune diminution de la sensibilité de l'insuline avec l'âge (Fig. 2). Ceci va à l'encontre de la croyance générale selon laquelle le vieillissement est associé à une augmentation de la résistance à l'insuline (DeFronzo, 1981 ; Rowe et coll., 1983 ; Elahi et coll., 1993). Cependant, d'autres n'ont pu confirmer ces observations (Shen et coll., 1970 ; Broughton, Taylor, 1991 ; Ferrannini et coll., 1996 ; Chiu et coll., 2000). La plupart des études portant sur la réponse insulinaire suite à l'ingestion d'une charge orale de glucose ont trouvé soit des niveaux normaux ou élevés avec l'âge (Moller, 1993). Les contractions apparentes observées dans la littérature sont principalement dues aux facteurs confondants souvent associés au vieillissement tels que la diminution de l'activité physique et l'accumulation de gras abdominal (Evans, 1998 ; Shimokata et coll., 1989). Dans la présente étude, ces facteurs confondants faisaient partis de nos critères d'exclusion. Ceci renforce la crédibilité de nos observations selon lesquelles le vieillissement n'est pas associé à une augmentation de la résistance à l'insuline. En fait, nos observations suggèrent que le vieillissement est associé à une faible mais significative augmentation de la sensibilité à l'insuline (Fig. 2). Par contre, comme il a été mentionné plus haut, cette étude était transversale et il est possible que le groupe

de sujets plus âgés soient ce que l'on appelle des survivants et que certains sujets plus jeunes peuvent éventuellement développer des pathologies associées à la résistance à l'insuline. Seule une étude prospective pourrait répondre à cette question.

4. VALEURS DE RÉFÉRENCE DE SENSIBILITÉ À L'INSULINE

Cette étude nous a permis d'établir de façon arbitraire des valeurs de référence de sensibilité normale à l'insuline dans une population adulte saine âgée de 18 à 79 ans. Ces valeurs ont pu être estimées à l'aide de quatre techniques simples (HOMA, log HOMA, QUICKI, OGTT). Ces dernières constituent des outils faciles et efficaces pour l'identification de sujets résistants à l'insuline et par conséquent, à risque de développer le syndrome métabolique. L'utilisation d'un intervalle de confiance de 95% nous permet de définir la résistance à l'insuline comme ceci: < 23.8 en utilisant le HOMA, < 1.41 en utilisant le log HOMA, < 2.91 en utilisant le QUICKI et < 1.10 en utilisant l'OGTT.

Cette échelle de valeurs peut être utile autant en clinique qu'en recherche, cependant, une limite majeure pourrait restreindre son utilisation. En effet, il existe plusieurs techniques radio-immunologiques servant à la détermination quantitative de la concentration de l'insuline dans le sérum. Dans la présente étude, la technique radio-immunologique à double anticorps de *Medicorp Inc.* a été utilisée. Les anticorps fournis (Anti-Insuline) n'ont aucune réaction croisée avec la pro-insuline humaine ou ses produits. Les valeurs normales d'insulinémie à jeun se situent entre

83 et 157 pmol/L avec un coefficient de variation intra-essai de 5.5% et inter-essai de 5.3%. Toutefois, d'autres techniques radio-immunologiques peuvent donner des résultats différents, par conséquent, les valeurs de référence fournies dans notre étude peuvent ne pas être applicables.

5. SÉCRÉTION D'INSULINE ET FONCTION DES CELLULES BÊTA

Parallèlement à une faible augmentation de la sensibilité à l'insuline telle qu'estimée avec le modèle HOMA, nous avons observé une diminution significative de l'état fonctionnel des cellules bêta (Fig. 3). Ceci confirme d'autres observations qui ont interprété ce phénomène en suggérant une diminution de la fonction des cellules bêta en fonction de l'âge {Moller, 1993; Pacini, Bergman, 1986; Iozzo et coll., 1999; Chiu et coll., 2000}. Cependant, dans la présente étude, bien qu'aucune détérioration n'ait été observée dans la réponse glycémique suite à la prise d'une charge orale de glucose de 75 grammes, il y a eu une diminution de la réponse insulinique jusqu'à l'âge de 60 ans (Table 4, Fig. 3). Ceci concorde avec les résultats transversaux de la *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (Muller et coll., 1996) qui présente une diminution significative des niveaux d'insuline avec l'âge suite à la prise d'une charge orale de glucose chez des sujets âgés entre 20 et 80 ans après ajustement pour les habitudes de vie (et indirectement pour la résistance à l'insuline liée à l'obésité). Nos résultats indiquent que dans notre population adulte saine, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline avec l'âge résulte d'une diminution de la demande aux cellules bêta et par conséquent, n'est pas une détérioration de la fonction des cellules bêta. Au-delà de 60 ans par contre, on observe une augmentation de la réponse insulinique suite à charge orale de glucose (Fig. 3). Ceci

n'a pu être mesuré à l'aide des modèles HOMA ou QUICKI, basés sur l'insulinémie à jeun seulement. Néanmoins, aucune diminution évidente de la sensibilité à l'insuline n'a été observée dans ce groupe d'âge. Il est possible que l'extraction hépatique de l'insuline soit diminuée chez les personnes âgées. Si c'était le cas, la similitude dans la tolérance au glucose pourrait être le résultat d'une augmentation périphérique de la captation et non d'une diminution de la suppression de la production hépatique de glucose. Cette interprétation demande à être vérifiée.

CHAPITRE V
CONCLUSION GÉNÉRALE

Cette étude est la première à déterminer la distribution normale de sensibilité à l'insuline dans une population adulte « saine » normale sans aucun facteur de risque connu de maladie cardiovasculaire sauf le vieillissement. Ceci a été réalisé à l'aide de techniques de mesure simples ne nécessitant que des valeurs de glycémies et d'insulinémies à jeun et/ou pendant ou après les 2 heures suivant un test oral de 75 grammes de glucose. La présente étude fournit des valeurs de référence de sensibilité à l'insuline dans une population Caucasienne adulte saine. Ces valeurs de référence pourront être utilisées à des fins clinique ou de recherche afin de déterminer la résistance à l'insuline dans différentes populations ou chez un seul individu. Ainsi, des mesures préventives comme un changement dans les habitudes de vie pourront être apportées aux individus résistants à l'insuline afin qu'ils ne développent pas le syndrome métabolique ou le diabète de type 2. Cependant, il faut noter que l'application générale de ces valeurs de référence dépend du type de technique radio-immunologique utilisée pour mesurer les concentrations d'insuline plasmatiques.

Enfin, les résultats indiquent que dans une population « saine », le vieillissement n'est pas associé à une diminution de la sensibilité à l'insuline pas plus qu'à une diminution de la sécrétion d'insuline.

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

- Ahren B., Pacini G., Impaired adaptation of first-phase insulin secretion in postmenopausal women with glucose intolerance. *Am J Physiol* 273:E701, 1997
- Alberti K.G.M.M. Zimmet P.Z. for the WHO Consultation, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation, *Diabetic Med* 15:539-553, 1998
- American Diabetes Association, Consensus Development Conference on Insulin Resistance, 5-6 November 1997. *Diabetes Care* 21:310-314, 1998
- Andres R., Swerdloff R., Pozefsky T., Coleman D., Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In *Automation in Analytical Chemistry*, Skeggs LT Jr, Ed. Mediad New York, pp 486-491, 1966
- Araki E., Lipes M.A., Patti M.E., Bruning J.C., Haag B., Johnson R.S., Kahn C.R., Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature* 372:186-190, 1994
- Astrup A., Raben A., Obesity: an inherited metabolic deficiency in the control of macronutrient balance? *Eur J Clin Nutr* 46:611, 1998
- Avignon A., Boegner C., Mariano-Goulart D., Colette C., Monnier L., Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state, *Intern J of Obesity* 23:512-517, 1999
- Barnett A.H., Eff C., Leslie R.D., Pyke D.A., Diabetes in identical twins: a study of 200 pairs. *Diabetologia* 20:87-93, 1981
- Baron A.D., Impaired glucose tolerance as a disease. *Am J Cardiol* 88(Suppl):16H-19H, 2001
- Beard J.C., Bergman R.N., Ward W.K., Porte D. JR., The insulin sensitivity index in nondiabetic man, Correlation between clamp-derived and IVGTT-derived values, *Diabetes* 35:362-369, 1986

- Beck-Nielsen H., General characteristics of the insulin resistance syndrome. Prevalence & heritability. *Drugs* 58 (Suppl.1):7-10, 1999
- Belfiore F., Iannello S., Volpicelli G., Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose and FFA levels. *Mol Genet Metab.* 63:134-141, 1998
- Bergman R.N., Finegood D.T., Ader M., Assessment of insulin sensitivity in Vivo, *Endocrine Reviews* 6(1):45-86, 1985
- Bergman R.N., Ider Y.Z., Bowden C.R., Cobelli C., Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236:E667-E677, 1979
- Bergman R.N., Phillips L.S., Cobelli C., Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 68:1456-1467, 1981
- Bergman R.N., Prager R., Volund A., Olefsky J.M., Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the Minimal Model method and the euglycemic glucose clamp, *J Clin Invest.* 79:790-800, 1987
- Bergman R.N., Steil G.M., Bradley D.C., Watanabe R.M., Modeling of insulin action in vivo, *Annu Rev Physiol* 54:861-883, 1992
- Bergman R.N., Towards physiological understanding of glucose-tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 38:1512-1527, 1989
- Bevilacqua S., Buzzigoli G., Bonadonna R., Brandi S., Oleggini M., Boni C., Geloni M., Ferrannini E., Operation of Randle's cycle in patients with NIDDM. *Diabetes* 39:383-389, 1990
- Bijörntorp P., Abdominal obesity and the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 4:615-622, 1988

- Boden G., Chen X., Iqbal N., Acute lowering of plasma fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* 47:1609-1612, 1998
- Boden G., Chen X., Rosner J., Barton M., Effects of a 48-h fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes* 44:1239-1242, 1995
- Boden G., Chen X.H., Ruiz J., White J.V., Rossetti L., Mechanisms of fatty acids-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest.* 93:2438-2446, 1994
- Boden G., Jadali F., White J., Liang Y., Mozzoli M., Chen X., Coleman E., Smith C., Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest* 88:960-966, 1991
- Bollheimer L.C., Skelly R.H., Chester M.W., McGarry JD, Rhodes CJ, Chronic exposure to free fatty acids reduced pancreatic B-cell insulin content by increasing basal insulin secretion that is not compensated for by a corresponding increase in proinsulin biosynthesis translation. *J Clin Invest* 101:1094-1101, 1998
- Bonadonna R.C., Zych K., Boni C., Ferrannini E., De Fronzo R.A., Time dependence of the interaction between lipid and glucose in humans. *Am J Physiol.* 257:E49-E56, 1989
- Bonora E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Muggeo M., Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study, *Diabetes* 47:1643-1649, 1998
- Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Saggiani F., Zenere M.B., Monauni T., Muggeo M., HOMA closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity, *Diabetes Care* 23:57-63, 2000
- Carey D., Jenkins A., Campbell L., et coll., Body fat distribution and insulin resistance: measurements of central obesity by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *Eur J Nucl Med* 21(suppl):S21, 1994
- Cederholm J., Wibell L., Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test, *Diab Research and Clin Practice* 10:167-175, 1990

- Cheatham B., Kahn C.R., Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr Rev* 16:117-142, 1995
- Cheatham B., Vlahos C.J., Cheatham L., Wang L., Blenis J., Kahn C.R., Phosphatidylinositol 3-kinase activation is required for insulin stimulation of pp70 S6 kinase, DNA synthesis, and glucose transporter translocation. *Mol Cell Biol* 14:4902-4911, 1994
- Chen H., Charlat O., Tartaglia L.A., Woolf E.A., Weng X., Ellis S.J., Lakey N.D., Culpepper J., Moore K.J., Breitbart R.E., Duyk G.M., Tepper R.I., Morgenstern J.P., Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84:491-495, 1996
- Chen H., Sullivan G., Yue L.Q., Katz A., Quon M.J., QUICKI is a Useful Index of Insulin Sensitivity in Subjects with Hypertension. *Am J Physiol Endocrinol Metab* Jan 7,2003
- Cherrington A.D., The acute regulation of hepatic glucose production. In: Pagliassotti M., Davis S., Cherrington A.D., eds. *The role of the liver in maintaining glucose homeostasis*. Austin, TX: RG Landes, 19, 1994
- Cherrington A.D., Wasserman D.H., McGuinness O.P., Renal contribution to glucose production after a brief fast: fact or fancy. *J Clin Invest* 93:2303, 1994
- Clausen J.O., Borch-Johnsen K., Ibsen H., Bergman R.N., Hougaard P., Winther K., Pedersen., Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest* 98(5):1195-1209, 1996
- Coates P.A., Ollerton R.L., Luzio S.D., Ismail I.S., Owens D.R., Reduced sampling protocols in estimation of insulin sensitivity and glucose effectiveness using the minimal model in NIDDM. *Diabetes* 42:1635-1641, 1993
- Couet C., Delarue J., Constans T., Lamisse F., Age-related insulin resistance: A review. *Horm Res* 38:46-50, 1992

- Crespin S.R., Greenough W.B., Steinberg D., Stimulation of insulin secretion by long-chain free fatty acids. *J Clin Invest* 52:1979-1984, 1973
- Damsbo P., Vaag A., Hother-Nielsen O., Beck-Nielsen H. Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 34:239, 1991
- DeFronzo R.A., Ferrannini E., Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible of NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14(3):173-194, 1991
- DeFronzo R.A., Jordan J.D., Andres R., Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance, *Am. J. Physiol.* 237:E214-223, 1979
- Del Prato S., Ferrannini E., De Fronzo R.A., Evaluation of insulin sensitivity in man. In: Clark W.L., Lerner J., Pohl S.L., eds. *Methods in Diabetes Research*. New York: Wiley and Sons 2:36-76, 1986
- Després J.P., Lamarche B., Mauriege P., et coll., Hyperinsulinemia as a independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334:952-957, 1996
- Després J.P., Obesity and lipid metabolism: Relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol* 2:5-15, 1991
- Dowse G.K., Qin H., Collins V.R., Zimmet P.Z., Alberti KGMM., Gareeboo H., Determinants of estimated insulin resistance and B-cell function in Indian, Creole and Chinese Mauritians. The Mauritius NCD Study Group. *Diabetes Res Clin Pract* 10:265-279, 1990
- Duysinx B.C., Scheen A.J., Gérard P.L., Letiexhe M., Paquot N., Lefèbvre P.J., Measurement of insulin sensitivity by the minimal model method using a simplified intravenous glucose tolerance test: validity and reproducibility. *Diabète Metab* 20(4):425-432, 1994
- Ebeling P., Koivisto V.A., Non-estimated fatty acids regulate lipid and glucose oxidation and glycogen synthesis in healthy man. *Diabetologia* 37:202-209, 1994

- Emoto M., Nishizawa Y., Maekawa K., Hiura Y., Kanda H., Kawagishi T., Shoji T., Okuno Y., Morii H., Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas, *Diabetes Care* 22(5):818-822, 1999
- Eriksson J., Franssila-Kallunki A., Ekstrand A., Saloranta C., Widen E., Schalin C., Groop L., Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 321:337-343, 1989
- Evans W.J., Exercise and nutritional needs of elderly people: effects on muscle and bone. *Gerodontology* 15:15-24, 1998
- Fanelli C., Calderone S., Epifano L., DeVincenzo A., Modarelli F., Pampanelli S., Perriello G., DeFeo P., Brunetti P., Gerich J.E., Bolli G.B., Demonstration of a critical role for free fatty acids in mediating counterregulatory stimulation of gluconeogenesis and suppression of glucose utilization in humans. *J Clin Invest* 92:1617-1622, 1993
- Felber J.P., Vanotti A., Effects of fat infusions on glucose tolerance and insulin plasma levels. *Med Exp* 10:153, 1964
- Ferrannini E., Barrett E.J., Belivacqua S., De Fronzo R.A., Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 72:1737-1747, 1983
- Ferrannini E., Buzigoli, Bonadonna R. *et al.*, Insulinoreistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317 :350-357, 1987
- Ferrannini E., Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrinol Rev* 19:477-490, 1998
- Ferrannini E., Natali A., Bell P., Cavallo-Perin P., Lalic N., Mingrone G., Insulin resistance and hypersecretion in obesity, *J Clin Invest.* 100(5):1166-1173, 1997
- Fink R.I., Wallace P., Olefsky J.M., Effects of aging on glucose-transport-mediated glucose disposal and glucose transport. *J Clin Invest* 77:2034-2041, 1986

- Frevert E.U., Kahn B.B., Differential effects of constitutively active phosphatidylinositol 3-kinase on glucose transport, glycogen synthase activity, and DNA synthesis in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 17:190-198, 1997
- Fulcher G.R., Walker M., Alberti KGMM, The assessment of insulin action in vivo. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Alberti KGMM, De Fronzo R.A., Keen H., Zimmet P., Eds. John Wiley, Chichester, pp 513-529, 1992
- Fulcher G.R., Walker M., Catalano C., Aquis L., Alberti KGMM, Metabolic effects of suppression of nonesterified fatty acids levels with acipimox in obese NIDDM subjects. *Diabetes* 41:1400-1408, 1992
- Gerich J.E., Control of glycemia, *Baillière's Clinical Endocrinol and Metab* 7(3):551-586, 1993
- Gin H., Brunel P.G., Brottier E., Aubertin J., Drouin P., Debry G., Étude de la faisabilité et de la reproductibilité d'une technique de clamp euglycémique hyperinsulinémique. *Diabète Metab* 10:36-38, 1984
- Girard J., Role of free fatty acids in insulin resistance of subjects with non-insulin-dependent diabetes, *Diabete & Metabolisme* 21:79-88, 1995
- Goberna R., Tamarit J. Jr., Fussganger R., et coll., Action of B-hydroxybutyrate, acetoacetate and palmitate on the insulin release from the perfused isolated rat pancreas. *Horm Metab Res* 6:256-260, 1974
- Golay A., Chen Y.-D.I., Reaven G.M., Effect of differences in glucose tolerance on insulin's ability to regulate carbohydrate and free fatty acid metabolism in obese individuals, *J Clin Endocrinol & Metab* 62:1081-1088, 1986
- Gonzalez-Manchon C., Ayuso M.S., Parilla R., Control of hepatic gluconeogenesis: role of fatty acids oxidation. *Arch Biochem Biophys* 271:1-9, 1989
- Greenfield M.S., Doberne L., Kraemer F., Tobey T., Reaven G., Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* 30:387-392, 1981

- Groop L.C., Widen E., Ferrannini E., Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 36:1326-1331, 1993
- Grundy S.M., Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 83:25F-29F, 1999
- Guyton A.C., Hall J.E., *Textbook of Medical Physiology*, Tenth Edition. W.B.Saunders Company, USA. pp 1064, 2000
- Haffner S.M., Gonzalez C., Miettinen H., Kennedy E., Stern M.P., A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study, *Diabetes Care* 19:1138-1141, 1996
- Haffner S.M., Miettinen S.P., Gaskill S.P., Stern M.P., Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 39:1201-1207, 1996
- Haffner S.M., Progress in population analyses of the insulin resistance syndrome. *Ann NY Acad Sci* 827:1-12, 1997
- Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Morales P.A., Stern M.P., Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 41:715-722, 1992
- Halter J.B., Aging and carbohydrate metabolism. In: Masoro E.J., ed. *Handbook of physiology*. Volume on aging. New York : Oxford University Press, pp 119, 1995
- Harano Y., Ohgaku S., Hidaka H., et al., Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 45:1124-1127, 1977
- Heine R.J., Biló H.J.G., Van der Meer J., Van der Meer E.A., Sequential infusions of glucose and insulin at prefixed rates: a simple method for assessing insulin sensitivity and insulin responsiveness. *Diabetes Res* 3:453-461, 1986

- Heine R.J., Home P.D., Ponchner M., et coll., A comparison of 3 methods for assessing insulin sensitivity in subjects with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Res* 2:113-120, 1985
- Hermans M.P., Levy J.C., Morris R.J., Turner R.C., Comparison of b-cell function across a range of glucose tolerance test from normal to diabetes. *Diabetologia* 48:678-687, 1999
- Himsworth H., Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types, *Lancet* 1:127-130, 1936
- Hosker J.P., Matthews D.R., Rudenski A.S., Burnett M.A., Darling P., Bown E.G., Turner R.C., Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and b-cell function in man. *Diabetologia* 28:401-411, 1985
- Hotamisligil G.S., Budavari A., Murray D., Spiegelman B.M., Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. *J Clin Invest* 94:1543-1549, 1994
- Hrebicek J., Janout V., Malincikova J., Horakova D., Cizek L., Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 87:144-147, 2002
- Insel P.A., Liljenquist J.E., Tobin J.D., Sherwin R.S., Watkins P., Andres R., Berman M., Insulin control of glucose metabolism in man. A new kinetics study. *J Clin Invest* 55:1057-1066, 1975
- Iozzo P., Beck-Nielsen H., Laakso M., Smith U., Yki-Jarvinen H., Ferrannini E., Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84:868-868, 1999
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M., Taskinen M-R., Groop L., Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome, *Diabetes Care* 24:683-689, 2001

- Jandrain B., Scheen A.J., Henrivaux P., Paolisso G., Luyckx A.S., Lefèbvre P.J., Insulin sensitivity and glucose tolerance during the menstrual cycle. In *Metabolic Complications of Human Obesities*, ICS No.682, Vague J., Björntorp P., Guy-Grand B., Rebuffé-Scrive M., Vague P., Eds. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 241-247, 1985
- Jomain-Baum M., Hanson R.W., Regulation of hepatic gluconeogenesis in the guinea pig by fatty acids and ammonia. *J Biol Chem* 250:8978-8985, 1975
- Kahn C.R., Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: A necessary distinction, *Metabolism* 27(12) Suppl. 2:1893-1902, 1978
- Katsuki A., Sumida Y., Gabazza E.C., Murashima S., Furuta M., Araki-Sasaki R., Hori Y., Yano Y., Adachi Y., Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 24(2):362-365, 2001
- Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.J., Quantitative insulin sensitivity check index: A simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans, *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 85:2402-2410, 2000
- Kono T., Barham F.W., The relationship between the insulin-binding capacity of fat cells and the cellular response to insulin: Studies with intact and trypsin-treated fat cells, *J Biol Chem* 246:6210-6216, 1971
- Krentz A.J., Nattress M., Insulin resistance: a multifaceted metabolic syndrome. Insights gained using a low-dose insulin infusion technique. *Diabetic Med* 13:30-39, 1996
- Laakso M., How good a marker is insulin level for insulin resistance?. *Am J Epidemiol* 137(9):959-965, 1993
- Larsson H., Ahren B., Islet dysfunction in insulin resistance involves impaired insulin secretion and increased glucagon secretion in postmenopausal women with impaired glucose tolerance, *Diabetes Care* 23:650-657, 2000

- Legro R.S., Finegood D., Dunaif A., A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:2694-2698, 1998
- LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M., *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text. Second Edition.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp 1067, 2000
- Leslie R.D.G., Ganash A., Volkmann H.P., Hanning L., Alberti KGMM., Insensitivity to insulin in offspring of non-insulin dependent diabetic patients. *Diab Nutr Metab* 3:235-237, 1988
- Levy J.C., Évaluation de l'insulinosensibilité: Les modèles HOMA et CIGMA, Flammarion médecine-sciences, *Actualités néphrologiques*, 179-192, 1998
- Malaisse W.J., Malaisse-Lagae F., Stimulation of insulin secretion by non-carbohydrate metabolites. *J Lab Clin Med* 72:438-448, 1968
- Mandarino L.J., Consoli A., Jain A., Kelley D.E., Differential regulation of intracellular glucose metabolism by glucose and insulin in human muscle. *Am J Physiol* 265:E898-E905, 1993
- Mari A., Pacini G., Murphy E., Ludvik B., Nolan J.J., A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test, *Diabetes Care* 24:539-548, 2001
- Marin P., Andersson B., Ottosson M., et coll., The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 41:1242, 1992
- Marin P., Rebuffe-Scrive M., Smith U., Björntorp P., Glucose uptake in human adipose tissue. *Metabolism* 36:1154-1160, 1987
- Martin B.C., Warram J.H., Krolewski A.S., Bergman R.N., Soeldner J.S., Kahn C.R., Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study, *The Lancet* 340:925-929, 1992

- Martin I.K., Weber K.M., Ward G.M., Best J.D., Boston R.C., Application of the SAAM modelling program to minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test data. *Comput Methods Programs Biomed* 33:193-203, 1990
- Mather K.J., Hunt E., Steinberg H.O., Paradisi G., Hook G., Katz A., Quon M.J., Baron A.D., Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: Implications for research applications, *J Clin Endocrinol & Metab.* 86:5457-5464, 2001
- Matsuda M., DeFronzo R.A., Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing, *Diabetes Care* 22(9):1462-1470, 1999
- Matthael S., Stumvoll M., Kellerer M., Häring H.-U., Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance, *Endocrine Reviews* 21(6):585-618, 2000
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C., HOMA: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
- Mendez R., Myers M.G.L., White M.F., Rhoads R.E., Stimulation of protein synthesis, eukaryotic translation factor 4E phosphorylation, and PHAS-I phosphorylation by insulin requires insulin receptor substrate 1 and phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Biol* 16:2857-2864, 1996
- Moller D.E., *Insulin resistance*. John Wiley and Sons, Chichester, 425 p., 1993
- Morand C., Remesy C., Demigne C., Fatty acids are potent modulators of lactate utilization in isolated hepatocytes from fed rats. *Am J Physiol* 264:E816-E823, 1993
- Muller C.D., Elahi D., Tobin J.D., Andres R., The effect of age on insulin resistance and secretion: A review. *Seminars in Nephrol* 16:289-298, 1996
- Multi-centre Study, UK Prospective Diabetes Study V. Characteristics of newly presenting type 2 diabetic patients: estimated insulin sensitivity and islet B-cell function, *Diabetic Med* 5:444-448, 1988

- Myers S.R., Diamond M.P., Adkins-Marshall B.A., et al., Effects of small changes in glucagon on glucose production during a euglycemic, hyperinsulinemic clamp. *Metabolism* 40:66-71, 1991
- Nagi D.K., Yudkin J.S., The reproducibility of the insulin sensitivity test without pancreatic suppression (modified Harano technique) as an index of insulin resistance in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetic Med* 7 (Suppl 2):P19, 1990
- Ng L.L., Application of modelling techniques to the assessment of insulin sensitivity in man. *Diabetic Med* 5:217-222, 1988
- Okada T., Kawano Y., Sakakibara T., Hazeki O., Ui M., Essential role of phosphatidylinositol 3-kinase in insulin-induced glucose transport and antilipolysis in rat adipocytes: Studies with a selective inhibitor wortmannin. *J Biol Chem* 269:3568-3573, 1994
- Ole Hother-Nielsen O., Henriksen K.E., Holst J.J., Beck-Nielsen H., Effects of insulin on glucose turnover rates in vivo: isotope dilution versus constant specific activity technique. *Metabolism* 45:82-91, 1996
- Owen O.E., Felig P., Morgan A.P., Wahren J., Cahill G.F.Jr., Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 48:574-584, 1969
- Pacini G., Bergman R.N., MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsitivity from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Comput Methods Programs Biomed* 23:113-122, 1986
- Pelkonen R., Miettinen A., Taskinen M.-R., et al., Effect of acute elevation of plasma glycerol, triglyceride and FFA levels on glucose utilization and plasma insulin. *Diabetes* 17:76-82, 1968
- Phillips D.I.W., Clark P.M., Hales C.N., Osmond C., Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion, *Diabetic Med* 11:286-292, 1994

- Puhakainen I., Yki-Jarvinen H., Inhibition of lipolysis decreases lipid oxidation and gluconeogenesis from lactate but not fasting hyperglycemia or total hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 42:1694-1699, 1993
- Rabasa-Lhoret R., Laville M., Mesurer l'insulinosensibilité en pratique clinique, *Diabetes Metab.* 27:201-208, 2001
- Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A., The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus, *Lancet* i:785-789, 1963
- Ravussin E., Swinburn B.A., Pathophysiology of obesity. *Lancet* 340:404, 1992
- Reaven G.M., Insulin-resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus : does it exist and can it be measured? *Am J Med* 74 (Suppl.):3-17, 1983
- Reaven G.M., Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
- Rebrin K., Steil G.M., Getty L., Bergman R.N., Free fatty acids as a link in the regulation of hepatic glucose output by peripheral insulin. *Diabetes* 44:1038-1045, 1995
- Rowe J.W., Minaker K.L., Pallotta J.A., et coll., Characterization of the insulin resistance of aging. *J Clin Invest* 71:1581-1587, 1983
- Sako Y., Grill V.E., A 48-hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B-cell oxydation through a process likely coupled to fatty acid oxydation. *Endocrinology* 127:1580-1589, 1990
- Saloranta C., Koivisto V., Widen E., Falholt K., De Fronzo R.A., Harkonen M., Groop L., Contribution of muscle and liver to glucose-fatty acid cycle in humans. *Am J Physiol.* 264:E599-E605, 1993
- Santomauro A., Boden G., Silva M., Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, Strassmann PG, Wajchenberg BL, Overnight lowering of free fatty acids with acipimox

improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* 48:1836-1841, 1999

Scheen A.J., Étude quantitative de la sécrétion, de l'action et du métabolisme de l'insuline. Modèle de régulation glycémique chez le sujet normal, obèse et diabétique. PhD Thesis, University of Liège, Belgium, 1991

Scheen A.J., Lefèbvre P.J., Assessment of insulin sensitivity in vivo. Application to the study of type 2 diabetes. *Horm Res* 38:19-27, 1992

Scheen A.J., Lefèbvre P.J., Insulin action in man. *Diab Metab* 22:105-110, 1996

Scheen A.J., Paquot N., Castillo M.J., Lefèbvre P.J., How to measure insulin action in vivo, *Diab Metab Reviews* 10(2):151-188, 1994

Scheen A.J., Paquot N., Letiexhe M.R., Castillo M.J., Lefèbvre P.J., Comment évaluer la sensibilité à l'insuline en pratique? *Diab Metab* 20:556-561, 1994

Shaefer E.J., Levy R.I., Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *N Engl J Med* 312 :1300-1310, 1985

Shen S.W., Reaven G.M., Farquhar J.W., Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J of Clin Invest* 49:2151-2160, 1970

Shepherd P.R., Nave B.T., Siddle K., Insulin stimulation of glycogen synthesis and glycogen synthase activity is blocked by wortmannin and rapamycin in 3T3-L1 adipocytes: Evidence for the involvement of phosphoinositide 3-kinase and p70 ribosomal protein-S6 kinase. *Biochem J* 305:25-28, 1995

Sherwin R.S., Kramer K.J., Tobin J.D., Insel P.A., Liljenquist J.E., Berman M., Andres R., A model of the kinetics of insulin in man. *J Clin Invest* 53:1481-1492, 1974

Shimokata H., Tobin J.D., Muller D.C., et coll., Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. *J Gerontol* 44:M66-M73, 1989

- Sims E.A., Danforth E. Jr., Horton E.S., Bray G.A., Glennon J.A., Salans L.B., Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 29:457-496, 1973
- Sindelar D.K., Balcom J.H., Chu C.A., et al., A comparison of the effects of selective increases in peripheral or portal insulin on hepatic glucose production in the conscious dog. *Diabetes* 45:1594-1604, 1996
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D., Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-444, 1993
- Steil G.M., Bergman R.N., Reduced sampling for the minimal model estimate of insulin sensitivity from the modified and standard frequently sampled IVGTT. *Diabetes* 40 (suppl 1):38A, 1991
- Steil G.M., Volund A., Kahn S.E., Bergman R.N., Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. Suitability for use in population studies. *Diabetes* 42:250-256, 1993
- Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Gerich JE., Important role of the kidney in human carbohydrate metabolism, *Med Hypotheses* 52:363-366, 1999
- Stumvoll M., Mitrakou A., Pimenta W., Jenssen T., Yki-Jarvinen H., Van Haeften T., Renn W., Gerich J., Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity, *Diabetes Care* 23:295-301, 2000
- Sun X.J., Rothenberg P., Kahn C.R., Backer J.M., Araki E., Wilden P.A., Cahill D.A., Goldstein B.J., White M.F., Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature* 352:73-77, 1991
- Sutherland C., Warner-Law M., Gnudi L., Kahn B.B., Granner D.K., Activation of the ras mitogen-activated protein kinase-ribosomal protein kinase pathway is not required for the repression of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription by insulin. *J Biol Chem* 273:3198-3204, 1998
- Tamemoto H., Kadowaki T., Tobe K., Yagi T., Sakura H., Kayakawa T., Terauchi Y., Ueki K., Kaburagi Y., Satoh S., Sekihara H., Yoshioka S., Horikoshi H.,

- Furuta Y., Ikawa Y., Kasuga M., Yazaki Y., Aizawa S., Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. *Nature* 372:182-186, 1994
- Tanti J.F., Gremeaux T., Grillo S., Calleja V., Klippel A., Williams L.T., Van Obberghen E., Le Marchand-Brustel Y., Overexpression of a constitutively active form of phosphatidylinositol 3-kinase is sufficient to promote Glut-4 translocation in adipocytes. *J Biol Chem* 271:25227-25232, 1996
- Taylor S.I., Accili D., Imai Y., Insulin resistance or insulin deficiency: which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes* 43:735-740, 1994
- Timar O., Sestier F., Levy E., Metabolic syndrome X: A review. *Can J Cardiol* 16(6):779-789, 2000
- Turner N.C., Clapham J.C., Insulin resistance, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes, pathologic mechanisms and treatment: Current status and therapeutic possibilities. *Prog Drug Res* 51:33-94, 1998
- Turner R.C., Rudenski A.S., Matthews D.R., Levy J.C., O'Rahilly S.P., Hosker J.P., Application of structural model of glucose-insulin relations to assess beta-cell function and insulin sensitivity. *Horm Metabol Res* 24(Suppl.):66-71, 1990
- Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S., Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 389:610-614, 1997
- Vaag A., Skott P., Damsbo P., Gall M.-A., Ritcher E.A., Beck-Nielsen H., Effect of the antilipolytic nicotinic acid analogue acipimox on whole-body and skeletal muscle glucose metabolism in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 88:1282-1290, 1991
- Weber K.M., Martin I.K., Best J.D., Alford F.P., Boston R.C., Alternative method for minimal model analysis of intravenous glucose tolerance data. *Am J Physiol* 256:E524-E535, 1989

- Welborn T.A., Breckenridge A., Rubinstein A.H., Dollery C.T., Fraser T.R., Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1:1336-1337, 1966
- White M.F., Kahn C.R., The insulin signaling system. *J Biol Chem* 269:1-4, 1994
- White M.F., Maron R., Kahn C.R., Insulin rapidly stimulates tyrosine phosphorylation of a Mr-185,000 protein in intact cells. *Nature* 318:183-186, 1985
- White M.F., The IRS-signaling system in insulin and cytokine action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:181-189, 1996
- Williamsson J.R., Browning E., Scholz R., Control mechanisms of gluconeogenesis and ketogenesis. *J Biol Chem* 224:4607-4616, 1969
- Williamsson J.R., Kreisberg R.A., Felts P.W., Mechanism for the stimulation of gluconeogenesis by fatty acids in perfused rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 6:247-254, 1966
- Withers D.J., Gutierrez J.S., Towery H., Burks D.J., Ren J.M., Previs S., Zhang Y., Bernal D., Pons S., Shulman G.I., Bonner W.S., White M.F., Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 391:900-904, 1998
- Worm D., Henriksen J.E., Vaag A., Thye-Ronn P., Melander A., Beck-Nielsen H., Pronounced blood glucose-lowering effect of the antilipolytic drug acipimox in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients during a 3-day intensified treatment period. *J Clin Endocrinol Metab* 78:717-721, 1994
- Yalow R.S., Berson S.A., Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determination by a new sensitive immunoassay technique. *Diabetes* 9:254-260, 1960
- Yeni-Komshian H., Carantoni M., Abrasi F., Reaven G.M., Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers, *Diabetes Care* 23:171-175, 2000

Zhou Y.-P., Vrill V.E., Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J Clin Invest* 93:870-876, 1994

