Etude de la glycorégulation dans l'insuffisance rénale chronique 1

Par

G. TCHOBROUTSKY*, G. COLLIN de L'HORTET, G. ROSSELIN*, R. ASSAN** et M. DEROT

Collaboration technique de Mlles S. BINVIGNAT, A.M. GRAPIN, N. GRENIER

Hôtel-Dieu de Paris; Clinique des Maladies de la Nutrition (Prof. M. DEROT) — Subventionné en partie par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Groupe de Recherche de Diabétologie de l'I.N.S.E.R.M.)

Reçu le 5 mai 1965

Summary. Glycoregulation was studied in 10 adult patients with severe chronic renal insufficiency (endogenous creatinine clearance lower than 10 ml/min in 9 cases, 23 ml/min in 1 case). None of these subjects was obese; there was no evidence of a family history of diabetes or of obesity. Nutritional state and physical activity were as close as possible to the normal range. Every patient was given a diet containing at least 250 g per day of carbohydrates. The tests performed included the following: oral glucose tolerance test, intravenous glucose tolerance test, intravenous glucagon test, intravenous tolbutamide test, intravenous exogenous insulin test. In 3 patients, L-leucine tests were performed. Blood glucose was determined, after venous collection, by glucose-oxidase method. In 4 patients, plasma insulin was determined, according to the radio-immunologic method of YALOW and BERSON during dynamic stimulation tests.

Slight, but definite, abnormalities were noted, as follows: a) fasting blood sugar was, at times, slightly increased. This increase was higher when the determination was performed by a nonenzymatic method (related to the presence, in the blood, of reducing substances that are not true glucose). b) in 7 patients out of 10, the oral glucose tolerance test was characterized by a raised curve with a delayed return of blood glucose to its basal value (in particular, the 2-hour blood glucose value was above 120 mg/100 ml). c) in 7 patients out of 10, K values were in the lower limit of the normal range (intravenous glucose tolerance test); in 1 patient K value was clearly decreased (0.84). d) plasma insulin was normal, or in the upper limit of the normal range. During the performance of hyperglycemic tests, endogenous insulin response was clear-cut, and abnormally delayed. e) glucagon response was normal. There was no evidence for a resistance to exogenous insulin. Tolbutamide induced hypoglycemia had a normal amplitude, although the maximal secretion rate was often delayed. f) hypoglycemic stimuli often had prolonged effects. g) in 2 patients, an important sensitivity to exogenous insulin and tolbutamide was observed, together with a secondary hypoglycemic response after oral glucose load and after glucagon injection.

These slight abnormalities of the glycoregulation, observed in 7 out of 10 patients, may possibly be related to a relative decrease of endogenous insulin effectiveness upon peripheral tissues.

Résumé. Une étude de la glycorégulation a été pratiquée chez 10 adultes atteints d'insuffisance rénale chronique avancée (clearance de la créatinine endogène inférieure à 10 ml/mn dans 9 observations et égale à 23 ml/mn dans une). Les sujets étaient exempts d'obésité et n'avaient aucun antécédent familial de diabète ou d'obésité. L'état nutritionnel et l'activité physique des malades étaient le plus proche possible de la normale. L'alimen-

tation des sujets comprenait au moins 250 grammes d'hydrates de carbone par jour. Les épreuves suivantes ont été effectuées: hyperglycémies provoquées par ingestion de glucose et par injection intraveineuse rapide de glucose, test au glucagon I-V, test au tolbutamide I-V, test à l'insuline exogène I-V. Chez trois sujets il a été également effectué un test à la L. leucine. Les glycémies ont été déterminées par la méthode à la glucose-oxydase sur sang veineux. L'insulinémie a été dosée par la méthode radio-immunologique de BERSON et YALOW au cours d'épreuves dynamiques chez quatre malades.

Les anomalies constatées sont très modérées mais indiscutables. La glycémie à jeun est parfois élevée. Des valeurs anormalement élevées sont constatées lorsque la glycémie n'est pas mesurée par des méthodes enzymatiques du fait de la présence dans le sang de substances réductrices non glucosées. L'hyperglycémie par voie buccale se caractérise 7 fois sur 10 par une courbe étalée avec un retour lent de la glycémie à la normale et en particulier la valeur de la glycémie à la 2ème heure est supérieure à 1.20 g/l. Les valeurs du coefficient K de l'hyperglycémie par voie veineuse se situent dans une zone de normalité basse 7 fois sur 10; une fois K est franchement abaissé (0.84). L'insulinémie est normale ou haute. La réponse insulinienne endogène au cours des épreuves hyperglycémiantes anormales est importante, et surtout anormalement prolongée. La réponse au glucagon est normale. Il n'y a pas de résistance à l'insuline exogène. L'hypoglycémie induite par le tolbutamide est d'amplitude normale mais le maximum de la sécrétion est souvent retardé. Les stimulus hypoglycémiantes sont souvent prolongés dans leurs effets. Chez deux malades on a observé une sensibilité importante à l'insuline exogène et au tolbutamide et une hypoglycémie secondaire après hyperglycémie provoquée par voie buccale ou après injection de glucagon.

Il est possible que les anomalies discrètes de la glycorégulation observées chez 7 malades sur 10 soient dues à une relative diminution de l'efficacité de l'insuline endogène au niveau des tissus périphériques.

Zusammenfassung. Bei 10 Erwachsenen mit vorgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz (endogene Kreatininclearance in 9 Fällen unterhalb 10 ml/min und in einem Fall 23 ml/min) wurden Untersuchungen der Blutzuckerregulation durchgeführt. Die Versuchspersonen waren frei von Fettsucht; es bestand kein Anhalt für das Vorliegen von Diabetes oder Fettsucht in der Familie. Der Ernährungszustand und die körperliche Tätigkeit der Patienten waren weitgehend normal. Die Nahrung der Versuchspersonen enthielt mindestens 250 g Kohlenhydrate pro Tag. Es wurden folgende Versuche durchgeführt: Orale Glukosebelastung, intravenöse Glukosebelastung, intravenöse Glukagonbelastung, intravenöse Tolbutamidbelastung und intravenöse Insulinbelastung. Bei 3 Versuchspersonen wurde auch eine L-Leuzinbelastung vorgenommen. Der Blutzucker wurde mit der Glukose-

* Chargé de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

** Attaché de Recherche à l'I.N.S.E.R.M.

Oxydase-Méthode im venösen Blut bestimmt. Bei 4 Patienten wurde während der Belastungstests das Plasma-insulin nach der radioimmunologischen Methode von BERSON und YALOW gemessen. Es ließen sich geringe, aber doch deutliche Abweichungen von der Norm feststellen.

a) Die Nüchternblutzuckerwerte waren manchmal leicht erhöht. Diese waren besonders dann hoch, wenn die Blutzuckerbestimmung nicht mit enzymatischen Methoden vorgenommen wurde, weil im Blut außer Glukose andere reduzierende Substanzen vorhanden sind. b) Bei 7 von 10 Fällen zeigte sich beim oralen Glukosetoleranztest eine Erhöhung der Kurve mit verzögertem Abfall des Blutzuckers zur Norm; insbesondere lag der Blutzuckerwert nach 2 Stunden über 120 mg %. c) K-Werte lagen beim intravenösen Glukosetoleranztest in 7 von 10 Fällen im unteren Normalbereich; in einem Fall war der K-Wert eindeutig niedrig (0.84). d) Die Plasmainsulinwerte waren

normal oder im oberen Normalbereich. Bei den Belastungstests mit Hypoglykämie war der Plasmainsulinanstieg zwar deutlich, aber abnorm verzögert. e) Die Reaktion auf Glukagon war normal. Es bestand kein Anhalt für eine Resistenz gegen exogenes Insulin. Der Grad der durch Tolbutamid bewirkten Hypoglykämie war normal, obwohl das Maximum der Sekretion oft verzögert war. f) Die hypoglykämischen Reize zeigten oft verlängerte Effekte. g) Eine starke Empfindlichkeit gegen exogenes Insulin und gegen Tolbutamid sowie eine reaktive Hypoglykämie nach oraler Glukosebelastung und nach Glukagonbelastungstest konnten bei 2 Patienten beobachtet werden.

Diese bei 2 von 7 beobachteten geringen pathologischen Abweichungen der Blutzuckerregulation lassen sich möglicherweise auf eine relative Wirksamkeitsminderung des endogenen Insulins an den peripheren Geweben zurückführen.

Introduction

Quelques auteurs ont attiré l'attention ces dernières années, sur l'existence d'anomalies de la glycorégulation chez les malades azotémiques^{3, 4, 5, 14, 15, 18, 19}.

C'est en particulier l'observation d'une hyperglycémie à jeun chez de nombreux sujets atteints d'insuffisance rénale chronique^{15, 16, 19} qui est à l'origine de la plupart des travaux.

Ceux de PERKOFF et TYLER¹⁵, de COHEN et Collaborateurs^{3, 4}, de WESTERVELT et SCHREINER¹⁹ et de REUBI et Collaborateurs¹⁶ ont permis par des épreuves dynamiques de mettre en évidence avec une grande fréquence des anomalies de la glycorégulation de type «diabétique».

Mais un certain nombre de faits contradictoires ont été rapportés dont les plus importants concernent la réponse à l'administration d'insuline exogène. Selon COHEN et Collaborateurs^{3, 4}, les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique avancée montrent une sensibilité exagérée à l'administration parentérale d'insuline.

C'est d'ailleurs après avoir observé des accidents hypoglycémiques graves chez des malades traités par perfusions de glucose et d'insuline afin de réduire une hyperkaliémie que ces auteurs ont entrepris l'analyse systématique de ce problème.

Pour les autres auteurs ayant étudié ce point^{15, 16, 19} il existe au contraire une diminution de la sensibilité à l'insuline exogène.

Ces travaux dont les résultats sont parfois contradictoires, restent encore peu nombreux et les méthodes d'investigation utilisées variant d'un groupe à un autre rendent parfois difficile la comparaison des résultats. En particulier le taux du glucose sanguin n'est pas toujours déterminé par des méthodes spécifiques employant la glucose-oxydase. Par ailleurs l'exploration objective de la glycorégulation ne peut être menée que chez des sujets dont les conditions de nutrition et d'activité physique sont les plus proches possibles de la normale, ce qui n'est pas toujours aisé chez de grands insuffisants rénaux. Enfin, les sujets doivent

être exempts d'obésité et — ou — d'antécédents diabétiques.

Ce travail porte sur 10 malades atteints d'insuffisance rénale chronique patente rigoureusement sélectionnée, chez lesquels ont été pratiquées les explorations suivantes:

- hyperglycémie provoquée par voie buccale,
- hyperglycémie provoquée rapide par voie intraveineuse,
- test au tolbutamide I-V,
- test au glucagon,
- test à l'insuline exogène.

Certains malades ont subi également un test à la L. leucine par voie buccale.

Chez 4 malades l'insulinémie a été mesurée par la méthode radio-immunologique au cours de certaines épreuves dynamiques.

Matériel et Méthodes

A. Malades

Les 10 malades ont été étudiés pendant une période d'hospitalisation à l'Hôtel-Dieu de Paris. Le Tableau 1 résume les principales caractéristiques cliniques et biologiques de ces sujets atteints d'insuffisance rénale chronique.

Quand l'hospitalisation avait été justifiée par une poussée d'insuffisance rénale aiguë on a attendu que l'état clinique et biologique des patients soit à nouveau stable. Tous les malades au moment de l'exploration de la glycorégulation étaient dans un état nutritionnel correct avec une alimentation essentiellement glycolipidique, comportant au moins 250 grammes d'hydrates de carbone par jour pour un apport calorique global variable avec le poids des sujets mais en moyenne supérieur à 2000 calories. L'activité physique des malades peut être estimée correcte pour des sujets hospitalisés (promenade l'après-midi dans l'hôpital).

Aucun malade n'est obèse et chez aucun il n'avait été constaté de glycosurie avant le début de la néphropathie. Aucun n'a d'antécédents familiaux de diabète ou d'obésité.

Tableau 1

Obs.	Age et sexe	Poids en kg	Taille en cm	Type de la néphropathie et durée de l'I.R.	Urée sanguine g/l	Clearance de la créatinine endogène ml/mn	P.S.P. % d'élimination en 70'	Bicarbonates plasmatiques mEq/l	Etat nutritionnel ■
1 FOU	55 M	64.500	166	*Polykystose rénale > 6 ans	1.80	5.5		16—20	Bon
2 KEB	30 M	54	159	± G.N.C. ?	1.95	3.6	3	20	Bon
3 LOI	52 M	62.500	182	*G.N.C. > 10 ans	1.95			17	Très Bon
4 GUE	34 F	50.500	169	G.N.C. ?	2.10	2	5	14—19	Bon
5 CAR	62 M	48.500	162	Indéterminé > 8 ans	0.80	23	21	15—18	Bon
6 MOR	47 M	46	162	*Pyélonéphrite > 4 ans	3.45	5	Traces	13—19	Très Bon
7 AUD	64 F	55	152	G.N.C. > 4 ans	2.80	3		18—20	Bon
8 POT	71 M	50.200	159	Pyélonéphrite > 6 ans	2.85	2	5	14—18	Bon
9 NOE	86 F	45.100	158	Indéterminé > 10 ans	2.40	9	Traces	20	Bon
10 JOU	77 F	49	159	Pyélonéphrite > 1 an	1.30	6	2	20	Très Bon

± Glomérulonéphrite chronique.

* Diagnostic vérifié par ponction-biopsie du rein (obs. 6) ou par examen anatomique post-mortem plusieurs mois plus tard (obs. 1 et 3).

■ Aucun de ces malades n'était porteur d'oedèmes.

L'étude ophtalmologique n'a montré pour aucun malade de lésions compatibles (et à fortiori évocatrices) avec l'existence d'un diabète sucré.

B. Méthodes

1. Les glycémies ont été déterminées selon une technique de microdosage par la méthode enzymatique utilisant la glucose-oxydase après déprotéinisation du sang total par l'acide perchlorique¹¹ (Réactifs C.F. BOEHRINGER).

Les mesures ont été effectuées sur sang veineux prélevé au pli du coude et simultanément dans certains cas sur sang artériolocapillaire (extrémité du doigt).

Les résultats concernent les valeurs du sang veineux.

2. L'insulinémie a été déterminée sur le plasma du sang veineux par la méthode radio-immunologique de YALOW et BERSON²² en utilisant un système à deux anticorps¹⁷.

C. Les protocoles

qui ont été appliqués sont détaillés dans la thèse de l'un de nous⁵. Ils comportent:

1. Hyperglycémie provoquée par voie buccale par absorption de 45 grammes de glucose par m² de surface corporelle (S.C.) calculée au moyen de l'abaque de DU BOIS⁸;

2. Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse par injection de 15 g/m² de S.C. en moins de deux minutes⁶ et détermination graphique du coefficient K⁸;

3. Test au tolbutamide intra-veineux par injection rapide de 1 gramme de D. 860;

4. Test à l'insuline intra-veineux par injection rapide de 6 unités (ou 10 unités parfois) d'insuline ordinaire bovine Endopancrine;

5. Test au glucagon intra-veineux par injection rapide de 2 µg/kg de poids corporel de glucagon Lilly²;

6. Test à la L. leucine par absorption d'une solution contenant 200 mg/kg de poids corporel de L. leucine²¹.

Résultats et Commentaires

Les résultats sont regroupés dans le Tableau 2 et les Fig. 1 à 7.

A. Glycémie à jeun

Une glycémie supérieure à 0,90 g/l a été notée à 7 reprises sur 53 déterminations (obs. no. 4, 5, 8, 9).

La glycémie la plus élevée est de 1.03 (obs. 8).

Chez ces malades il peut donc exister une discrète hyperglycémie vraie en accord avec les données de la littérature.

Mais lorsque les glycémies veineuses sont déter-

Tableau 2. Glycémies à jeun — sang veineux g/l

Obs.	Glucose-Oxydase								Hoffman
	HGP	I.V.	Gluc.	Tolb.	Ins.	L.L.	Moyennes	± 2 S	Autres prélèvements
1	0.56	0.65	0.58	0.68	0.52	0.80	0.63	0.20	1.50
2	0.60	0.72	0.68	0.68	0.68		0.67	0.69	1.18
3	0.88	0.84	0.84	0.84	0.82		0.84	0.04	
4	1	0.88	0.84	0.84	0.84		0.88	0.14	1.55
5	0.96	0.88	0.84	0.92	0.82		0.88	0.11	
6	0.84	0.78	0.78	0.76	0.84	0.84	0.80	0.07	
7	0.80	0.76	0.80	0.68	0.64		0.73	0.15	1.65—1.47—1.20
8	0.90	1.03	0.89	0.88	0.61	0.63	0.86	0.26	
9	0.92	0.92	0.72	0.88	0.88		0.86	0.17	
10	0.80	0.72	0.80	0.66	0.64		0.72	0.15	1.25—1.10—1.15

$$M = 0.78 \pm 0.19$$

minées par des méthodes non enzymatiques (HOFFMAN adapté pour auto-analyseur¹⁰) des valeurs élevées peuvent être notées même dans les observations 7 et 10 où la glycémie vraie ne dépasse pas 0.80 g/l (10 déterminations).

Cette «hyperglycémie» non authentique déjà soulignée par WESTERVELT¹⁹ et REUBI¹⁶ est due à la présence de substances réductrices non glucosées dans le sang des malades avec hyperazotémie.

B. Hyperglycémie provoquée par voie buccale (H.G.P.)

Jugées sur les critères de CONN⁷, de la Joslin Clinic¹³ et de nos propres estimations⁸, les anomalies sont modérées mais indiscutables dans 7 cas sur 10 (Fig. 1).

Fig. 1

Dans l'observation 9 la glycémie reste franchement élevée à la 2^{ème} et à la 3^{ème} heure, demeurant au-dessus de 1.50 g/l;

6 courbes se situent dans une zone anormale à la 2^{ème} heure, la glycémie étant supérieure à 1.20 g/l et pour trois d'entre elles à la 3^{ème} heure la glycémie est encore supérieure à 1.10 g/l.

Ces faits sont en accord avec ceux observés par REUBI et Collaborateurs¹⁶ qui emploient la glucose-oxydase et notent un étalement de la courbe d'H.G.P. à un niveau plus élevé chez 11 azotémiques que chez 7 sujets normaux.

Mais les anomalies que nous avons constatées sont nettement plus discrètes que celles observées par les autres auteurs vraisemblablement parce qu'ils utilisent le plus souvent la méthode de SOMOGYI-NELSON et — ou — des prélèvements capillaires. Les taux de la glycémie peuvent être plus élevés dans le sang artériolo-capillaire que dans le sang veineux surtout lors des épreuves dynamiques hyperglycémiantes comme nous l'avons constaté à de très nombreuses reprises en accord avec les données de la littérature^{12, 13}.

Dans les observations 1 et 2 l'administration de glucose entraîne une hypoglycémie secondaire importante et dans l'ensemble ces deux courbes se situent à un niveau glycémique bas.

C. Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse (Fig. 1)

Dans l'observation n° 9 le coefficient de disparition du glucose est anormal ($10^2 K = 0.84$).

7 malades sur 10 ont un coefficient K compris dans les limites normales définies par CONARD⁶ mais dans l'ensemble les valeurs de K sont basses ($1.15 < 10^2 K < 1.57$).

Dans les observations 1 et 2 la pente de disparition du glucose est rapide ($10^2 K = 3.85$ dans le cas n° 1 et 2.47 dans le cas n° 2).

Une anomalie franche de la glycorégulation du type «diabétique» n'est donc retrouvée que pour un sujet (obs. 9), la plupart des malades se situant toutefois dans

les valeurs basses de K. Ces faits ont été également observés par LUKE et Coll.¹⁴.

D. Test au glucagon (Fig. 2)

La réponse hyperglycémiant après injection de glucagon est strictement normale chez 9 malades sur 10 puisque la glycémie s'élève à plus de 40% de sa valeur initiale en moins de 30 minutes².

Dans l'observation n° 8 l'élévation n'est que de 35% mais jugée sur les dosages pratiqués sur sang capillaire l'épreuve est normale.

Ces résultats permettent d'exclure toute diminution des capacités de glycogénolyse hépatique dans ce

groupe d'insuffisants rénaux. Ces données sont en contradiction avec les résultats observés par COHEN^{3,4} qui après injection I.V. de la même quantité de glucagon constate une réponse faible bien que les glycémies soient déterminées sur sang capillaire par la méthode de SOMOGYI-NELSON. Les malades étudiés par COHEN étaient soumis à un apport quotidien de 150 g d'hydrates de carbone dans les 3 jours précédant le test.

Le test au glucagon réalisant une hyperglycémie provoquée, on retrouve les réponses parfois anormales déjà notées au cours des hyperglycémies provoquées dans ce groupe de malades:

retour retardé de la glycémie à la normale pour plusieurs sujets;

hypoglycémie réactionnelle nette dans les observations 1 et 2.

E. Test à l'insuline exogène (Fig. 3)

Chez tous les sujets l'administration parentérale d'insuline exogène entraîne une hypoglycémie.

L'abaissement de la glycémie est au moins de 50% du taux initial et atteint parfois 70% (Obs. 1, 2, 6, 9).

Le maximum de l'hypoglycémie survient à la 20^{ème} ou à la 30^{ème} minute dans la plupart des cas.

La correction de l'hypoglycémie est lente et pour 7 malades sur 10 le taux de la glycémie est encore inférieur de 50% au taux initial après 60 minutes.

Dans l'observation 9 où les anomalies de type «diabétique» sont les plus patentes au cours des épreuves d'hyperglycémies provoquées l'injection d'insuline I.V. (6 unités pour 46 kg) entraîne une hypoglycémie importante et durable.

Les résultats obtenus permettent d'exclure une résistance à l'insuline exogène dans ce groupe d'insuffisants rénaux chroniques.

Il existe au contraire, en accord avec les données de COHEN^{3,4} une sensibilité pour le moins normale et souvent accrue à l'insuline exogène.

Nos résultats sont en contradiction avec ceux de WESTERVELT¹⁹. Ils s'éloignent également de ceux de PERKOFF¹⁵, et de REUBI¹⁶ qui en employant un test couplé insuline-glucose retrouvent une sensibilité diminuée à l'insuline.

F. Test au Tolbutamide I.V. (Fig. 4)

L'amplitude de la dépression glycémique est normale dans les 10 cas puisque la glycémie s'abaisse de plus de 40%.

L'abaissement maximum de la glycémie est par contre souvent tardif et ne survient avant la 30^{ème} minute que dans les observations 1 et 2.

Dans les 8 autres cas la dépression maximum n'est enregistrée qu'à la 45^{ème} voire à la 60^{ème} minute.

L'hypoglycémie obtenue par injection de tolbutamide demeure prolongée dans la majorité des cas. Après une heure toutes les glycémies sont inférieures d'au moins 40% par rapport au taux initial. Après 90 minutes, quatre malades ont encore une glycémie au-dessous de 40%.

Cette réponse normale dans son amplitude, retardée dans son délai d'apparition et prolongée après administration est également notée par WESTERVELT¹⁹.

G. Test à la L. leucine (Fig. 2)

Il a été pratiqué chez 3 sujets. L'abaissement maximum de la glycémie ne dépasse pas 15% du chiffre initial.

H. Insulinémie (Fig. 5, 6, 7)

Le dosage de l'insuline plasmatique a été effectué au cours de 9 épreuves dynamiques pratiquées chez les malades n° 7, 8, 9 et 10.

Les résultats seront analysés par observation:

Observation n° 7. L'insulinémie de base (50, 60 μ U/ml de plasma) demeure dans les limites normales de la méthode.

Pendant l'hyperglycémie provoquée par voie buccale on constate une sécrétion tardive et prolongée d'insuline. A la 2^{ème} heure, alors que la glycémie est encore anormale (1.28 g/l) l'insulinémie est de 250 μ U/ml (Fig. 5).

Fig. 5

Cette sécrétion prolongée se retrouve pendant le test au tolbutamide et pendant le test au glucagon (Fig. 7).

Fig. 7

Observation n° 8. L'insulinémie de base est normale (25 μ U/ml).

Elle ne se modifie pas sensiblement pendant l'administration de L. leucine.

Sous l'influence du tolbutamide la sécrétion est franche (125 μ U/ml) et redevient normale à la 45^{ème} minute (30 μ U/ml).

La dépression maximum de la glycémie est obtenue à la 45^{ème} minute.

Observation n° 9. Dans cette observation les insulinémies basales sont normales.

Dans l'hyperglycémie provoquée I.V. (qui est franchement pathologique avec un K de 0.84) la réponse insulinienne est également franchement pathologique puisqu'elle est très lente et prolongée n'atteignant son amplitude maximum que vers la 50^{ème} minute (Fig. 6).

Fig. 6

La réponse normale de l'insulinémie au cours des épreuves d'H.G.P.I.V est extrêmement précoce et transitoire¹⁸.

Le test au glucagon a montré une sécrétion ample et tardive.

Observation n° 10. L'insulinémie de base est modérément élevée, dans les limites de la normale.

Au cours de l'hyperglycémie provoquée per os qui est anormale (glycémie 1.26 à 120 minutes) l'insulinémie s'élève d'une façon anormalement prolongée (Fig. 5).

Dans l'ensemble chez ces quatre malades qui présentent des anomalies modestes de la glycorégulation, on retrouve:

une insulinémie à jeun le plus souvent à la limite supérieure de la normale;

une sécrétion parfois ample mais surtout anormalement prolongée d'insuline sous l'influence des charges hyperglycémiantes et s'accompagnant d'une lenteur de retour de la glycémie à des taux normaux. Les modifications de l'insulinémie étant parallèles à celles de la glycémie.

Discussion

1. Le taux de la glycémie à jeun est parfois élevé chez les malades atteints d'insuffisance rénale chronique. Une partie de cette hyperglycémie est en fait due à la présence de substances réductrices autres que le glucose. Ces faits ont été notés par d'autres auteurs^{14, 16, 19}. La nature des substances réductrices est encore incomplètement élucidée mais il est vraisemblable qu'il s'agit en partie de la créatinine¹⁶.

2. Des anomalies modérées mais indiscutables de l'hyperglycémie provoquée par voie buccale caractérisées par une courbe étalée et un niveau glycémique élevé à la 2^{ème} heure sont observées avec une certaine

fréquence en accord avec les données de la littérature^{15, 16, 19}. Ces anomalies se retrouvent, mais à un degré encore plus faible quand l'hyperglycémie est provoquée par injection rapide intra-veineuse de glucose ou de glucagon.

3. Ces anomalies ne peuvent être rattachées à une carence absolue en insuline endogène. Le taux de l'insulinémie à jeun est normal ou à la limite supérieure de la normale et la sécrétion d'insuline sous l'influence de ses stimulus habituels est le plus souvent ample et surtout anormalement prolongée dans le temps.

4. L'importance de cette sécrétion retardée d'insuline endogène contrastant avec une lenteur du retour de la glycémie à la normale au cours des épreuves dynamiques hyperglycémiantes est compatible avec l'hypothèse selon laquelle les anomalies de la glycorégulation dans l'insuffisance rénale chronique avancée seraient liées à une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus à la périphérie. Les facteurs qui pourraient être responsables des anomalies glucidiques sont inconnus. Le métabolisme du fructose n'est pas perturbé¹⁴. Le rôle de l'acidose en elle-même peut être écarté sur les données du travail de BAIRD¹, bien que celui-ci porte sur des sujets sans insuffisance rénale et sur le travail de LUCKE¹⁴. L'effet spécifique de l'urée a été suggéré par PERKOFF et TYLER¹⁵ mais écarté par REUBI¹⁶. COHEN^{3, 4} propose d'incriminer une diminution de l'utilisation hépatique du glucose. WESTERVELT et SCHREINER¹⁹ ont avancé l'hypothèse selon laquelle l'insuline serait dégradée plus rapidement sous l'influence du taux plasmatique élevé du glutathion réduit. Les résultats des insulinémies que nous avons obtenus sont peu en faveur de cette hypothèse.

La persistance d'un taux d'insulinémie élevé que nous avons observé est peut-être liée à une sécrétion prolongée d'insuline mais peut-être s'agit-il d'une diminution de la dégradation de l'insuline circulante en accord avec les résultats expérimentaux de WILDBERGER, RICKETTS et COLL²⁰ qui ont montré la prolongation de la demi-vie de l'insuline injectée au rat néphrectomisé ou néphrotique.

5. Pour expliquer l'apparente contradiction entre les faits précédents et la réponse hypoglycémique non seulement normale dans son amplitude mais prolongée dans le temps après injection d'insuline exogène on peut faire intervenir les faits suivants:

Les doses d'insuline exogène (bovine) injectées entraînent une insulinémie (bovine) supérieure aux taux les plus élevés de l'insulinémie endogène observés et il serait peut-être plus logique de pratiquer des tests d'hypoglycémie provoquée avec des doses moindres, de l'ordre de 0,05 u/kg par exemple.

L'injection exogène d'insuline intervient sur un taux de glycémie normal ce qui n'est pas le cas au cours des épreuves hyperglycémiantes où la sécrétion d'insuline endogène intervient sur des taux de glycémie supérieurs à la normale. Cet argument est également valable lorsqu'il s'agit d'analyser la réponse hypogly-

cémique après injection de tolbutamide et peut être également retenu pour la discussion concernant la réponse aux tests insuline-glucose^{15, 16}.

6. La réponse glycogénolytique après injection de glucagon est normale chez les malades étudiés.

7. Les résultats obtenus ne sont pas incompatibles avec le fait clinique peu fréquent mais indiscutable qu'est la diminution des besoins réels en insuline chez des diabétiques développant une insuffisance rénale sévère.⁹ On retrouve dans les deux groupes de malades (diabétiques et non diabétiques) la même sensibilité à l'insuline exogène. A l'heure actuelle, il n'est pas permis de dire si l'explication est la même chez l'homme que celle proposée par WILDBERGER et RICKETTS chez l'animal.²⁰

Bibliographie

- 1 BAIRD, D.W.: Glucose tolerance in metabolic acidosis. I. Non diabetic subjects. *Med. J. Aust.* **47**, 41/44, 1 (1960).
- 2 BLANC, M.: Une nouvelle épreuve fonctionnelle: l'hyperglycémie au glucagon. Résultats obtenus chez les sujets normaux. Essai de codification de l'épreuve. Thèse Méd. Paris (1963).
- 3 COHEN, B.D.: Abnormal carbohydrate metabolism in renal disease: blood glucose unresponsiveness to hypoglycemia, epinephrine and glucagon. *Ann. Int. Med.* **57**, 204 (August 1962).
- 4 — N. SPREITZ, A.L. RUBINS, and E.H. LUCKEY: Hyperguanidemia and hypoglycemia unresponsiveness in renal disease. *Ann. Int. Med.* **54**, 1062 (1961).
- 5 COLLIN DE L'HORTET, G.: Contribution à l'étude de la glycorégulation dans l'insuffisance rénale chronique. Thèse. Méd. Paris (1964).
- 6 CONARD, V.: Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et applications cliniques. *Acta Medica Belgica* (1955).
- 7 CONN, J.W.: The prediabetic state in man, definition, interpretation and implications. *Diabetes* **7**, 347/357 (1958).
- 8 DEROT, M.: Diabète et maladies de la nutrition. Flammarion 1 Vol. (1962).
- 9 GILLIS, B.: La baisse des besoins en insuline au cours de la néphropathie diabétique. Mémoires. Ass. Etr. 1 Vol. Fac. Méd. Paris (1964).
- 10 HOFFMAN, W.S.: A rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine. *J. Biol. Chem.* **120**, 51/55 (1937).
- 11 HUGGETT, A. St. G., and D. A. NIXON: *Biochem. J.* **66**, 12 (1957).
- 12 JORDE, R.: The diabetes survey in Bergen. Norway 1956. Norwegian Univ. Press. Bergen Oslo. Vol. 1 (1962).
- 13 JOSLIN, E.P., H.F. ROOT, P. WHITE, and A. MARBLE: The treatment of diabetes mellitus 10. ed. Lea and Febiger Edts. Philadelphia (1959).
- 14 LUKE, R.G., A.J. DINWOODIE, A.L. LINTON, and A.C. KENNEDY: Fructose and glucose tolerance in uremia. *J. of Lab. clin. med.* **64**, 731—740 (1964).
- 15 PERKOFF, G.T., C.L. THOMAS, J.D. NEWTON, J.C. SELLMAN, and F.H. TYLER: Mechanism of impaired glucose tolerance in uremia and experimental hyperazotemia. *Diabetes* **7**, 375 (1958).
- 16 REUBI, F., H. PAULI et A. TEUSCHER: Quelques aspects du retentissement circulatoire, respiratoire et métabolique de l'insuffisance rénale. *Actual Néphr. Hôp. Necker. Flammarion* (1963).

- ¹⁷ ROSSELIN, G., G. TCHOBRUTSKY, R. ASSAN, J. DROUET et M. DEROT: La méthode radioimmunologique de dosage de l'insulinémie. *Médecine et Hygiène*. **23** No. 671, 63/66 (20. 1. 1965).
- ¹⁸ SAMOLS, E., and V. MARKS: The physiologic and diagnostic significance of the plasma insulin response to intravenous glucose. 5^{eme} Congrès. Intern. Fed. Diab. 1 Vol. Excerpta Med. Found. No. 74, 131 (1964).
- ¹⁹ WESTERVELT, F.B., and G.E. SCHREINER: The carbohydrate intolerance of uremic patients. *Ann. Int. Med.* **57**, No. 2 (August 1962).
- ²⁰ WILDBERGER, H.L., H.T. RICKETTS, and L. REGUT: Degradation of insulin by tissue extracts of normal and nephrotic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* **112**, No. 1 (1963).
- ²¹ YAKUBOWITCH, G.B.: L'épreuve à la L-leucine dans l'exploration du métabolisme des hydrates de carbone chez l'adulte. Thèse Méd. Paris 1964.
- ²² YALOW, R.S., and S.A. BERSON: Assay of plasma insulin in human subjects by immunological method. *Nature* **184**, 1648 (1959).

Dr. G. TCHOBRUTSKY
Clinique des Maladies de la Nutrition
Hôtel-Dieu
Paris 4 / France