

FAUT-IL MESURER LES GLYCEMIES POSTPRANDIALES DES DIABETIQUES ?

par

G. SLAMA*

ARGUMENTAIRE

Il y a plusieurs arguments qui militent en faveur d'une réponse positive à cette question. Oui il faut mesurer les glycémies 1 h 30 à 2 h après le début des repas (voire 3 h ?). Voici, résumés, les principaux arguments.

1) L'hyperglycémie est le déterminant essentiel, quoique pas unique, de la microangiopathie et, à un degré moindre, de la macroangiopathie chez le diabétique : dépister les phases d'hyperglycémie postprandiale (HGPP) pour mieux les combattre (voir point n° 4) n'est que simple logique.

Les phases d'hyperglycémie postprandiale contribuent de façon notable à l'élévation de l'HbA1c.

2) La notion de "pics" glycémiques postprandiaux est probablement source de confusion, d'erreur conceptuelle : l'HGPP dure souvent de nombreuses heures. Seule la surveillance des glycémies postprandiales peut en faire prendre conscience. La notion de pic insiste trop sur l'élévation et pas assez sur la durée.

3) L'hyperglycémie postprandiale et l'hyperinsulinisme qui l'accompagne, ce dernier d'autant plus fort qu'on en est dans les premières décennies de la dysrégulation glycémique, ont des conséquences également sur l'hyperlipidémie postprandiale et le risque vasculaire.

L'hyperglycémie postprandiale est d'ailleurs la première anomalie annonçant le diabète, avant l'hyperglycémie à jeun. C'est peut-être à ce seul stade que ce justifierait l'hyperglycémie provoquée orale pour se convaincre que le sujet est à risque de devenir diabétique, si cet argument supplémentaire était réellement nécessaire.

4) Nous disposons de moyens *spécifiques*, et d'autres non spécifiques, de faire baisser les glycémies postprandiales : moyens diététiques et moyens pharmacologiques (régime à faible index glycémique, alimentation enrichie en fibres alimentaires, utilisation des inhibiteurs des alpha-glucosidases en monothérapie, utilisation des glinides en monothérapie, utilisation de l'Humalog®). Il faut donc savoir quand les utiliser et comment. Mesurer les glycémies postprandiales est alors nécessaire.

5) De nombreuses études, utilisant ces moyens très différents montrent qu'après quelques semaines d'utilisation l'amélioration des glycémies postprandiales s'accompagne d'une amélioration significative des glycémies à jeun.

6) Mesurer les glycémies s'impose dans la mesure où le niveau de ces glycémies ne peut s'inférer de façon fiable de la valeur des glycémies préprandiales : en d'autres termes, une glycémie préprandiale dans les limites des objectifs thérapeutiques, "normale", ne garantit pas une glycémie postprandiale acceptable. Ceci souligne la nécessité d'une *autosurveillance glycémique* (ASG) qui seule permet une éducation, une prise de conscience du patient, permettant les modifications thérapeutiques nécessaires.

7) De nombreux arguments expérimentaux tendent à montrer que l'hyperglycémie postprandiale, et la forte riposte insulinosécrétoire qui lui fait suite, ont d'importantes répercussions métaboliques chez l'animal *sain*. Il pourrait en être de même chez l'homme sain, non diabétique.

Développons les arguments ci-dessus, en insistant sur le fait que nous n'évoquerons pas l'importance du *dosage* des glycémies postprandiales dans le dépistage et le diagnostic du diabète sucré (doser des couples de glycémies à jeun et postprandiales soit après le petit déjeuner, soit après le repas du midi font pourtant partie d'une pratique très courante en médecine pratique). Nous n'évoquerons pas non plus l'utilité ou non, dans la surveillance des diabètes de type 2, de doser les glycémies (à jeun et postprandiales) en laboratoire : l'ANAES en a récemment fait une pratique non recommandée. Nous n'envisagerons pas non plus de dosage des glycémies postprandiales tardives comme moyen de dépister les hypoglycémies chez les sujets prenant une trop forte dose de sulfamide hypoglycémiant, aspect traité par ailleurs par Louis Monnier.

* SERVICE DE DIABETOLOGIE, HOTEL-DIEU, 1 PLACE DU PARVIS DE NOTRE-DAME, 75004 PARIS.

L'HYPERGLYCEMIE POSTPRANDIALE (HGPP) EST UN DETERMINANT NOTABLE DE L'ELEVATION DE L'HbA1c

Est-il besoin de souligner l'importance déterminante de l'hyperglycémie dans la constitution de la microangiopathie [1-5] et de la macroangiopathie [2, 5, 6] dans les diabètes de type 1 et de type 2 ? Lutter contre l'hyperglycémie le plus tôt possible et le plus vigoureusement possible, dès lors que l'espérance de vie est longue, est un des objectifs qui s'imposent au médecin. Lutter contre l'HGPP en fait partie. Quelle est la contribution de l'HGPP à l'élévation de l'HbA1c au dessus des valeurs normales ? On peut évaluer cette participation entre 20 et 40 p. 100. Cette évaluation est basée sur les arguments suivants.

Les études contrôlées (c'est-à-dire comportant un groupe sous placebo ou un groupe contrôle), d'intervention nutritionnelle ou pharmacologique montrent qu'elles sont capables d'améliorer l'HbA1c qui passe en moyenne de 8 p. 100 à 7,2 p. 100/7,6 p. 100 comblant donc 0,4 à 0,8 des 1,8 points au-dessus des valeurs normales de l'HbA1c. C'est ce qui ressort par exemple :

- de l'utilisation de fibres [7] ;
- d'une méta-analyse sur les effets des régimes riches en aliments à faible index glycémique de Brand Miller [8] qui note une amélioration moyenne de l'HbA1c de 8 p. 100 par rapport à la valeur de départ, soit une amélioration de 40 p. 100 de la partie pathologique du taux d'hémoglobine glycosylée (0,6 point d'hémoglobine glyquée sur les 3,2 points au-dessus des valeurs normales de référence). Un résultat de même ampleur a été observé par Fontvieille et al. [9] ;
- dans une large étude contrôlée multicentrique sur la prescription d'acarbose en monothérapie ou associée à insuline, sulfamide ou metformine, Rodger et al. [10] ont constaté après 12 mois de traitement une amélioration de l'HbA1c de 0,9 p. 100 dans le groupe régime seul, 0,8 p. 100 dans le groupe metformine, 0,9 p. 100 dans le groupe sulfamide et 0,4 p. 100 dans le groupe insuliné ;
- une évolution du même ordre a été observée dans des études récentes portant sur les glinides en monothérapie [11-12] ;
- l'Humalog® entraîne une amélioration d'amplitude comparable chez les diabétiques non insulino-dépendants [13] ;
- dans deux études récentes de notre groupe [14-15] nous avons mesuré le profil glycémique sur 24 h de 60 diabétiques non insulino-dépendants et de 12 sujets sains soumis à une alimentation standardisée, non restrictive. En calculant de façon fractionnée les différentes surfaces sous courbe, nous avons pu évaluer que sur la totalité de l'hyperglycémie postprandiale des diabétiques, 48 p. 100 pouvaient être considérés comme physiologiques, "incompressibles" (surface entre 0 et 1 g à jeun et 1,20 g en postprandial), 36 p. 100 étaient liés à l'élévation des glycémies interprandiales au-dessus de la normale et 16 p. 100 à l'hyperglycémie postprandiale. En d'autres termes 1/3 de l'hyperglycémie pathologique (30 p. 100) était lié à l'hyperglycémie postprandiale.

LA NOTION DE PIC GLYCEMIQUE POSTPRANDIALE EST INSUFFISANTE POUR DECRIRE LE PHENOMENE DE L'HGPP

C'est l'étude réitérée des courbes multi points ou d'enregistrement continu des glycémies postprandiales des diabétiques qui nous a fait prendre conscience de la signification imprécise, et de ce fait éventuellement source de conception profondément erronée, du terme de "pic" d'hyperglycémie postprandiale. En effet, ce terme de pic met l'accent sur la valeur maximale de la glycémie postprandiale sans insister assez sur la notion de durée (définition du Petit Robert : "pic : ... montagne dont le sommet dessine une pointe aiguë"). Cette notion de pic fait inconsciemment trop référence à la notion de sucres rapides supposés donner naissance à une hyperglycémie forte mais transitoire, opposés aux sucres supposés lents crédités d'une HGPP moins élevée mais soutenue. La réalité, systématiquement vérifiée, aussi bien chez des diabétiques de type 1 [16, 17] que chez des diabétiques de type 2 [14, 15] nous a montré que l'hyperglycémie est d'autant plus longue et soutenue que le pic est élevé. Un terme comme "vague d'hyperglycémie postprandiale" ou "onde d'hyperglycémie postprandiale" nous semble plus descriptif des phénomènes observés. Dans le travail ci-dessus évoqué sur la détermination des profils glycémiques nycthémeraux des diabétiques, nous avons pu mesurer que la durée de l'hyperglycémie au-dessus des valeurs préprandiales dépassaient les 13 h sur 24, soit 56 p. 100 du nycthémer. Seule la mesure régulière des HGPP peut faire prendre conscience de l'importance du phénomène.

L'HYPERGLYCEMIE POSTPRANDIALE, PREMIERE ETAPE VERS LE DIABETE AVERE

Une HGPP n'est pas synonyme de diabète sucré. Une telle hyperglycémie peut s'observer chez le sujet jeune neurotonique, l'hyperthyroïdien, le sujet ayant subi une chirurgie gastrique, et même quasi systématiquement chez le sujet sain à certains moments de la journée (" diabète de l'après-midi ") [18]. Dans ces cas, l'hyperglycémie est très transitoire, méritant là le qualificatif de " pics glycémiques postprandiaux " : en effet, chez tous ces sujets l'insulinosécrétion est normale, répondant instantanément à l'hyperglycémie. Ce qui caractérise le diabète de type 2 est la disparition de la phase initiale de l'insulinosécrétion qui entraîne une élévation excessive et durable de l'HGPP. La situation est encore plus caricaturale chez le diabétique de type 1.

De nombreux auteurs ont essayé de retracer l'histoire naturelle du diabète de type 2 [19-20] et font de l'hyperglycémie postprandiale, ou de son succédané l'hyperglycémie post charge en glucose (HGPO), le premier signe biologique du diabète sucré. Cette précession de l'HGPP sur l'hyperglycémie à jeun est peut-être la seule justification défendable de l'HGPO en pratique clinique : démontrer qu'un sujet dont la glycémie à jeun est strictement normale (< 100 g/l) a une intolérance au glucose (IGT) ou déjà un diabète sucré selon les normes de l'OMS [21-23]. Cet examen est rarement indispensable ; il suffit d'interroger les sujets sur leurs antécédents familiaux et personnels et mesurer poids, BMI et tour de taille pour avoir sa conviction et mettre en route les mesures préventives nécessaires [24].

Plusieurs auteurs ont par ailleurs évalué les conséquences à court et long terme de l'hyperglycémie postprandiale [24-26]. De nombreux arguments épidémiologiques démontrent la valeur prédictive péjorative d'une " petite " hyperglycémie à jeun [27] associée le plus souvent à une forte HGPP et surtout de risques vasculaires accrus. D'autres études ont directement montré le rôle spécifiquement prédictif de l'hyperglycémie postprandiale sur ce risque macrovasculaire [23, 27-29].

NOUS DISPOSONS ACTUELLEMENT DE MOYENS *SPECIFIQUES* (ET D'AUTRES NON spécifiques) POUR AMELIORER L'HGPP

Ces moyens additionnent leurs effets aux moyens non spécifiques ; ils ne s'excluent donc pas les uns les autres dans la prescription mais permettent au contraire une prescription raisonnée de la thérapeutique antidiabétique fondée sur les faits d'observation clinique du suivi (ASG). Ces moyens sont diététiques et pharmacologiques. Ces différents moyens et la stratégie de leur utilisation ont été développés dans un article récent des Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu [30], ils ne seront donc qu'évoqués ici rapidement.

Moyens diététiques

Il s'agit de :

- diminuer la ration globale de glucides par 24 h, quand celle-ci est notoirement excessive (ce qui est rare sauf au moment de la révélation d'un diabète sucré méconnu : cette mesure, la réduction, est alors spectaculairement efficace) ;
- la répartition " à l'aveugle ", sur un schéma standard, des apports glucidiques en 3 repas et 3 collations est le plus fréquemment prescrite. Il semble préférable de...
- répartir ces apports glucidiques en fonction des profils glycémiques nycthémeraux moyens, en autosurveillance glycémique, diminuant les apports glucidiques au moment de fortes hyperglycémies itératives (matinée), l'augmentant aux périodes où la glycémie est usuellement soit normale, voire basse (midi, après-midi) ;
- l'utilisation d'aliments naturellement riches en fibres [7], ce qui n'est pas synonyme mais souvent recoupe, la mesure suivante :
- utiliser des aliments à faible index glycémique ou à index modéré (par exemple les pâtes ont un index modéré sans être particulièrement riches en fibres alimentaires).

Moyens pharmacologiques

Ils sont maintenant bien connus ou en passe de l'être. Il s'agit de :

- l'utilisation des glinides ;
- l'Humalog® sans insister sur des moyens à venir (d'avenir ?) ;
- l'insuline nasale qui, en monothérapie chez des diabétiques non insulino-dépendants très déséquilibrés, a amélioré

l'HbA1c de 1,8 point ;

- l'insuline administrée par voie pulmonaire ;
- le GLP-1 ;
- l'amyline.

Les moyens pharmacologiques non spécifiques modifiant l'HGPP sont bien sûr la metformine, les sulfamides hypoglycémiant, les thiazolidinediones. Ils sont actifs non seulement sur la glycémie postprandiale mais également sur les glycémies à jeun. Ils peuvent néanmoins être prescrits, *sauf les sulphonylurées*, en l'absence même d'hyperglycémie à jeun notable pour modifier particulièrement les glycémies postprandiales [31]. Les sulphonylurées ne doivent probablement être prescrits, en tous les cas aux doses usuelles, qu'en cas d'hyperglycémie notable permanente, à jeun et postprandiale, au risque sinon d'hyperglycémies sévères.

AMELIORER LES GLYCEMIES POSTPRANDIALES AMELIORE LA GLYCEMIE A JEUN

Il est à noter que toutes les mesures ou agents pharmacologiques énoncés ci-dessus, administrés en monothérapie, après avoir amélioré souvent extrêmement rapidement les glycémies postprandiales améliorent, en quelques semaines de traitement, les glycémies à jeun.

Par exemple, dans une étude de Fontvieille et al. [9] après 3 semaines de régime enrichi en aliments à faible index glycémique, la fructosamine est passée de 277 à 217 mmol par litre et la glycémie à jeun s'est améliorée de 0,35 g/l.

Une amélioration du même ordre a été noté dans l'étude utilisant l'acarbose [10],

Avec l'Humalog® [11] l'amélioration de la glycémie à jeun a été de l'ordre de 2,5 mmol/l.

Avec de l'insuline nasale [31] chez les diabétiques non insulino-dépendants (sans couverture par une insuline à longue durée d'action) l'amélioration a été négligeable.

LE NIVEAU DE LA GLYCEMIE POSTPRANDIALE NE PEUT ETRE ANTICIPE A PARTIR DU NIVEAU DE LA GLYCEMIE PREPRANDIALE SI L'OBJECTIF EST LA NORMOGLYCEMIE

L'examen de 316 couples de glycémies pré et postprandiales recueillies chez des diabétiques de type 2 aussi bien le matin, le midi que le soir, ont montré qu'une glycémie préprandiale dans l'objectif (1,20 g/l à jeun) s'accompagne dans près de 10 p. 100 des cas d'une glycémie postprandiale acceptable ou basse et dans près de 14 p. 100 des cas elle est au-dessus des objectifs thérapeutiques, soit anormale 1 fois sur 2. En revanche une glycémie préprandiale élevée s'accompagne le plus souvent (68 p. 100 des cas) d'une glycémie postprandiale élevée, cette glycémie n'étant dans l'objectif que dans moins de 9 p. 100 des cas environ (9 fois sur 10 elle est anormale) [33].

La preuve de la supériorité des glycémies postprandiales sur les glycémies préprandiales (s'il était besoin de choisir) comme moyen de contrôler les diabétiques insulino-traités, a été apportée par De Veciana et al [34]. Ces auteurs ont traité de façon randomisée deux groupes de femmes (2 x 33) ayant un diabète gestationnel, par des injections multiples d'insuline dont l'adaptation était faite soit sur 3 glycémies préprandiales (et une glycémie à jeun) soit sur 3 glycémies postprandiales et une glycémie à jeun (objectifs : glycémie préprandiale entre 0,60 et 1,05 g/l ou glycémie 1 h postprandiale < 1,40 g/l). L'équilibre glycémique et plus encore les conséquences sur le fœtus ont été significativement plus favorables dans le groupe surveillant les glycémies postprandiales.

L'HYPERGLYCEMIE (ET L'HYPERINSULINISME) POSTPRANDIAUX POURRAIENT ETRE DES PARAMETRES METABOLIQUES DETERMINANTS CHEZ LES SUJETS SAINS SANS DYSMETABOLISME GLUCIDIQUE AU DEPART

Nous avons accumulé ces dernières années de nombreux arguments expérimentaux (chez le rat normal) indiquant qu'une alimentation enrichie en amidons à faible index glycémique, constituée de 57 p. 100 de la ration calorique quotidienne de farine de haricots de mungo à faible index glycémique, comparée à un régime enrichi en amidons à fort index glycémique (amidon de blé ou de maïs cireux), a de multiples conséquences. Dans ces conditions expérimentales en effet une alimentation à fort index glycémique entraîne les conséquences suivantes [35-40] :

- une plus forte hyperglycémie postprandiale et une riposte insulinaire également plus importante [36] ;

- s’accompagne dès la 3^e semaine d’une glycémie et d’une insulïnémie plus élevée le matin, mais également d’un taux plus élevé des triglycérides plasmatiques [35-37] ;
- les adipocytes de ces animaux sont significativement plus petits et plus nombreux (nombre de cellules/gramme des tissus), et ceci de façon reproductible [37] ;
- les adipocytes de ces animaux, soumis à un régime riche en amidons hyperglycémisants s’accompagnent d’une augmentation du transport intra-adipocytaire de glucose marqué au C-14, glucose qui est moins oxydé et davantage incorporé aux lipides totaux cellulaires [35-36], en même temps que l’activité antilipolytique de l’insuline au niveau de cette cellule est diminuée [37] ;
- ces phénomènes métaboliques dans les adipocytes sont liés à une augmentation de l’activité du transporteur de glucose GLUT 4 et de l’expression de son gène dans l’adipocyte, ils sont également liés à l’augmentation de la synthèse des acides gras (SAG) [37], augmentation d’activité qui s’accompagne d’une augmentation de l’expression du gène de la SAG [39].

Après 12 semaines d’une telle diète à fort index glycémique, les animaux ont une masse grasse augmentée mesurée en absorptiométrie biphotonique (DEXA) et des taux de leptinémie plus bas [40].

Bien entendu des études de ce type ne sont pas possibles chez l’homme normal (nourriture exclusive avec une seule source de glucides) mais des études chez l’homme sain et diabétique sont actuellement en cours [39]. Notre hypothèse est que la consommation d’aliments à faible index glycémique, produisant une plus faible hyperglycémie et une hyperinsulinémie postprandiales participe, avec la consommation d’aliments riches en fibres, riche en acides gras monoinsaturés, riche en antioxydants à ce qu’il est convenu d’appeler la diète méditerranéenne. Ce facteur alimentaire (diminuant l’HGPP) serait ainsi un déterminant parmi d’autres de la lutte contre les facteurs de risque de l’athérome.

CONCLUSION

L’ensemble des arguments ci-dessus développés nous semble fortement militer pour la mesure régulière par autosurveillance des glycémies postprandiales de chaque repas chez tous les diabétiques, de type 1 et de type 2 (bien entendu par une méthode de “ sondages ” en mesurant la glycémie 6 à 12 fois par semaine), et ce d’autant plus que nous avons des moyens divers et efficaces pour agir spécifiquement sur ce paramètre. Ces mesures spécifiques s’ajoutent aux autres moyens de lutte contre l’hyperglycémie chronique.

BIBLIOGRAPHIE

1. TCHOBRUTSKY G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia*, 1978, 15 : 143-152.
2. PIRART J. Diabète et complications dégénératives. Présentation d’une étude prospective portant sur 4400 cas observés entre 1947 et 1973. *Diabète Metab*, 1977, 3 : 97-107, 173-182, 245-256.
3. OHKUBO Y, KISHIKAWA H, ARAKI E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28 : 103-117.
4. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329 (14) : 977-986.
5. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352 : 837-853.
6. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352 : 854-865.
7. NUTTAL FQ. Dietary fiber in the management of diabetes. *Diabetes*, 1993, 42 : 503-508.
8. BRAND MILLER J. Importance of glycemic index in diabetes. *Am J Clin Nutr*, 1994, 59 : 747S-752S.
9. FONTVIELLE AM, ACOSTA M, RIZKALLA SW et al. A moderate switch from high to low glycaemic-index foods for 3 weeks improves the metabolic control of type 1 IDDM diabetic subjects. *Diabetes*, 1988, 1 : 138-143.
10. RODGER NW, CHIASSON JL, JOSSE RG et al. Clinical experience with acarbose : results of a Canadian multicentre study. *Clin Invest Med*, 1995, 18 (4) : 318-324.
11. DAMSBO P, CLAUSON P, MARBURY TC, WINDFELD K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycaemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 789-794.
12. OWENS D.R. Repaglinide — Prandial glucose regulator : a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabetic Medicine*, 1998, 15 (suppl. 4) : 528-536.
13. FEINGLOS MN, THACKER CH, ENGLISH J et al. Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 1539-1542.
14. CHAPPUIS AS, FOUQUET C, FIQUET P et al. Evaluation des profils glycémiques post-prandiaux après trois repas tests strictement identiques donnés matin, midi et soir à 133 patients diabétiques de type 2 (DNID). *Diabète & Métabolisme*, 1999, 25 : LXX (A).
15. RIGOIR A, FOUQUET C, CHAPPUIS AS et al. Analyse de profils glycémiques chez des diabétiques de type 2, selon 2 répartitions glucidiques différentes. Abstract. *Diabetes & Metab* (sous presse).

16. SLAMA G, KLEIN JC, DELAGE A et al. Correlation between the nature and amount of carbohydrate in meal intake and insulin delivery by the artificial pancreas in 24 insulin dependent diabetics. *Diabetes*, 1981, 30 : 101-105.
17. HALFON P, BELKHADIR J, SLAMA G. Correlation between the amount for carbohydrate (in medium, large and extremely large quantities) in mixed meals and insulin delivery by the artificial pancreas in seven type 1 (IDDM) diabetic subjects. *Diabetes Care*, 1989, 12 : 427-429.
18. LESTRADET H, LABRAM C, ALCALAY D. Diabète du soir : espoir ou de l'importance de l'heure de la journée dans l'interprétation des tests de tolérance au glucose. *Presse Med*, 1970, 78 (33), 1481-1482.
19. DOWSE GK, ZIMMET PZ, ALBERTI KG et al. Serum insulin distributions and reproducibility of the relationship between 2-hour insulin and plasma glucose levels in Asian Indian, Creole, and Chinese Mauritians. Mauritius NCD Study Group. *Metabolism*, 1993, 42 (10) : 1232-1241.
20. POLONSKY KS, GIVEN BD, HIRSCH LJ et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1988, 318 (19) : 1231-1239.
21. ALBERTI KGMM, ZIMMET PZ, 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. *Diabet Metab*, 1998, 15 : 539-553.
22. THE ADA EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20 : 1183-1197.
23. THE DECODE STUDY GROUP ON BEHALF OF THE EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP. Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet*, 1999, 354 : 617-621.
24. CERIELLO A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetic Medicine*, 1998, 15 : 188-193.
25. LEFEBVRE PJ, SCHEEN AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetic Medicine*, 1998, 15 (suppl. 4) : S63-S68.
26. LEFEBVRE PJ, SCHEEN AJ. Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29 (suppl 2) : 1-6.
27. ESCHWEGE E, RICHARD JL, THIBULT N et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, 10 years later. *Horm Metab Res*, 1985, 15 : 258-268.
28. HANEFELD M, FISCHER S, JULIUS U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM : the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996, 39 : 1577-1583.
29. HAFFNER SM. Impaired glucose tolerance, insulin resistance and cardiovascular disease. *Diabet Med*, 1997, 14 (suppl 3) : S12-S18.
30. SLAMA G. Stratégies de conseils diététiques dans le diabète de type 2. Quand le conseil " *standard* " a échoué. Flammarion Médecine-Sciences, Journées de Diabétologie 1998, 1 vol. p. 71-80.
31. SLAMA G, SELAM JL, ELGRABLY F, REACH G. Pour un traitement pharmacologique des diabétiques de type 2 dès 1,26 g/l de glycémie à jeun (voire avant). *Diabetes and Metabolism*, 1999, 25 (5) : 436-440.
32. LALEJ-BENNIS D, ZIRINIS P, BARDIN C et al. Efficacy and tolerance of intranasal insulin administered during four months in severely hyperglycaemic type 2 diabetic patients with oral drug failure : a cross-over study. (soumis pour publication).
33. SLAMA G, FLUTEAU-NADLER S, SOLA-GAZAGNES A et al. Relations between pre and post-meal blood glucose levels in diabetic patients. (soumis pour publication).
34. DE VECIANA M, MAJOR CA, MORGAN MA et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*, 1995, 19 : 1237-1241.
35. LERER-METZGER M, RIZKALLA SW, LUO J et al. Chronic metabolic effects of two starch-rich diets on plasma glucose and lipid controls and on glucose metabolism in adipocytes of normal and diabetic rats. *British Journal of Nutrition*, 1996, 75 : 723-732.
36. KABIR M, RIZKALLA SW, CHAMP M et al. Dietary amylose-amylopectin starch content affects glucose and lipid metabolism in adipocytes of normal and diabetic rats. *Journal of Nutrition*, 1998, 128 (1) : 35-43.
37. KABIR M, RIZKALLA SW, QUIGNARD-BOULANGE A et al. A high glycemic index starch diet affects lipid storage-related enzymes in normal and to a lesser extend in diabetic rats. *J of Nutr*, 1998, 128 (11) : 1878-1880.
38. SOLA-GAZAGNES A, NIKIS S, RIZKALLA SW et al. Effect of the association of an alpha-glucosidase inhibitor to a high vs low glycemic index diet on glucose and lipid metabolism in normal and diabetic rats. *Diabetes*, ADA Chicago, 13-16 juin 1998, A433 (abstract).
39. KABIR M, RIZKALLA WS, OPPERT JM et al. Chronic effects of a low glycemic index starch breakfast on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic men : results of a controlled study. *Diabetes*, ADA San Diego, 19-22 juin 1999 (abstract)
40. KABIR M, RIZKALLA SW, GUERRE-MILLO M et al. Negative regulation of leptin by chronic high amylopectin starch diet. *Metabolism* (sous presse).