

Université de Montréal

L'insulinothérapie intensive et son application
clinique chez les adultes et les adolescents diabétiques insulino-dépendants

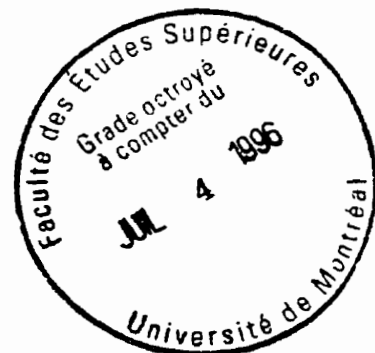
par

Lucie Lafrance
Département de nutrition
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.) en nutrition

mai 1996

©Lucie Lafrance, 1996





**National Library
of Canada**

**Acquisitions and
Bibliographic Services**

**395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

**Bibliothèque nationale
du Canada**

**Acquisitions et
services bibliographiques**

**395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of his/her thesis by any means and in any form or format, making this thesis available to interested persons.

The author retains ownership of the copyright in his/her thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced with the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de sa thèse de quelque manière et sous quelque forme que ce soit pour mettre des exemplaires de cette thèse à la disposition des personnes intéressées.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège sa thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-21478-8

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Cette thèse intitulée:
L'insulinothérapie intensive et son application
clinique chez les adultes et les adolescents diabétiques insulino-dépendants

présentée par:
Lucie Lafrance

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Président-rapporteur	Monique Daignault-Gélinas
Membre du jury	Jean-Louis Chiasson, directeur de recherche
Membre du jury	Élisabeth Rousseau, codirecteur
Membre du jury	Céline Huot
Examineur externe	Pierre Maheux (Université de Sherbrooke)

Thèse acceptée le:

5 juin 1996

SOMMAIRE

L'insulinothérapie intensive de type basal-prandial est le traitement insulinique qui se rapproche le plus de la physiologie de la sécrétion d'insuline. Afin de tendre vers la normoglycémie, la personne diabétique calcule la quantité de glucides qu'elle entrevoit consommer au repas et s'injecte un bolus d'insuline préprandiale selon des algorithmes préétablis.

Les nouvelles notions concernant les indices glycémiques et les fibres alimentaires solubles ont amené une certaine incertitude quant à l'exactitude du principe du calcul des glucides et des injections préprandiales d'insuline. Dans une étude prospective à deux volets, nous avons pu démontrer que la consommation d'une grande quantité d'aliments glucidiques (2/3 de l'apport glucidique total), provenant de classes d'aliments ayant un indice glycémique bas ou élevé, tout comme l'ingestion d'une quantité élevée de fibres alimentaires, influencent peu le calcul des glucides lorsque ces aliments sont consommés dans un contexte de repas mixte normal (répartition énergétique: 50% glucides, 20% protéines, 30% lipides).

Neuf adultes diabétiques insulino-dépendants ($36,0 \pm 2,3$ ans; HbA_{1c} : $5,8 \pm 0,2\%$) ont consommé au début de l'étude une diète servant de contrôle durant 12 jours dans laquelle la répartition des aliments glucidiques, provenant des classes basse, moyenne et élevée, était égale, soit 1/3 - 1/3 - 1/3 avec 15 g de fibres par jour. Par la suite, ces sujets ont été soumis de façon séquentielle et aléatoire à chacune des deux diètes à indice glycémique bas ou élevé. La moyenne des glycémies capillaires pré et postprandiales à la fin de l'étude était dans les valeurs normales et similaires pour l'ensemble des trois diètes ($5,7 \pm 0,5/8,4 \pm 0,9$ mmol/L). La dose d'insuline préprandiale moyenne requise dans le cas des trois diètes était aussi semblable: $0,14 \pm 0,03$ U/g de glucides.

Quant au volet de l'étude portant sur l'effet d'une alimentation riche en fibres alimentaires, les neuf sujets ont consommé pendant 12 jours une diète contenant un apport élevé en fibres alimentaires ($56,1 \pm 1,2$ g fibres/jour), dont 15 g étaient des fibres solubles (guar). Lors du petit déjeuner, la glycémie postprandiale était significativement plus basse avec la diète riche en fibres (contrôle: $10,6 \pm 0,8$ mmol/L; riche en fibres: $8,7 \pm 0,6$ mmol/L; $p < 0,03$). Ces changements n'ont toutefois pas affecté les besoins en insuline préprandiale, puisque les doses d'insuline requises sont demeurées les mêmes ($0,14 \pm 0,03$ U/g de glucides/repas).

Un autre aspect de l'insulinothérapie intensive de type basal-prandial, qui suscite de nombreuses discussions, est la faisabilité de ce type de thérapie chez les adolescents diabétiques insulino dépendants. Au cours de l'étude que nous avons réalisée auprès de 29 adolescents diabétiques de type I ($14,6 \pm 0,2$ ans; HbA1c: $8,3 \pm 0,4\%$), l'insulinothérapie intensive a été évaluée en utilisant deux types de régime insulinique: le régime NPH-Rég. et le régime UL-Rég. Des 29 adolescents, 14 ont reçu de façon aléatoire et séquentielle, pour une durée de quatre mois chacune, l'une des deux thérapies intensives, alors que les 15 autres sujets sont demeurés sous thérapie conventionnelle pendant huit mois. La moyenne des glycémies capillaires pré et postprandiales s'est abaissée de $11,7 \pm 0,6/13,6 \pm 0,8$ mmol/L à $9,2 \pm 1,0/10,3 \pm 1,0$ mmol/L ($p = 0,03/0,01$) lors de l'insulinothérapie intensive de type UL-Rég., alors qu'elle est demeurée élevée dans les autres groupes. Il nous a aussi été possible de valider les algorithmes d'insuline chez les adolescents. Ceux-ci nécessitent 70% de la dose totale d'insuline sous forme d'insuline à action prolongée (UL) pour assurer le taux de base, comparativement à 40% chez l'adulte. Quant aux bolus d'insuline préprandiaux, la dose moyenne utilisée chez les adolescents est la même que chez l'adulte (petit déjeuner: 1,5 U/10 g de glucides; déjeuner et dîner: 1,0 U/10 g de glucides).

L'insulinothérapie intensive, et plus particulièrement celle du type basal-prandial, pourrait donc être applicable et bénéfique chez les adolescents diabétiques.

Mots clés: diabète insulino dépendant, fibres alimentaires, indices glycémiques, algorithmes d'insuline, adolescence.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	iii
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES TABLEAUX	x
LISTE DES FIGURES	xii
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xviii
DÉDICACE	xxii
LOCUTION LATINE	xxiii
REMERCIEMENTS	xxiv
INTRODUCTION	xxv
REVUE DE LA LITTÉRATURE	1
1. Histoire du diabète.....	1
1.1 L'histoire ancienne.....	1
1.2 À la recherche du traitement	3
2. Notions de physiologie.....	6
2.1 Ontogénie et fonction du pancréas.....	6
2.2 Biosynthèse, sécrétion et action de l'insuline	10
2.2.1 Biosynthèse de l'insuline.....	10
2.2.2 Sécrétion de l'insuline.....	13
2.2.3 Action de l'insuline.....	20
2.3 Homéostasie du glucose	26
3. Le diabète insulino-dépendant	31
3.1 Étiologie	31
3.1.1 Susceptibilité génétique.....	31

3.1.2	Anomalies immunologiques	33
3.1.3	Rôles des facteurs environnementaux.....	35
3.2	Physiopathologie et manifestations cliniques	36
3.2.1	Destruction progressive de la cellule bêta.....	36
3.2.2	Symptomatologie clinique.....	38
3.3	Complications	39
3.3.1	Complications aiguës	39
3.3.1.1	Acidocétose diabétique.....	39
3.3.1.2	Hypoglycémie	42
3.3.2	Complications chroniques	45
3.3.2.1	Rétinopathie.....	45
3.3.2.2	Néphropathie.....	47
3.3.2.3	Neuropathie	50
3.3.2.4	Maladies cardiovasculaires	51
3.3.3	Le contrôle de la glycémie et l'étude du DCCT.....	53
3.4	Pathogénie des complications chroniques.....	55
3.4.1	Épaississement de la membrane basale du capillaire.....	56
3.4.2	Glycosylation.....	56
3.4.3	Voie des polyols et du myoinositol.....	60
3.4.4	Insuline, dyslipidémie et athérosclérose.....	64
3.5	Traitement	68
3.5.1	Approche nutritionnelle	68
3.5.1.1	Recommandations nutritionnelles	68
3.5.1.2	Interventions nutritionnelles	74
3.5.1.3	Indices glycémiques et fibres alimentaires	76
3.5.1.4	Mécanismes d'action.....	78
3.5.1.5	Controverses.....	79

3.5.1.6	Troubles nutritionnels.....	81
3.5.2	Traitements traditionnels.....	82
3.5.3	A l'approche de l'euglycémie	83
3.5.3.1	Mesure de la glycémie capillaire	83
3.5.3.2	Système basal-prandial	84
3.5.4	Autres approches thérapeutiques.....	85
3.5.4.1	Greffe d'îlots de Langerhans et du pancréas	85
3.5.4.2	Pancréas artificiel	87
3.5.4.3	Prévention du diabète insulino-dépendant.....	88
3.5.5	Prévention des complications	89
3.5.5.1	Les inhibiteurs de l'aldose-réductase	90
3.5.5.2	Les inhibiteurs des AGE (advanced glycosylated end product).....	91

PROBLÉMATIQUE DE L'INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE ET SON

APPLICATION	94
1.	Approche nutritionnelle.....	94
1.1	La diète fixe	94
1.2	Le calcul des glucides.....	94
1.3	L'indice glycémique des aliments et les fibres alimentaires.....	95
2.	Algorithmes et régimes d'insuline intensifiés	97
2.1	Notions de thérapie intensive.....	97
2.2	Algorithmes du traitement NPH-Rég (Système 2-4-6).....	98
2.3	Algorithmes du traitement UL-Rég (système basal-prandial).....	99
3.	Particularités propres à l'adolescence.....	101
3.1	Stades de Tanner et puberté	101
3.2	Changements hormonaux	102
3.3	Aspects psychologiques.....	105

3.4	Adhésion au traitement du diabète insulino-dépendant	107
HYPOTHÈSES DE TRAVAIL		109
1.	Effets de la diète sur les besoins préprandiaux en insuline chez les diabétiques adultes de type I sous insulinothérapie intensive	109
1.1	Objectif.....	109
1.2	Historique	109
1.3	Hypothèse de travail.....	110
1.4	But spécifique	110
2.	Insulinothérapie intensive et son application clinique chez les adolescents diabétiques de type I	110
2.1	Objectif.....	110
2.2	Historique	111
2.3	Hypothèse de travail.....	112
2.4	But spécifique	112
 ARTICLES		
	<u>ARTICLE 1</u> : The effects of low glycemic index fruit versus higher glycemic index starchy foods in IDDM patients on intensive insulin therapy. Lafrance, L., Poisson, D., Ducros, F., Chiasson, J.-L. (Soumis pour publication <i>Diabetes Care</i>).....	115
	<u>ARTICLE 2</u> : Dietary fiber intake and intensive insulin therapy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lafrance, L., Poisson, D., Ducros, F., Chiasson, J.-L. (Soumis pour publication <i>Diabetes Care</i>).....	154
	<u>ARTICLE 3</u> : The feasibility of intensive insulin therapy in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Lafrance, L., Buthieu, M., Rousseau, E., Chiasson, J.-L. (Soumis pour publication <i>Diabetes Care</i>).....	179

DISCUSSION	203
1. L'insulinothérapie intensive et le contrôle métabolique.....	203
2. Le calcul des glucides chez l'adulte avec diabète insulino-dépendant: impact de l'indice glycémique et des fibres alimentaires.....	205
3. L'insulinothérapie intensive chez les adolescents avec diabète insulino-dépendant	208
CONCLUSION GÉNÉRALE	213
BIBLIOGRAPHIE	215
ANNEXE 1 Questionnaires	
ANNEXE 2 Formules de consentement	

LISTE DES TABLEAUX

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Tableau I:	Action des insulines selon le système NPH-Rég.	99
Tableau II:	Action des insulines selon le système basal-prandial.	100
Tableau III:	Stades du développement pubertaire selon Tanner.	103

ARTICLE 1

Table 1:	Demographic data and metabolic control of the diabetic and non-diabetic population	120
Table 2:	Standardized breakfast for the three experimental diets.	121
Table 3:	Kilojoules distribution for the 3 experimental diets based on dietary record journal.	122
Table 4:	Glycemic index for the 3 experimental diets based on dietary record journal.	123
Table 5:	Basal insulin requirements (U/24 hrs) for each experimental diet.	124
Table 6:	Preprandial insulin requirements (U/g carbohydrates) per meal for each experimental diet.	125
Table 7:	HbA _{1c} levels (%) at the beginning and at the end of the study.	126
Table 8:	Fructosamine levels (mmol/L) for each experimental diets.	127
Table 9:	Body weight (kg) for each experimental diet	128
Appendix	A small sample of the carbohydrate containing food list of the low, intermediate and high glycemic index (GI) food groups.	129

ARTICLE 2

Table 1:	Demographic data and metabolic control of diabetic and non-diabetic subjects.	168
Table 2:	Standard breakfast for the 2 experimental diets.	169
Table 3:	Kilojoules distribution and fiber content of the 2 experimental diets based on the dietary journals.	170
Table 4:	Basal insulin requirements (U/24 hrs) for each experimental diet.	171
Table 5:	Preprandial Regular insulin requirements (U/g carbohydrates) per meal for each experimental diet.	172
Table 6:	Fructosamine levels (mmol/L) at the end for each experimental diet.	173

ARTICLE 3

Table 1:	Demographic data on the study populations.	196
Table 2:	Insulin requirement during various insulin regimens.	197

LISTE DES FIGURES

REVUE DE LA LITTÉRATURE

- | | | |
|------------|---|----|
| Figure 1: | Localisation du pancréas, et ses rapports anatomiques avec les autres viscères. Adapté selon: Crouch J.E.: Digestive System. Dans "Essential Human Anatomy". Ed.: James E. Crouch. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982. | 7 |
| Figure 2: | Représentation histologique du pancréas, et de la distribution des cellules alpha, bêta et delta. Adapté selon: A.C. Guyton: Secretory Functions of the Alimentary Tract. Dans "Textbook of Medical Physiology". Ed.: A.C. Guyton. W.B. Saunders Company, Montréal, 9th Ed., 1996. | 9 |
| Figure 3: | Organisation cellulaire de la biosynthèse de l'insuline, dans la cellule bêta (RER: Réticulum Endoplasmique "Rugueux" ; MV: Microvésicules). Adapté selon: Howell S.L., Bird G. St J.: Biosynthesis and Secretion of Insulin. British Medical Bulletin 45: 19-36, 1989. | 11 |
| Figure 4A: | Représentation schématique démontrant les composantes majeures de la cellule, qui exercent un contrôle sur la sécrétion de l'insuline par la cellule bêta. Adapté selon: Cook D., Taborsky G.: β -Cell Function and Insulin Secretion. Dans: "Diabetes Mellitus. Theory and Practice". Ed.: Harold Rifkin, Daniel Porte. Elsevier, New-York, 4th Ed., 1990. | 14 |
| Figure 4B: | Représentation schématique démontrant les principaux mécanismes cellulaires, qui exercent un contrôle sur la sécrétion de l'insuline par la cellule bêta. Adapté selon: Cook D., Taborsky G.: β -Cell Function and Insulin Secretion. Dans: "Diabetes Mellitus. Theory and Practice". Ed.: Harold Rifkin, Daniel Porte. Elsevier, New-York, 4th Ed., 1990. | 14 |

- ▼
▲
- Figure 5: Représentation schématique des réponses insuliniques majeures, retrouvées dans divers tissus et cellules, qui sont médiées à partir de la liaison de l'insuline à son récepteur. Adapté selon: White M.F., Kahn C.R.: *Molecular Aspects of Insulin Action*. Dans: "Joslin's Diabetes Mellitus". Ed.: C.R. Kahn, G.C. Weir. Lea & Febiger, Philadelphia, 13th Ed., 1994. 21
- Figure 6: Représentation schématique du récepteur de type tétramérique de l'insuline. Adapté selon: White M.F., Kahn C.R.: *Molecular Aspects of Insulin Action*. Dans: "Joslin's Diabetes Mellitus". Ed.: C.R. Kahn, G.C. Weir. Lea & Febiger, Philadelphia, 13th Ed., 1994. 24
- Figure 7: Modèle de transmission du signal de l'insuline. Adapté selon: Kahn C.R., Goldfine A.B.: *Molecular determinants of insulin action*. *J. Diab. Comp.* 7: 92-105, 1993. 27
- Figure 8: Représentation de la séquence normale de la contre-régulation du glucose. Les moyennes (\pm écart type) des seuils glycémiques du sang veineux pour les différentes réponses et changements, sont aussi illustrées. Adapté selon: Cryer P.E., Fisher J.N., Shamon H.: *Hypoglycemia*. *Diabetes Care* 17: 734-755, 1994. 30
- Figure 9A: Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques à l'origine des microangiopathies. Adapté selon: Tooke J.E., Shore A.C.: *The regulation of microvascular function in diabetes mellitus*. Dans: "Chronic Complications of Diabetes". Ed.: J.C. Pickup, G. Williams. Blackwell Scientific Publications, London, 1994. 57
- ▼
▲

- Figure 9B: Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques de la microangiopathie tardive. Adapté selon: Tooke J.E., Shore A.C.: The regulation of microvascular function in diabetes mellitus. Dans: "Chronic Complications of Diabetes". Ed.: J.C. Pickup, G. Williams. Blackwell Scientific Publications, London, 1994. 57
- Figure 10: Représentation schématique de l'évolution de la protéinurie du diabète. Adapté selon: Walker J.D., Viberti G.C.: Early functional abnormalities. Dans: "Chronic Complications of Diabetes". Ed.: J.C. Pickup, G. Williams. Blackwell Scientific Publications, London, 1994. 58
- Figure 11: Formation irréversible des produits terminaux de la glycosylation avancée (AGE). Adapté selon: Mullarkey C.J., Brownlee M.: Biochemical basis of microvascular disease. Dans: "Chronic Complications of Diabetes". Ed.: J.C. Pickup, G. Williams. Blackwell Scientific Publications, London, 1994. 59
- Figure 12: Voie du polyol. Adapté selon: Mullarkey C.J., Brownlee M.: Biochemical basis of microvascular disease. Dans: "Chronic Complications of Diabetes". Ed.: J.C. Pickup, G. Williams. Blackwell Scientific Publications, London, 1994. 61
- Figure 13: Représentation schématique de l'effet de l'hyperglycémie sur le métabolisme du myoinositol et du sorbitol. Adapté selon: Mullarkey C.J., Brownlee M.: Biochemical basis of microvascular disease. Dans: "Chronic Complications of Diabetes". Ed.: J.C. Pickup, G. Williams. Blackwell Scientific Publications, London, 1994. 63

- Figure 14: Séquence des événements dans la pathogenèse de l'athérosclérose du diabète. Adapté selon: Colwell J.A., Winocour P.D., Lopes-Virella M.F.: Platelet function and platelet-plasma interactions in atherosclerosis and diabetes mellitus. Dans: "Diabetes Mellitus. Theory and Practice". Ed.: H. Rifkin, D. Porte. Elsevier, New-York, 4th Ed., 1990. 66
- Figure 15: Rôle possible de l'insuline et des lipoprotéines dans le développement de l'athérosclérose. Adapté selon: Stout R.W.: Insulin as a mitogenic factor: Role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Amer. J. Med.* 90 (Suppl 2A): 62-65, 1991. 69
- Figure 16: Prévention de la formation des produits avancés de la glycosylation par l'aminoguanidine. Adapté selon: Mullarkey C.J., Brownlee M.: Biochemical basis of microvascular disease. Dans: "Chronic Complications of Diabetes". Ed.: J.C. Pickup, G. Williams. Blackwell Scientific Publications, London, 1994. 93

ARTICLE 1

- Figure 1: Preprandial (AC; open bars) and postprandial (PC; hatched bars) capillary blood glucose during the 3 experimental diets for breakfast (A), lunch (B) and dinner (C) in insulin-dependent diabetic subjects (n = 9). Data are expressed as means \pm SEM. 150
- Figure 2: Plasma glucose (A) and free plasma insulin (B) profiles in response to a standard breakfast for control, low GI (glycemic index) and high GI diets in insulin-dependent diabetic subjects (n = 9). Data are expressed as means \pm SEM. * $p < 0,05$. 151

- Figure 3: Plasma glucose (A) and plasma insulin (B) profiles in response to a standard breakfast for control, low GI and high GI diets in normal subjects (n = 9). Data are expressed as means \pm SEM. * $p < 0,04$. 152

ARTICLE 2

- Figure 1: Preprandial (AC; open bars) and postprandial (PC; hatched bars) capillary blood glucose during low fiber and high fiber diets for breakfast (A), lunch (B) and dinner (C) in diabetic subjects (n = 9) based on their dietary journals. Data are expressed as means \pm SEM. * $p < 0,03$; † $p < 0,07$. 175
- Figure 2: Postprandial plasma glucose (A) and free plasma insulin (B) profiles after a low fiber and high fiber standard breakfast in diabetic subjects (n = 9). Data are expressed as means \pm SEM. * $p < 0,08$. 176
- Figure 3: Postprandial plasma glucose (A) and plasma insulin (B) profiles after a low fiber and high fiber standard breakfast in non-diabetic subjects (n = 9). Data are expressed as means \pm SEM. * $p < 0,08$; † $p < 0,02$; ‡ $p < 0,03$. 177

ARTICLE 3

- Figure 1: The mean daytime capillary blood glucose profile after 4 months of conventional treatment with NPH-Reg. regimen (●; n = 15) and of intensified treatment with UL-Reg. regimen (○, n = 14) and NPH-Reg. regimen (■; n = 14). Each point represents the mean of 3 days. 199

- Figure 2: The preprandial (AC) and the postprandial (PC) capillary blood glucose after 4 months of conventional treatment with NPH-Reg. regimen, and of intensified treatment with UL-Reg. and NPH-Reg. regimens. The data are expressed as mean \pm SEM. a: $p = 0.03$ compared to conventional NPH-Reg.; b: $p = 0.25$ compared to intensified NPH-Reg.; c: $p = 0.01$ compared to conventional NPH-Reg.; d: $p = 0.09$ compared to intensified NPH-Reg.; e: $p = 0.08$ compared to conventional NPH-Reg.; f: $p = 0.22$ compared to conventional NPH-Reg. 200
- Figure 3: The change in the preprandial (AC) and postprandial (PC) capillary blood glucose after 4 months of conventional treatment with NPH-Reg. regimen, and of intensified treatment with UL-Reg. and NPH-Reg. regimens. The data are expressed as mean \pm SEM. 201
- Figure 4: The percent HbA_{1c} and the fructosamine levels at baseline before randomization and after 4 months of conventional treatment with NPH-Reg. regimen and of intensified treatment with NPH-Reg. and UL-Reg. regimens. The data are expressed as mean \pm SEM. 202

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

12-HETE	:	acide 12-L-hydroxy-5,8,10,14-eicosatétraéonique ("12-L-hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid")
AC	:	avant le repas (<i>ante cibum</i>)
ADN	:	acide désoxyribonucléique
ADP	:	adénosine diphosphate
AGE	:	produit de glycosylation avancée ("advanced glycosylated end-product")
AMPc	:	adénosine monophosphate cyclique
apo A1	:	apolipoprotéine A1
apo B	:	apolipoprotéine B
ARN	:	acide ribonucléique
ATP	:	adénosine triphosphate
BMI	:	indice de masse corporelle ("body mass index")
BSA	:	albumine bovine sérique ("bovine serum albumine")
CCK	:	cholécystokinine
CGRP	:	peptide relié au gène de la calcitonine ("calcitonin gene related peptide")
CHO	:	hydrates de carbone
CNS	:	système nerveux central ("central nervous system")
CONT	:	contrôle
COOH	:	acide carboxylique
CPS-I	:	synthétase de la carbamyl phosphate-I ("carbamoyl phosphate synthetase-I")
CSII	:	infusion continue d'insuline par voie sous-cutanée ("continuous subcutaneous insulin infusion")
CT	:	thérapie conventionnelle ("conventional therapy")

DCCT	:	"Diabetes Control and Complications Trial"
F	:	fibres
FPIR	:	première phase de sécrétion de l'insuline ("first phase insulin response")
FPLC	:	"fast protein liquid chromatography"
FSH	:	folliculostimuline ("follicle stimulating hormone")
GAD	:	décarboxylase de l'acide glutamique ("glutamic acid decarboxylase")
GH	:	hormone de croissance ("growth hormone")
GI	:	indice glycémique ("glycemic index")
GIP	:	polypeptide gastrique d'inhibition ("gastric inhibitory polypeptide")
GLP-1	:	"glucagon like polypeptide-1 amide"
GLUT-2	:	transporteur de glucose-2
HbA _{1c}	:	hémoglobine glycosylée
HDL	:	Lipoprotéine de haute densité ("high density lipoprotein")
HLA	:	antigène leucocytaire humain ("human leucocyte antigen")
HLA-DR	:	région DR du domaine d'histocompatibilité de l'antigène leucocytaire humain ("DR region of the human leucocyte antigen")
HS	:	au coucher (<i>hora somni</i>)
IAA	:	auto-anticorps dirigés contre l'insuline ("insulin autoantibody")
ICA	:	auto-anticorps dirigés contre les cellules d'îlots de Langerhans ("islet cell autoantibody")
IDDM	:	diabète sucré insulino-dépendant ("insulin-dependent diabetes mellitus")
IGF-I	:	facteur de croissance ressemblant à l'insuline-I ("insulin-like growth factor I")

IGF-II	:	facteur de croissance ressemblant à l'insuline-II ("insulin like growth factor II")
IL-2	:	interleukine-2
IMC	:	indice de masse corporelle
IRS-I	:	substrat-I du récepteur de l'insuline ("insulin receptor substrate-I")
JDF	:	"Juvenile Diabetes Foundation"
LDL	:	lipoprotéine de faible densité ("low density lipoprotein")
LH	:	hormone lutéinisante ("luteinizing hormone")
LHRH	:	hormone stimulant la sécrétion de l'hormone lutéinisante ("luteinizing hormone-releasing hormone")
LIP	:	lipides
Lp a	:	lipoprotéine a
M.F.	:	matières grasses ("meat fat")
MAP	:	protéine activée par un agent mitogénique ("mitogen activated protein")
MCP-I	:	protéine-1 chimiotaxique spécifique pour les monocytes ("monocyte specific chemoattractant protein-I")
MHC	:	complexe majeur d'histocompatibilité ("major histocompatibility complex")
MI	:	injections multiples ("multiple injections")
NBT	:	nitrobleu de tétrazolium
NPH	:	"neutral protamine Hagedorn" (type d'insuline à action intermédiaire)
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PC	:	après le repas (<i>post cibum</i>)
PEG	:	polyéthylène-glycol
PEPCK	:	carboxykinase de la phosphoenolpyruvate ("phosphoenol pyruvate carboxykinase")

PP	:	polypeptide pancréatique
PRO	:	protéines
PZI	:	type d'insuline à action prolongée ("protamine-zinc insulin")
Rat BB	:	rat "bio-breeding"
Rég.	:	Régulière (type d'insuline à action rapide)
Région p	:	région protéique
SF	:	fibre soluble ("soluble fiber")
Souris NOD	:	souris non-obèse diabétique ("non-obese diabetic")
TAG	:	glucose disponible total ("total available glucose")
TG	:	triglycérides
UL	:	Ultra-lente (type d'insuline à action prolongée)
VLDL	:	lipoprotéine de très faible densité ("very low density lipoprotein")

*A tous ceux et celles qui
désirent apprendre et
qui recherchent
constamment à élargir
leurs horizons*

“Félix qui potuit rerum cognoscere causas”

*“Heureux celui qui a pu pénétrer
les causes secrètes des choses”*

Virgile (Géorgiques, II, 489)

REMERCIEMENTS

L'auteur désire remercier particulièrement les docteurs Jean-Louis Chiasson et Élisabeth Rousseau ainsi que leurs équipes respectives pour leurs apports à ce projet d'envergure.

Il voudrait également remercier le docteur Maria Buithieu ainsi que les médecins et les intervenants de l'équipe du diabète de l'hôpital Sainte-Justine qui ont permis de réaliser le volet adolescent de cette recherche.

Il remercie mesdames Ginette Blais et Susanne Bordeleau pour l'assistance secrétariale ainsi que messieurs Michel Lamoureux et Guy Lepage pour leur aide dans l'évaluation des données statistiques.

Il est aussi impossible d'oublier ceux et celles qui ont été à la base de cette étude et sans qui, tout ceci ne voudrait rien dire. Aux adultes et aux adolescents diabétiques insulino-dépendants qui ont participé aux efforts pour en connaître un peu plus sur le diabète, un très gros merci.

Et finalement, il remercie également tous ceux et celles qui de près ou de loin ont donné de leur temps ou ont tout simplement aidé à faire cheminer ce projet en beauté.

INTRODUCTION

Depuis les travaux de Paulescu et la découverte de l'insuline par Banting, Best, Collip et MacLeod en 1922, l'insulinothérapie comme mode de traitement a connu des progrès indéniables qui ont été jalonnés par des découvertes tantôt discrètes, tantôt fracassantes. La dernière décennie a, en ce sens, été marquée par une explosion fascinante d'informations sur le métabolisme et les complications du diabète avec parallèlement la venue de plusieurs technologies visant à un meilleur contrôle métabolique.

D'un point de vue clinique, l'utilisation des réflectomètres, qui permettent de surveiller les glycémies capillaires à domicile et la mesure périodique de l'hémoglobine glyquée, ont fait sortir les patients et les cliniciens d'une période d'empirisme, où le traitement du diabète était souvent basé sur des intuitions éclairées plutôt que sur des données de base précises. L'insulinothérapie a aussi connu pour sa part une évolution remarquable, et on peut maintenant se permettre d'affirmer que le traitement insulinique apporte au patient un contrôle métabolique quasi similaire à la physiologie normale. Tout récemment l'accent a été remis sur la nocivité de l'hyperglycémie chronique, par l'étude du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), et l'application de l'insulinothérapie intensive de type basal-prandial a suscité un nouvel intérêt. L'importance du contrôle métabolique rigoureux a été démontrée en vue d'éviter et/ou de retarder les complications liées au diabète. Cependant, même si l'insulinothérapie intensive de type basal-prandial peut être appliquée avec succès chez les adultes, il existe encore plusieurs questions à résoudre.

Dans un système basal-prandial, l'individu diabétique doit calculer ses injections d'insuline préprandiale en fonction des glucides qu'il va ingérer. Or, ce calcul ne tient pas compte de la qualité des glucides, ni de la quantité ou de la qualité des fibres alimentaires contenues dans les aliments. De plus, l'application du système basal-prandial chez les adolescents demeure un sujet controversé. Peut-on l'appliquer chez ce groupe de patients, ou doit-on le réserver à un groupe hautement motivé et instruit?

L'ensemble de ce projet, que représente cette thèse, a donc pour but d'éclairer la communauté médicale et scientifique sur les aspects de l'insulinothérapie intensive et de permettre une meilleure utilisation de cette approche thérapeutique.

De toutes les maladies chroniques, le diabète est celle qui est la mieux connue, mais dont le traitement est souvent frustrant. Nous devons pousser plus loin nos connaissances afin d'en améliorer la thérapie et d'assurer une meilleure qualité de vie aux individus affectés par cette maladie, elle-même associée à une morbidité importante.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. HISTOIRE DU DIABÈTE

1.1 L'histoire ancienne

Les premières descriptions cliniques du diabète proviennent de l'Orient et du Moyen-Orient. En fait, l'histoire du diabète, allant de sa définition à son traitement, s'échelonne de l'antiquité aux temps modernes. C'est à un égyptologue allemand Georg Ebers (1837-1898) que nous devons la traduction d'un parchemin découvert en 1862, datant d'environ 1 550 ans avant Jésus-Christ. Ce parchemin, qui provient d'un tombeau de Thèbes et que l'on désigne sous le nom de papyrus Ebers (découvert à Louxor et conservé à la bibliothèque de Leipzig en Allemagne), contient la description de plusieurs maladies, dont une qui se décrit comme un état polyurique ressemblant au diabète sucré. A cette époque, le traitement prescrit était une décoction composée de poudre d'os, de graines, de blé, de poussière de grès, de terre et de graphite vert que le patient devait consommer de façon exclusive pendant quatre jours (MacFarlane 1991).

Le terme diabète, qui provient du grec ionien, signifie *l'action de traverser* ou *siphon*. Il a été utilisé en premier lieu par un médecin turc, Arétée de Cappadoce, au cours du deuxième siècle (130-200 après Jésus-Christ) pour décrire de façon très précise une condition que l'on reconnaît aujourd'hui comme étant le diabète sucré et qui d'après ses connaissances était due à une défaillance de la fonction rénale.

Arétée décrit le diabète comme étant:

"...Un mal redoutable, peu commun chez l'homme, qui consiste en une "fonte" des tissus et des membres, qui passe dans l'urine. Le malade ne s'arrête pas de boire et le flux est incessant comme l'ouverture des aqueducs. La vie est courte, désagréable, pénible, la soif est insatiable. On boit de façon excessive et disproportionnée. Plus on boit, plus on urine. Personne ne peut les arrêter de boire ou de *faire de l'eau*. Si pendant un certain temps le malade s'abstient de boire, sa bouche se dessèche et son corps se déshydrate, ses viscères semblent brûlés. En tout dernier lieu, il a des nausées, il

s'agite, il est assoiffé et il est brûlant. Puis après une très courte période, il expire" (MacFarlane 1991).

Tout comme Arétée, le célèbre médecin grec de Pergame et établi à Rome Claude Galien (131-201 après Jésus-Christ) pensait que le diabète était une maladie rare (il n'en aurait vu que deux cas) et aurait employé les termes *diarrhoea* et *dipsakos* pour décrire le diabète, le dernier terme servant à mettre l'emphase sur les symptômes d'une soif excessive et d'un besoin incontrôlable de boire. Galien a de plus spécifié que cette maladie était causée par l'inhabileté des reins à retenir l'eau et la validité de ce concept s'est maintenue pendant plus de 1 500 ans (Poulsen 1982). Au cours des siècles qui suivirent l'ère d'Arétée, le diabète semble être bien connu et bien défini en Inde, en Chine et au Japon.

L'association de la polyurie et d'une substance au goût sucré dans l'urine a été rapportée pour la première fois dans la littérature sanskrite (langue parlée par les Indo européens de l'Asie centrale) datant du cinquième au sixième siècle après Jésus-Christ. Les médecins de l'époque, dont Susruta et Charuka, se réfèrent à la maladie comme étant la *madhumea* ou l'*urine de miel* (Poulsen 1982). Cette maladie se retrouve principalement chez les gens riches et semble être reliée à une surconsommation de riz, de farine et de sucre. Les gens ont une urine au goût de miel, collante au toucher et qui attire fortement les mouches. Les malades sont faibles, perdent du poids, ont soif et urinent beaucoup. Les descriptions indiennes distinguent aussi deux formes de diabète: l'une affectant les gens âgés et obèses, l'autre atteignant plutôt les gens maigres qui en meurent très rapidement (MacFarlane 1991).

Les médecins chinois, japonais et arabes décrivent eux aussi le diabète et l'urine sucrée. Avicenne, un médecin Perse, 960-1037 après Jésus-Christ, détaille de façon très précise dans son ouvrage intitulé *Al Qanun* les symptômes cliniques du diabète et y mentionne deux complications secondaires à cette maladie: la gangrène et l'impuissance sexuelle (Poulsen 1982).

La science médicale des temps anciens est donc un mélange d'observations cliniques et de philosophie centrée sur les enseignements de Galien, qui vont se prolonger jusqu'à l'an 1 500 après Jésus-Christ.

1.2 À la recherche du traitement

Les progrès enregistrés au niveau du diagnostic de la maladie ont largement été faits en Europe. Au seizième siècle, le médecin suisse Von Hohenheim (1493-1541) a évaporé de l'urine et en a obtenu une poudre blanche qu'il a décrite comme étant des résidus de sel. Ceci appuyait son hypothèse voulant que le diabète soit une maladie rénale dans laquelle les reins excrètent une quantité anormale de résidus (MacFarlane 1991). Ce n'est qu'en 1674 que le goût sucré de l'urine fut redécouvert par Thomas Willis (1621-1675). Dès ce moment il a proposé le terme *mellitus* (miel) pour décrire cette condition particulière, et ce n'est que cent ans plus tard que Matthew Dobson (1745-1784) a pu démontrer que le goût sucré de l'urine était dû au sucre et que cette urine était sujette à la fermentation alcoolique et acétique (Poulsen 1982). Dobson a aussi été le premier à découvrir le goût sucré du sérum provenant de sujets diabétiques. Suite à cette observation, il a émis l'hypothèse que la quantité de sucre retrouvée chez les sujets diabétiques devait provenir d'une fermentation anormale dans l'organisme. Il a donc conclu que la perte de poids et la faiblesse rencontrées chez le sujet diabétique étaient dues à une fuite quelconque de matériaux nutritifs dans l'urine (Poulsen 1982).

Cette hypothèse est en quelque sorte la toute première évidence que le diabète est un désordre métabolique et fait ainsi opposition à la théorie de Galien, qui jusque là, faisait force de loi.

En 1797, le britannique John Rollo fut l'un des premiers médecins à utiliser couramment le terme *mellitus* pour décrire le diabète sucré. Rollo a aussi inauguré l'ère moderne de l'approche nutritionnelle du diabète, en recommandant une alimentation faible en glucides et riche en graisses et en protéines. Il conseillait d'éliminer tous les sucres alimentaires de l'alimentation, en allant même jusqu'à proscrire toute matière végétale. Il a observé que même une petite quantité de pain pouvait produire le retour de saccharine dans l'urine. Le but ultime de la thérapie était de diminuer la glycosurie du patient. Selon lui, l'excrétion de sucres dans l'urine était secondaire à l'hyperglycémie (Anderson et Bagel Geil 1994). Rollo a donc été le premier chercheur à comprendre l'importance des observations de Dobson sur la glycosurie et l'hyperglycémie. De plus, Rollo a aussi permis de modifier l'opinion scientifique du temps et a proposé un nouveau site anatomique pour la maladie du diabète: la voie gastro-intestinale.

Parmi les physiologistes qui ont le plus contribué à la compréhension du diabète, Claude Bernard (1813-1873) est celui qui, à juste titre, initia la période expérimentale du diabète. En 1848, Bernard a démontré que le sucre pouvait être formé à partir du foie et être sécrété dans le sang. En 1857, il a isolé le glycogène du foie et a aussi démontré que le système nerveux central est impliqué dans le contrôle de la glycémie (Poulsen 1982).

Même si Bernard n'a pu trouver le rôle que joue le pancréas dans le diabète, il est celui qui a mis en avant la technique de la ligature des voies pancréatiques qui dégénère le tissu exocrine et laisse intacte la fonction endocrine, ouvrant ainsi la voie à de futures études sur le pancréas (MacFarlane 1991).

La fonction endocrine du pancréas a commencé à être précisée durant la deuxième moitié du dix-neuvième siècle. En 1869, Paul Langerhans (1847-1888) rapporte dans sa thèse de doctorat la présence de petits amas cellulaires dans des préparations microscopiques de tissus pancréatiques. Ces amas cellulaires étaient séparés du tissu exocrine et n'étaient pas reliés aux canaux pancréatiques (Poulsen 1982). Langerhans n'a pas été capable d'expliquer la nature et la fonction de ces cellules et ce n'est que vers la fin du dix-neuvième siècle, avec la réussite des premières pancréatectomies complètes, que l'on a songé à relier la fonction de ces cellules au contrôle de la glycémie.

En 1889, Von Mering et Minkowski, travaillant avec Bernard Naunyn à l'Université de Strasbourg, se sont interrogés sur les fonctions vitales du pancréas. Pour répondre à cette question, Naunyn leur suggère de pratiquer une pancréatectomie totale sur des animaux de laboratoire. Un jour, Minkowski a reproché à son technicien de ne pas avoir nettoyé l'endroit où l'un des chiens opérés était placé. Le technicien lui aurait alors répondu que, suite à l'opération, la bête était assoiffée et urinait constamment. L'urine du chien a été examinée et on y a retrouvé une glycosurie importante. Après avoir répété cette chirurgie à plusieurs reprises, et après avoir retrouvé les mêmes symptômes, Minkowski et Von Mering ont confirmé par méthode expérimentale que le site de la maladie du diabète était le pancréas (Poulsen 1982).

Ce n'est qu'en 1893 que Gustave Édouard Laguesse (1861-1927) suggère que les amas cellulaires de Langerhans, qu'il nomme îlots de Langerhans, pourraient constituer le tissu endocrinien du pancréas. En 1909, un médecin belge, Jean de Meyer, donne le

nom d'insuline (latin: *insula=île*) à l'hormone hypothétique qui abaisse le glucose sanguin qui, selon lui, serait produite par les îlots de Langerhans (MacFarlane 1991).

Du point de vue nutritionnel, l'alimentation du sujet diabétique demeure quasi inchangée pendant tous ces siècles. En 1906, le diabétologue allemand Naunyn introduit le principe des diètes calculées et des aliments pesés. Il recommande aussi la restriction des aliments protéiques en plus des glucides, puisque selon ses observations les protéines augmentent la glycosurie. Les jeûnes intermittents de 24 heures sont aussi recommandés pour abaisser le sucre dans l'urine (Anderson et Bagel Geil 1994). En 1912, Frédérick Madison Allen de New-York propose le fameux traitement d'inanition: le *Allen Starvation Treatment*. Ce traitement consiste en une diète de 1 000 kcal (4 200 kJ) et contient 10 g de glucides par jour. Avec ce genre de traitement, les sujets diabétiques survivaient au mieux de deux à trois ans, et mouraient souvent des conséquences de leur diète, au lieu de mourir du diabète (Anderson et Bagel Geil 1994).

D'autres diètes, moins populaires, parce qu'elles n'arrivaient pas à contrôler la glycosurie, ont aussi marqué l'histoire. Mentionnons la diète de Willis (1675) à base de lait, élevée en glucides pour permettre à l'organisme de contrebalancer la perte de sucre via l'urine. Charles Henry Pike (1860) de Philadelphie a lui aussi prôné une alimentation riche en glucides, alors que Dankin (1869) recommandait le lait écrémé. Quant aux cures miracles, Van Daring (1875) a inventé la diète à base de riz, Desjardin-Beaumetz (1889) et Mosse (1898) ont suggéré la diète à base de pommes de terre et Carl Hanko Van Noorden (1902) proposa la cure à base de gruau (Anderson et Bagel Geil 1994).

L'idée de traiter le diabète avec des extraits pancréatiques survient donc à la suite de la découverte de Minkowski et Von Mering en 1889. Plusieurs chercheurs ont rapporté des résultats mitigés sur l'utilisation des extraits pancréatiques. Parmi ceux-ci, quatre ont réussi à diminuer la glycosurie et l'hyperglycémie: G.L. Zülzer, chercheur allemand (1906), a réussi à soutirer momentanément du coma un patient diabétique avec un extrait qu'il nommait acomatol; E.L. Scott de l'Université de Chicago (1911-1912) a pu isoler une formule d'extraits pancréatiques qui a produit de bons résultats sur trois des quatre animaux diabétiques qu'il a traités; I. Kleiner de l'Institut Rockefeller (1919) démontre qu'une émulsion de tissu pancréatique, mêlée à du sucre et injectée chez les animaux diabétiques, permet à la glycémie de se comporter presque normalement; et finalement, N. Paulesco de l'École roumaine de médecine (1919-1921) a aussi constaté des

chutes spectaculaires de la glycémie après l'injection de son extrait, qu'il nomma pancréine (Bliss 1982).

Malheureusement pour Paulesco et les autres chercheurs, les essais cliniques sur des patients ne se sont pas avérés concluants. De plus, en raison du manque de ressources et des contraintes existantes à ce moment, ils n'ont pas pu être reconnus officiellement comme les *inventeurs* du traitement du diabète.

C'est finalement au groupe de chercheurs de Toronto formé de J.J.R. MacLeod, professeur de physiologie, F.G. Banting, médecin chirurgien, C.H. Best, étudiant et J.B. Collip, biochimiste que nous devons l'isolement du principe actif, connu alors sous le nom de *isletin*. Le 23 janvier 1922, un extrait purifié par Collip a été essayé chez un jeune diabétique de 14 ans, Léonard Thompson, et les résultats furent presque miraculeux. L'*isletin* avait alors ramené chez le jeune adolescent la glycémie à la normale, enrayé la glycosurie et fait disparaître la cétonurie. Le nom d'*isletin* a par la suite été changé pour insuline, à la suggestion de MacLeod (nom donné par Jean de Meyer (1909) pour désigner le principe actif alors inconnu), et l'inauguration de l'ère de l'insuline venait de débuter (Bliss 1982). Banting et MacLeod furent reconnus par le Comité des Prix Nobel et reçurent le prix de la physiologie et de la médecine en 1923 pour leur découverte. Banting s'empressa alors de partager son prix avec Best et MacLeod fit de même avec Collip.

2. NOTIONS DE PHYSIOLOGIE

2.1 Ontogénie et fonction du pancréas

Le pancréas est une glande ayant une fonction digestive importante (Figure 1). Il a une longueur variant de 14 et 18 cm et un poids atteignant en moyenne 65 à 75 g. Le pancréas humain se développe à partir d'invaginations du tube digestif primitif (duodénum) dès la cinquième semaine de gestation (O'Rahilly et Müller 1992; Werlin 1996). On en distingue trois parties: la tête, le corps et la queue. Il se situe à l'arrière du péritoine dans la cavité rétropéritonéale à la hauteur de la deuxième vertèbre lombaire, derrière l'estomac et devant la veine cave inférieure, l'aorte et le rein gauche. Il est faiblement adhérent à la paroi abdominale postérieure et se déplace lors des mouvements respiratoires (Leonhardt 1981).

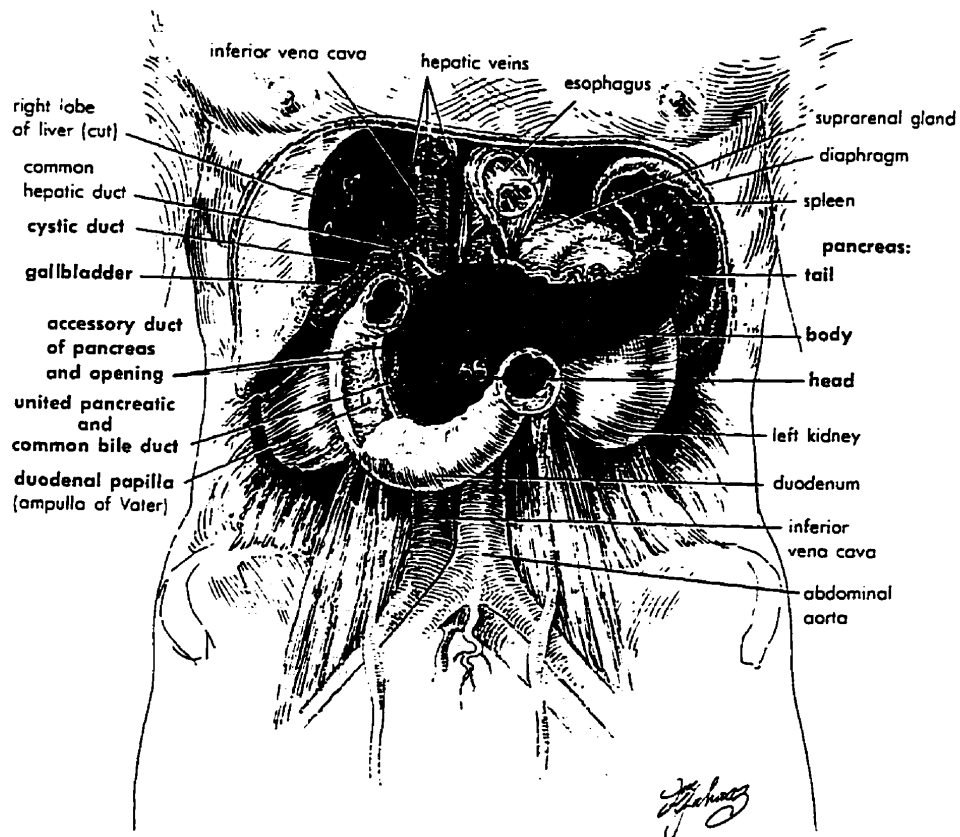


Figure 1: Adapté selon Crouch (1982). Localisation du pancréas, et ses rapports anatomiques avec les autres viscères .

Le pancréas est composé de deux types de tissus: le tissu exocrine et le tissu endocrine, qui ont chacun une fonction déterminante dans l'assimilation des aliments. C'est à partir de la treizième semaine de gestation que l'on peut distinguer les cellules endocrines et exocrines.

Les acini primitifs (pancréas exocrine), qui contiennent des granules de zymogène immatures (grains de sécrétions intracytoplasmiques correspondant à des pro-enzymes), sont présents autour de la seizième semaine de gestation. Ces granules sont en voie de maturation jusqu'à la vingtième semaine pour contenir différentes enzymes telles que l'amylase, le trypsinogène, le chymotrypsinogène et la lipase.

Les cellules centro-acineuses et celles qui forment les canaux excréteurs (canal de Wirsung et de Santorini) sont aussi présentes à partir de la vingtième semaine de gestation (O'Rahilly et Müller 1992). Ces cellules sont responsables de la sécrétion de bicarbonates, d'électrolytes et d'eau et ont pour fonction de neutraliser le chyle acide de l'estomac (Guyton 1996*b*; Werlin 1996). L'unité fonctionnelle du pancréas exocrine est donc la cellule acineuse qui synthétise plus de vingt enzymes et pro-enzymes digestives qui sont éventuellement déversées dans le duodénum, via les canaux de Wirsung et de Santorini. Le pancréas exocrine a donc une fonction digestive importante et participe au processus d'assimilation des nutriments, tant au niveau des glucides, des protéines que des lipides.

En ce qui a trait au pancréas endocrine (Figure 2), il est constitué d'îlots de Langerhans qui sont dispersés au sein du parenchyme pancréatique exocrine et, plus particulièrement, au niveau de la queue du pancréas. Leur nombre varie entre 10^3 et 10^6 , pour un volume total de 1 à 2% du volume pancréatique. Chaque îlot se compose d'un amas de cellules épithéliales, et on y retrouve principalement quatre types de cellules endocrines qui constituent à elles seules 90% de l'îlot:

- a) les cellules alpha (α) qui produisent le glucagon,
- b) les cellules bêta (β) qui produisent l'insuline,
- c) les cellules delta (δ) qui produisent la somatostatine,
- d) les cellules PP qui produisent le polypeptide pancréatique.

Outre les cellules endocrines, l'îlot comporte aussi des capillaires, des fibres nerveuses et des cellules non endocriniennes (In't Veld et coll. 1990; Hoet et coll. 1995).

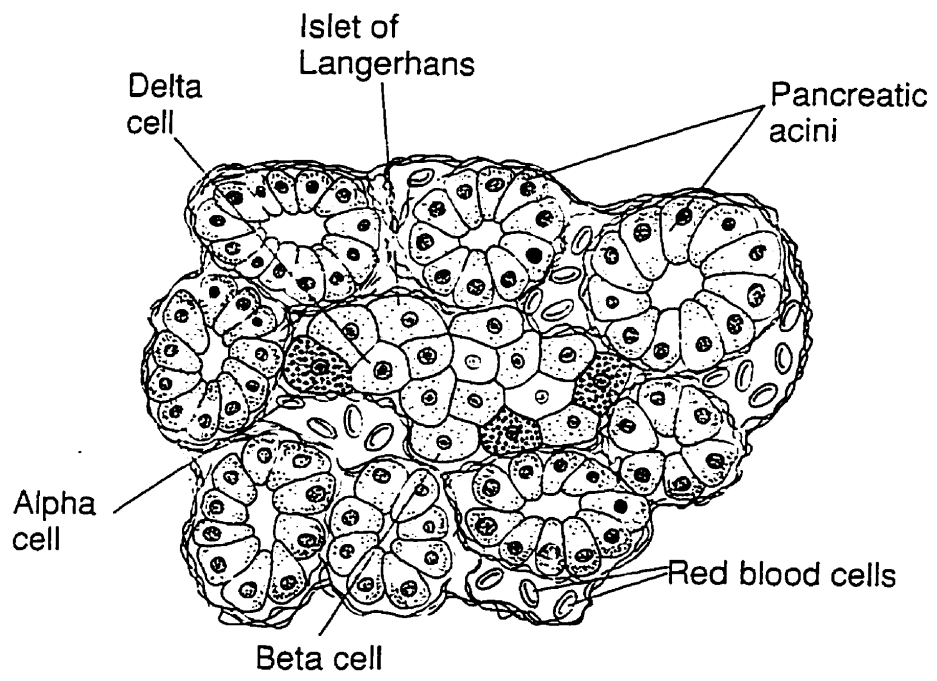


Figure 2: Adapté selon Guyton (1996*a*). Représentation histologique du pancréas, et de la distribution des cellules alpha, bêta et delta.

On peut reconnaître les cellules α et β dès la huitième semaine de gestation et, vers la dixième semaine, on peut même mesurer l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique (Fisher 1992; Polk et Fisher 1995).

Dès la naissance, l'insuline et le glucagon jouent un rôle très important dans l'homéostasie du glucose et dans l'utilisation des substrats énergétiques de l'organisme. La somatostatine a quant à elle un rôle inhibiteur très généralisé (inhibition de l'hormone de croissance, de la sécrétion d'insuline et du glucagon), et est responsable de la diminution du niveau de base du polypeptide pancréatique chez les sujets sains et chez les diabétiques non-insulinodépendants. De plus, elle inhibe les fonctions du pancréas exocrine, et plus particulièrement, celles où la cholécystokinine et la sécrétine sont en cause. Au niveau du tractus intestinal, la somatostatine inhibe également la sécrétion d'une grande variété d'hormones gastro-intestinales (*exemple*: gastrine, pepsine) (Wass 1995). Enfin, en ce qui concerne le polypeptide pancréatique, il aurait pour fonction un rôle de régulateur au niveau du tractus biliaire.

En résumé, le glucagon et l'insuline sont les deux principales hormones qui contrôlent la glycémie, alors que le polypeptide pancréatique et la somatostatine interviennent, entre autre, dans l'assimilation des nutriments au niveau du tractus intestinal (Assan 1990*b*; Lefèbvre et Scheen 1990; Wass 1995).

2.2 Biosynthèse, sécrétion et action de l'insuline

2.2.1 Biosynthèse de l'insuline

Chez l'homme, le gène de l'insuline est situé dans la région p15.5, qui est localisé dans le bras court du chromosome 11, et qui contient 1 789 paires de bases (Lucassen et coll. 1993). Il est adjacent aux gènes qui codent le facteur de croissance IGF-II et l'hydroxylase de la tyrosine. Ce gène est polymorphe et est constitué de trois exons (régions qui codent des protéines) intercalés par deux introns (régions non codantes) (Efendic et coll. 1991).

La biosynthèse de l'insuline se fait via deux intermédiaires, la préproinsuline et la proinsuline, et implique plusieurs organelles de la cellule bêta (Figure 3).

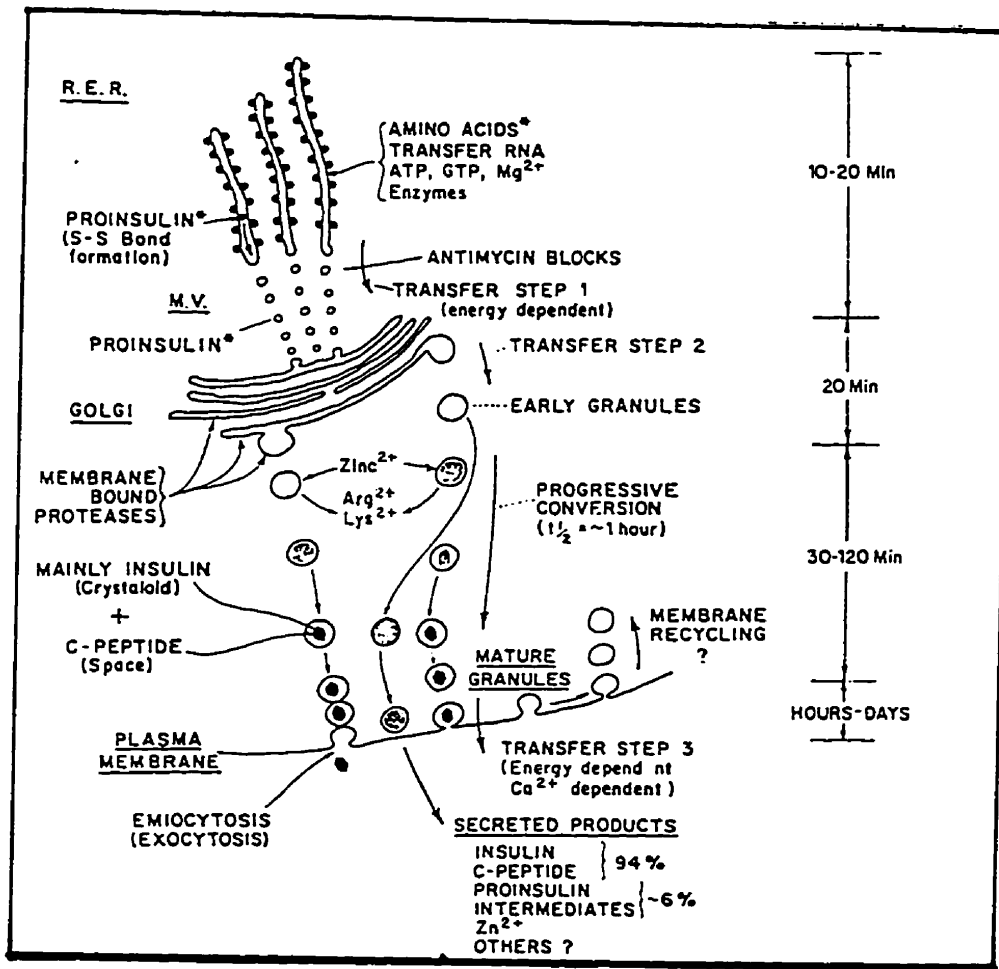


Figure 3 : Adapté selon Howell et Bird (1989). Organisation cellulaire de la biosynthèse de l'insuline dans la cellule bêta (RER: Réticulum Endoplasmique "Rugueux" ; MV : Microvésicules).

L'information génétique pour la biosynthèse est encodée initialement sur une molécule d'ARN messager qui, une fois transcrite, engendre la préproinsuline (Howell et Bird 1989). Cette protéine contient une pré-région hydrophobique, le peptide de signal, qui agit en activant l'association des ribosomes à la membrane du réticulum endoplasmique. Ceci assure la décharge vectorielle du précurseur nouvellement synthétisé dans l'espace cisternal du réticulum endoplasmique rugueux. Une fois intégrée dans l'espace du réticulum endoplasmique, la préproinsuline est rapidement transformée en proinsuline, en moins de 30 secondes, par une scission protéolytique du peptide de signal, dont les 23 acides aminés sont rapidement détruits par une enzyme membranaire, la signalase. La proinsuline qui en résulte est un peptide de 86 acides aminés, contenant les chaînes A et B de l'insuline qui sont reliées entre elles par un peptide de connexion, le peptide-C .

Howell et Bird (1989) rapportent que le groupe de Steiner aurait observé que les configurations structurales de la proinsuline et de l'insuline sont similaires. Le peptide-C aurait donc la fonction de permettre l'enroulement des chaînes et l'alignement des ponts disulfides qui relient les deux chaînes. Cette proinsuline est transportée vers l'appareil de Golgi par un processus énergétique via des microvésicules. Une fois arrivée à l'appareil de Golgi, où le pH interne des citernes est neutre, la proinsuline est stockée dans des vésicules *trans* de Golgi, et est entourée d'une membrane contenant une pompe à protons ATP-dépendante. Ceci produit des granules de sécrétions immatures qui sont électroniquement denses. A l'intérieur de ces granules de sécrétion, il y a une conversion continue de la proinsuline vers l'insuline avec la libération du peptide-C. Les enzymes responsables de cette scission fonctionnent seulement à des pH acides et sont les endopeptidases de type I et II, ainsi que la carboxypeptidase-H (Efendic et coll. 1991).

Au fur et à mesure que les granules de sécrétion se développent, les ions H^+ sont transportés dans les vésicules, grâce à la pompe à protons. Ceci permet un abaissement graduel du pH de la vésicule (pH = 5,5), augmente l'activité des protéases et assure la production de l'insuline dans ces granules de sécrétion. Le clivage du peptide-C diminue la solubilité de l'insuline et celle-ci précipite avec des ions de zinc (Zn^{++}) pour former des microcristaux. L'insuline et le peptide-C sont donc entreposés de façon équimolaire dans les granules de sécrétion, et dans les conditions normales au moins 95% de l'hormone est sécrétée sous forme d'insuline, et moins de 5% sous forme de proinsuline (Howell et Bird 1989).

Le métabolisme du glucose est nécessaire à l'initiation de la synthèse de l'insuline, et une augmentation brève de la concentration extracellulaire du glucose (<2 heures) donne lieu à une augmentation rapide de la synthèse de la proinsuline. La biosynthèse de l'insuline est stimulée par le glucose, ainsi que par plusieurs autres sucres et leurs métabolites (Howell et Bird 1989). De plus, il existe une relation sigmoïdale entre la concentration du glucose et la biosynthèse de l'insuline. Le seuil (concentration) de glucose où l'initiation de la biosynthèse de l'insuline s'effectue est à 2-4 mM, ce qui est inférieur au seuil de glucose qui en stimule sa sécrétion (5,5 mM). Ceci a pour but de maintenir une réserve et un apport adéquat d'insuline, lorsque la demande survient. D'autre part, les effets aigus du glucose semblent se situer au niveau de la cascade cellulaire, alors que ses effets chroniques impliquent une stimulation de l'expression du gène de l'insuline et une stabilisation de l'ARN messager de la préproinsuline (Henquin 1990).

2.2.2 Sécrétion de l'insuline

Dans les conditions physiologiques, le système hormonal maintient la glycémie dans des limites étroites, et ce, même s'il y a une alternance de phases hyperglycémiantes (période postprandiale) et hypoglycémiantes (période de jeûne).

Durant les périodes de jeûne, les hormones contre-régulatrices, hyperglycémiantes (glucagon, adrénaline, cortisol, hormone de croissance) stimulent la glycogénolyse et la néoglucogénèse, afin de prévenir l'hypoglycémie qui pourrait être nocive au fonctionnement cérébral. Par contre, seule l'insuline possède des propriétés hypoglycémiantes et prévient l'hyperglycémie, qui est tout aussi nocive pour l'organisme. Le contrôle de l'homéostasie du glucose est donc primordial et le rôle que joue l'insuline devient essentiel au bon maintien de l'équilibre du glucose dans l'organisme. La caractéristique principale de la cellule bêta du pancréas est donc de fonctionner comme un détecteur métabolique, capable de modifier la sécrétion de l'insuline face aux fluctuations de la glycémie et face aux changements de la concentration plasmatique d'autres substrats énergétiques (acides aminés, acides gras, corps cétoniques). Cette sécrétion d'insuline est aussi contrôlée par des hormones et des neurotransmetteurs et peut être influencée par divers agents pharmacologiques. Le contrôle de la sécrétion d'insuline est donc multifactoriel et demande de la part de la cellule bêta une intégration rapide d'une grande variété d'informations, qui engendrent des signaux intracellulaires tout aussi variés (Henquin 1990) (Figure 4 A et B).

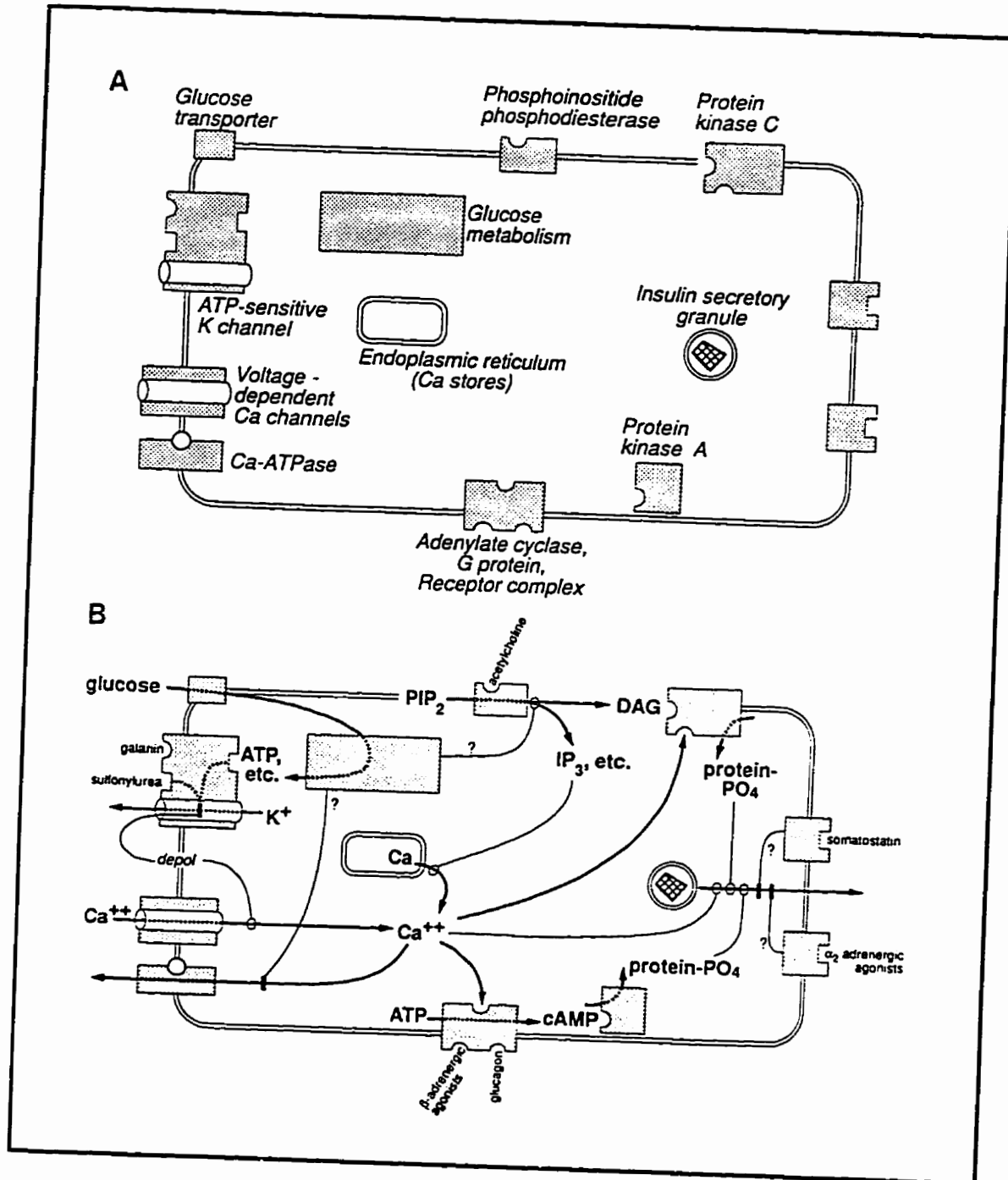


Figure 4A: Adapté selon Cook et Taborsky (1990). Représentation schématique démontrant les composantes majeures de la cellule, qui exercent un contrôle sur la sécrétion de l'insuline par la cellule bêta.

Figure 4B: Adapté selon Cook et Taborsky (1990). Représentation schématique démontrant les principaux mécanismes cellulaires, qui exercent un contrôle sur la sécrétion de l'insuline par la cellule bêta.

La molécule du glucose traverse la membrane plasmique de la cellule bêta par une diffusion facilitée à l'aide d'un transporteur de glucose, le GLUT-2 (Johnson et coll. 1990). L'étape limitante pour le métabolisme de glucose est sa phosphorylation en glucose-6-phosphate via l'enzyme glucokinase. Lorsque la concentration extracellulaire du glucose est élevée, il se produit une augmentation rapide du métabolisme du glucose, qui amène une augmentation rapide du ratio cytoplasmique ATP/ADP.

Cette réaction engendre la fermeture des canaux potassiques situés dans la membrane plasmique de la cellule bêta qui sont contrôlés par le niveau intracellulaire d'ATP. Dans des conditions basales (phase euglycémique), le potentiel membranaire de la cellule bêta est déterminé par une très grande perméabilité aux ions K^+ et le potentiel électrique de la membrane cellulaire se maintient à -80 mV. Lorsqu'il y a fermeture des canaux de K^+ , la cellule bêta se dépolarise, et à un seuil de -40 mV des canaux calciques de type "L" s'ouvrent. Dès lors, la concentration de Ca^{++} intracellulaire augmente et induit une cascade de réactions, impliquant des protéines qui sont contrôlées par le calcium et la calmoduline (protéine qui joue le rôle de récepteur intracellulaire du calcium). Ceci provoque, en toute fin, la sécrétion par exocytose de granules sécrétoires d'insuline (Efendic et coll. 1991).

Une augmentation abrupte de la concentration de glucose extracellulaire engendre une sécrétion rapide et transitoire de l'insuline. Ceci est la première phase de sécrétion de l'insuline, qui dure de cinq à dix minutes et survient lorsque la glycémie passe de 3 à 7 mM. Cette phase est suivie par une seconde phase plus soutenue, qui dure plusieurs heures, tout aussi longtemps que le stimulus persiste. Cependant, lorsque la concentration de glucose demeure élevée (>10 mM), pour une période de temps prolongée (>3 à 4 heures), la sécrétion de l'insuline décline à un plateau qui est supérieur à la sécrétion basale, mais qui demeure inférieur aux niveaux atteints lors de la première et de la deuxième phase de sécrétion de l'insuline. Ce phénomène, qui est la troisième phase de sécrétion de l'insuline, est identifié comme étant la phase de la suppression dépendante du temps de la sécrétion de l'insuline, ou phase de désensibilisation de la cellule bêta au glucose (Efendic et coll. 1991).

Il est habituel de classer les agents qui stimulent la sécrétion de l'insuline en deux catégories: 1) les initiateurs ou stimuli primaires, 2) les potentialisateurs ou stimuli secondaires.

Le D-glucose produit un stimulus primaire qui est capable de déclencher une sécrétion de l'insuline en l'absence de tout autre agent stimulant. Il est en fait le seul initiateur physiologique de la sécrétion d'insuline chez les mammifères adultes (Henquin 1990). Il existe d'autres initiateurs de la sécrétion d'insuline: parmi ceux-ci on dénote le D-glycéraldéhyde, le D-mannose, la L-leucine et son dérivé l'acide α -cétoisocaproïque, l'inosine et certaines substances pharmacologiques (tolbutamide, glyburide). Cependant, même s'ils ont été rangés parmi les initiateurs, leurs effets ne se manifestent qu'à des concentrations supraphysiologiques et, *in vivo*, ils se comportent plutôt comme des potentialisateurs.

Les potentialisateurs sont quant à eux inefficaces seuls, mais augmentent la sécrétion d'insuline en présence d'un initiateur, en particulier le glucose. Parmi les agents considérés comme des stimuli secondaires, on retrouve: le fructose, certains acides aminés (arginine, lysine, alanine, glycine, tryptophane, aspartate, isoleucine, asparagine, phénylalanine) (Flatt et coll. 1991), les acides gras, les corps cétoniques, l'acétylcholine, la cholécystokinine (CCK), le glucagon, certaines hormones gastro-intestinales (le polypeptide gastrique d'inhibition [GIP], la forme amide du polypeptide-1 ressemblant au glucagon [GLP-1 amide]) et de nombreuses substances pharmacologiques (Henquin 1990).

Après un repas mixte, la concentration plasmatique du glucose s'élève à des niveaux assez restreints, et il est rare que le pic glycémique postprandial dépasse la concentration de 6 à 7 mM. Ces concentrations à elles seules sont de très faibles stimuli pour déclencher une sécrétion d'insuline, que ce soit *in vivo* ou *in vitro*. Cependant, on observe quand même une réponse insulinaire importante en phase postprandiale. Il existe donc d'autres stimuli, autres que le glucose, et ces stimuli jouent un rôle tout aussi important dans le contrôle de la sécrétion de l'insuline. Ces stimuli, qui proviennent des nutriments, des neurotransmetteurs et des autres hormones, surviennent à des moments différents et interagissent entre eux, de manière à modifier l'amplitude et la cinétique de la sécrétion de l'insuline.

Lorsqu'il y a une augmentation de la glycémie, allant de 2,75 à 7,00 mM, le glucose a un effet très minime sur la sécrétion d'insuline. Par contre, cette élévation de la glycémie produit un effet impressionnant sur l'habileté des signaux extracellulaires (CCK, GIP) à stimuler la sécrétion d'insuline. À des glycémies basses (<2,75 mM), ces agonistes ne peuvent déclencher de réponse insulinaire. Du point de vue

physiologique, ceci permet donc d'éviter une sécrétion inappropriée, et prévient des épisodes d'hypoglycémie, qui pourraient être néfastes pour l'organisme (Rasmussen et coll. 1990).

Lorsque la concentration plasmatique du glucose atteint des niveaux supérieurs (environ 6,5-7,0 mM), la membrane cellulaire commence sa dépolarisation et la CCK, l'acétylcholine, le GIP et d'autres messagers entrent en action et maximisent l'effet du glucose, potentialisant ainsi la sécrétion de l'insuline. Comme pour la biosynthèse de l'insuline, la sécrétion d'insuline démontre aussi une relation sigmoïdale avec la concentration plasmatique de glucose (Rasmussen et coll. 1990).

L'énergie, engendrée par les nutriments ingérés durant un repas, interagit à cette étape. Ce concept propose, que la capacité du D-glucose et d'autres nutriments sécrétagogues, à stimuler la sécrétion d'insuline, reflète leur habileté à générer et à augmenter la production d'ATP par la cellule bêta (Malaisse et coll. 1990). Cependant, il est important de spécifier que tous les nutriments n'ont pas nécessairement cette capacité d'augmenter l'ATP intracellulaire, mais peuvent être actifs à d'autres niveaux qui agissent également sur la sécrétion d'insuline (Flatt et coll. 1991), et ce avec la participation de stimuli provenant du complexe entéroinsulaire (Morgan 1990), tel que le GLP-1.

Les nutriments (sucres, acides aminés, acides gras libres, corps cétoniques) peuvent donc être soit métabolisés de façon plus ou moins rapide (*exemples*: le glucose, le fructose, certains acides aminés, les acides gras libres, les corps cétoniques), soit permettre une dépolarisation supplémentaire de la cellule (*exemples*: l'arginine et la lysine, qui pénètrent dans la cellule via un système de transport spécifique pour les acides aminés cationiques; l'alanine, qui est co-transportée dans la cellule avec le sodium (Na^+), ce qui a pour effet d'augmenter le Ca^{++} intracellulaire), soit encore être des stimulateurs très puissants de certaines hormones gastro-intestinales qui interviennent dans le processus de la sécrétion d'insuline (*exemple*: acides gras libres à chaînes longues tels que l'oléate et le palmitate, qui stimulent de façon très marquée la sécrétion de GIP). Les acides gras libres sont aussi très importants dans le maintien fonctionnel à long terme de la cellule bêta, puisqu'ils sont impliqués directement dans la synthèse des triacylglycérols et des phospholipides, qui servent de carburants à la cellule bêta, et qui sont aussi utilisés dans la genèse des différents seconds messagers de la cellule (Flatt et coll. 1991).

À des concentrations plus élevées (7,5-8,0 mM) de glucose, le stimulus du glucose est suffisant pour induire une sécrétion biphasique d'insuline et les signaux extracellulaires deviennent un ajout supplémentaire pour majorer la quantité d'insuline libérée (Rasmussen et coll. 1990). La sécrétion basale de l'insuline est quant à elle principalement contrôlée par le niveau des substrats et par le système nerveux autonome (Rasmussen et coll. 1990).

La libération du contenu granulaire dans l'espace intercellulaire se fait par un mécanisme d'exocytose classique (processus d'éjections hors cellules de produits élaborés dans le cytoplasme d'une cellule). L'accumulation cytosolique de Ca^{++} joue un rôle important dans les changements ioniques de la cellule, et agit comme le facteur déclenchant sur le processus d'exocytose des granules sécrétoires. D'autre part, le cytosquelette joue un rôle prépondérant dans la libération des granules. Ce cytosquelette est composé de microfilaments, de microtubules et de plusieurs types de filaments intermédiaires (*exemples*: vimantine, cytokératine). Le complexe Ca^{++} -calmoduline et l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) stimulent la polymérisation de la tubuline (protéine constitutive des microtubules), ce qui permet la formation des microtubules qui auraient pour fonction de guider les granules vers les sites d'exocytose (Henquin 1994).

De plus, lorsqu'il y a une stimulation de la sécrétion d'insuline, on observe une polymérisation de l'actine globulaire avec la formation de microfilaments. Le complexe Ca^{++} -calmoduline aurait aussi la propriété d'activer une myosine-kinase, qui phosphorylerait la myosine présente dans la membrane des granules. La progression des granules vers les sites d'extrusion résulterait donc d'une interaction avec les microfilaments, alors que l'actomyosine (complexe d'actine et de myosine) servirait de force motrice au processus (Henquin 1990).

Lorsque l'insuline n'est pas sécrétée, elle est dégradée dans la cellule bêta via un processus que l'on nomme la crinophagie, qui est une fusion entre les granules sécrétoires et des lysosomes. Cette dégradation se produit de concert avec la biosynthèse et la sécrétion d'insuline. De plus, lorsque pour une raison quelconque, la sécrétion d'insuline est bloquée, la crinophagie augmente de façon à maintenir un stockage suffisant de granules en milieu cellulaire (Henquin 1994).

Les mécanismes d'inhibition et de modulation de la sécrétion d'insuline jouent un rôle très important dans le maintien de la glycémie à un niveau normal. Une

inhibition de la sécrétion d'insuline peut donc se produire par interférence aux différentes étapes de couplage de la stimulation et de la sécrétion, selon le signal reçu par la cellule bêta. La modulation de la sécrétion d'insuline par le système neurohormonal fait non seulement appel à des mécanismes d'amplification, mais aussi à des mécanismes d'atténuation de la sécrétion. Les catécholamines (adrénaline, noradrénaline), la galanine et la somatostatine sont les agents principalement responsables de l'inhibition ou de l'atténuation de la sécrétion d'insuline. Les catécholamines sont sécrétées, en réponse à des situations de stress, par la médulla surrénalienne (adrénaline), ou par les terminaisons nerveuses pancréatiques du système nerveux sympathique (noradrénaline), et leur effet inhibiteur se manifeste par l'activation des α -adréno-récepteurs situés sur la cellule bêta. La galanine est quant à elle relâchée par les terminaisons nerveuses des nerfs sympathiques situés dans le pancréas, et agit sur des récepteurs spécifiques de la cellule bêta. La somatostatine est sécrétée soit par les cellules endocrines de l'intestin (somatostatine-28) lors de repas mixtes ayant un contenu lipidique élevé, ou par les cellules delta du pancréas (somatostatine-14). Les cellules bêta du pancréas semblent par ailleurs posséder une meilleure affinité pour la somatostatine-28, qui est un inhibiteur plus puissant de la sécrétion de l'insuline.

Les catécholamines, la galanine et la somatostatine agissent donc toutes sur des récepteurs cellulaires distincts de la cellule bêta et ce, même si leurs effets physiologiques demeurent similaires. L'activation du récepteur spécifique entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase. La diminution de la concentration de l'AMPc qui en résulte entraîne une cascade de réactions intracellulaires qui vont, à leur tour, moduler de façon négative la sécrétion et la biosynthèse de l'insuline. D'autre part, les catécholamines, la galanine et la somatostatine ont aussi pour effet de repolariser de façon partielle la membrane des cellules bêta, en augmentant la perméabilité de la cellule aux ions K^+ . Plusieurs autres hormones et neuropeptides peuvent atténuer la sécrétion d'insuline tels que le facteur de croissance IGF-1, la pancréastatine, les peptides opioïdes, l'amyline, le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Cependant, leurs mécanismes d'action cellulaire demeurent encore très imprécis et leur pertinence physiologique n'est pas encore établie. Il est cependant très clair qu'il existe des mécanismes importants de rétroaction (*exemple*: feed-back neural et/ou feed-back neurohumoral) dans l'organisme, qui informent les cellules bêta des changements qui se produisent en périphérie, ceci afin de mieux maintenir l'homéostasie du glucose pour le bien-être de l'individu (Henquin 1990; Berggren et coll. 1992; Holst 1992; Henquin 1994).

2.2.3 Action de l'insuline

L'insuline est la principale hormone du système endocrinien qui régit à la fois l'utilisation du glucose et son entreposage, l'utilisation des acides aminés et des corps gras, et enfin l'inhibition de la production de glucose. Les muscles, le foie et le tissu adipeux sont donc des cibles tissulaires importantes pour l'insuline et pour l'homéostasie du glucose. De plus, le muscle squelettique est le site périphérique majeur de l'utilisation du glucose (Figure 5). De façon générale, l'insuline active les systèmes de transport et les enzymes, qui sont impliquées dans l'utilisation intracellulaire et l'entreposage du glucose, des acides aminés et des corps gras. Elle inhibe les processus cataboliques, suscités par les hormones de contre-régulation (glucagon, adrénaline, cortisol, hormone de croissance), ce qui inclut la glycogénolyse, la lipolyse, le catabolisme des acides aminés et la néoglucogénèse. L'insuline est donc une hormone anabolique et anticatabolique qui contrôle plusieurs processus enzymatiques et cellulaires (White et Kahn 1994a).

Les différentes actions de l'insuline sur le métabolisme cellulaire peuvent avoir des effets chronologiques différents dans le temps, allant de quelques secondes à plusieurs heures.

Les effets immédiats, qui s'échelonnent de quelques secondes à quelques minutes après la stimulation cellulaire de l'insuline, incluent l'activation des systèmes de transport ioniques et du glucose, le recrutement des transporteurs intracellulaires de glucose vers la membrane cellulaire et la modification des liens covalents par une phosphorylation et/ou déphosphorylation de certaines enzymes préexistantes. Les enzymes, telles que la RAF-1 kinase, la MAP kinase (*mitogen activated protein*), la S-6 kinase et la protéine phosphatase-1, sont rapidement phosphorylées par l'action de l'insuline et pourraient servir d'intermédiaires ou de seconds messagers, afin de transmettre ou propager les signaux de l'insuline (White et Kahn 1994a). Suite à ces modifications enzymatiques, certaines enzymes, qui contrôlent des réactions métaboliques, sont soit activées (*exemples*: la pyruvate déshydrogénase, l'acétyl CoA carboxylase, la synthétase glycogène), ou soit désactivées (*exemples*: la triacylglycérol lipase, la phosphorylase kinase et la glycogène phosphorylase) par des cascades de signaux initiés par l'insuline (White et Kahn 1994a).

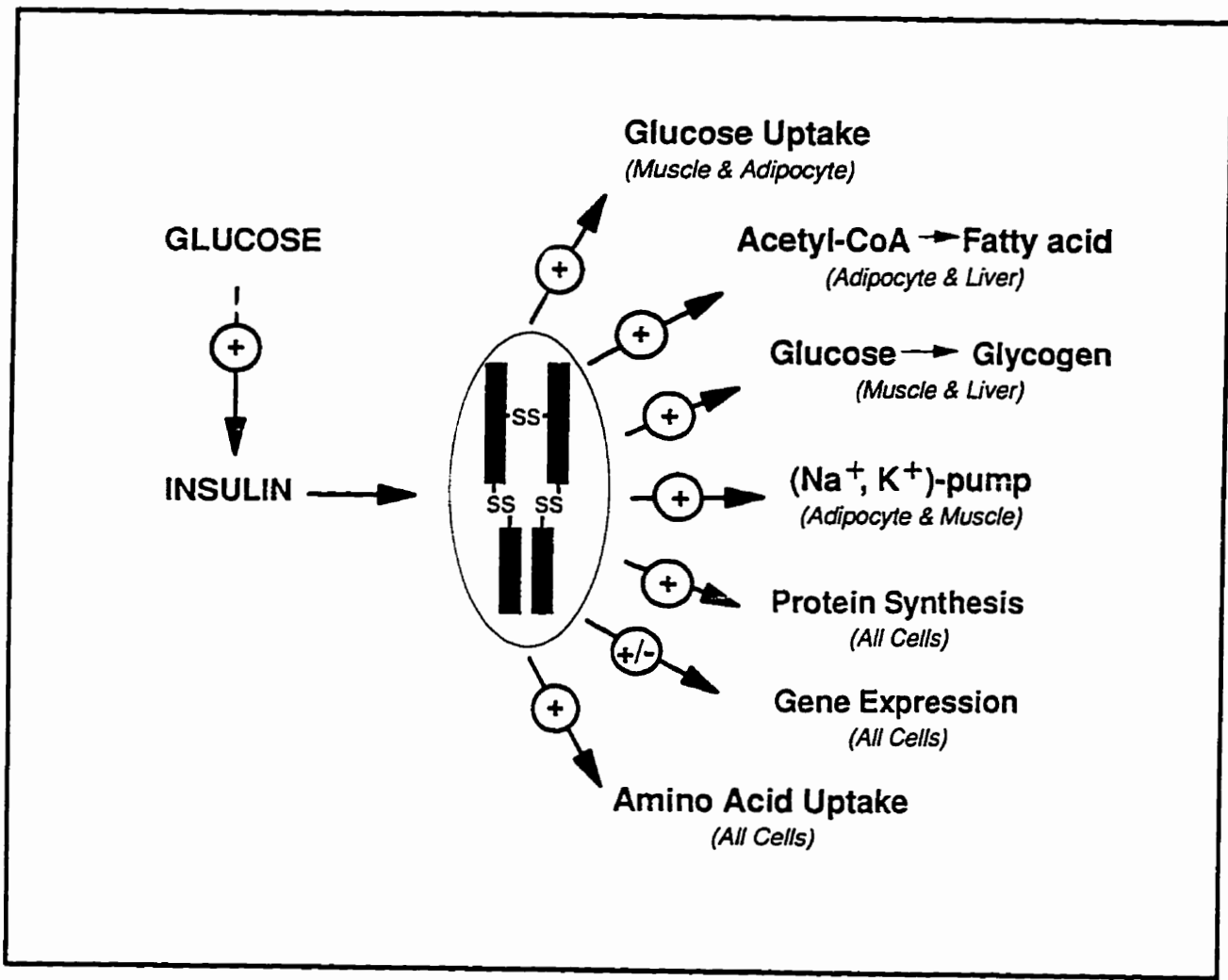


Figure 5: Adapté selon White et Khan (1994a). Représentation schématique des réponses insuliniques majeures, retrouvées dans divers tissus de cellules, qui sont médiées à partir du récepteur de type tétramérique de l'insuline.

Par le biais de tous ces effets sur les différents processus métaboliques, l'insuline possède donc un pouvoir majeur sur le contrôle des ressources énergétiques de l'organisme.

Les effets intermédiaires et à long terme de l'insuline peuvent s'échelonner sur quelques heures et peuvent même aller jusqu'à plusieurs jours. De façon plus précise, les effets intermédiaires de l'insuline provoquent la stimulation, ou l'inhibition de la transcription de certains gènes, ce qui stimule en retour l'expression ou l'inactivation de certaines protéines. Parmi ces enzymes qui sont stimulées par l'insuline, on retrouve la pyruvate kinase, l'enzyme maléique et la glucokinase, alors que celles qui sont inhibées sont la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), la carbamyl phosphate synthétase-1 (CPS-1) et la fructose-1,6 diphosphatase (White et Kahn 1994a). Parmi les autres effets intermédiaires, on retrouve aussi la stimulation de l'ornithine décarboxylase et de la tyrosine aminotransférase. Ces effets peuvent être détectés dès la cinquième à la sixième minutes et atteignent leur summum trois à six heures après la stimulation par l'insuline (Kahn et Goldfine 1993). Tous ces effets ont pour but d'orienter le métabolisme vers un processus anabolique, et de bloquer simultanément les processus cataboliques de l'organisme. En ce qui a trait aux effets à long terme de l'insuline, ceux-ci peuvent être détectés seulement après quelques heures, voire même plusieurs jours, et ces effets incluent la stimulation de la synthèse de l'ADN, la prolifération cellulaire et la différenciation cellulaire. De plus, ces effets reflètent les résultats cumulatifs des changements dans l'expression génétique de la cellule (Figure 5).

Comme toutes les hormones peptidiques, l'insuline débute son action via une liaison à un récepteur cellulaire de surface. Ce récepteur est une protéine qui est exprimée à la surface de la membrane plasmique de presque toutes les cellules du règne animal. Le nombre de récepteurs par cellule peut varier de 40 sur l'érythrocyte à 200 000-300 000 sur un adipocyte ou un hépatocyte (White et Kahn 1994a). Les propriétés de liaison du récepteur de l'insuline démontrent une coopération négative dans ses sites de liaison: la liaison d'une molécule à un des deux sites décroît l'affinité du récepteur pour une seconde liaison avec une molécule d'insuline.

Les analyses faites sur le récepteur de l'insuline démontrent que le récepteur est une structure glycoprotéique hétérotétramérique formée de deux sous-unités α et deux sous-unités β . Ces sous-unités sont liées entre elles par des liens disulfures, qui proviennent d'une molécule précurseur, le prorécepteur, codé par le gène du récepteur de

l'insuline sur le bras court du chromosome 19 (Kahn et Goldfine 1993). Les deux sous-unités α sont situées à l'extérieur de la cellule et sont reliées entre elles par un lien disulfure et contiennent les sites de liaison de l'insuline. Quant aux sous-unités β , elles sont des protéines transmembranaires reliées aux sous-unités α par des liens disulfures et contiennent le domaine de la tyrosine kinase, qui est contrôlé par l'insuline (Figure 6).

Plusieurs régions fonctionnelles ont été identifiées dans les sous-unités β : une liant l'ATP, une contenant des sites d'autophosphorylation, ceci dans la région intracellulaire juxtamembranaire, une région régulatrice et enfin une région terminale comprenant la configuration chimique d'un acide carboxylique (COOH).

L'action de l'insuline débute au moment où celle-ci se lie à la sous-unité α du récepteur de l'insuline. Dès ce moment, il y a une agrégation des récepteurs à la membrane plasmique et une internalisation de ceux-ci. Après l'internalisation, les récepteurs peuvent être dégradés, recyclés à la surface cellulaire ou être transcytosés à la surface interne de la membrane cellulaire (Kahn et Goldfine 1993).

Une des plus importantes découvertes dans le domaine de l'action de l'insuline est l'identification du récepteur de l'insuline comme étant une protéine tyrosine kinase (Kahn et Goldfine 1993). L'insuline (hormone) se lie à la sous-unité α de la molécule hétérotétramère (récepteur) et ceci engendre une autophosphorylation intracellulaire rapide de la sous-unité β . Cette autophosphorylation du récepteur est autocatalytique et produit un accroissement multiple de l'activité de la tyrosine kinase du récepteur envers d'autres substrats. Cet effet est maximal quelques secondes après la stimulation du récepteur, et engendre rapidement les premiers effets de l'insuline. Le récepteur de l'insuline est aussi phosphorylé à des résidus sérine et thréonine, qui sont contenus dans la région C-terminale du récepteur. Contrairement à la phosphorylation de la tyrosine, qui est un processus activateur d'enzymes cellulaires, la phosphorylation des résidus sérine et thréonine stimule des processus qui désactivent les enzymes cellulaires (White et Kahn 1994b). La région intracellulaire juxtamembranaire de la sous-unité β du récepteur de l'insuline semble être un élément essentiel dans la transmission du signal de l'insuline, alors que la région du C-terminale du récepteur semble être reliée à un rôle régulateur et n'est pas essentielle à la transmission du signal.

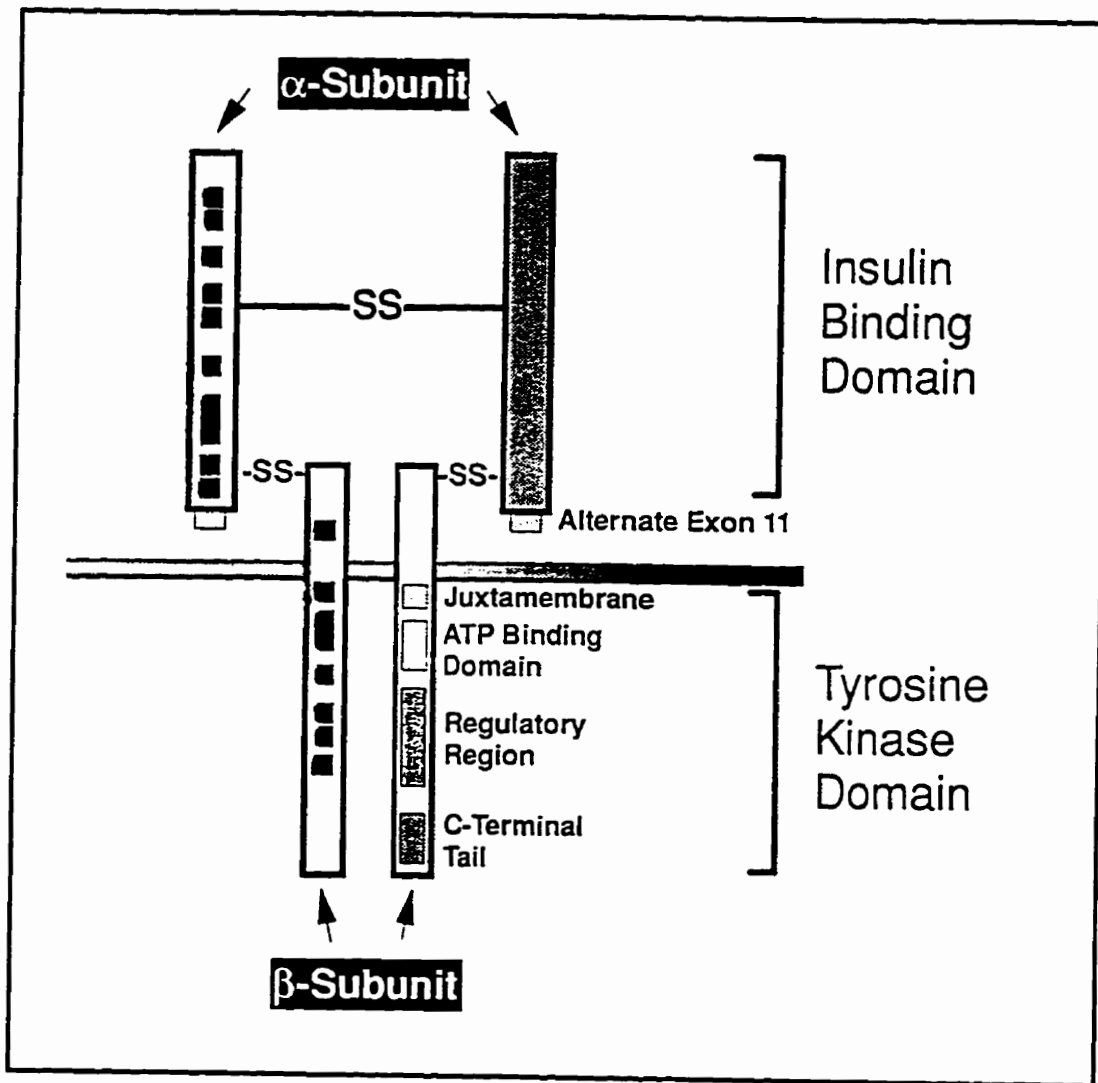


Figure 6: Adapté selon White et Khan (1994a). Représentation schématique du récepteur de type tétramérique de l'insuline.

En résumé, le récepteur d'insuline est donc étroitement contrôlé à trois niveaux: 1) par la liaison de l'insuline au récepteur, 2) par l'autophosphorylation des résidus tyrosine, et 3) par la phosphorylation des résidus sérine et thréonine. De plus, ces trois niveaux de contrôle sont sensibles aux changements intracellulaires et aux messagers extracellulaires, et peuvent ainsi modifier la réponse du récepteur selon les informations perçues (White et Kahn 1994b).

En plus de transmettre le signal de l'insuline, le récepteur de l'insuline sert aussi de médiateur à l'internalisation de l'insuline. L'endocytose du complexe récepteur-insuline mène à la dégradation de l'insuline, alors que la majorité des récepteurs inoccupés sont recyclés vers la membrane plasmique. De plus, suite à une stimulation prolongée de l'insuline, il se produit une dégradation du récepteur, ce qui engendre une régulation à la baisse et une atténuation du signal de l'insuline (White et Kahn 1994b). Quant aux récepteurs de l'insuline internalisés, ils agissent comme des kinases activées, ce qui suggère que l'internalisation du récepteur, qui est stimulée par l'insuline, peut jouer un rôle important dans la transduction du signal hormonal (White et Kahn 1994b). Suite à l'activation des kinases du récepteur, la transmission du signal de l'insuline implique plusieurs avenues enzymatiques, qui sont à leur tour activées pour permettre une cascade de réactions intracellulaires.

Un des substrats endogènes du récepteur de l'insuline le mieux caractérisé est le substrat du récepteur de l'insuline-1 (IRS-1). Cette protéine est immédiatement phosphorylée aux résidus de tyrosine lorsqu'il y a une stimulation cellulaire de l'insuline. De plus, non seulement elle contient plusieurs sites potentiels de phosphorylation des résidus de tyrosine, mais aussi de la sérine et de la thréonine, qui peuvent être reconnues par diverses kinases (White et Kahn 1994b). En bref, la liaison de l'insuline au récepteur engendre une cascade de réactions de phosphorylation pouvant impliquer divers substrats endogènes (*exemple*: IRS-1) de telle sorte que les enzymes modulées par l'action de l'insuline peuvent être soit phosphorylées ou déphosphorylées sur des résidus tyrosine, sérine et/ou thréonine.

Lorsque ces réactions de phosphorylation ou de déphosphorylation sont amorcées, une autre cascade de réactions s'installe, et il se produit une transmission d'un signal, provoquant ainsi une série de réactions intracellulaires dont: le transport du glucose via les transporteurs de glucose (GLUT-1, -2, -3, -4, -5) et son utilisation (oxydation et/ou

entreposage), l'entreposage des acides gras, la synthèse protéique et la régulation de l'expression de certains gènes (Kahn et Goldfine 1993) (Figure 7).

2.3 Homéostasie du glucose

Chez l'homme, comme chez tous les mammifères, les entrées et les sorties de glucose dans le plasma varient selon les différentes situations rencontrées par l'organisme. Par contre, la glycémie demeure dans des limites relativement étroites (4,5 - 6,7 mmol/L), ceci afin de maintenir une homéostasie glycémique propre au bon fonctionnement de l'organisme. Il existe deux phases spécifiques où l'organisme doit réajuster ses mécanismes de maintien de la glycémie. Il s'agit de la phase postprandiale, qui fait suite à une ingestion d'aliments, et de la phase postabsorptive qui survient en période de jeûne. En phase postprandiale, il y a une augmentation de la concentration sanguine du glucose, des corps gras et de ses intermédiaires, des acides aminés et de l'urée, indiquant un catabolisme élevé des acides aminés par le foie (Hoffer 1994). La sécrétion d'insuline est induite rapidement par les nutriments absorbés, et affecte directement le métabolisme des glucides, lipides et protéines au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux (Cryer 1991).

L'insuline module donc le métabolisme des nutriments absorbés en stimulant: 1) l'incorporation du glucose en glycogène hépatique, 2) le transport du glucose au niveau des muscles et des tissus adipeux, 3) la synthèse du glycogène musculaire, 4) la synthèse des triglycérides, 5) le transport des acides aminés, et 6) la synthèse des acides aminés dans les tissus périphériques insulino-sensibles, particulièrement les muscles (Hoffer 1994).

Le niveau de glucagon (hormone de contre-régulation) demeure inchangé ou peu diminué lorsqu'il y a prise d'un repas contenant des glucides. Par contre, lors d'un repas riche en protéines, où la quantité absorbée d'aliments glucidiques est faible, la sécrétion de glucagon est stimulée parallèlement à celle de l'insuline. Ceci permet au foie de continuer le catabolisme du glycogène et de prévenir l'hypoglycémie postprandiale. Par cette manoeuvre, la glycémie est maintenue dans des limites normales assez étroites (4,5 à 6,7 mmol/L en phase préprandiale ou à jeun) (Ferré et Girard 1990).

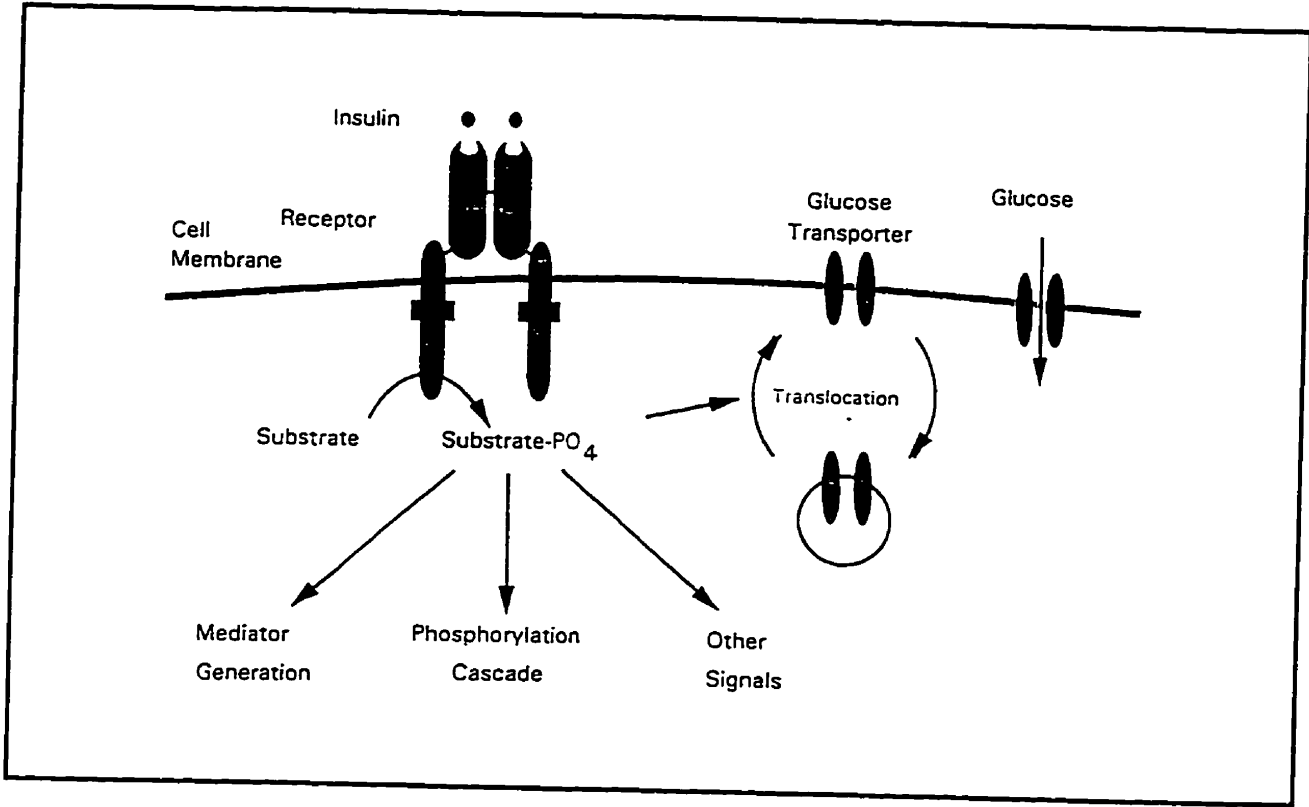


Figure 7: Adapté selon Khan et Goldfine (1993). Modèle de transmission du signal de l'insuline.

La phase postprandiale se termine lorsque les nutriments absorbés sont métabolisés. Une phase de transition fait suite où l'on voit apparaître l'utilisation d'énergie endogène (Hoffer 1994). La transition entre l'état postprandial et l'état postabsorptif s'accompagne d'une baisse graduelle de l'insulinémie, au profit d'une élévation du niveau du glucagon sanguin. La baisse du ratio insuline/glucagon stimule graduellement le foie vers une production endogène de glucose, alors qu'en phase postprandiale, l'insuline stimule le foie à stocker le glucose exogène (Anderson et Bagel Geil 1994).

Durant la phase postabsorptive (10-14 heures de jeûne), la concentration du glucose plasmatique est relativement stable, ce qui implique que le taux de production du glucose égale le taux de son utilisation (1,8 à 2,6 mg/kg/min chez un sujet adulte) (Cryer 1992). Le cerveau utilise environ 60% du glucose basal. Le reste est utilisé par d'autres tissus glucodépendants tels que les globules rouges et la médulla rénale. Environ 75% de la production du glucose hépatique provient de la glycogénolyse et 25% de la néoglucogénèse. Chez un adulte normal de poids moyen (70 kg), le glucose préformé disponible via la réserve du foie (glycogène hépatique) est d'environ 70 g (24-130 g). Donc, durant la phase postabsorptive où le taux d'utilisation du glucose est diminué, le glucose provenant de la glycogénolyse fournit tout au plus huit heures de carburant. La néoglucogénèse devient donc une voie importante pour le maintien de la glycémie lorsque le jeûne se prolonge. En effet, lorsque la durée du jeûne atteint 24 à 48 heures, le niveau de glucose plasmatique s'abaisse et se stabilise, alors que la quantité de glycogène hépatique est de moins de 10 g. La néoglucogénèse (faite à partir du lactate, du pyruvate, de l'alanine et du glycérol) devient la seule source de production de glucose (Cryer 1992). L'utilisation du glucose par les muscles et le tissu adipeux cesse alors complètement, et les acides aminés glucogéniques, provenant des protéines musculaires, assurent la formation de glucose pour les tissus glucodépendants: le cerveau, la médulla rénale et les érythrocytes (Cryer 1992). Le faible niveau d'insuline présent dans le plasma stimule la lipolyse dans le tissu adipeux, et les acides gras libres mis en circulation sont utilisés par les autres tissus comme source d'énergie. Quant aux corps cétoniques, ils sont produits par le foie (acides gras libres transformés en corps cétoniques et en glycérol) à un taux qui est proportionnel à la concentration des acides gras libres dans le sang (Halperin et Rolleston 1993). A mesure que la lipolyse et la céto-génèse augmentent, les corps cétoniques deviennent une source de carburant importante pour le cerveau. Dès lors, l'utilisation du glucose par le cerveau diminue de moitié, et ceci amène une diminution de la production de glucose requise pour assurer une glycémie normale. Par cette action, l'organisme prévient des pertes inutiles en protéines. De plus, si le jeûne se poursuit, les

corps cétoniques fourniront alors de 80 à 90% de l'énergie utilisée par le cerveau, et la néoglucogénèse du rein fournira environ 50% de la production de glucose (Cryer 1992).

L'insuline est donc l'hormone la plus importante pour abaisser la glycémie. Elle inhibe la production endogène du glucose et en stimule son utilisation, ce qui permet en bout de ligne de diminuer la glycémie lors de la prise d'aliments. Dans la phase postprandiale, l'insuline régule donc la concentration du glucose plasmatique. En période de jeûne, le contrôle de la glycémie revient surtout aux signaux des hormones de contre-régulation que sont: le glucagon, l'adrénaline, l'hormone de croissance et le cortisol, qui ont pour effet d'élever la glycémie et de prévenir l'hypoglycémie.

Il existe une séquence des facteurs glucorégulateurs. Lorsque la glycémie s'abaisse, il y a une diminution de l'insulinémie et le glucagon, l'hormone contre-régulatrice la plus puissante, augmente rapidement pour rétablir la glycémie. La glycogénolyse et la néoglucogénèse sont stimulées. Cependant, la stimulation de la glycogénolyse par le glucagon est transitoire et dure moins de deux heures, alors que celle de la néoglucogénèse persiste (Lager 1991). Contrairement à l'insuline, le glucagon ne semble pas avoir d'influence sur le métabolisme périphérique du glucose, et il n'a pas d'effet physiologique important sur le métabolisme protéique et lipidique (Cryer 1991). Dans les minutes qui suivent l'entrée en action du glucagon, l'adrénaline rentre en jeu et stimule également la production hépatique de glucose, tout en limitant l'utilisation périphérique du glucose (Cryer 1992). Lors d'une phase hypoglycémiant, comme dans un jeûne de courte durée, le glucagon, l'adrénaline et l'insuline jouent donc un rôle important à travers divers mécanismes pour maintenir la glycémie normale. Cependant, si le jeûne se prolonge, d'autres hormones de contre-régulation, telles que le cortisol et l'hormone de croissance, entrent en fonction et ajoutent leur effet hyperglycémiant en occasionnant une résistance à l'insuline qui est observée environ de 6 à 8 heures après une phase hypoglycémiant (Cryer et Gerich 1990). C'est donc après une période relative de deux heures suivant la phase hypoglycémiant que le cortisol et l'hormone de croissance entrent en jeu pour maintenir la glycémie normale. De plus, durant une hypoglycémie sévère, l'organisme fait appel à un mécanisme d'autorégulation du glucose (néoglucogénèse qui est inversement proportionnelle à la glycémie et indépendante des facteurs glucorégulateurs hormonaux et neurologiques), et l'augmentation des acides gras libres sert de voie médiatrice pour accentuer les effets de l'adrénaline (Figure 8).

NORMAL GLUCOSE COUNTERREGULATION

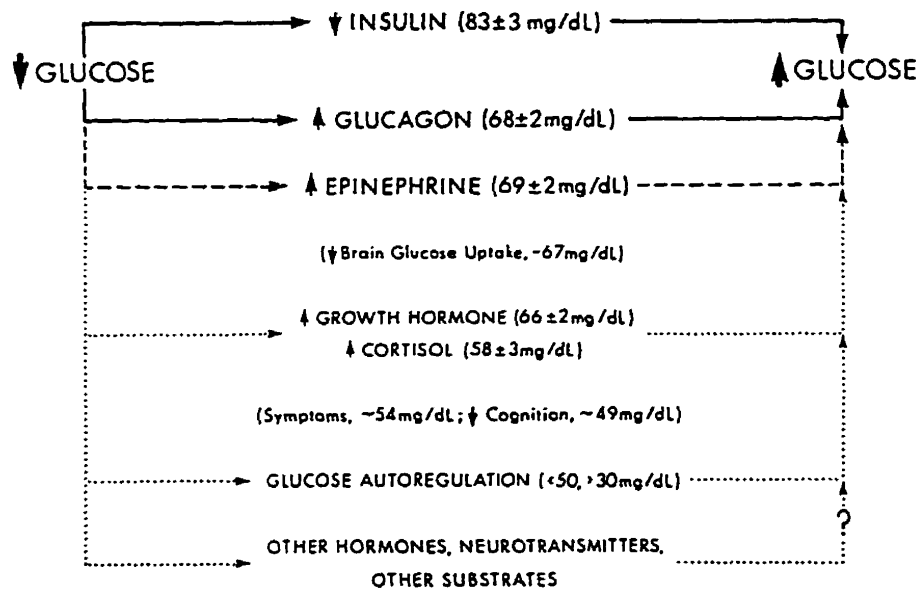


Figure 8: Adapté selon Cryer et coll. (1994). Représentation de la séquence normale de la contre-régulation du glucose. Les moyennes (\pm écart type) des seuils glycémiques du sang veineux pour les différentes réponses et changements sont aussi illustrées.

3. DIABÈTE INSULINODÉPENDANT

3.1 Étiologie

La maladie appelée diabète sucré est de diagnostic évident lorsque le sujet atteint urine abondamment en raison d'une polyurie osmotique due à une hyperglycémie importante. Il existe toutefois deux types de diabète sucré: dans l'un, l'individu est sujet à l'acidocétose et la mort surviendra si l'insulinothérapie n'est pas instaurée à temps, il s'agit du diabète de type I (insulinodépendant); dans l'autre, des décennies peuvent s'écouler avant que le diagnostic soit porté car l'affection demeure souvent asymptomatique (sans acidocétose), il s'agit du diabète de type II (non-insulinodépendant) où une médication par voie orale est suffisante pour permettre un bon contrôle de la glycémie (Tchobroutsky 1990; American Diabetes Association 1996c).

Plus particulièrement, dans la région de Montréal, entre les années 1971 et 1985, Siemiatycki et collaborateurs (1988) ont réalisé une étude épidémiologique sur l'apparition du diabète de type I chez les enfants âgés de 0 à 14 ans. Leurs résultats démontrent que le risque de voir apparaître un diabète de type I est légèrement supérieur dans la classe aisée de la société (incidence: classe pauvre = 9,0/100 000 enfants/an; classe aisée = 11,4), mais ceci seulement chez les plus jeunes enfants (0 à 4 ans). De plus, il semble que les enfants d'origine britannique auraient une incidence plus élevée que les enfants de souche canadienne-française (15,3 versus 8,2). Cette étude démontre donc qu'en plus des facteurs environnementaux, il existe des facteurs génétiques qui influencent l'apparition du diabète (Siemiatycki et coll. 1988).

3.1.1 Susceptibilité génétique

Le diabète insulinodépendant est le résultat d'une destruction des cellules bêta par une réaction auto-immunitaire chez des individus génétiquement prédisposés. L'apparition clinique de la maladie ne survient seulement que lorsqu'une perte significative des cellules bêta entraîne une insulinopénie sévère.

Lors du début du diabète sous sa forme clinique, les dommages structuraux de la cellule bêta sont irréversibles et le traitement de la maladie vise surtout la stabilisation du patient vers des normes physiologiques, la restauration de l'euglycémie à l'aide d'injections d'insuline et la prévention des complications chroniques et/ou aiguës qui

contribuent à la morbidité et à la mortalité associées à cette maladie (American Diabetes Association 1996*d*).

Au cours des années 1980, Eisenbarth (1986) et Gorsuch et collaborateurs (1981) ont émis l'hypothèse qu'il existe une phase pré-diabétique au cours de laquelle des changements immunologiques et métaboliques se produisent, menant ainsi à l'apparition, dans un délai parfois très long, d'un état hyperglycémique symptomatique. Aujourd'hui, la majorité des chercheurs sont en accord avec cette hypothèse de phase de latence du diabète insulino-dépendant, mais aucun consensus ne peut être établi quant aux délais qui précèdent la destruction de la cellule bêta et la façon dont cette perte se manifeste. Cependant, deux hypothèses majeures sont retenues: 1) le processus auto-immun, une fois initié, est habituellement persistant et produit une détérioration progressive des cellules bêta (Eisenbarth 1986; Ziegler et coll. 1990), et 2) des fluctuations dans les anomalies immunologiques et métaboliques peuvent se produire avec des périodes de rémission et de rechute qui peuvent ne pas nécessairement progresser vers un diabète clinique, mais qui pourraient être transitoires et réversibles dans certains cas (Leslie et Pyla 1991; Palmer et McCulloch 1991).

L'aspect génétique des sujets prédisposés au diabète est lui aussi accepté par l'ensemble des chercheurs, mais son origine exacte est encore mal définie. Toutefois, il existe de plus en plus d'évidences concernant la susceptibilité génétique au diabète insulino-dépendant. En effet, il semble que cette susceptibilité génétique soit déterminée par l'action de plusieurs gènes, dont le gène IDDM-1 qui aurait un effet potentiel très marqué, alors que d'autres gènes, IDDM-2 à IDDM-5, auraient un effet moins significatif sur l'apparition du diabète de type I (Rich 1995). De plus, chez les trois espèces animales (homme, souris NOD, rat BB) qui développent le diabète insulino-dépendant suite à un processus auto-immunitaire, un gène faisant partie du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) semble être associé au développement de la maladie (Thai et Eisenbarth 1993). Plus de 90% des Caucasiens, qui sont diabétiques, expriment les gènes HLA ("human leucocyte antigen") -DR3 et/ou -DR4. Cependant, près de 40% de la population générale non-diabétique est aussi porteur de ces attributs géniques.

Le gène HLA-DR4 est quant à lui associé à deux allèles de la région DQB1, soit l'allèle DQW8 (DQB1*0302) et l'allèle DQW7 (DQW3.1, DQB1*0301) et cinq allèles de la région DRB1 (Dw4, Dw10, Dw13, Dw14 et Dw15). Chez les Caucasiens, 95% des diabétiques DR4-positifs expriment l'allèle DQw8 et 96% des patients

diabétiques insulino-dépendants démontre un profil homozygote pour un acide aminé neutre à la position 57 de la chaîne DQ-B, alors que seulement 19% de la population générale possède cet agencement (Thai et Eisenbarth 1993). De façon générale, les individus hétérozygotes ayant les gènes DR-3 (DQw2-associé) et/ou DR-4 (DQw8-associé) ont un risque de 8% de développer un diabète insulino-dépendant et, bien que ces sujets ne forment que 2% de la population totale, ils comptent pour 40% de la population des diabétiques de type I (Thai et Eisenbarth 1993). On note aussi que les gens ayant un haplotype DR-2 (DQB1*0602) semblent, quant à eux, posséder une très bonne protection contre le développement du diabète de type I (Thai et Eisenbarth 1993).

Toutefois, même si l'emphase a été mise sur le complexe majeur d'histocompatibilité, et en particulier les régions HLA-DR3, DQw2 (DQB1*0201) et HLA-DR4, DQw8 (DQB1*0302), il est plus que probable que la susceptibilité génétique des individus prédisposés au diabète du type I soit influencée par plusieurs autres paramètres génétiques, qui pourraient se retrouver à l'extérieur de la région du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette hétérogénéité génétique pourrait quant à elle influencer divers paramètres tels que: 1) la probabilité de développer une destruction auto-immune de la cellule bêta, 2) la vitesse et le taux de destruction de la cellule bêta, et 3) l'âge auquel les symptômes cliniques peuvent apparaître. De plus, il est important d'ajouter qu'à la suite d'un diagnostic de diabète insulino-dépendant posé au sein d'une fratrie, le risque durant les cinq années subséquentes de voir apparaître le diabète de type I parmi les membres de cette fratrie qui ont moins de 20 ans est de 1,5% (Bingley et coll. 1993)

3.1.2 Anomalies immunologiques

Au niveau de l'immunité humorale, dès le début des années 70, des auto-anticorps produits par les lymphocytes B et dirigés vers les îlots de Langerhans (cellules bêta) ont été détectés dans le sérum d'enfants nouvellement diagnostiqués diabétiques par Bottazzo et collaborateurs (1974). Chez la majorité de ces patients, les ICA disparaissent de la circulation entre six mois et trois ans après le diagnostic de la maladie. D'autres études (Tarn et coll. 1988; Riley et coll. 1990; Ziegler et coll. 1990) démontrent qu'il existe un lien très important entre les niveaux élevés d'ICA et le risque de développer un diabète insulino-dépendant.

Thai et collaborateurs (1993) ont démontré qu'un taux positif d'ICA défini à un niveau ≥ 40 unités JDF est fortement associé à la progression du diabète.

Chez des sujets ayant des niveaux élevés d'ICA avec une histoire familiale de diabète de type I, plus de 50% développent cette maladie dans un intervalle de cinq ans.

D'autre part, les anticorps anti-GAD et anti-ICA-512 semblent fournir une très bonne combinaison pour la détection précoce du diabète insulino-dépendant. La détermination de la présence de ces deux anticorps donne une plus grande sensibilité et une meilleure reproductibilité aux tests de dépistage du diabète de type I (Myers et coll. 1995). En 1995, Myers et collaborateurs ont évalué la présence des anticorps anti-ICA-512 et anti-GAD parmi 129 sujets diabétiques de type I diagnostiqués depuis un mois ($n = 44$) ou moins d'un mois ($n = 85$). Les résultats démontrent que les anticorps anti-ICA-512 ont été retrouvés parmi 51% des gens ayant moins de 20 ans et ayant le diabète depuis moins d'un mois, alors que les anticorps anti-GAD étaient détectés chez 85 des 129 sujets diabétiques, et ce, indépendamment de l'âge du sujet ou de la durée du diabète.

D'autres anticorps, tels que les auto-anticorps anti-insuline (IAA), sont aussi détectés chez les nouveaux diabétiques, même avant l'instauration d'une thérapie à l'insuline (Thai et Eisenbarth 1993). Thai et Eisenbarth (1993) postulent que le niveau d'IAA pourrait refléter le degré de virulence de la réaction auto-immunitaire envers la cellule bêta. Ce nouveau paramètre pourrait donc être utilisé pour estimer la vitesse de destruction des cellules bêta chez un sujet prédisposé.

Du point de vue de l'immunité cellulaire, les sujets ayant un diabète récemment diagnostiqué ont un nombre accru de lymphocytes T activés (CD4: helper T-cells; CD-8: cytotoxic T-cells), ayant à leur surface des antigènes de la classe II (région HLA-DR, DQ du MHC) (Rossini et coll. 1993). La majorité de ces cellules T activées (CD4) est du sous-type *helper/inducer*, et le pourcentage de ces cellules possédant le récepteur IL-2 (interleukine-2) à leur surface est aussi augmenté chez les patients diabétiques de type I, indiquant ainsi une activité accrue du système immunitaire (Rossini et coll. 1993).

On observe aussi chez les sujets diabétiques insulino-dépendants des anomalies fonctionnelles au niveau des lymphocytes qui peuvent inhiber la migration cellulaire et être cytotoxiques *in vitro* vis à vis de cellules humaines d'insulinome (Rossini et coll. 1993).

3.1.3 Rôle des facteurs environnementaux

Du point de vue environnemental, les toxines, l'alimentation et les virus sont les principaux facteurs connus qui peuvent interagir chez un sujet prédisposé pour déclencher tout le processus immunitaire menant au diabète de type I. Plusieurs toxines chimiques ont le potentiel d'induire une destruction des cellules bêta. Parmi ces toxines, on retrouve les composés nitrosurés, incluant la streptozotocine, l'alloxan, le pesticide Vacor, les nitrates et les nitrites (Skyler et Marks 1993). Ces composés nitrosurés sont également toxiques pour plusieurs autres tissus. Par contre, leur toxicité relative pour les cellules bêta est de quatre à cinq fois plus importante que celle rencontrée dans les autres tissus (Rossini et coll. 1993).

L'alimentation semble être un autre facteur environnemental qui influence également l'auto-immunité envers les cellules bêta. Récemment, divers chercheurs ont observé que la consommation de protéines du lait de vache très tôt dans la vie était associée à une augmentation du diabète insulino-dépendant, tant chez l'humain que chez le rat BB (Virtanen et coll. 1991; Skyler et Marks 1993; Gerstein 1994). Karjalainen et collaborateurs (1992) ont observé chez un groupe de sujets diabétiques un taux élevé d'anticorps dirigés contre l'albumine bovine sérique (BSA; protéine retrouvée dans le lait de vache). Cette protéine contient une séquence de 17 acides aminés, le peptide ABBOS, qui présente une réactivité croisée avec une protéine de surface de la cellule bêta, la p69. Parmi les 44 enfants diabétiques étudiés, tous ont démontré une immunité contre l'albumine du lait de vache et tous possédaient des anticorps dirigés contre le peptide ABBOS. Ces anticorps étaient aussi capables de réagir avec la protéine de surface p69. Il se pourrait donc que ce genre de réaction auto-immune puisse être impliqué dans le développement de la dysfonction de la cellule bêta chez les sujets prédisposés (Karjalainen et coll. 1992). De plus, il est intéressant de noter que d'autres protéines alimentaires, notamment le soja, peuvent aussi être un facteur déclenchant de l'apparition du diabète chez des animaux susceptibles au diabète (Scott et Marliiss 1991).

Une infection virale peut aussi être associée à la destruction des cellules bêta par agressions directes ou indirectes de l'intégrité cellulaire. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'effet diabétogène des virus. Certains virus ont un effet cytotoxique direct sur la cellule bêta (Coxsackie B4). D'autres pourraient induire l'expression d'une protéine virale à la surface de la cellule bêta, ce qui rendrait la cellule étrangère au système immunitaire et initierait sa destruction. Dans d'autres cas, une protéine virale pourrait

posséder une structure tertiaire similaire à un antigène du MHC ou encore similaire à un site de reconnaissance d'un lymphocyte T (Rossini et coll. 1993). Cette altération de la reconnaissance tissulaire au sein du système immunitaire pourrait être responsable de certaines anomalies immunitaires rencontrées dans le diabète de type I (production d'auto-anticorps).

Les infections virales peuvent aussi être perçues comme des facteurs de stress, amenant un diabète latent (pré-diabète) à un niveau symptomatique, sans pour autant être directement impliqué dans la destruction de la cellule bêta ou dans l'initiation des mécanismes immunitaires responsables de cette destruction (Skyler et Marks 1993).

D'autres facteurs semblent aussi être impliqués d'une manière ou d'une autre dans l'étiologie du diabète, notamment: 1) le gradient climatique nord-sud (dans les climats froids le taux de diabète est plus élevé), 2) le nombre accru d'infections répétitives au cours de l'année précédant le diabète, 3) la consommation élevée de glucides et de protéines qui amène une surcharge de travail pour la cellule bêta, 4) l'apparition de la puberté, 5) chez les enfants, une croissance accélérée pendant plusieurs années avant le déclenchement du diabète, et 6) le stress psychologique sévère (Dahlquist 1993). Toutes ces avenues suggèrent qu'en plus d'une susceptibilité génétique, il faut à l'individu un ou plusieurs facteurs environnementaux pour altérer l'état pré-diabétique et déclencher la maladie. Ainsi, pour environ 0,3%-0,5% de la population (Skyler et Marks 1993), ces facteurs, quoique anodins à prime abord, produisent des effets qui altèrent l'intégrité de la cellule bêta et mettent en évidence un diabète insulino-dépendant qui était sous forme latente.

3.2 Physiopathologie et manifestations cliniques

3.2.1 Destruction progressive de la cellule bêta

L'immunopathologie des îlots de Langerhans, *l'insulinite*, débute plusieurs années avant l'apparition clinique du diabète insulino-dépendant (Palmer et McCulloch 1991). Lors d'études prospectives chez la fratrie de sujets souffrant de diabète de type I, la présence d'auto-anticorps tels que les ICA, les IAA et les anti-GAD, le GAD étant un antigène contenu dans le cytoplasme de la cellule bêta, peuvent être détectés durant des périodes allant jusqu'à dix ans avant l'apparition clinique de la maladie (Skyler et Marks 1993). Chez ces sujets, une diminution progressive de la fonction de la cellule

bêta apparaît et se traduit par une détérioration de la réponse insulinique lors de la première phase de sécrétion lors d'une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (Skyler et Marks 1993; Thai et Eisenbarth 1993).

Thai et Eisenbarth (1993) ont permis de suivre de façon intensive cinq sujets ICA-positifs quatre ans avant le début du diabète. Les auteurs ont démontré une augmentation de la valeur normale de la glycémie à jeun en moyenne 1,5 an avant l'apparition clinique du diabète. Durant la période de temps, allant de 4 ans à 1,5 an avant l'apparition de la maladie, aucun changement de la glycémie à jeun n'avait été observé. La glycémie à jeun, qui correspond à 100% de probabilité de développer un diabète de type I dans 1,5 an, doit être selon les auteurs de plus de 6 mmol/L.

D'autre part, l'hyperglycémie de stress ou la glycosurie asymptomatique observée chez les enfants pourrait, semble-t-il, être des manifestations cliniques précoces d'une dysfonction de la cellule bêta (Thai et Eisenbarth 1993).

Schatz et collaborateurs (1989) ont observé un groupe de 29 enfants et adolescents suivis pour une hyperglycémie ou une glycosurie notée lors de tests de routine ou lors d'une maladie. Dans un suivi allant de un à sept ans, ils ont remarqué qu'en l'absence d'ICA ou du gène HLA-DR3 ou DR4, les hyperglycémies ou les glycosuries ne sont pas associées à la progression d'un diabète insulino-dépendant. Herkowitz et collaborateurs (1988) ont évalué 30 sujets, âgés de 2 à 17 ans, qui présentaient une hyperglycémie transitoire aux tests de tolérance au glucose par voie orale et/ou intraveineuse et une présence concomitante d'anticorps. Parmi ces sujets, 27% ont développé un diabète de type I au cours des quatre années qui suivirent. Chez les sujets ayant une réponse insulinique en dessous du premier percentile pour la première phase de sécrétion de l'insuline (FPIR) lors d'un test de tolérance au glucose intraveineux, 80% ont développé un diabète de type I au cours des neuf mois suivants. De plus, tous les sujets avec anomalies immunologiques (*exemples*: auto-anticorps, anti-GAD, etc.) avaient une FPIR réduite et ont également développé un diabète dans une période de un à dix mois.

Les données immunologiques et les études métaboliques peuvent donc nous permettre d'identifier les individus qui sont à risque de développer un diabète de type I. De plus, ces résultats semblent pouvoir prédire le moment de l'apparition clinique de la maladie. Les membres de la fratrie d'un sujet souffrant de diabète de type I ont 3 à 5% de risques de développer un diabète insulino-dépendant. Ils sont donc une population à

risque. Parmi ces sujets, les marqueurs immunologiques annoncent la maladie plusieurs années à l'avance. Il a été démontré dans ce groupe que des niveaux croissants et élevés d'ICA, reliés à un jeune âge, confèrent aussi un risque élevé de développer un diabète (Skyler et Marks 1993). La présence d'IAA est également associée à un taux accru de diabète insulino-dépendant. Les anticorps anti-GAD ont aussi reçu une attention particulière dans les études sur l'étiologie du diabète. Cependant, la toute première anomalie métabolique reliée au diabète de type I demeure la diminution du FPIR au cours d'un test de tolérance au glucose intraveineux. Les individus qui démontrent une réponse anormale à ce test sont donc à haut risque de développer un diabète.

Jackson et collaborateurs (1988) ont émis l'hypothèse que l'apparition des auto-anticorps IAA reflète la vitesse de destruction des cellules bêta, et que celle-ci suit une évolution linéaire plutôt qu'épisodique dans le temps. La prédiction du diabète et son dépistage impliquent donc l'identification de marqueurs génétiques, immunologiques et métaboliques chez des individus qui sont à risque (*exemple*: fratrie de sujets diabétiques) et asymptomatiques. En tenant compte de ces considérations, il est possible de subdiviser la période de pré-diabète en trois stades distincts. Au premier stade, le pré-diabète précoce est caractérisé par la présence de marqueurs immunologiques dirigés contre les cellules bêta (ICA, IAA, anti-GAD). Par contre, à ce stade, le FPIR demeure intact. Au deuxième stade, le pré-diabète avancé, on retrouve des marqueurs immunologiques et une atteinte au FPIR. Au troisième et dernier stade, le pré-diabète très avancé, les individus possèdent, en plus des marqueurs immunologiques, un FPIR sévèrement diminué (inférieur au premier percentile de la population non diabétique) (Skyler et Marks 1993).

L'intérêt de subdiviser le pré-diabète en trois stades repose sur le fait qu'il peut nous guider dans la prévention de la maladie. En connaissant ces différentes étapes qui mènent au diabète, il peut être possible d'envisager des interventions stratégiques qui pourraient contrecarrer l'évolution du pré-diabète vers la maladie clinique et donc prévenir les diverses complications chroniques.

3.2.2 Symptomatologie clinique

Le mode de présentation clinique du diabète de type I est le reflet des changements hormonaux et biochimiques qui initient progressivement une détérioration physiopathologique.

Tous les changements cliniques sont secondaires à l'insulinopénie qui déclenche une augmentation du glucagon, une diminution de l'utilisation du glucose et une augmentation de la production hépatique de glucose via la glycogénolyse et la néoglucogénèse. L'hyperglycémie qui en résulte amène en retour une glycosurie causant une polyurie osmotique et une déshydratation qui stimule une polydipsie. Par ailleurs, l'insulinopénie, jumelée à l'hyperglucagonémie, provoque la lipolyse qui entraîne une perte de poids et amène conséquemment une polyphagie secondaire. L'augmentation des acides gras libres qui en résulte amène en retour une augmentation de l'acétogénèse et produit une acidocétose diabétique.

L'acidocétose diabétique est donc une complication aiguë du diabète insulinodépendant. Parfois, lorsque le sujet tarde à consulter, l'acidocétose peut être la première manifestation qui mène au diagnostic du diabète insulinodépendant. Par contre, dans la plupart des cas, l'acidocétose vient compliquer l'évolution d'un diabète déjà connu.

3.3 Complications

3.3.1 Complications aiguës

3.3.1.1 *Acidocétose diabétique*

Durant le processus d'acidocétose, les hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol, hormone de croissance) stimulent la production de glucose via la dégradation des protéines, et une accumulation de corps cétoniques se produit secondairement à l'utilisation des graisses. La perte constante via la polyurie des métabolites énergétiques et des ions essentiels au maintien du pH (valeur normale = 7,35-7,45), en plus d'une accumulation d'ions hydrogènes (conséquence de la dégradation des protéines), produit un dérèglement du pH sérique (<7,3). Cette acidose peut engendrer un coma qui nécessite un acte médical immédiat afin de rétablir l'équilibre ionique et acido-basique du patient (Hunger et Foster 1992).

L'acidocétose diabétique représente donc un état de décompensation métabolique sévère secondaire à l'insulinopénie. Il est caractérisé par une hyperglycémie non contrôlée (généralement >17 mmol/L), une augmentation de la concentration des corps cétoniques (>5 mM) contenus dans le sang (acide acétoacétique,

acide β -hydroxybutyrique) (DeFronzo et coll. 1994) et une acidose métabolique (pH artériel <7,3).

Deux grandes études de population faites durant les années 80 en Europe (Ellemann et coll. 1984) et aux États-Unis (Faich et coll. 1983), démontrent que l'incidence de l'acidocétose au cours du diabète se situe entre 8 et 14%. De plus, on estime qu'environ 2 à 8% de toutes les admissions de patients diabétiques de type I en milieu hospitalier sont dues à l'acidocétose (Scott et coll. 1985).

Des différentes causes reliées au déclenchement de cette perturbation métabolique, les infections représentent le facteur déclenchant le plus fréquemment retrouvé (DeFronzo et coll. 1994). En effet, lors des admissions en milieu hospitalier pour acidocétose, 30 à 40% de ces acidocétoses sont reliées à des infections, 20 à 25% sont dues à l'instauration d'un diabète *de novo*, 15 à 20% à la cessation ou l'omission de la thérapie à l'insuline et dans 10 à 15% des cas d'autres motifs sont impliqués tels que pancréatites, infarctus du myocarde, accidents cérébrovasculaires ou cardiovasculaires (DeFronzo et coll. 1994). Quant au taux de mortalité relié à l'acidocétose diabétique, les statistiques démontrent que ce taux demeure relativement élevé, soit 5 à 10%, et ne semble pas décroître malgré l'amélioration de la thérapie. De plus, il est important de spécifier que la cause première de l'acidocétose chez les enfants est l'infection, qu'elle soit d'origine virale ou bactérienne, alors que chez l'adolescent, les omissions des doses d'insuline sont le plus souvent l'origine du problème.

La pathogénèse de l'acidocétose diabétique implique un déficit relatif ou absolu en insuline. Chez les patients qui arrêtent leur thérapie à l'insuline, ou chez les patients qui sont nouvellement diagnostiqués insulino-dépendants, le niveau d'insulinémie est bas et l'acidocétose est à ce moment-là due à un déficit absolu en insuline. Par contre, chez les patients qui subissent une infection, ou d'autres stress métaboliques, on retrouve très souvent une augmentation des besoins en insuline et la déficience en insuline est relative à un excès du niveau circulant des hormones contre-régulatrices (adrénaline, glucagon, cortisol, hormone de croissance) produisant une augmentation de la résistance à l'insuline. Avec le développement de cette résistance à l'insuline, la demande en insuline excède la dose d'insuline injectée et ceci amène une insulino-pénie relative qui, si non corrigée, peut conduire à l'acidocétose diabétique.

En résumé, l'insulinopénie, absolue ou relative, conduit donc l'organisme à une phase catabolique hyperglycémiant, qui induit une augmentation de la protéolyse, amenant les acides aminés au foie pour accroître la production de la néoglucogénèse. La lipolyse, secondaire à cette phase catabolique, produit une élévation des acides gras libres, qui sont amenés au foie et servent de substrats à l'acétogénèse. Il s'ensuit une augmentation des corps cétoniques circulants et une cétose métabolique. Lorsque survient une surcharge des systèmes tampons (*exemple*: HCO_3^-) et que ceux-ci ne peuvent plus contenir l'excédent de la charge ionique causé par ces corps acides, une acidose métabolique s'installe. L'acidocétose est donc la conséquence du déséquilibre métabolique qui apparaît suite à une accumulation de corps cétoniques provenant de l'utilisation de substrats alternatifs (acides gras libres) au glucose, lorsque celui-ci n'est plus disponible pour assurer l'apport énergétique aux tissus insulino-sensibles (Fleckman 1993).

Les manifestations cliniques de l'acidocétose sont: une polyurie exacerbée par l'acétonurie, des douleurs abdominales associées à des nausées et des vomissements, aggravant la déshydratation ainsi qu'une diminution du pH et une somnolence, qui conduit éventuellement au coma. Le traitement de l'acidocétose consiste donc au remplacement liquidien (perte pouvant atteindre dix litres d'eau), au remplacement des électrolytes Na^+ et K^+ par des solutés salins et à une perfusion d'insuline qui normalise la glycémie et rend disponible le glucose aux tissus insulino-sensibles. On peut également alléger le travail des voies respiratoires en donnant de l'oxygène au besoin, installer une sonde naso-gastrique s'il y a des nausées et vomissements sévères et une sonde urinaire pourrait aussi être nécessaire si une surcharge rénale empêche une élimination adéquate des urines. De plus, il est important d'évaluer et discerner l'événement déclenchant, afin de bien traiter le patient et de prévenir un autre déséquilibre métabolique.

Les complications possibles du traitement de l'acidocétose sont l'hypokaliémie, l'hypoglycémie, l'œdème cérébral, l'œdème pulmonaire s'il y a une surcharge hydrique et une thrombose veineuse (Fleckman 1993). Cependant, un traitement approprié qui consiste en un remplacement des liquides et des électrolytes perdus ainsi qu'en une thérapie adéquate d'insuline rétablissent l'équilibre homéostatique de l'organisme. Le patient se remet généralement de façon rapide, mais peut demeurer vulnérable à d'autres épisodes de ce genre.

3.3.1.2 Hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication aiguë du traitement du diabète insulino-dépendant. Dès 1976, les diverses associations oeuvrant dans le diabète recommandaient aux médecins de promouvoir un meilleur contrôle du diabète, en maintenant des niveaux glycémiques le plus près possible de la normale, dans le but de prévenir les complications microvasculaires souvent associées au diabète insulino-dépendant (Cahill et coll. 1976). Cela suscita une inquiétude générale chez les professionnels de la santé sur la possibilité d'observer une recrudescence des épisodes hypoglycémiques sévères reliés à une insulinothérapie plus agressive et rigoureuse.

Il existe deux types de symptômes reliés à l'hypoglycémie: ceux de type adrénérgique et ceux de type neuroglycopenique. L'hypoglycémie iatrogénique ainsi que ses signes, ses symptômes et ses conséquences ont été observés dès le début de l'instauration de l'insulinothérapie par Banting et ses associés (Widom et Simonson 1994). L'hypoglycémie est souvent documentée par la triade de Whipple qui comprend: 1) des symptômes compatibles avec l'hypoglycémie (sueurs, palpitations, faim, vision trouble, confusion, etc.), 2) une concentration du glucose plasmatique inférieure à 3,8 mmol/L, et 3) la disparition des symptômes après la correction de l'hypoglycémie (Cryer et coll. 1994). Il est à noter qu'une hypoglycémie modérée (3,8 - 2,8 mmol/L) qui se définit comme étant une hypoglycémie symptomatique ne requiert pas l'assistance d'une tierce personne. L'hypoglycémie est en fait une réalité de la vie de la personne diabétique insulino-dépendante et un simple dérèglement des trois éléments qui y participent (l'alimentation, l'insulinothérapie et le niveau d'activités physiques) peut provoquer une réaction hypoglycémique plus ou moins sévère.

Lors d'une étude de Pramming et collaborateurs (1991), on a étudié la fréquence des épisodes hypoglycémiques chez 411 sujets IDDM, dont 75% étaient traités de façon conventionnelle (deux injections die; insulines intermédiaire et régulière). Les résultats démontrent que les sujets diabétiques éprouvent en moyenne 1,8 épisode hypoglycémique modéré par semaine. De plus, si ces données sont extrapolées à l'ensemble d'une vie, on peut anticiper qu'un individu diabétique insulino-dépendant pourrait être sujet à vivre plusieurs milliers d'épisodes hypoglycémiques symptomatiques. Quant à l'hypoglycémie sévère qui demande l'assistance d'une tierce personne, l'étude du *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), qui avait pour but d'évaluer l'effet d'une thérapie intensive sur l'impact des complications micro et macroangiopathiques du

diabète insulino-dépendant, a pu fournir des données précises sur la fréquence des épisodes sévères (The DCCT Research Group 1991). Il faut noter que les personnes sujettes aux hypoglycémies sévères ont été exclues dès le début de l'étude. Cette étude qui a duré neuf ans a regroupé 1 441 patients diabétiques, a démontré que les groupes traités de façon conventionnelle et intensifiée ont expérimenté 19 et 62 épisodes d'hypoglycémie sévère par 100 patients par année, respectivement. Donc, un patient sous insulinothérapie intensive avec une glycémie moyenne de 8,6 mmol/L aura en moyenne une hypoglycémie sévère 1,6 fois par année. Par contre, chez le patient traité de façon conventionnelle et avec une glycémie moyenne de 12,8 mmol/L, la perspective d'éprouver un événement hypoglycémique sévère est d'environ un épisode par tranche de cinq ans (Cryer et coll. 1994). Par conséquent, un traitement agressif du diabète insulino-dépendant vise le maintien des niveaux glycémiques près des valeurs normales, mais met également le patient dans un contexte où le risque relatif de faire des hypoglycémies plus ou moins sévères est augmenté de 2 à 3 fois. Par contre, il est important de spécifier que le seuil de perception de l'hypoglycémie peut varier selon l'individu et aussi selon le contrôle métabolique atteint (seuil plus bas avec un excellent contrôle).

L'impact d'un événement hypoglycémique chez le diabétique se fait surtout sentir au niveau neurologique. On peut retrouver des symptômes neurologiques mineurs, allant du tremblement, aux palpitations cardiaques et dans les situations plus graves, des symptômes allant de la détérioration des fonctions cognitives, aux changements comportementaux, à la perte de conscience et au coma. De façon générale, les symptômes et les signes cliniques de l'hypoglycémie disparaissent rapidement dès que le niveau de la glycémie est rétabli à une valeur normale (>4 mmol/L). Cependant, il existe une période réfractaire de perception de l'hypoglycémie suivant une hypoglycémie. De plus, plusieurs études s'interrogent sur les effets à long terme des épisodes hypoglycémiques, même mineurs, en particulier sur le développement cognitif et intellectuel des individus.

Cox et collaborateurs (1993) ont étudié l'effet du niveau de la glycémie (euglycémie versus hypoglycémie) sur les fonctions cognitives et motrices des sujets diabétiques insulino-dépendants. Les résultats suggèrent que seules les tâches cognitives sont perturbées, et ce, seulement lors de la phase hypoglycémique alors que les tâches motrices semblent moins sensibles à une baisse de la glycémie. À long terme, il semblerait, selon Golden et collaborateurs (1989), que la fréquence des épisodes hypoglycémiques est associée à une perturbation des fonctions cognitives d'apprentissage,

spécialement dans les tâches visuelles et spatiales. Les études de Deary et collaborateurs (1993) ont également démontré une différence significative dans les résultats de tests de quotient intellectuel (niveau verbal) obtenus chez cent patients âgés de 25 à 52 ans diabétiques insulino-dépendants, comparativement à cent sujets témoins pairés pour le sexe, l'âge, le niveau d'instruction et le niveau socio-économique.

Par ailleurs, on observe chez les sujets diabétiques à la longue une détérioration de l'habileté à détecter un événement hypoglycémique. De façon générale, un sujet diabétique insulino-dépendant nouvellement diagnostiqué reconnaît facilement l'hypoglycémie grâce aux symptômes neuro-adrénergiques (tremblements, palpitations cardiaques, anxiété, sueurs, faim) et peut entreprendre une action appropriée (ingestion de sucre), afin de prévenir une progression vers la neuroglycopenie. Cependant, avec le temps, plusieurs sujets ne possèdent plus l'habileté de détecter les symptômes primaires (adrénergiques) d'une hypoglycémie et souffrent d'événements plus sévères qui affectent le fonctionnement du système nerveux central. Selon Pramming et collaborateurs (1991), environ 50% des patients insulino-dépendants ayant une évolution de plus de 30 ans ne peuvent plus détecter les premières phases (étapes adrénergiques) de l'hypoglycémie. Plusieurs hypothèses sont à l'étude actuellement afin d'expliquer ce phénomène, mais celui-ci est fort probablement multifactoriel.

En effet, on note chez les patients diabétiques une détérioration de la réponse hormonale de la contre-régulation du glucose. La sécrétion du glucagon en réponse à un événement hypoglycémique se détériore au cours des premières années du diabète insulino-dépendant. Il semble même que cette détérioration soit sélective et que la réponse du glucagon à d'autres stimuli ne soit pas affectée (Cryer et coll. 1994). Ceci permet donc de constater que le défaut relié à la réponse déficitaire en glucagon face à une hypoglycémie ne se situe pas au niveau structural de la cellule alpha, mais plutôt au niveau du stimulus ou du signal perçu par la cellule (Cryer et coll. 1994). Le mécanisme de ce défaut n'est toutefois pas encore connu, mais il semble être relié de façon très étroite à une déficience absolue d'insulinosécrétion ou à l'hyperglycémie. D'autre part, comme le glucagon est l'hormone princeps (primaire) de la contre-régulation du glucose, une détérioration de cette réponse face à une baisse de la glycémie met en péril le rétablissement de l'euglycémie.

On observe aussi chez les patients diabétiques une détérioration de la réponse de l'adrénaline qui apparaît ultérieurement au cours de la maladie. Tout comme

pour la réponse du glucagon, cette détérioration de la réponse de l'adrénaline est entièrement sélective au stimulus de l'hypoglycémie et des glycémies anormalement basses sont nécessaires pour induire une réponse surrénalienne face à une hypoglycémie (Cryer 1993; Frier 1993).

Ainsi, l'hypoglycémie demeure une éventualité pour le sujet diabétique, qui peut se manifester de façon quotidienne ou erratique et les mécanismes de contre-régulation peuvent être perturbés durant l'évolution de la maladie. Dès lors, il existe un risque sous-jacent de développer des complications au niveau cérébral, et ce, surtout au niveau des fonctions cognitives. Ces complications peuvent être réversibles, mais peuvent tout aussi bien être irrémédiables, si les événements hypoglycémiques se manifestent fréquemment et de façon prolongée.

3.3.2 Complications chroniques

Les complications chroniques du diabète peuvent être divisées en deux catégories: les microangiopathies et les macroangiopathies.

Les microangiopathies sont caractérisées par une atteinte des capillaires qui est associée plus ou moins spécifiquement au diabète sucré. Les manifestations cliniques se retrouvent principalement dans la rétine (rétinopathie diabétique), le rein (néphropathie diabétique) et les nerfs périphériques et/ou autonomes (neuropathie diabétique). Quant aux macroangiopathies, elles désignent les maladies cardiovasculaires et les manifestations cliniques sont les conséquences de l'athérosclérose qui atteint principalement les artères coronaires, cérébrales et celles des membres inférieurs.

3.3.2.1 *Rétinopathie*

La rétinopathie diabétique est une atteinte d'origine métabolique et dégénérative de la rétine. Elle se manifeste par une baisse de la vue due à des hémorragies, des exsudats et des thromboses veineuses.

Plusieurs études cliniques et épidémiologiques, effectuées dans les années 50, 60 et 70, ont suggéré une corrélation entre le degré du contrôle glycémique (hyperglycémie) et la fréquence, la sévérité et la vitesse de progression de la rétinopathie.

Krolewski et collaborateurs (1986) ont étudié le développement de la rétinopathie proliférative dans trois cohortes de sujets, comprenant en tout 292 patients souffrant de diabète insulino-dépendant depuis un an. Ces patients étaient suivis pour une période allant de vingt à quarante ans, et ce, à partir des années 1939, 1949 et 1959. Le risque de la rétinopathie était presque inexistant durant les dix premières années du diabète pour ensuite augmenter de façon abrupte à un niveau maximum d'environ 30/1 000 personnes/année. Ceci s'est maintenu à ce niveau pendant les 25 années qui suivirent le début de l'étude. Krolewski a pu ainsi démontrer que le risque de rétinopathie proliférative était fortement associé au niveau du contrôle glycémique durant les années précédant l'apparition de cette complication. Cette observation semble avoir une relation dose-dépendante, puisque les patients qui se trouvent dans le quartile le plus élevé de la distribution de l'indice de fréquence d'hyperglycémie ont un risque dix fois plus élevé de développer une rétinopathie proliférative que ceux qui sont dans le quartile inférieur de la distribution. D'autres études épidémiologiques ayant utilisé les valeurs de l'hémoglobine glyquée pour déterminer le contrôle glycémique (Berlin, Boston, Finlande, Pittsburgh, Suisse et Wisconsin) ont aussi démontré une relation entre les niveaux élevés de l'hémoglobine glyquée et la rétinopathie diabétique (Skyler 1990).

D'autre part, il existe une relation entre la durée, la sévérité du diabète et le développement de la rétinopathie. Une des plus importantes études à ce sujet fut celle de Pirart (1978). Entre 1947 et 1973, Pirart aurait suivi 4 400 patients diabétiques sur une période de 25 ans. Les observations recueillies démontrent que la fréquence et la sévérité de la rétinopathie sont associées à la durée du diabète et au contrôle cumulatif de la glycémie. Ces observations ont aussi été notées pour la néphropathie et la neuropathie. Pirart a aussi démontré que l'apparition et/ou la détérioration des microangiopathies (rétino, néphro et neuropathies) étaient significativement reliées au contrôle glycémique durant les années précédentes.

Dans les années 1980, l'avènement de l'insulinothérapie intensive a permis d'obtenir un meilleur contrôle métabolique chez les diabétiques insulino-dépendants. Plusieurs études ont démontré que l'utilisation d'une telle thérapie pouvait être bénéfique pour la prévention et/ou le ralentissement des complications secondaires du diabète.

Le groupe de Steno au Danemark (Skyler 1990) a évalué l'influence du contrôle glycémique sur la fonction et la morphologie rétinienne chez des sujets diabétiques de type I avec rétinopathie avancée. Ces patients étaient assignés au hasard à

un groupe de thérapie conventionnelle (deux injections/jour) ou à une thérapie d'infusion continue d'insuline en sous-cutanée. La glycémie moyenne (CSII = 5,0 versus CT = 10,0 mmol/L) et l'hémoglobine glyquée (CSII = 6% versus CT = 9%) ont diminué de façon significative chez le groupe traité de façon intensive (Lauritzen et coll. 1985). Après six mois, le groupe CSII a démontré une diminution de la perte de fluoresceine, une amélioration du temps de récupération maculaire et une augmentation du potentiel oscillatoire. L'analyse de la morphologie rétinienne a cependant démontré une plus grande détérioration de la rétinopathie chez les sujets traités intensivement après un an (Lauritzen et coll. 1983). Cette détérioration était particulièrement caractérisée par l'apparition de petits exsudats qui représentent des zones d'infarctus rétinien. Cependant, lorsqu'on a comparé les photos rétiniennes du début à celles prises deux ans après le commencement de l'expérience, on a pu remarquer une amélioration de la rétinopathie chez le groupe CSII et une détérioration marquée chez le groupe traité de façon conventionnelle (Lauritzen et coll. 1985).

D'autres études, telle celle de Kroc et d'Oslo (Skyler 1990), ont aussi démontré qu'un meilleur contrôle glycémique produit paradoxalement une détérioration transitoire de la rétinopathie qui se stabilise par la suite. Par contre, un meilleur contrôle de la glycémie réduit à long terme le risque de microanévrismes et d'hémorragies rétiniennes chez les sujets insulinotraités de façon intensive (injection multiples quatre fois par jour ou infusion continue d'insuline en sous cutanée), par rapport à ceux traités de manière conventionnelle (deux injections par jour) (Skyler 1990).

En résumé, l'ensemble de ces études suggère que le processus menant aux complications rétinopathiques, microvasculaires en général, est déclenché tôt dans le développement du diabète et est réversible jusqu'à un certain point. D'où l'importance d'atteindre un contrôle méticuleux dès le tout début de la maladie.

3.3.2.2 *Néphropathie*

La néphropathie est une affection inflammatoire ou dégénérative du rein. Chez les personnes diabétiques, elle atteint le plus souvent la membrane basale, les cellules ou tout le glomérule du rein. On retrouve une microalbuminurie qui peut éventuellement s'aggraver en une protéinurie importante. L'insuffisance rénale et ultimement la dialyse sont des conséquences cliniques de cette pathologie.

Plusieurs études épidémiologiques ont pu démontrer une association entre un contrôle médiocre de la glycémie et une progression rapide de la néphropathie (Skyler 1990; DeFronzo 1995; Krolwesi et Warram 1995). En 1973, Pirart (1978) a réussi à démontrer que l'incidence et la prévalence de la néphropathie étaient positivement reliées à la durée et au contrôle du diabète. Cependant, le développement et la progression de la néphropathie semblent être multifactoriels. Approximativement 30% des patients diabétiques de type I auront une néphropathie (Narins 1991). Il est possible qu'un facteur génétique prédisposant soit à l'origine de cette vulnérabilité. Les patients diabétiques de type I, avec une histoire familiale d'hypertension, ou ayant un parent ou une fratrie avec néphropathie diabétique, courent de plus grands risques de développer une lésion rénale.

D'autre part, le milieu métabolique pourrait avoir une certaine influence sur le développement des lésions rénales. En 1974, un groupe du Minnesota (Skyler 1990) a observé que des reins diabétiques transplantés chez des rats normaux produisaient une diminution des lésions rénales préexistantes. En 1979, ces mêmes chercheurs, Mauer et collaborateurs, ont aussi observé qu'une transplantation d'îlots sains chez des rats diabétiques, avec comme conséquence une normalisation de la glycémie, pouvait renverser certaines lésions rénales et corriger le taux élevé de la microalbuminurie (Skyler 1990). Par contre, la durée du diabète semble jouer un rôle important sur la réversibilité de ces lésions. Chez les rats dont la durée du diabète est plus longue, les transplantations d'îlots ne peuvent faire régresser l'épaississement de la membrane basale du glomérule (Skyler 1990). On a pu aussi démontrer qu'une insulinothérapie intensive chez des rats diabétiques spontanés peut prévenir ou ralentir la progression de l'épaississement des cellules mésangiales et de la membrane basale du glomérule (Cohen et coll. 1987).

Ceci semble donc suggérer que la néphropathie diabétique chez le rat est une conséquence d'un métabolisme défectueux et peut être influencée et/ou partiellement évitée par un contrôle métabolique s'approchant de la normale. On peut aussi constater qu'il existe une phase réversible au tout début de la glomérulopathie qui semble progresser vers un état irréversible au cours de la prolongation du diabète.

Steffes et collaborateurs (1985) ont évalué des échantillons de biopsies rénales et musculaires chez sept paires de jumeaux identiques, différents seulement pour le diabète de type I. Deux des patients diabétiques avaient une néphropathie, incluant de l'hypertension, une albuminurie et une diminution de la clairance

de la créatinine. Tous les jumeaux des diabétiques avaient des valeurs normales de l'épaisseur de la membrane basale du glomérule et une fonction normale de la mésangiale du glomérule. On a pu observer que les valeurs de: 1) l'épaisseur de la membrane basale du glomérule, 2) l'épaisseur de la membrane basale du tubule, et 3) le volume mésangial chez chaque jumeau diabétique, étaient toutes supérieures aux valeurs respectives de leur jumeau sain, et ce, même si les valeurs observées chez les sujets diabétiques étaient dans des valeurs normales acceptées par la littérature. Cette étude permet donc de constater que les aberrations métaboliques associées au diabète jouent un rôle important dans le développement des anomalies au niveau du glomérule.

Feldt-Rasmussen et collaborateurs (1986) ont étudié l'effet de l'insulinothérapie intensifiée chez des sujets diabétiques de type I. En tout trente-six sujets ont été assignés de façon aléatoire au groupe de thérapie conventionnelle ou intensifiée. La durée du diabète oscillait entre 5 et 26 ans, l'âge des sujets entre 18 et 50 ans, avec une pression artérielle plus petite que 160/95 mmHg et sans maladie rénale. Les résultats obtenus durant cette étude permettent de constater que chez le groupe intensifié le contrôle glycémique a été meilleur durant les 24 mois de l'étude, avec une hémoglobine glyquée à 7,2% versus 8,6% chez les sujets traités de façon conventionnelle. Ce meilleur contrôle métabolique a eu pour effet de stabiliser significativement la protéinurie après deux ans de traitement chez les sujets traités de façon intensive. En effet, après deux ans d'observations, la protéinurie chez les sujets contrôles est passée de 160 à 360 mg/24 heures, alors qu'elle est demeurée stable à 160 mg/24 heures chez les sujets bénéficiant d'une thérapie intensifiée. De plus, on a noté que chez les sujets recevant une thérapie conventionnelle, la pression diastolique a augmenté en moyenne de 82 à 90 mmHg, alors qu'elle s'est stabilisée (82 mmHg) chez les sujets traités de façon intensive. Quant à l'étude de Kroc (Narins 1991), dans laquelle 70 patients ont été suivis pendant huit mois, et celle de Dallas avec ses 50 patients suivis pendant trois ans, les chercheurs ont démontré également l'utilité de l'insulinothérapie intensive (pompe à insuline) pour stabiliser la protéinurie.

Un contrôle plus serré de la glycémie semble aussi être bénéfique au niveau de l'hypertrophie du rein. En effet, Tuttle et collaborateurs (Narins 1991) ont observé une diminution de l'hypertrophie rénale, avec un meilleur contrôle métabolique. En 1986, le groupe de Steno (Skyler 1990) démontre aussi qu'un contrôle métabolique plus strict (pompe à insuline versus traitement conventionnel) permet d'arrêter la progression de la néphropathie chez les diabétiques.

En résumé, ces études suggèrent qu'il existe une phase initiale dans la maladie, où le contrôle efficace du diabète peut être bénéfique, alors qu'en phase tardive les dommages causés aux reins deviennent irréversibles, même si on en ralentit la progression.

3.3.2.3 *Neuropathie*

La neuropathie est une atteinte à l'intégrité de la fonction nerveuse. Elle apparaît souvent cliniquement via une gastroparésie ou via une réduction de la conduction nerveuse dans les muscles ou autres parties de l'organisme.

Tout comme pour la rétinopathie et la néphropathie, Pirart (1978) a démontré que la neuropathie apparaissait de façon plus fréquente et plus sévère chez les sujets ayant un mauvais contrôle de leur diabète. Young et collaborateurs ont aussi rapporté pour leur part une association entre la détérioration des fonctions motrices et sensorielles des nerfs autonomes et le mauvais le contrôle de la glycémie (Strowig et Raskin 1992).

Chiasson et collaborateurs (1984) ont étudié l'effet de l'insulinothérapie intensive par infusion d'insuline continue en sous-cutanée et par injections multiples chez un groupe d'individus ayant un diabète insulino-dépendant. Les résultats obtenus au cours de cette étude démontrent une amélioration significative des valeurs glycémiques pré et postprandiales dans le groupe CSII (6,0 / 7,7 mmol/L) et MI (6,4 / 7,7 mmol/L). L'hémoglobine glyquée a aussi diminué de façon significative, passant de 11,9% au début de l'étude à 9,1% et 8,7% chez les groupes CSII et MI. Ce meilleur contrôle métabolique a eu pour effet d'améliorer la vitesse de conductivité du nerf sural qui est passée de 42,8 à 45,0 m/s (normale = 49 m/s) chez dix des douze sujets diabétiques ayant une anomalie de la conduction nerveuse.

De plus, chez deux patients n'ayant aucune conduction nerveuse mesurable on a pu observer vers la fin de l'étude une réapparition des potentiels électriques associée à un meilleur contrôle métabolique. Il est aussi intéressant d'observer qu'il y a eu une diminution progressive de la protéinurie vers la fin de l'étude chez les 12 sujets (début: 1,90 g/24 heures; fin: 0,43 g/24 heures). D'autres groupes de chercheurs, dont ceux de Dallas, ont aussi observé une amélioration dans la vitesse de conduction nerveuse et des vibrations sensorielles chez des sujets diabétiques (Strowig et Raskin 1992). De même,

Pietri, Ehle et Raskin (Strowig et Raskin 1992) ont démontré une amélioration de la vitesse de conduction des nerfs moteurs après six semaines de traitement intensifié (pompe à insuline).

Quant aux groupes de Sténo et Aarhus, leurs études démontrent une stabilisation des fonctions du système nerveux autonome chez des sujets sous pompe, alors qu'une détérioration est observée au niveau des battements cardiaques et de la respiration chez les sujets diabétiques traités de façon conventionnelle (Strowig et Raskin 1992).

Donc, d'après ces études, on peut conclure qu'un meilleur contrôle glycémique peut améliorer la vitesse de conduction des nerfs moteurs, de même que stabiliser les fonctions du système nerveux autonome.

3.3.2.4 *Maladies cardiovasculaires*

Même s'il est reconnu depuis plusieurs décennies que le diabète est responsable d'un risque accru de maladies athérosclérotiques, l'amplitude et les caractéristiques des risques spécifiques, associés à ceux qui souffrent de diabète de type I, ont été peu étudiées (Laakso 1995). Les premières études, qui ont clairement restreint leurs observations aux diabétiques de type I, ont démontré une très faible incidence de maladies cardiovasculaires. Plusieurs chercheurs ont rapporté respectivement 4% et 0% d'incidents cardiaques après un suivi de quinze et seize ans auprès de jeunes patients diabétiques insulino-dépendants (Donahue et Orchard 1992). Cependant, il est important de reconnaître que les maladies cardiovasculaires sont des maladies qui apparaissent cliniquement à un âge plus avancé. Le processus athérosclérotique est en fait une occlusion progressive des artères qui se produit de façon très lente. Le diabète de type I ne cause donc pas de maladies cardiovasculaires à court terme, mais y est associé à long terme, et ce, de façon considérable. En effet, on estime que le taux de mortalité cardiovasculaire est d'environ onze fois plus élevé chez les sujets diabétiques insulino-dépendants ayant une moyenne d'âge de 21 ans comparé à la population générale (Donahue et Orchard 1992). De plus, le rôle du diabète de type I dans l'émergence des maladies cardiovasculaires pourrait être: 1) d'initier précocement le processus athérosclérotique, 2) d'accélérer le processus dès qu'il apparaît, 3) de causer une plus grande sévérité clinique, ou 4) de produire une combinaison de ces facteurs.

Le *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study* aussi connu sous le nom de EDC est basé sur l'évolution de 979 sujets IDDM provenant d'un hôpital pédiatrique de la région. L'âge moyen de cette cohorte était de 28 ans et la durée du diabète était en moyenne de 19 ans. Dans l'ensemble, 3,4% des sujets avaient une maladie coronarienne, 9% avaient subi une amputation d'un membre ou avait un ratio de la pression artérielle cheville/bras plus petit que 0,8 au repos ou post-exercice, et 4,6% des sujets avaient une pression à la cheville 100 mmHg ou plus que la pression artérielle du bras. Ces taux étaient augmentés avec l'âge et la durée du diabète. Après une durée de 30 ans, 23% des sujets avaient des atteintes coronariennes, 17% des problèmes vasculaires aux membres inférieurs et 15% une pression augmentée aux membres inférieurs ainsi qu'une calcification artérielle. De plus, 10% des sujets de l'étude de EDC, qui appartenaient au groupe d'âge des 30-44 ans, avaient une maladie coronarienne symptomatique (Orchard et coll. 1990*ab*). Deux autres études, celle de Schwabing et celle de l'Organisation Mondiale de la Santé ont aussi démontré que l'incidence d'événements cardiovasculaires majeurs est clairement corrélée avec la durée du diabète (Donahue et Orchard 1992). De plus, comme l'étude de Pittsburgh, il n'existe pas de différence reliée au sexe en ce qui a trait à la morbidité associée à la maladie coronarienne. Par contre, on note une différence associée au sexe quant à la fréquence des maladies artérielles périphériques, qui est trois fois plus élevée chez les femmes (Donahue et Orchard 1992).

En fait, plusieurs facteurs de risque sont responsables du taux élevé de maladies cardiovasculaires chez les diabétiques insulino-dépendants. Des niveaux élevés de LDL cholestérol, de triglycérides, d'apolipoprotéine A₁ sont de très bons prédicateurs de calcification aux membres inférieurs. Quant à l'hypertension artérielle, elle prédit les maladies coronariennes et la calcification des artères aux membres. De plus, il est important de spécifier que la néphropathie et la présence de protéinurie et même la microalbuminurie sont fortement associées aux maladies cardiovasculaires (Jarret 1992). Les concentrations de lipoprotéines, et tout particulièrement celles des VLDL triglycérides, sont parfois augmentées chez les diabétiques de type I et plus particulièrement lorsque le diabète est mal contrôlé. Lorsqu'une néphropathie est surajoutée, le niveau anormal des lipoprotéines est souvent majoré (Donahue et Orchard 1992). On observe également des taux de fibrinogène élevés dans le sang et une altération des plaquettes sanguines (Donahue et Orchard 1992). Afin de diminuer ces facteurs de risque, des stratégies préventives doivent donc être mises sur pied et d'autres études sont

nécessaires pour mieux connaître les interactions qui existent entre le diabète insulino-dépendant et les maladies cardiovasculaires.

3.3.3 Le contrôle de la glycémie et l'étude du DCCT

En septembre 1993, les résultats d'une des plus grosses études du milieu médical travaillant sur le diabète ont paru dans le *New England Journal of Medicine* (The DCCT Research Group 1993b). Cette étude avait pour but d'observer l'effet d'une insulinothérapie intensive, avec comme objectif le maintien des glycémies près des limites normales sur le développement et l'évolution des complications microvasculaires et neurologiques à long terme. Un total de 1 441 patients ont participé à cette étude qui a duré en moyenne 6,5 années (1983-1989). De ces sujets, 726 n'avaient aucune rétinopathie (cohorte primaire) et 715 avaient une rétinopathie non proliférative modérée (cohorte secondaire). Tous les sujets ont été randomisés dans deux groupes de traitement distincts soit: 1) une insulinothérapie intensive pratiquée via trois injections ou plus d'insuline par jour, ou via l'utilisation d'une pompe à insuline, visant un contrôle glycémique (mesure des glycémies capillaires quatre fois par jour) le plus près possible des limites normales; et 2) une insulinothérapie conventionnelle via une à deux injections d'insuline par jour. Ils ont étudié l'effet de l'insulinothérapie intensive, et du bon contrôle métabolique sur l'apparition des complications (cohorte première), ainsi que sur la progression des complications (cohorte secondaire).

Les résultats obtenus lors de cette étude démontrent que le contrôle glycémique était nettement supérieur dans le groupe intensifié versus le groupe conventionnel. En effet, l'évaluation approximative notée selon le graphique des auteurs nous permet de noter que l'hémoglobine glyquée du groupe intensifié se situe à environ 7,0%, alors que celle du groupe conventionnel se retrouve à environ 9,0% ($p < 0,001$). De plus, la moyenne du profil des glycémies capillaires enregistrées aux trois mois chez les deux groupes (profil glycémique en sept points: petit déjeuner: AC, PC; déjeuner: AC, PC; dîner: AC, PC; coucher) démontre une baisse significative dans le groupe intensifié versus le groupe conventionnel ($8,6 \pm 1,7$ mmol/L versus $12,8 \pm 3,1$ mmol/L; $p < 0,001$). Dans la cohorte primaire sans rétinopathie, l'insulinothérapie intensive a réduit de 76% le risque moyen de développer une rétinopathie ($p < 0,05$). En ce qui a trait à la cohorte secondaire, la thérapie intensive a permis de ralentir la progression de la rétinopathie de 54% ($p < 0,05$) et a réduit le développement des rétinopathies prolifératives et non prolifératives sévères de 47% ($p < 0,05$). De plus, dans les deux cohortes,

l'insulinothérapie intensive a diminué l'incidence d'apparition de: 1) la microalbuminurie (albuminurie ≥ 40 mg/24 heures) de 39% ($p < 0,05$), 2) l'albuminurie (albuminurie ≥ 300 mg/24 heures) de 54% ($p < 0,05$), et 3) la neuropathie clinique de 60% ($p < 0,05$). Par contre, l'âge relativement jeune de l'ensemble des patients (27 ans) n'a pas permis de porter des conclusions significatives sur l'apparition et la quantité d'événements cardiovasculaires majeurs. Seulement trois infarctus du myocarde ont été observés dans le groupe intensifié versus 24 dans le groupe conventionnel ($p = 0,06$). Cependant, l'insulinothérapie intensive a tout de même réduit de 34% ($p < 0,05$) le développement de l'hypercholestérolémie définie comme étant un niveau de LDL-cholestérol supérieur à 4,14 mmol/L.

Toutefois, malgré ces résultats spectaculaires et très encourageants, l'insulinothérapie intensive ne s'est pas déroulée sans heurts. En effet, on a observé une augmentation significative des épisodes hypoglycémiques sévères, qui ont été trois fois plus élevés dans le groupe intensifié versus conventionnel (62 épisodes/100 patients/année versus 19 épisodes/100 patients/année; $p < 0,001$). Cependant, malgré le risque plus élevé d'hypoglycémies sévères sous insulinothérapie intensive, il n'y a pas eu de changement clinique important des fonctions neuropsychologiques. Quant au questionnaire évaluant la qualité de vie face au traitement, aucune différence significative n'est apparue face aux deux groupes insulinotraités, avec au contraire plus de demandes pour une insulinothérapie intensive. Par ailleurs, on a aussi noté une augmentation moyenne du poids de 4,6 kg chez les sujets traités de façon intensive, par rapport aux sujets qui étaient traités de façon conventionnelle.

Les résultats du DCCT démontrent donc les avantages de la thérapie intensive sur la thérapie conventionnelle. Le contrôle de la glycémie, en maintenant des niveaux le plus près possible des limites normales (préprandial: 3,9 - 6,7 mmol/L; postprandial: < 10 mmol/L), aide à prévenir et/ou à retarder l'apparition et la progression des rétinopathies, néphropathies et neuropathies chez les diabétiques de type I. La relation entre l'hyperglycémie et les complications microangiopathiques, ultimement les macroangiopathies, est clairement établie dans cette étude. De plus, malgré la survenue accrue d'épisodes hypoglycémiques, il n'en demeure pas moins que les avantages de ce genre de thérapie dépassent largement ses désavantages.

Selon Lasker (1993) et plusieurs autres (American Diabetes Association 1993a; Farkas-Hirsh et Hirsch 1994; Rubin et Peyrot 1994) les questions qui se posent

maintenant face à l'insulinothérapie intensive sont les suivantes: l'étude a été accomplie chez des patients hautement motivés et avec une équipe multidisciplinaire exceptionnelle qui engendre des coûts de fonctionnement très élevés. Qu'advient-il lorsque cette thérapie sera instaurée dans une petite clinique, où le patient plus ou moins motivé n'aura pas droit à tout le support nécessaire pour mener à bien le traitement? En fin de compte, qui peut bénéficier de ce genre de thérapie et à quels coûts?

Une interprétation élargie du concept du DCCT impliquerait que l'ensemble de la population diabétique devrait être traité par insulinothérapie intensive. Une interprétation stricte du concept ne permettrait qu'aux patients, ayant les mêmes caractéristiques que ceux ayant participé à l'étude, de prétendre à ce traitement, c'est-à-dire: 1) l'âge du sujet doit se situer entre 13 et 39 ans, 2) le sujet doit présenter peu ou pas de complications secondaires, 3) il doit être extrêmement motivé, et 4) il doit recevoir le support d'une équipe multidisciplinaire.

La réalité de l'application de ce concept se trouve fort probablement entre ces deux extrêmes. Cependant, les sujets ayant une histoire chargée d'épisodes hypoglycémiques, et qui de plus ne les ressentent pas, devraient en être exclus, ou du moins être soumis à une plus grande surveillance (Eastman et Gordon 1994). Bien que l'insulinothérapie intensive soit maintenant reconnue comme la thérapie de choix, il reste encore à savoir comment appliquer à la population diabétique en général cette nouvelle approche thérapeutique qui permet de faire avancer les diabétiques d'un pas de géant vers une euglycémie, et donc de prévenir la morbidité assortie à cette maladie.

3.4 Pathogénie des complications chroniques

Les principaux tissus qui sont affectés par le diabète, soit la rétine, les reins et les nerfs sont tous perméables au glucose. Une augmentation de la glycémie au-delà des niveaux normaux provoque donc une accumulation intracellulaire du glucose et de ses métabolites. Cette élévation de la concentration du glucose dans la cellule déclenche divers mécanismes, notamment la production et l'accumulation de polyols et de produits terminaux de glycosylation, qui relient l'hyperglycémie aux complications microvasculaires et neurologiques du diabète.

3.4.1 Épaississement de la membrane basale du capillaire

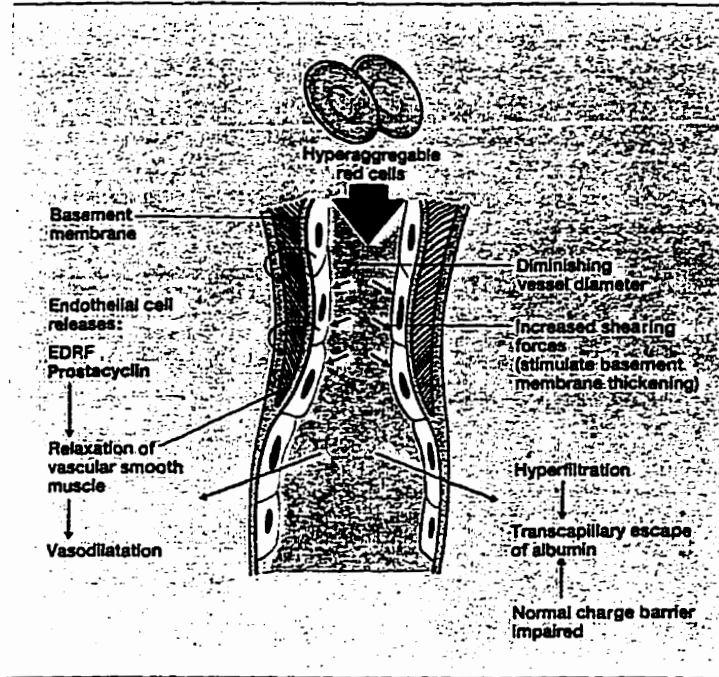
L'une des plus importantes caractéristiques histologiques de la microangiopathie est l'épaississement de la membrane basale du capillaire. Plusieurs groupes de chercheurs ont associé l'épaississement de la membrane basale du capillaire à la durée et la sévérité du diabète (Skyler 1990). De plus, plusieurs études ont pu démontrer une diminution de l'épaississement de la membrane basale avec une amélioration du contrôle glycémique. Barnett (1991) propose la théorie du sulfate d'héparan pour expliquer ce phénomène. Selon lui, le collagène de type 4, élément structural majeur, le sulfate d'héparan, protéoglycan majeur, la laminine et la fibronectine sont des éléments importants qui semblent jouer un rôle dans la conservation de l'intégrité de la membrane basale. Le sulfate d'héparan est produit par les cellules endothéliales et est chargé négativement. Il produit un réseau de sites anioniques qui entrave la filtration des protéines chargées négativement telles que l'albumine. Dans le diabète, il y a une altération de la synthèse des protéoglycans, une augmentation de l'hydroxylysine et des disaccharides glycosylés. Ces changements produisent une accumulation anormale de chaînes de peptides, qui à leur tour, engendrent une perméabilité accrue de la membrane (Barnett 1991). L'épaississement de la membrane basale ainsi que l'augmentation de sa perméabilité sont des anomalies fréquemment rencontrées dans un diabète mal contrôlé (hyperglycémie chronique) (Figures 9 A et B, 10).

3.4.2 Glycosylation

Lors d'une hyperglycémie chronique les protéines tissulaires sont glyquées et forment des AGE (produits terminaux de glycosylation avancée).

La glycosylation non enzymatique des protéines se fait en trois étapes et dépend: 1) de la durée et de la sévérité du diabète, 2) de la demi-vie de la protéine, 3) de la perméabilité du tissu au glucose libre, et 4) du nombre ainsi que de l'accessibilité des groupes aminés libres des protéines (Schwartz et coll. 1992). Les sucres réducteurs réagissent avec les groupements libres d'acides aminés de façon réversible pour former une base de Schiff. Le produit de cette réaction subit un réarrangement pour former le complexe d'Amadori. D'autres réactions, réarrangements, déshydrogénation et scindage se produisent, et des complexes insolubles, entrecroisés, que l'on nomme des produits terminaux de glycosylation avancée (AGE), sont alors formés (Schwartz et coll. 1992) (Figure 11).

A.



B.

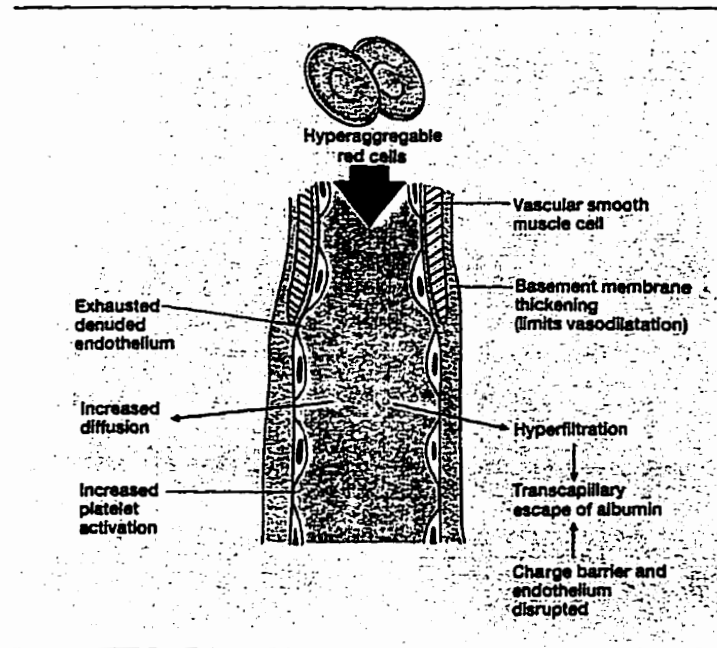


Figure 9A: Adapté selon Tooke et Shore (1994). Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques à l'origine des microangiopathies.

Figure 9B: Adapté selon Tooke et Shore (1994). Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques de la microangiopathie tardive.

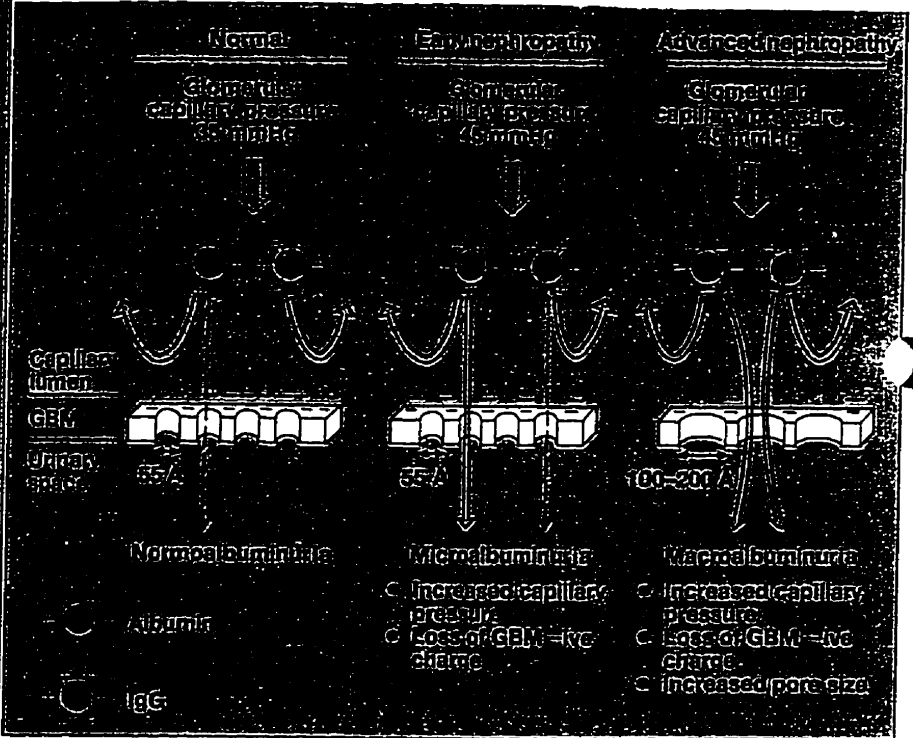
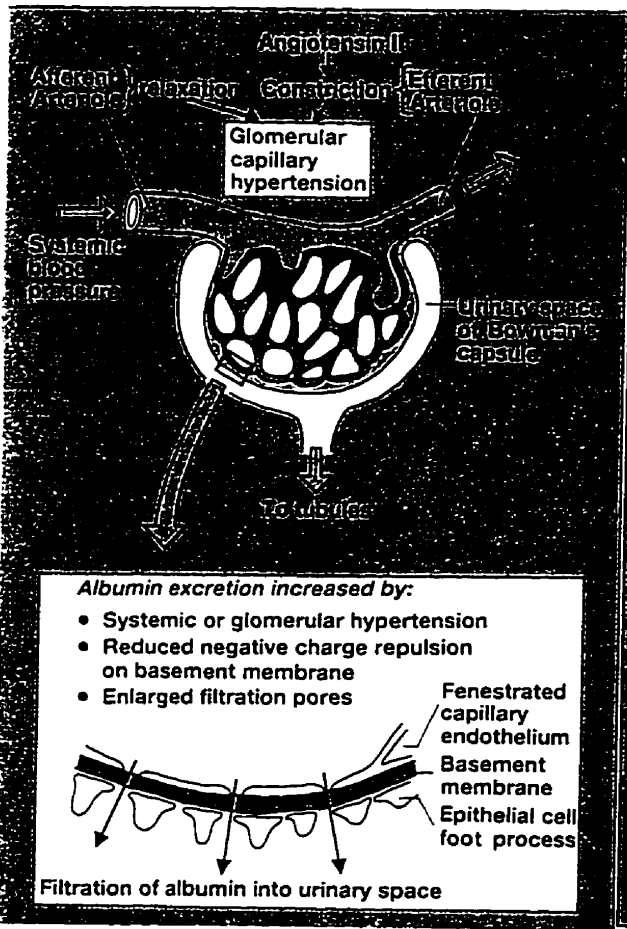


Figure 10: Adapté selon Walker et Viberti (1994). Représentation schématique de l'évolution de la protéinurie du diabète.

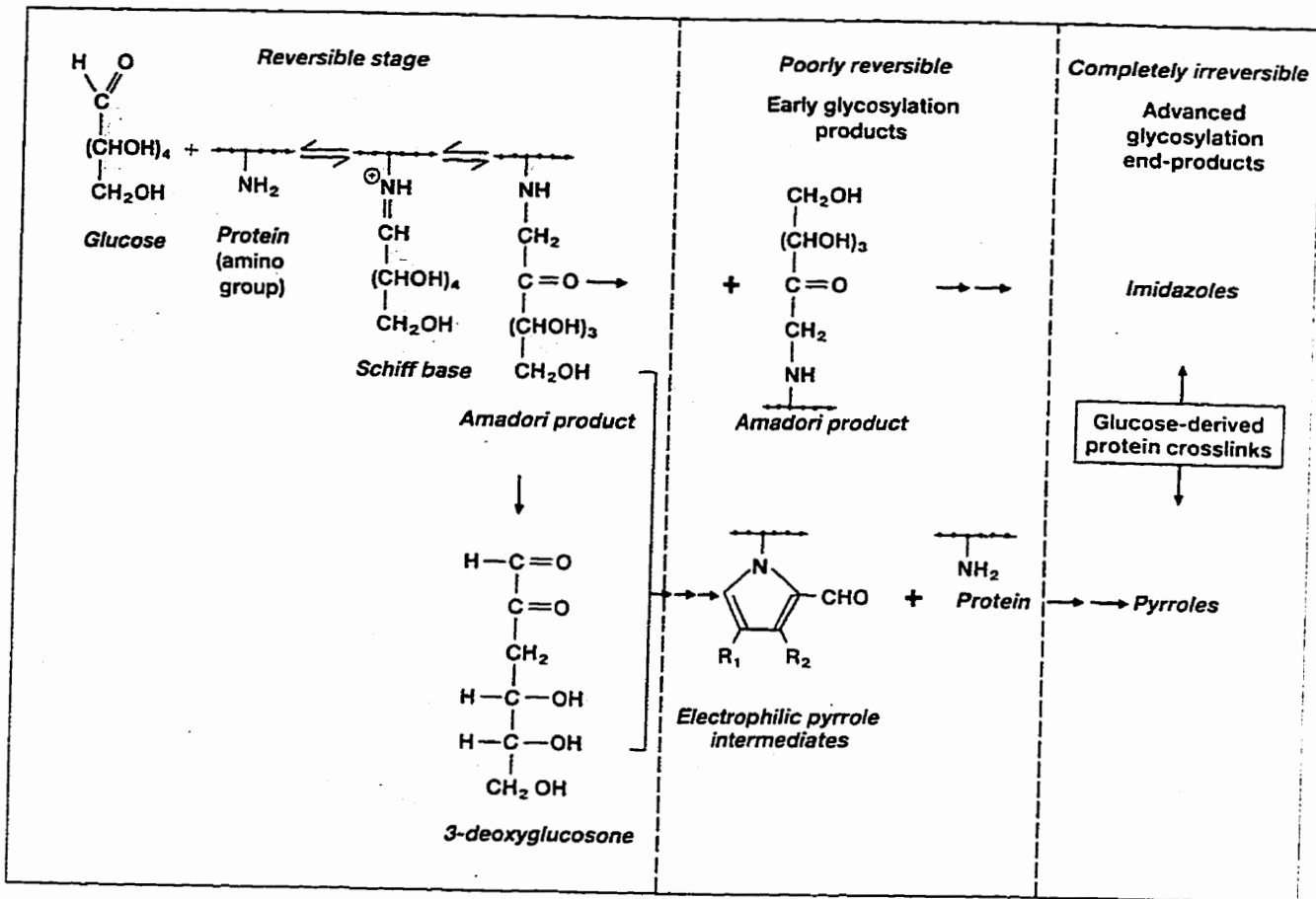


Figure 11: Adapté selon Mullarkey et Brownlee (1994). Formation irréversible des produits terminaux de la glycosylation avancée (AGE).

Les AGE sont résistants à la dégradation et sont irréversibles. Ces AGE ont tendance à adhérer aux sites structuraux et produisent des effets nocifs sur les structures tissulaires et sur le métabolisme en général. Le métabolisme des lipides, les fonctions plaquettaires et des cellules endothéliales sont aussi altérés par les AGE. L'accumulation de ces protéines pourrait donc stimuler une cascade de réactions qui engendrent le processus microangiopathique et ultimement le processus macroangiopathique via la formation de plaque d'athéromes (Barnett 1991; Schwartz et coll. 1992).

3.4.3 Voie des polyols et du myoinositol

Dans le contexte des complications du diabète, le terme polyol se rapporte au produit de réduction des hydrates de carbone et la voie des polyols à la conversion enzymatique du glucose en son dérivé polyolacyclique, le sorbitol, et à sa réoxydation ultérieure en fructose (Greene et coll. 1988). L'enzyme limitante de la voie des polyols est l'aldose réductase. On retrouve une activité aldose-réductase dans de nombreux tissus chez les mammifères et particulièrement dans les tissus susceptibles de développer les complications du diabète (Greene et coll. 1988). En raison de la capacité enzymatique élevée de l'aldose-réductase, mais de sa faible affinité pour le glucose, le métabolisme du glucose en sorbitol est faible, sauf si celui-ci est accéléré par l'hyperglycémie dans les tissus où les concentrations intracellulaires de glucose sont similaires à celles de la circulation. Ainsi, le sorbitol s'accumule dans les tissus où il y a une: 1) hyperglycémie, 2) activité de l'enzyme aldose-réductase, et 3) entrée du glucose qui n'est pas régulée par la glycolyse, ni dépendante de l'insuline (Greene et coll. 1988) (Figure 12).

Le métabolisme du glucose à travers cette voie interfère avec la fonction, la structure et/ou la viabilité des tissus susceptibles dans le diabète. Par exemple, l'effet osmotique de l'accumulation des polyols engendre la formation de cataractes. Le stress osmotique que génère le sorbitol produit un gonflement des fibres du cristallin et des perturbations métaboliques, telles que la déplétion intracellulaire de potassium, d'acides aminés et de myoinositol, ainsi qu'une accumulation de sodium dans la cellule.

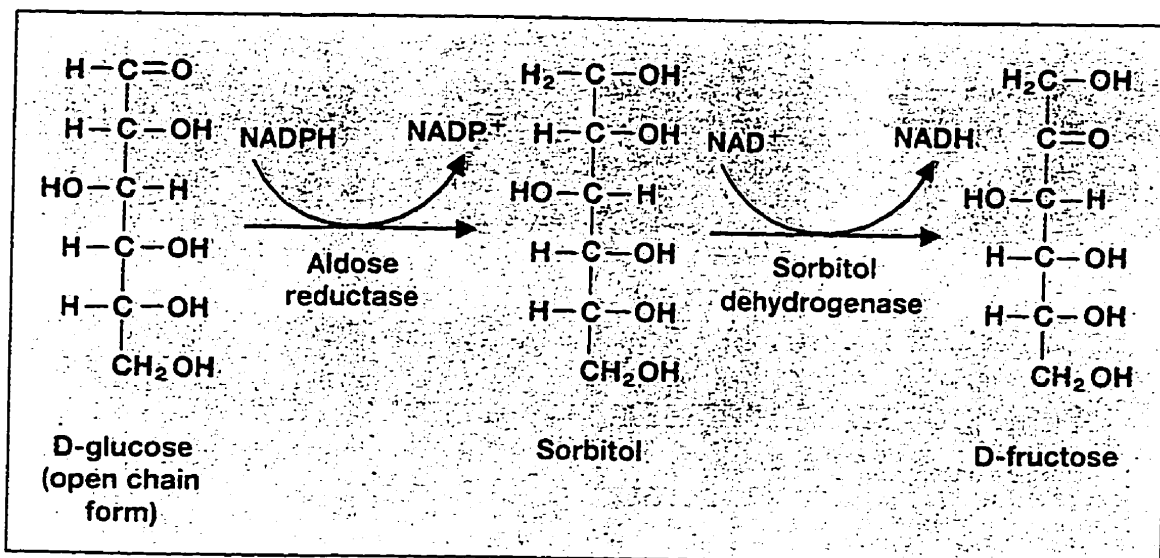


Figure 12: Adapté selon Mullarkey et Brownlee (1994). Voie du polyol.

Le myoinositol est incorporé de façon réversible à l'intérieur des phosphoinositides (phospholipides) qui sont reliés à deux types de métabolites qui agissent comme des messagers intracellulaires à fonction régulatrice importante: le diacylglycérol et les inositols polyphosphates (Greene et coll. 1988). Des perturbations du métabolisme de cette molécule apparaissent sous l'effet de l'hyperglycémie (Greene et coll. 1988). Les concentrations en myoinositol sont diminuées dans la plupart des tissus sujets aux complications du diabète (nerf, glomérule rénal, rétine, parois vasculaires) en présence d'hyperglycémie (Figure 13).

La voie des polyols et le métabolisme du myoinositol sont reliés dans les tissus à risque de complications du diabète, en un réseau métabolique où agit la Na^+K^+ -ATPase. L'hyperglycémie conduit à des anomalies de la captation du myoinositol dans plusieurs tissus exposés aux complications du diabète, et le métabolisme du glucose par la voie des polyols semble être le facteur principal responsable de la déplétion en myoinositol au cours du diabète.

L'aldose-réductase catalyse la réduction du glucose en sorbitol. Une augmentation du glucose intracellulaire produit donc un accroissement en sorbitol, qui inhibe de façon compétitive la synthèse du myoinositol dans les glomérules et les tissus neurologiques. Cette diminution de la synthèse du myoinositol provoque à son tour une suppression du métabolisme des phosphoinositides, qui altère à la baisse l'activité de la Na^+K^+ -ATPase. Cette déplétion tissulaire en myoinositol conduit donc à des modifications du métabolisme membranaire des phosphoinositides, qui débouchent sur des modifications d'une série d'enzymes liées à la membrane, dont la Na^+K^+ -ATPase, qui fait aussi intervenir la protéine kinase C (Greene et coll. 1988).

Conséquemment, ces déficits dans le métabolisme du myoinositol jouent un rôle pathogénique dans les complications du diabète et, à titre d'exemple, la réduction de l'activité de la Na^+K^+ -ATPase dans le nerf périphérique est reliée au ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse (Greene et coll. 1988).

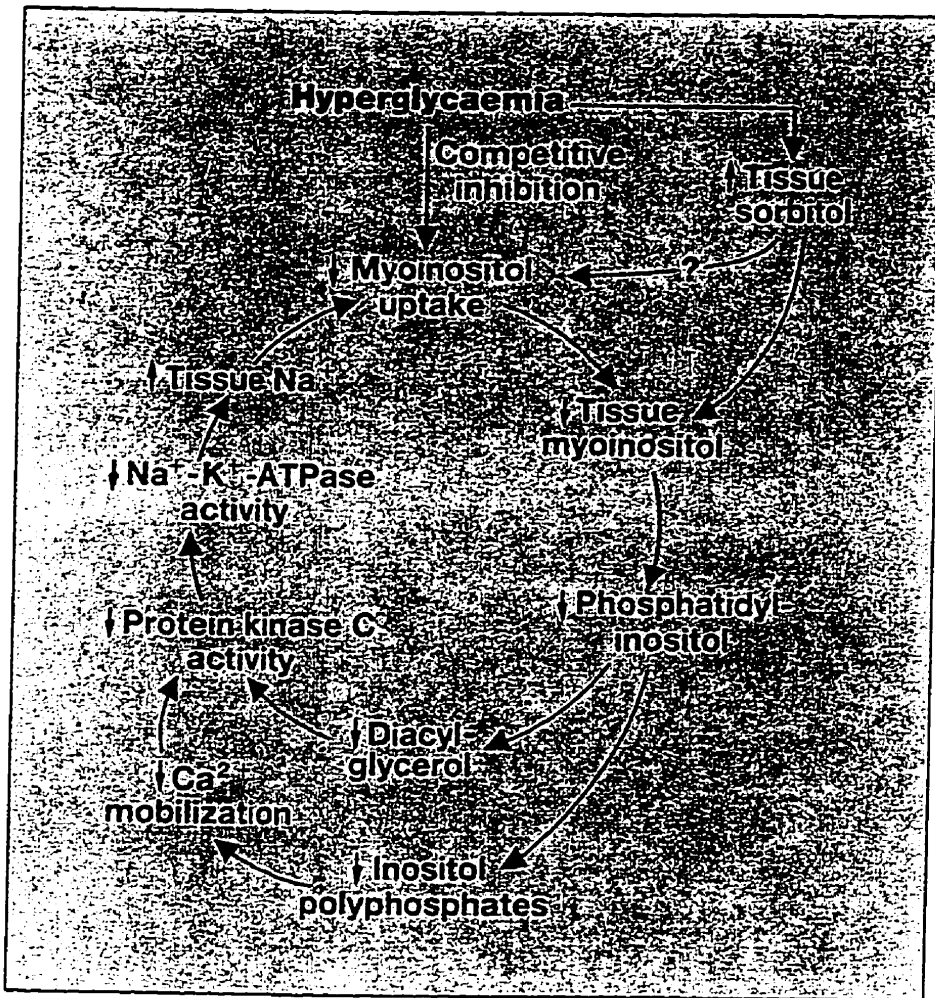


Figure 13: Adapté selon Mullarkey et Brownlee (1994). Représentation schématique de l'effet de l'hyperglycémie sur le métabolisme du myoinositol et du sorbitol.

3.4.4 Insuline, dyslipidémie et athérosclérose

Une des premières observations suggérant un rôle de l'hyperinsulinémie dans l'athérosclérose fut faite en 1954 (Duff et coll. 1954). Chez des lapins rendus diabétiques par l'alloxane et ayant une diète riche en cholestérol, les niveaux de cholestérol plasmatique étaient augmentés, alors que le nombre de lésions artérielles était diminué. L'instauration d'une thérapie à l'insuline chez ces animaux diabétiques via l'alloxane était associée à une augmentation des dépôts de cholestérol dans l'aorte, comparables à ceux observés chez des lapins témoins non diabétiques ayant une diète riche en cholestérol. Il était donc suggéré que l'insuline était responsable des lésions artérielles chez ces lapins.

Sato et collaborateurs (1989) ont tenté d'élucider le rôle de l'hyperinsulinisme dans l'étiologie des macroangiopathies diabétiques. Des rats Wistar étaient divisés en deux groupes, un traité a reçu l'insuline, l'autre avec une solution saline pendant un an. Les animaux étaient alors sacrifiés et les lipides de la paroi intimale de l'aorte analysés. Le contenu en triglycérides de l'intima de l'aorte chez les rats traités à l'insuline était significativement augmenté par rapport au groupe témoin. De plus, l'épaisseur de l'intima de l'aorte chez le groupe traité à l'insuline était significativement plus élevée que chez le groupe traité au salin (Sato et coll. 1989).

Selon Stout (1991), l'athérosclérose est une maladie de quatre types de cellules: deux provenant de la circulation, soit les plaquettes et les macrophages monocytaires, et deux appartenant à la paroi artérielle, les cellules endothéliales et les cellules des muscles lisses. Dans une artère normale, l'endothélium agit comme une barrière qui protège la partie interne de l'artère des lésions pouvant être causées par des éléments cellulaires ou autres, incluant l'insuline, de la circulation (Stout 1991).

D'autre part, une des caractéristiques importantes de l'athérosclérose, tant au niveau des lésions primaires (dépôt graisseux) que celles plus avancées (plaque fibreuse), c'est leur topographie focale qui semble être limitée à des endroits particuliers des vaisseaux (Schwartz et coll. 1992). En effet, les lésions d'athérosclérose se développent préférentiellement dans des zones où le flux hémodynamique sanguin est ralenti. Ces sites sont caractérisés par une augmentation de l'influx intimal et d'une accumulation des protéines plasmatiques (accolement prolongé des LDL à ce niveau) par un turnover plus important des cellules endothéliales et par une accumulation des

monocytes, qui est accélérée en présence d'hypercholestérolémie (Schwartz et coll. 1992) (Figure 14).

Par ailleurs, les mécanismes responsables du développement de la dyslipidémie chez un sujet diabétique insulinodépendant mal contrôlé sont dus à plusieurs anomalies métaboliques qui apparaissent de façon séquentielle. Une déficience en insuline produit initialement une augmentation de la mobilisation des acides gras libres provenant du tissu adipeux, ce qui résulte en une formation accrue de VLDL-triglycérides provenant du foie (Howard 1995). Au même moment, l'activité de la lipoprotéine lipase diminue, ce qui provoque une diminution de la clairance des chylomicrons et des VLDL du plasma. De même, le catabolisme des LDL, Lp (a) et Apo B (apolipoprotéine B) est diminué et l'abaissement du niveau des HDL est dû à la baisse de l'activité enzymatique de la lipoprotéine lipase (Dunn 1992). La formation des protéines glyquées, due à une hyperglycémie ambiante, induit également une modification des lipoprotéines, du collagène et d'autres éléments cellulaires. Suite à la formation des protéines glyquées, on note une augmentation des radicaux libres via l'action de macrophages activés, qui modifient à leur tour les lipoprotéines, dont les LDL. Les LDL oxydées ne sont plus reconnues par leurs récepteurs LDL (B/E), mais plutôt par les récepteurs des macrophages. Ceci favorise l'accumulation des lipoprotéines, la formation de cellules spumeuses, et initie le processus d'athérosclérose (Donahue et Orchard 1992). La production de LDL oxydées stimule aussi la sécrétion de protéine-1 chimiotaxique spécifique pour les monocytes (MCP-1) qui est produite par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. La MCP-1 a pour effet d'attirer les macrophages monocytaires au site de la lésion. Selon Schwartz (1992), l'insuline agirait comme un cofacteur ou un facteur de progression dans l'athérosclérose, dès le moment où le cycle cellulaire induisant la lésion est initié.

D'autre part, il a été démontré *in vitro* que l'insuline stimule la prolifération des cellules de muscles lisses vasculaires cultivées provenant du rat, des bovidés, des primates et des humains. On a identifié des récepteurs à l'insuline dans des cellules de muscles lisses vasculaires de rats, de bovidés et d'humains (Stout 1991). Il a même été suggéré que le récepteur responsable de l'effet prolifératif de l'insuline soit différent du récepteur responsable des effets métaboliques. Il serait donc possible que lors d'une insulino-résistance avec hyperinsulinémie périphérique ou lors de l'insulinothérapie, les effets métaboliques de l'insuline pourraient être diminués, alors que la réponse proliférative serait conservée.

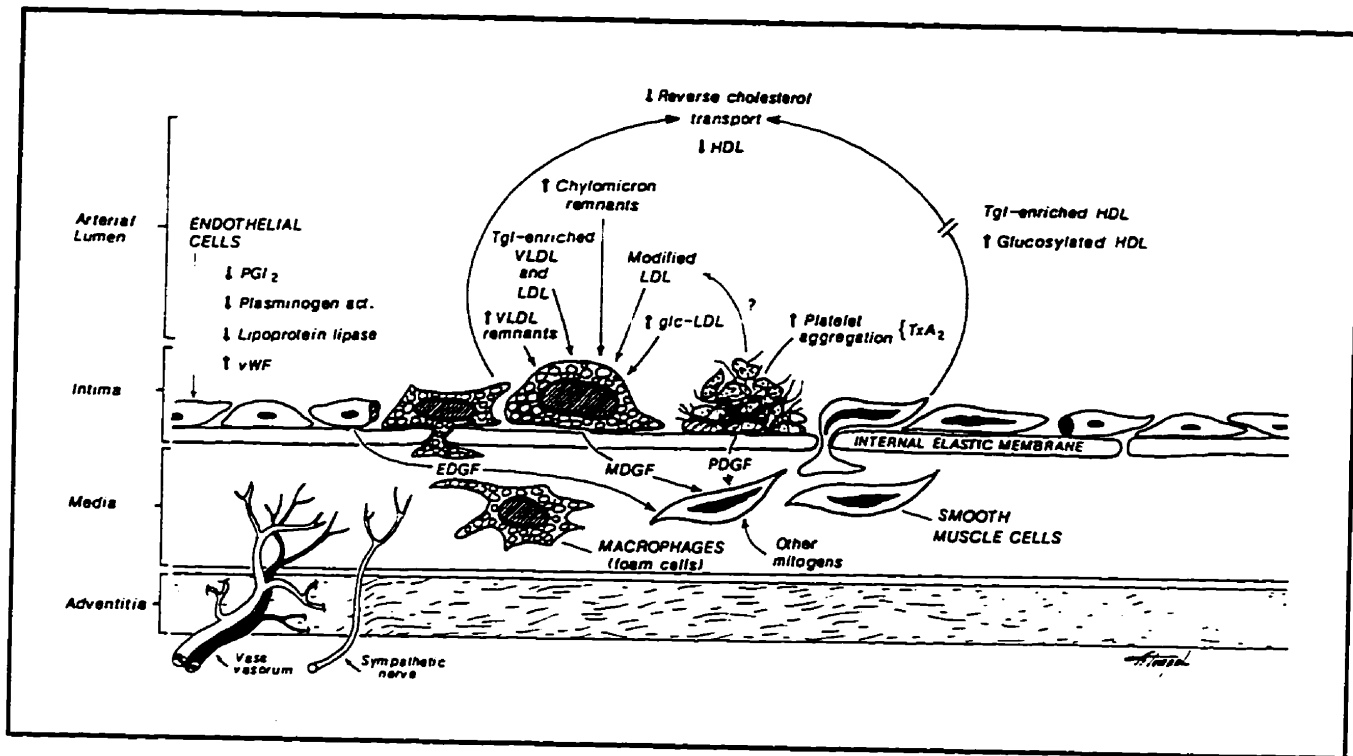


Figure 14: Adapté selon Colwell et collaborateurs (1990). Séquence des événements dans la pathogénèse de l'athérosclérose du diabète.

Dans les premiers stades de l'athérogénèse, les cellules musculaires lisses migrent de la média à l'intima de la paroi vasculaire (Stout 1991). Lorsque des cellules musculaires lisses sont prétraitées avec de l'insuline à des concentrations physiologiques, la migration induite par un facteur chimiotaxique tel que le 12-HETE est augmentée par l'hormone et dépend du temps et de la dose. De plus, l'augmentation de la concentration du glucose augmente l'effet de l'insuline sur la migration des cellules musculaires lisses induite par le 12-HETE (Stout 1991).

In vivo, on a pu démontrer que l'insuline stimule la synthèse de l'ADN dans des cellules de l'aorte de rats (Capron et coll. 1986) et produit une excroissance des cellules musculaires lisses dans des échantillons d'artères cultivées provenant de rats susceptibles au diabète (Stout 1991). L'insuline est en fait un facteur de croissance important, qui est fréquemment utilisé dans les milieux de culture (Martin 1988).

L'insuline active aussi le métabolisme des lipides dans les cellules musculaires lisses cultivées. Dans les monocytes, l'insuline stimule l'activité de l'enzyme 3-hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A réductase qui est une enzyme importante dans la synthèse du cholestérol. De plus, l'insuline stimule la liaison des LDL à la membrane cellulaire des monocytes (Stout 1991). Comme les macrophages monocytaires sont en partie responsables de la formation des cellules spumeuses, il est suggéré que l'hyperinsulinémie et la dyslipidémie, parfois associées à un mauvais contrôle, pourraient contribuer au processus de l'athérogénèse.

Chez les diabétiques insulino-dépendants, l'administration sous-cutanée d'insuline induit une hyperinsulinémie. Normalement, l'insuline est sécrétée dans la circulation porte (veine porte) et 50% de l'insuline est détruite lors de son premier passage au foie. La concentration d'insuline dans la veine porte est donc bien supérieure à celle trouvée en périphérie. L'injection d'insuline par voie sous-cutanée contourne le foie et induit une hyperinsulinémie périphérique. Donc les tissus sont exposés à des niveaux d'insuline plus élevés que la normale (Stout 1990) et pourraient affecter le développement des lésions athérosclérotiques. De plus, l'hyperglycémie pourrait avoir un impact dans la progression des dépôts lipidiques qui se transforment peu à peu en athérome (Krolewski et coll. 1991).

Une atteinte de l'intégrité de la paroi vasculaire est nécessaire pour initier l'enclenchement du processus athéromateux. Ainsi, l'hyperlipidémie (*exemples:*

LDL, VLDL, TG), l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie pourraient favoriser une altération de la paroi vasculaire et participer à l'étiologie et à l'évolution de l'athérogénèse (Stolar 1988) (Figure 15).

3.5 Traitement

3.5.1 Approche nutritionnelle du diabète sucré

Selon les plus récentes directives de l'Association Canadienne du Diabète (Canadian Diabetes Association 1989), le régime alimentaire doit viser à atteindre les objectifs suivants: 1) favoriser l'état de santé en général en offrant des directives pratiques en matière de nutrition optimale, 2) favoriser l'atteinte et le maintien d'un poids associé à la santé, 3) atteindre le meilleur contrôle métabolique possible sans trop compromettre la qualité de vie, 4) retarder ou prévenir les complications associées au diabète, dans la mesure où la diète et le contrôle métabolique le permettent, 5) offrir un guide adapté aux diverses étapes de la vie, et 6) encourager les gens à prendre soin d'eux-mêmes en leur offrant les connaissances, l'entraînement, les ressources et l'appui nécessaire.

3.5.1.1 *Recommandations nutritionnelles*

Des recommandations officielles émanent des organismes nationaux oeuvrant dans le diabète qui sont périodiquement mises à jour. Un résumé est présenté dans cette section.

Recommandations de l'Association Canadienne du Diabète (Canadian Diabetes Association 1989). Ces recommandations sont en voie de révision. Une mise à jour sera prochainement disponible. Actuellement, les principales recommandations sont les suivantes:

- 1) L'apport énergétique devrait être prescrit de façon à atteindre ou à maintenir un poids santé.

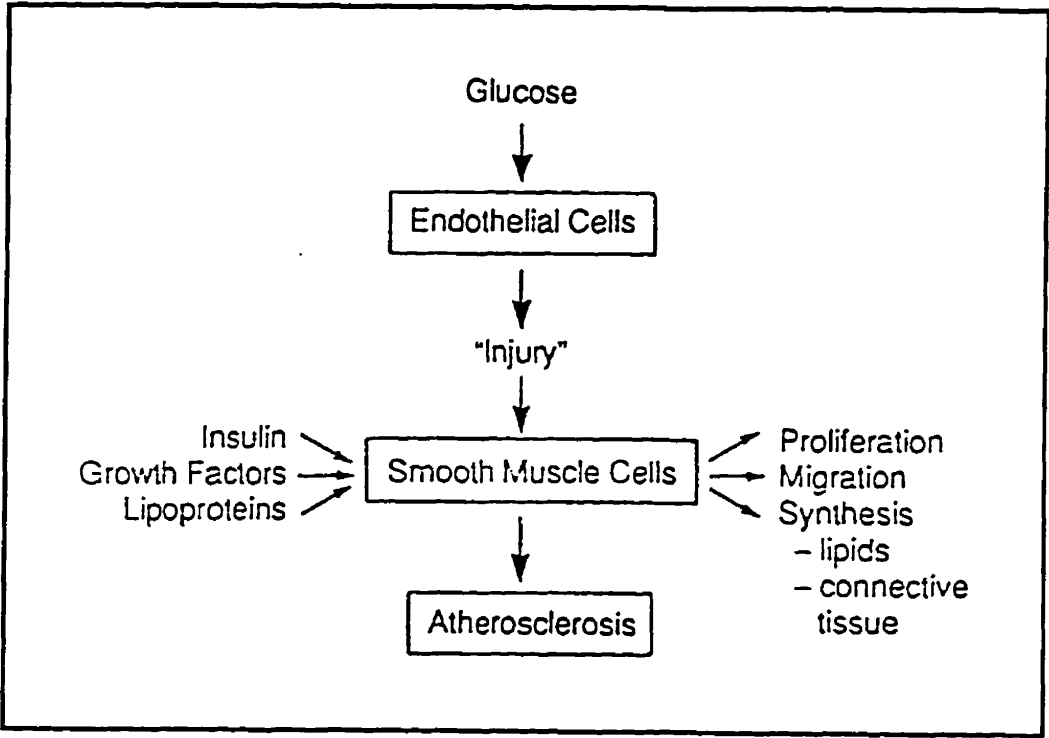


Figure 15: Adapté selon Stout (1991). Rôle hypothétique de l'insuline et des lipoprotéines dans le développement de l'athérosclérose.

- 2) L'apport recommandé en protéines pour les adultes est de 0,8 g/kg de poids désirable. Ce qui signifie qu'un apport protéique équivalent à 12% de l'énergie totale serait approprié chez les personnes qui veulent maintenir leurs poids.
- 3) L'apport lipidique ne devrait pas dépasser 30% de l'énergie totale. Les acides gras saturés, ainsi que les acides gras polyinsaturés, devraient contribuer à 10% chacun, ou moins, de l'énergie et les acides gras mono-insaturés, le reste.
- 4) Le reste de l'énergie alimentaire provient des glucides. Il serait préférable que les glucides proviennent de féculents alimentaires non raffinés, tels que les céréales de grains entiers, le pain, les légumineuses et les tubercules. Quant aux fruits, aux légumes et au lait, on doit en consommer suffisamment pour assurer une bonne alimentation. On peut aussi tirer avantage à intégrer à la diète des aliments à faible indice glycémique, pour aider à mieux contrôler les niveaux de glycémie et de lipémie.

Plus récemment, l'Association Canadienne du Diabète (*National Nutrition Committee* 1991) suggérait qu'un apport maximal de 10% de l'énergie (*exemple: 40 g/diète 1 800 kcal [7 600 kJ]*) peut provenir du sucre dans une diète équilibrée. Un choix de sucre tel que le sucre contient environ 10 g de glucides et équivaut à un choix de fruits et de légumes dans un plan d'une diète calculée. Il est donc bien nécessaire de faire comprendre aux gens que cet apport en sucre est utilisé en remplacement de d'autres sources de glucides et ne constitue pas un ajout au plan alimentaire calculé.

Il est permis d'inclure un peu, c'est-à-dire moins de 3 g, d'édulcorants nutritifs, tels que le sucre, le fructose ou le sorbitol, dans l'alimentation lorsque le diabète est bien contrôlé. De plus, de fortes quantités pourraient conduire à l'hyperglycémie, à moins de les compter parmi les glucides permis aux repas. En ce qui a trait à l'emploi d'édulcorants non nutritifs, un usage modéré est acceptable.

- 5) Un apport en fibres alimentaires de 25 g/4 200 kcal [1 000 kJ]), ou d'environ 40 g par jour, pourrait être bénéfique. Il faut mettre l'accent sur les

aliments à forte teneur en fibres solubles, tels que l'avoine, les légumineuses et l'orge.

- 6) L'apport sodique ne devrait pas être restreint de routine chez la personne diabétique. La recommandation à ce sujet sera donc comme pour la population en général, soit une réduction prudente, tout en évitant les excès.
- 7) La consommation d'alcool, surtout si elle est excessive, peut freiner la production de glucose par le foie et entraîner l'hypoglycémie. Il faut donc adapter à chaque personne les conseils concernant l'alcool.
- 8) En ce qui concerne les suppléments vitaminiques et minéraux, la recherche n'indique pas à ce jour que les besoins des personnes diabétiques sont différents des individus sains.

Recommandations de l'American Diabetes Association (1996b). L'American Diabetes Association émet régulièrement des recommandations qui précisent les buts à atteindre, ceci afin de permettre une saine alimentation pour les sujets diabétiques. Voici donc un aperçu de ces recommandations nutritionnelles révisées fin 1994 et publiées à différentes reprises par la suite:

- 1) En ce qui concerne l'apport énergétique, un régime servant à maintenir un poids raisonnable, c'est-à-dire qui peut être atteint et maintenu à court et à long terme, est recommandé par l'association. Dans le cas d'un diabète non-insulinodépendant, une perte de poids est souvent un objectif à viser et une diète hypoénergétique est habituellement nécessaire.
- 2) L'apport protéique de l'alimentation devrait se situer entre 10 à 20% de l'apport énergétique quotidien. Les sources de protéines devraient provenir à la fois de produits végétaux et animaux afin d'obtenir une variété adéquate dans l'alimentation.
- 3) La portion lipidique de la diète devrait être inférieure à 30% de l'apport énergétique quotidien dont $\leq 10\%$ du total devrait provenir de lipides saturés, laissant ainsi la place aux lipides polyinsaturés (jusqu'à 10%) et aux lipides mono-insaturés (10%). De plus, le cholestérol alimentaire devrait être limité à ≤ 300 mg/jour. Pour les personnes ayant un taux élevé de

triglycérides sériques, jusqu'à 40% de l'apport énergétique quotidien peut provenir des lipides alimentaires. Pour parvenir à ce but, l'apport en lipides mono-insaturés peut atteindre 20%, alors que les lipides polyinsaturés et saturés demeurent chacun à 10% ou moins de l'apport énergétique.

- 4) Le reste de l'énergie provient des glucides dont la quantité varie en fonction de l'apport lipidique et protéique. Parmi les glucides, l'apport en fruits et en produits laitiers devrait prendre une place importante dans la diète puisque ces aliments (indice glycémique bas) provoquent une atténuation de l'élévation de la glycémie postprandiale chez les sujets sains et diabétiques. Quant au sucrose, une consommation modérée prise au cours d'un repas est acceptable, puisque l'élévation de la glycémie postprandiale est comparable à celle d'un autre glucide d'indice glycémique similaire.

Le fructose est aussi une autre source glucidique qui permet un aplatissement du profil glycémique chez les personnes diabétiques. Cependant, il semble que cet aliment lorsque pris en grande quantité, c'est à dire 20% de l'apport énergétique, produit une augmentation du LDL cholestérol et du cholestérol total (American Diabetes Association 1996b). Toutefois, selon l'*American Diabetes Association*, il n'existe pas présentement de contre-indication quant à l'utilisation d'aliments tels que les fruits et les légumes dans lesquels le fructose apparaît de façon intrinsèque. La consommation d'aliments contenant du fructose comme agent sucrant devrait néanmoins être modérée.

Les agents sucrants nutritifs autres que le fructose et le sucrose soit: les jus de fruits, le sirop de maïs, le miel, la mélasse, le dextrose et le maltose, ne semblent pas apporter d'avantages ou de désavantages par rapport à l'utilisation du sucrose et du fructose. L'*American Diabetes Association* laisse donc le libre choix à l'individu et demande d'en faire usage avec modération.

Les agents sucrants tels que le sorbitol, le mannitol et le xylitol sont aussi très populaires et leur utilisation dans l'alimentation diabétique est de plus en plus fréquente. Il ne semble pas y avoir d'avantage à utiliser ces agents plutôt que le sucrose. Par contre, il est important d'aviser l'utilisateur

qu'une consommation excessive d'aliments contenant ces composés chimiques provoque un effet laxatif important.

En ce qui concerne les agents sucrants non nutritifs tels que la saccharine, l'aspartame et l'acésulfame de potassium, ceux-ci sont approuvés par le Canada et les États-Unis et leur consommation est sécuritaire.

- 5) L'apport des fibres alimentaires dans l'alimentation devrait être entre 20 et 35 g/jour, alors qu'il se situe présentement à 10 g/jour chez les hommes et 13 g/jour chez les femmes (American Diabetes Association 1993*b*). Cette position diffère légèrement de celle qui a été mise de l'avant en 1986 (American Diabetes Association 1993*b*) et qui a été suggérée jusqu'en 1993, où l'ingestion de 40 g/jour de fibres alimentaires était proposée. L'effet le plus significatif des fibres alimentaires de type soluble semble surtout être au niveau de l'abaissement du LDL-cholestérol et au niveau de l'absorption du glucose qui est retardée dans l'intestin grêle.
- 6) Un apport sodique de 3 g/jour devrait être suffisant pour répondre aux besoins normaux des patients diabétiques. Par contre, s'il y a une hypertension ou une néphropathie, un apport moindre de ≤ 2 g/jour est suggéré.
- 7) En ce qui a trait à l'alcool, les mêmes recommandations s'appliquent à la fois à la population saine et à la population diabétique. Sous des conditions normales, la glycémie ne devrait pas être affectée par un apport modéré d'alcool, soit \leq deux consommations (1 consommation = 350 ml de bière, 150 ml de vin, 45 ml de spiritueux). Ces consommations doivent par ailleurs être prises au moment du repas et en ajout au plan calculé de la diète.
- 8) Les suppléments vitaminiques et minéraux ne sont habituellement pas nécessaires dans une alimentation équilibrée. Ceux-ci sont donc recommandés seulement si l'alimentation est inadéquate et/ou si l'état physique de l'individu rend cette mesure nécessaire.

3.5.1.2 *Interventions nutritionnelles*

Plusieurs avenues sont possibles quant au choix de la méthode d'enseignement de la diète d'une personne diabétique insulino-dépendante. Le but principal n'en est pas moins changé puisque l'ultime objectif est de maintenir un équilibre adéquat entre l'alimentation, l'insulinothérapie et la dépense énergétique de l'individu, ceci afin d'obtenir ultimement un contrôle glycémique normal. Tout en ayant cet objectif en tête, le rôle du nutritionniste demeure celui de transmettre d'une manière claire et précise les informations nutritionnelles qui sont nécessaires au patient diabétique, cela dans le but de laisser à l'individu le contrôle de son alimentation et adapter son mode de vie à son diabète. L'une des méthodes d'enseignement les plus répandues et pour laquelle on possède de nombreux documents éducatifs est le *système d'échanges* pour régime diabétique. Les aliments sont classés en divers groupes ou listes selon leur composition en glucides, protéines et lipides. Les aliments ou choix d'un même groupe sont interchangeableables selon les portions indiquées. Dans les listes ou groupes, chaque élément représente un échange, un choix ou un équivalent. Différents systèmes d'échanges existent, dont le système américain (ADA), révisé en 1995, le système canadien (CDA), révisé en 1994 et le système québécois, proposé en 1992. Ainsi dans ce dernier système, sept groupes sont proposés et se répartissent comme suit: *lait et produits laitiers, légumes, autres légumes, fruits, pain et équivalents, viandes et substituts, matières grasses* (Association Diabète Québec 1992).

Le groupe *lait et produits laitiers* renferme surtout le lait et le yogourt et chaque portion indiquée, variable selon l'aliment, contient environ 6 g de glucides et 4 g de protéines. Un échange de ce groupe pourrait donc être constitué de 125 ml de lait entier ou de 75 ml de yogourt nature. Quant au groupe *légumes*, chaque échange contient environ 7 g de glucides et 2 g de protéines (*exemples*: 125 ml de betteraves, 125 ml de carottes). Les aliments faisant partie du groupe *autres légumes* ont quant à eux une faible teneur en sucre (3 à 4 g par portion) et il n'est pas nécessaire de les calculer lorsqu'ils sont consommés dans les quantités suggérées, soit la valeur d'un échange par repas. Les *fruits* dans les quantités prescrites contiennent environ 15 g de glucides (*exemples*: bleuets: 175 ml, dattes: 2) et les aliments provenant du groupe *pain et équivalents* renferment environ 15 g de glucides et 2 g de protéines par échange. En ce qui concerne le groupe *viandes et substituts*, chaque échange contient environ 7 g de protéines et 3 g de lipides (*exemple*: 30 g de poulet) et les aliments du groupe *matières grasses* renferment environ 5 g de lipides par échange.

Dernièrement, l'étude du DCCT a démontré qu'une thérapie intensive pouvait être bénéfique aux individus souffrant de diabète (The DCCT Research Group 1993a; Page Brackenridge 1994). Or dans cette étude, il y a eu une grande coopération multidisciplinaire et le rôle du nutritionniste dans l'enseignement de l'alimentation a été primordial afin de permettre un réajustement adéquat et efficace de l'insuline. Dans cette étude, quatre méthodes d'intervention nutritionnelle ont été utilisées afin d'atteindre et de maintenir une glycémie le plus près possible de la normale. Il s'agit: 1) des choix santé, 2) du système d'échanges, 3) du calcul des glucides, et 4) du glucose disponible total (TAG) (The DCCT Research Group 1993; Page Brackenridge 1994).

En ce qui a trait aux *choix santé*, c'est une méthode semi-quantitative qui peut se baser sur le Guide alimentaire canadien ou sur une autre forme de guide telle que la pyramide alimentaire ou le *Healthy Food Choices* provenant des Etats-Unis. Elle est donc adaptée pour rendre l'approche alimentaire la plus simple possible. C'est une bonne approche initiale qui possède un degré de complexité modérée, ce qui la rend très utile dans les situations où le degré de compréhension est limité. Par contre, cette méthode offre moins de précision et il peut être difficile d'ajuster de façon convenable la dose d'insuline.

Le *système d'échanges* quant à lui permet d'offrir une grande variété de choix alimentaires tout en maintenant une diète équilibrée. Cette méthode d'enseignement a été la plus utilisée dans l'étude du DCCT et elle permet aussi un ajustement adéquat de la dose d'insuline préprandiale du sujet (The DCCT Research Group 1993a; Page Brackenridge 1994).

Le *calcul des glucides*, qui est une approche centrée sur le contenu glucidique de repas, permet un ajustement de l'insuline préprandiale très précis et minimise les excursions postprandiales de la glycémie. Cette méthode est simple à apprendre et à utiliser. Le réajustement de l'insuline, tout comme dans le système d'échanges, se fait par la règle suivante: χ unités d'insuline Régulière/10 à 15 g de glucides, ceci selon la sensibilité du sujet (The DCCT Research Group 1993a; Page Brackenridge 1994).

Enfin, la méthode du *glucose disponible total* (TAG) est une méthode plus complexe pouvant demander des calculs plus précis de la part du sujet, et a été utilisée par deux centres seulement de l'étude du DCCT. Selon cette méthode, 100%

des glucides, 58% des protéines animales et 10% des lipides seront transformés en glucose pour l'utilisation cellulaire. En donnant à chaque repas une valeur spécifique de TAG (g), l'individu peut faire des choix qui lui permettront d'atteindre le niveau prescrit. Cette méthode, quoique très difficile à maintenir, peut s'avérer très utile dans les cas de diabète difficile à contrôler, puisque sa précision permet un excellent contrôle des variations glycémiques causées par les aliments. Elle peut être intégrée au système d'échanges décrit précédemment. Peu de matériel éducatif est actuellement disponible pour enseigner cette méthode.

3.5.1.3 *Indice glycémique et fibres alimentaires*

Depuis 1986, les recommandations nutritionnelles des diverses associations qui regroupent les personnes diabétiques ont évolué afin de permettre un réajustement de l'apport glucidique dans l'alimentation. Or, l'American Diabetes Association, qui depuis 1940 favorisait une alimentation restreinte en glucides, a révisé ses positions en 1986 suggérant alors un apport élevé en glucides (60%) dans l'alimentation du patient diabétique (American Diabetes Association 1996b). Ceci en raison d'une plus grande concertation du monde médical vis-à-vis de l'apport lipidique de l'alimentation de la personne diabétique que l'on recommande d'abaisser 30% de l'apport énergétique total, afin de minimiser les risques cardio-vasculaires associés au diabète. De plus, l'apport protéique de l'alimentation ne pouvait être augmenté à plus de 20%, là aussi pour des raisons préventives concernant la néphropathie compliquant fréquemment cette pathologie.

C'est à la lumière de ces préoccupations face à la prévention des complications secondaires et suite aux nouvelles notions émises par Jenkins (1982) sur les aliments contenant des fibres alimentaires de type soluble et les aliments faisant partie de la classe dite indice glycémique bas (Jenkins et coll. 1981) que la diète élevée en glucides a pris son essor. Selon le concept des indices glycémiques (Jenkins et coll. 1981) différents aliments contenant des glucides, lorsque consommés seuls, élèvent la glycémie postprandiale à différents degrés. Jenkins et ses collaborateurs ont évalué l'effet de la prise de 50 g de glucides sous forme de différents aliments sucrés sur le profil glycémique de personnes non diabétiques. L'élévation de la glycémie postprandiale a été mesurée sur une période de 2 heures et l'aire sous la courbe a été comparée à celle provenant de l'ingestion d'un aliment témoin qui dans cette étude était 50 g de glucides sous forme de glucose. Le rapport entre l'aire sous la courbe de l'aliment étudié versus l'aliment témoin, qui assume

ici la valeur de 100%, permet de calculer l'indice glycémique de l'aliment analysé. En utilisant cette méthode, Jenkins démontra qu'il existe pour une même quantité de glucides (50 g) des réponses variables dans l'élévation de la glycémie postprandiale. Ainsi, l'ingestion de 50 g de glucides sous forme de pomme de terre en purée reproduit le même profil glycémique que l'ingestion de 50 g de glucose, alors que l'ingestion d'une quantité équivalente de 50 g de glucides sous forme de fructose produit une élévation de la glycémie postprandiale évaluée à 29% de celle du glucose (Crapo 1985).

Par ailleurs, Jenkins et collaborateurs (1983) et Wolever et associés (1987) ont réévalué puis constaté la similarité relative (les glycémies étant beaucoup plus élevées à jeun et post-glucides chez les personnes diabétiques) des valeurs de l'indice glycémique des aliments parmi des sujets diabétiques insulino- et non-insulinodépendants et des sujets sains non diabétiques. Suite à ces études, on a pu postuler des recommandations quant à la qualité des glucides qui composent la diète de la personne diabétique. Selon ces nouvelles notions, l'alimentation du patient diabétique devrait contenir une quantité plus importante d'aliments provenant de la classe dite indice glycémique bas (produits laitiers, fruits, légumineuses, fructose, etc.) (Crapo 1985), puisque ceux-ci pourraient améliorer le contrôle glycémique du sujet diabétique.

Une autre notion vient s'ajouter à celle de l'indice glycémique et peut contribuer à l'amélioration du profil glycémique; il s'agit des fibres alimentaires de type soluble. Il y a deux mille ans en Inde le manuel de médecine Caraka-Samita prônait l'utilisation d'une alimentation riche en fibres provenant de céréales à grains entiers et de légumineuses pour traiter le diabète. En 1956, ce concept fut repris par un médecin militaire, le capitaine Cleave. Celui-ci constata que les maladies qui atteignent les occidentaux étaient rares parmi les nations qui se nourrissent surtout d'aliments non raffinés, riches en fibres. Selon lui, il serait possible d'établir un lien entre le traitement des denrées alimentaires qui fait disparaître les fibres et l'apparition des maladies particulières au mode de vie occidental (Health and Welfare Canada 1985). Vers 1975, Burkitt et Trowell (Health and Welfare Canada 1985) ont également prétendu que la consommation d'aliments glucidiques non raffinés et riches en fibres pouvait protéger contre bon nombre de maladies et d'états pathologiques fréquemment observés dans les pays occidentaux: cancer du côlon, diverticulite, diabète, affections cardiaques, obésité, etc. Depuis, un bon nombre d'études cliniques ont recueilli des informations qui appuient cette théorie et la fibre alimentaire a repris sa place dans l'alimentation occidentale.

Au milieu des années 1970, Kiehm et collaborateurs (1976) ont évalué l'effet d'une diète riche en glucides (75% de l'énergie) et contenant 15 g de fibres insolubles sur les besoins insuliniques de patients souffrant de diabète de type II. Ces observations démontrent une nette amélioration du contrôle glycémique chez dix sujets diabétiques. En effet, parmi les 13 sujets observés, quatre ont pu cesser leur insulinothérapie, un autre a vu diminuer ses besoins en insuline de 28 à 15 unités par jour et les cinq patients sous sulfonylurées ont tous pu cesser leur médication orale sous ce type d'alimentation.

Jenkins et collaborateurs (1978) ont également évalué l'effet des différents types de fibres alimentaires, solubles et insolubles, sur la tolérance au glucose de sujets sains. Cette étude leur a permis de conclure que les fibres alimentaires, de type soluble (guar), avaient la particularité d'atténuer de façon significative l'élévation de la glycémie postprandiale lors de l'ingestion d'un repas contenant 50 g de glucose. C'est à partir de cette observation que Jenkins (1982) a proposé qu'une alimentation riche en fibres solubles pourrait être bénéfique au contrôle glycémique de la personne diabétique.

Selon ce concept, une alimentation riche en glucides, c'est-à-dire 50 à 60% de l'apport énergétique, et en fibres alimentaires (40 g/jour) (Vinik et Jenkins 1988), dont une partie (5 à 15 g) (Jenkins et Jenkins 1995) provient des fibres solubles, abaisse la glycémie et est associée à une diminution de l'aire sous la courbe de la glycémie postprandiale sur une période de trois heures. De plus, le peptide-C urinaire et la glycosurie sont aussi significativement abaissés (Vinik et Jenkins 1988).

3.5.1.4 *Mécanismes d'action*

Le mécanisme d'action des fibres solubles ou des aliments ayant un indice glycémique bas est relié à leur capacité de retarder la vidange gastrique ou à leur habileté à retarder l'absorption du glucose dans l'intestin grêle (Health and Welfare Canada 1985; Nuttall 1993). Plusieurs mécanismes sont considérés: il peut s'agir 1) d'une conséquence directe du ralentissement de la vidange gastrique, 2) d'un effet sur la diffusion du glucose vers l'épithélium à bordure en brosse formant les microvillosités de l'intestin, 3) d'un changement dans les sécrétions de la muqueuse intestinale, 4) d'un effet sur le transfert du glucose et de l'eau vers la bordure en brosse, ou 5) d'un effet sur la vitesse de digestion des aliments dans l'intestin (Nuttall 1993).

En effet, il semble que la fibre soluble produit principalement une barrière mécanique qui empêche le mouvement du glucose et de l'eau vers la bordure en brosse de l'intestin (Nuttall 1993). Le glucose, qui est prisonnier du gel soluble, doit être extirpé de cette matrice visqueuse avec l'eau avant de pouvoir être absorbé par les microvillosités intestinales. De plus, une diminution de la motilité intestinale, qui a été démontrée par un transit intestinal ralenti, contribue à produire cet effet.

Ce ralentissement de l'absorption du glucose dans l'intestin grêle produit un étalement du contenu glucidique d'un repas sur une plus grande portion de l'intestin grêle. Ceci a donc l'effet de ralentir la vitesse d'apparition du glucose dans la circulation et permet un aplatissement du profil glycémique postprandial.

3.5.1.5 *Controverses*

Lorsque Jenkins et collaborateurs (1981) ont établi une liste d'aliments basés sur leurs effets sur la glycémie postprandiale, ils ont émis l'hypothèse que l'indice glycémique des aliments pourrait être utilisé afin d'établir un régime de base mieux équilibré chez le patient diabétique. Or, l'indice glycémique de l'aliment est calculé à partir d'une quantité standard de glucides contenus dans l'aliment étudié (50 g) et est évalué d'après la réponse glycémique de cet aliment lorsqu'il est consommé seul. Plusieurs auteurs (Coulston et coll. 1984*b*; Hollenbeck et coll. 1986; Coulston et coll. 1987; Laine et coll. 1987) ont émis des réserves quant à l'utilité des indices glycémiques dans la prédiction des effets que ceux-ci peuvent exercer sur le profil glycémique au cours des repas. En effet, il est rare qu'un aliment soit consommé seul. Il est souvent pris à l'intérieur d'un repas mixte où d'autres sources de glucides de qualité différente (indice glycémique bas, modéré ou élevé) sont consommées en plus des lipides et protéines. Il y a donc des interactions qui se créent entre ces aliments et ceci produit un effet d'ensemble qui peut être différent sur l'élévation de la glycémie postprandiale.

De plus, certains autres facteurs modifient la réponse glycémique d'un sujet. Ainsi, la qualité de l'aliment (*exemple*: banane mûre versus banane verte) et la méthode de cuisson jouent un rôle important dans la réponse glycémique d'un individu. L'ingestion d'un aliment telle que l'amidon de maïs cru produit un aplatissement du profil glycémique, alors que ce même aliment consommé après sa cuisson produit un effet beaucoup moins prononcé (Crapo 1985). Quant à la forme de l'aliment, l'ingestion d'aliments tel le riz brun ne reproduit pas le même effet glycémique que celui du riz blanc

(indice glycémique: riz brun = 69%; riz blanc = 79%) (Crapo 1985). De plus, la rapidité d'ingestion du repas joue aussi un rôle important. Lorsque des aliments ayant un contenu glucidique élevé et ayant un indice glycémique élevé (exemple: pain blanc: indice glycémique = 100%) sont consommés lentement (laps de temps de 4 heures) et en petites portions, l'effet glycémique postprandial est similaire à celui rencontré lorsqu'il y a eu une ingestion d'aliments ayant un indice glycémique bas et de même contenu glucidique pris en 20 minutes (exemple: lentilles) (Crapo 1985).

Il existe aussi beaucoup de variations entre les individus. Celles-ci dépendent de la présence et du type de diabète, de l'âge, du poids, du sexe et de la race (Jenkins et coll. 1988). Les indices glycémiques devraient donc être utilisés avec réserve dans l'élaboration d'une alimentation calculée chez la personne diabétique.

En ce qui a trait aux fibres alimentaires, plusieurs études (Kiehm et coll. 1976; Jenkins et coll. 1978; Miranda et Horwitz 1978; Jenkins et coll. 1980; Simpson et coll. 1981; Jenkins 1982; Hagander 1987) démontrent l'utilité des fibres, spécialement de type soluble (guar), sur le profil glycémique postprandial. Cependant, dans plusieurs cas, la quantité de fibres est telle (60 - 70 g fibres/jour) que peu d'individus adhèrent à ce genre de diète de façon régulière (Anderson et coll. 1991).

Selon Nuttall (1993), la prise de repas contenant des fibres solubles (exemple: guar) réduit la vitesse à laquelle le glucose est absorbé. Cependant, afin d'obtenir un résultat significatif, une bonne quantité de fibres visqueuses doit être consommée, soit environ 15 g. En pratique, cette recommandation peut être respectée de deux façons. Premièrement, on peut se servir de suppléments de fibres solubles (guar) pris au moment du repas et répartis en quantité égale pour chacun de ceux-ci (exemple: 5 g de poudre de guar à chaque repas). Cette première alternative rend l'alimentation peu agréable et difficile pour l'individu. La deuxième alternative consiste à choisir une alimentation de type végétarien strict. En faisant ce choix, l'individu contourne l'aspect plutôt désagréable d'une diète avec suppléments, mais doit s'astreindre à consommer trois repas de légumineuses (petit déjeuner, déjeuner et dîner). La faisabilité d'une telle diète est donc tout aussi difficile à réaliser sur une longue période, puisque ce type d'alimentation ne concorde pas avec les habitudes alimentaires des nord-américains.

Les concepts de fibres alimentaires et d'indices glycémiques semblent permettre d'attendre certains effets bénéfiques sur le contrôle métabolique et

glucidique du diabète; par contre, la réussite de l'un ou l'autre de ces concepts demande une grande discipline.

3.5.1.6 *Troubles nutritionnels*

Le diabète insulino-dépendant est parfois associé à des troubles d'ordre nutritionnel chez les patients qui ont une préoccupation particulière de leur poids (Rodin et Daneman 1992). Ces troubles, qui sont l'anorexie et la boulimie, apparaissent souvent à la puberté alors que les adolescents, et plus particulièrement les adolescentes, perçoivent une transformation de leur image corporelle. La manipulation de l'insulinothérapie par l'omission de doses d'insuline devient un moyen efficace dans le contrôle du poids chez ces patients qui sont psychologiquement sensibles à leur apparence physique.

Peveler et collaborateurs (1992) ont évalué les troubles d'ordre nutritionnel chez un groupe de 76 adolescents ayant un diabète de type I. Les résultats obtenus démontrent que les jeunes filles diabétiques ont un poids plus élevé que leur contrepartie féminine non diabétique (IMC: filles IDDM = $22,7 \pm 3,9$; filles saines = $20,7 \pm 3,4$ [moyenne \pm 2 DS]). De plus, les jeunes adolescentes diabétiques semblent être plus inclinées que les jeunes filles du groupe contrôle à suivre des diètes amaigrissantes, ceci afin de maintenir leur poids. Toutefois, Peveler et collaborateurs (1992) démontrent dans leur étude qu'il n'y a pas plus de désordre nutritionnel du type anorexie et boulimie chez les adolescentes diabétiques que chez les adolescentes non diabétiques. Cependant, dans cette étude, on a observé qu'il existe une bonne proportion des adolescentes qui manipulent leurs doses d'insuline afin de contrôler leur poids (15%). Chez ces adolescentes, les valeurs de l'hémoglobine glyquée sont supérieures (13,0%) à celles rencontrées chez les adolescentes diabétiques qui n'ont pas ce genre de préoccupation (11,8%). Par contre, cette tendance ne semble pas se retrouver chez les garçons diabétiques qui dans l'ensemble sont beaucoup moins préoccupés par leur image corporelle. Les facteurs qui semblent influencer l'apparition de ces désordres alimentaires sont surtout dus à une préoccupation alimentaire qui est inévitable, puisque les sujets diabétiques sont très sensibilisés à l'aspect nutritionnel. De plus, la prise de poids qui survient lorsqu'il y a augmentation des doses d'insuline, afin de normaliser la glycémie, devient souvent une source de frustration importante pour le sujet diabétique qui essaie tant bien que mal de maintenir un poids santé (IMC: 20-25). Il est donc évident que les sujets diabétiques, et plus particulièrement les jeunes filles, se retrouvent souvent dans des

situations où l'aspect alimentaire de leur traitement cause certaines frustrations qui incitent à modifier leur comportement. Cependant, il est important de constater que malgré ceci et malgré le fait que le sujet diabétique peut manipuler ses doses d'insuline pour contrôler son poids, la grande majorité des patients continuent à maintenir un comportement nutritionnel adéquat.

3.5.2 Traitements traditionnels

Avant la découverte de l'insuline en 1921-1922, le traitement du diabète insulino-dépendant était peu efficace. Au mieux, on pouvait prolonger la vie avec des diètes d'inanition, mais les sujets succombaient à la suite des complications aiguës du diabète et de la diète (Anderson et Bagel Geil 1994).

Dès le début de l'insulinothérapie, on reconnaît l'effet de la diète sur la glycémie, la cétose, l'état nutritionnel, la lipogénèse, le bilan azoté, la croissance, la résistance aux infections, ainsi que sur le coma diabétique jusqu'alors fatal. Cependant, durant les premières années de l'insulinothérapie, on continue d'imposer des régimes hypoénergétiques hypoglycidiqes dans la hantise de l'hyperglycémie. On rationne également les graisses pour éviter la cétose. Cette pratique de restrictions se poursuivra longtemps, beaucoup plus par conservatisme que par nécessité (Pirart 1989).

Par ailleurs, l'insuline des années 1920-1930 était impure, irritante et très allergène. Ce qui fait que, même en injections multiples, elle ne couvrait pas bien les repas, en raison d'un début d'action retardée. Dans les années 1925-1930, on prescrivait de quatre à cinq injections par jour, dont une dans la nuit pour éviter l'hyperglycémie du matin. Avec l'arrivée de l'insuline à action prolongée telle que la PZI (*Protamine-Zinc Insulin*) et à action intermédiaire telle que la NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), les patients pouvaient alors diminuer le nombre d'injections à un ou deux par jour. Les bienfaits de l'insuline à action rapide sont alors perdus et chaque repas devient très hyperglycémiant (Pirart 1989).

Par la suite, les divers essais pour ramener la glycémie à la normale sont associés à des épisodes sévères d'hypoglycémie et le régime alimentaire du patient est alors libéralisé favorisant un mauvais contrôle. Les médecins, de peur d'induire des hypoglycémies nocives chez leurs patients, préfèrent les laisser dans une hyperglycémie de sécurité.

De 1960 à 1970 apparaissent des concepts nouveaux et il y eut un retour à deux injections quotidiennes d'insuline NPH, mais cette fois-ci accompagnée chacune d'insuline à action rapide. L'injection du matin (NPH-Rég) couvre ainsi le petit déjeuner grâce à l'action de l'insuline régulière, et le repas du midi est couvert par la NPH. Quant au repas du soir, l'injection faite 30 minutes avant le repas, permet de contrôler l'hyperglycémie du repas grâce à la régulière, alors que la NPH se charge du contrôle de la glycémie en soirée et durant la nuit (Pirart 1989).

La pharmacocinétique de ces insulines, qui était faite à partir de secrétats de pancréas de bœuf et/ou de porc (maintenant d'origine biosynthétique), oblige par contre à imposer une alimentation rigide avec trois repas par jour et des collations entre les repas et au coucher. C'est le fameux système 2-4-6, soit deux injections, quatre insulines et six repas (Pirart 1989). L'ajustement des doses se fait à la suite des résultats des jours précédents et non grâce à une information du moment. La décision de changer la dose de l'une des quatre insulines appartient le plus souvent au médecin responsable, qui se base sur l'expérience acquise des jours précédents pour prévoir les événements des jours suivants. Les règles du jeu sont souvent mal interprétées et souvent mal appliquées par les patients, les familles, les infirmières et les médecins généralistes. Une instabilité glycémique se produit et ceci conduit à des périodes d'hyper ou d'hypoglycémie.

3.5.3 À l'approche de l'euglycémie

3.5.2.1 *La mesure de la glycémie capillaire*

Bien avant le développement de la technologie des réflectomètres (appareil de mesure de la glycémie capillaire), le sujet diabétique avait comme seul et unique moyen pour évaluer son contrôle métabolique la mesure de la glycosurie. L'évaluation du glucose dans l'urine était basée sur la présomption que la glycosurie est directement reliée à la glycémie (Schade et coll. 1983*b*). Cependant, afin de retrouver une excrétion de glucose dans l'urine, le sujet diabétique doit atteindre un niveau glycémique relativement élevé (9,6 - 11,0 mmol/L), au-delà du seuil rénal qui a la propriété de varier d'un individu à l'autre. La glycosurie possède donc ses limites, puisque le test ne peut distinguer une euglycémie d'une hypoglycémie, ou d'une hyperglycémie qui n'atteint pas le niveau glycémique du seuil rénal. Par conséquent, ce type d'analyse ne représente pas une évaluation sensible aux variations de la glycémie du sujet diabétique.

L'arrivée des appareils permettant la mesure de la glycémie capillaire vers la fin des années 1970 (Skyler et coll. 1978) offrent plusieurs avantages: 1) la glycémie capillaire n'a pas les limites de la glycosurie, 2) elle permet de documenter la glycémie durant la journée, 3) elle permet d'établir les glycémies à atteindre afin d'approcher les niveaux physiologiques, et enfin 4) elle facilite le développement et l'implantation de nouveaux régimes d'insulinothérapie qui calquent les conditions physiologiques.

L'utilisation des réflectomètres a eu un impact majeur sur le traitement du diabète et leurs avantages sont nombreux. Il s'agit d'une méthode pratique et acceptée par les patients. Il existe peu de difficultés techniques à l'utilisation des réflectomètres, qui sont de plus en plus simples à utiliser. La mesure de la glycémie par le patient lui permet de mieux comprendre son diabète, améliore et renforce sa motivation. De plus, lorsque cette méthode est utilisée en conjonction avec un programme d'insulinothérapie intensive, on peut viser ou atteindre avec succès une glycémie quasi normale (Schiffrin et Belmonte 1982a).

3.5.3.2 *Le système basal-prandial*

Le traitement classique de deux injections par jour a été modifié au début des années 1980 par une méthode plus physiologique appelée basale-prandiale. Ce traitement consiste à injecter une insuline à action prolongée (*exemple*: Ultra-lente) pour fournir les besoins de base pour toute la journée et à injecter une insuline à action rapide (*exemple*: Régulière) avant chaque repas pour contrôler la glycémie postprandiale (Pirart 1989).

Le traitement basal-prandial comporte plusieurs avantages. Premièrement, il est beaucoup plus facile à enseigner, puisqu'il requiert du patient un effort d'anticipation plus court. A chaque injection d'insuline rapide, la décision est basée sur le contenu glucidique du repas à consommer et sur le niveau de la glycémie visée. Deuxièmement, il est beaucoup plus flexible, puisque les contraintes d'horaire et de collations (en fonction de l'insuline Retard utilisée) sont à toute fin pratique absentes; on peut même sauter un repas. Troisièmement, il se rapproche de la physiologie et permet théoriquement un meilleur contrôle glycémique. Enfin, avec un meilleur contrôle, ce traitement promet d'être plus efficace dans la prévention et la diminution des complications

du diabète, puisqu'il allie une plus grande flexibilité de la diète à une manipulation plus efficace et plus adéquate de l'insulinothérapie (Pirart 1989).

Cette insulinothérapie, dite intensive, peut être administrée de deux façons: soit 1) par une infusion continue d'insuline en sous-cutanée (CSII) via l'utilisation d'une pompe à insuline; seule l'insuline à action rapide est utilisée et l'infusion continue sur 24 heures constitue les besoins de base ou taux de base, qui sont complétés par des bolus avant chaque repas, ou 2) par injections multiples, comprenant une injection d'insuline Retard donnée soit le matin et/ou le soir (taux de base), complétées de trois injections d'insuline rapide avant chaque repas.

Plusieurs études ont démontré l'effet bénéfique de cette nouvelle thérapie chez les adultes. Celle de Chiasson et collaborateurs (1984), conduite chez 12 sujets diabétiques, traités pendant trois mois par CSII et trois mois par injections multiples (Ultra-lente au coucher et bolus de Régulière aux repas), démontre une amélioration significative du contrôle glycémique et des paramètres tels que l'hémoglobine glyquée, la vitesse de conductivité du nerf sural et la protéinurie. De même, plusieurs autres groupes de recherche ont obtenu des résultats similaires avec l'approche basale-prandiale (Lauritzen et coll. 1985; Feldt-Rasmussen et coll. 1986; Skyler 1990; Narins 1991; Strowig et Raskin 1992). Le bilan global de cette nouvelle thérapie est donc des plus prometteurs et on peut considérer que les progrès médicaux effectués d'Arataeus de Cappadoce jusqu'à cette fin du vingtième siècle ont été énormes, aussi bien dans les concepts que dans les applications pratiques, pour le plus grand bien du patient diabétique. Selon Pirart (1989), il est encourageant de réaliser que de toutes les maladies chroniques, le diabète est celle qui est la mieux connue et qui peut être traitée avec le plus de succès.

3.5.4 Autres approches thérapeutiques

3.5.4.1 *Greffe d'îlots de Langerhans et du pancréas*

Dans le diabète insulino-dépendant, les îlots pancréatiques sont détruits par un processus auto-immun, et de vouloir remplacer ce tissu détruit par l'organe homologue, pancréas total ou par des îlots est une étape logique dans l'évolution du traitement de la maladie.

Lors de la *greffe du pancréas*, ou d'un segment pancréatique, on rencontre toutefois deux difficultés majeures. D'une part, on doit supprimer ou dériver la fonction exocrine du nouvel organe (dérivation dans un segment digestif ou dans les voies urinaires, ou encore occlusion du canal de Wirsung avec un polymère comme le néoprène), et d'autre part, on doit recourir à une immunosuppression dans le but de prévenir le rejet (Altman 1994).

En ce qui a trait aux *implantations d'îlots*, il existe maintenant de nouvelles techniques qui permettent leur isolement, et certains sites d'implantation chez l'homme qui permettent leur survie. Il semble selon Altman (1994) que l'emploi d'un lambeau épiploïque, pédiculisé à partir de la grande courbure gastrique sur l'artère gastro-épiploïque, donne de bons résultats. Les îlots, qui sont suspendus dans quelques millilitres de milieu de culture, sont embolisés dans l'artère dont l'extrémité proximale est clampée manuellement. Les îlots se répartissent alors dans les pédicules secondaires qui vascularisent le fragment épiploïque (Altman 1994). De plus, comme ce site a une vascularisation artériolaire, son efférence est portale et la pression partielle d'oxygène, tout comme le flux sanguin local, sont semblables à ceux de l'artère pancréatique. Ce site peut aussi être biopsié facilement et on peut y réinjecter des îlots dans un deuxième temps. Des prélèvements *in situ* peuvent aussi être pratiqués, car son abord est rapide (durée de la procédure: 15 minutes) et sans danger (Altman 1994).

Chez l'animal de laboratoire, la greffe d'îlots ou de pancréas normalise complètement l'homéostasie du glucose détruite par un diabète chimiquement induit (Federlin et coll. 1991). Chez l'homme, il existe plus de 4 000 cas de greffe de pancréas répertoriés dans le monde (Altman 1994). L'analyse de la survie des patients montre une progression constante de bons résultats, avec moins de 10% de patients décédés un an après la greffe. Décade après décade, les résultats de la survie du greffon s'améliorent et la survie fonctionnelle du greffon est d'environ 50% après un an. Quant aux îlots, il n'existe que quelques centaines de cas de greffes d'îlots répertoriés chez l'homme, car cette intervention se pratique dans un nombre très restreint d'institutions. En 1991, on a pu dénombrer une année record de 35 greffes d'îlots effectuées dans le monde.

Il apparaît que le bon appariement donneur/receveur au niveau HLA-DR est favorable à la survie du greffon pancréatique. Quant aux îlots, on essaie pour l'instant de trouver le meilleur site d'implantation possible et de trouver l'association de co-transplantation la plus favorable (Altman 1994). A ce jour, la totalité des greffes

d'îlots et l'immense majorité des greffes de pancréas sont réalisées dans le cadre de co-transplantation. Par contre, cette co-transplantation apporte aussi ses inconvénients et la morbidité est invariablement la conséquence de l'autre organe (Altman 1994).

Pour résoudre ces problèmes, les chercheurs travaillent pour mettre sur pied une technique qui permettrait la reconnaissance du tissu implanté ou greffé comme non-antigénique. Déjà, plusieurs solutions ont été apportées, dont une qui est basée sur l'immunoprotection: il s'agit du pancréas artificiel (*exemple*: microencapsulation) (Reach 1994).

3.5.4.2 *Pancréas artificiel*

Le développement d'un pancréas artificiel, c'est-à-dire d'un système qui délivrerait l'insuline de manière automatiquement réglée, constitue depuis longtemps le rêve des patients et des médecins au prise avec le diabète.

Deux approches sont possibles pour élaborer ce type d'organe. Premièrement, il existe une approche électromécanique, qui associe un capteur de glucose, un ordinateur et une pompe administrant l'insuline. Deuxièmement, la création d'un organe bioartificiel, dans lequel des îlots de Langerhans vivants seraient protégés contre le rejet immunitaire par une membrane artificielle perméable au glucose et à l'insuline, mais non aux éléments responsables du rejet, ce qui signifierait une transplantation d'îlots en absence de toute immunosuppression (Reach 1994).

L'approche bioartificielle semble vouer à un meilleur avenir (Reach 1994). Les cellules bêta ont la propriété de synthétiser l'insuline et de la sécréter de manière contrôlée. Il y a un capteur de glucose naturel dans ces cellules, ainsi que des capteurs aux autres stimuli, autant humoraux qu'hormonaux, qui influencent la sécrétion de l'insuline. Les îlots de Langerhans peuvent être isolés avec succès et gardent leur propriété une fois implantés dans le tissu humain. Le pancréas bioartificiel est en quelque sorte une chambre biocompatible dans laquelle les îlots de Langerhans sont placés (Reach 1994). Le développement d'un pancréas bioartificiel n'est encore qu'à l'état de projet de laboratoire. Il est présentement à l'état d'expérimentation *in vitro* et les premiers résultats semblent encourageants (Reach 1994).

Plusieurs de ces systèmes ont prouvé leur capacité à corriger à long terme le diabète expérimental chez le rongeur. Cependant, de nombreuses questions restent à être élucidées (*exemples*: quel doit être le pouvoir exact d'exclusion moléculaire de la membrane, quelle est la survie des îlots? et quel est l'impact des cytokines (protéines impliquées dans les processus inflammatoires et le rejet immunitaire?) (Reach 1994).

Les efforts visant à développer le pancréas artificiel ou bioartificiel ont accumulé plus de 20 ans d'expérience. Mais l'histoire nous rappelle qu'il s'est écoulé 32 ans entre la première pancréatectomie, réalisée chez le chien par Minkowski, et la première administration d'insuline chez un chien diabétique par Banting et Best. Dans notre approche bioartificielle, n'oublions pas la remarque du célèbre Léonard de Vinci:

"Bien que l'esprit humain ait été à la base d'une multitude de découvertes, il n'inventera jamais rien d'aussi beau, d'aussi simple, ou d'aussi direct que ce qui a été créé par la nature, où rien ne manque, et où rien n'est superflu" (Reach 1994).

Nous devons donc tenter d'imiter le plus possible, ce que la nature a pris des millénaires à accomplir. Le temps est parfois un facteur frustrant, mais il ne doit jamais nous détourner des efforts entrepris pour trouver une solution au problème du diabète.

"Si tu n'espères pas l'inespéré, tu ne le trouveras pas. Il est dur à trouver et inaccessible" (Héraclite) (Reach 1994).

3.5.4.3 Prévention du diabète insulino-dépendant

Plusieurs arguments confirment que le processus auto-immun dirigé contre les îlots joue un rôle important dans l'apparition du diabète (Thai et Eisenbarth 1993). De plus, au début de l'apparition clinique de la maladie, la capacité sécrétoire de la cellule bêta est suffisante pour permettre de contrôler la glycémie si le processus auto-immun est contrôlé (Eisenbarth et coll. 1994). Diverses tentatives utilisant l'administration de cyclophosphamide, de corticothérapie en combinaisons diverses ou

l'irradiation, ont été développées, mais toutes ont donné des résultats décevants (Assan 1990a).

Des études multicentriques sont aussi encourues et utilisent l'insuline ou la nicotinamide comme moyen de prévention dans la destruction des cellules bêta (Skyler et Marks 1993). Avec la cyclosporine A, à raison de 5 à 10 mg/kg/jr chez les diabétiques insulino-dépendants, dont le diagnostic était très récent (six semaines), on retrouve (après neuf mois de traitement) un taux de rémission supérieur à celui obtenu chez les témoins traités par l'insuline seule (Assan 1990a; Eisenbarth et coll. 1994). Cependant après trois ans de cyclosporine A, le diabète est réapparu chez la majorité des sujets (Eisenbarth et coll. 1994).

Les limites de l'immunosuppression se situent à trois niveaux. Premièrement, la cyclosporine, qui reste le plus acceptable des immunosuppresseurs actuels, peut induire une néphrotoxicité potentiellement irréversible. En effet, la cyclosporine induit une élévation de la créatinine sérique et, si la posologie n'est pas réduite, une néphropathie interstitielle peut s'installer. Deuxièmement, lorsque nous débutons l'immunosuppression le déficit insulaire (fonctionnel et anatomique) est déjà trop avancé (observé par les dosages de peptide-C) pour espérer une rémission complète et permanente de l'insulino-dépendance. Troisièmement, le caractère non sélectif de l'immunosuppression, telle qu'elle est pratiquée, peut provoquer à long terme l'apparition de lymphomes ou d'infections opportunistes. Ce risque reste à être considéré lors d'une immunosuppression à long terme et il ne serait pas éthiquement acceptable de placer un patient diabétique, qui pourrait recevoir une insulinothérapie appropriée, dans une situation qui mettrait sa vie en danger (Assan 1990a).

3.5.5 Prévention des complications

L'approche initiale de la prévention des complications repose sur le maintien de l'euglycémie. Cependant, lorsqu'une hyperglycémie ne peut être suffisamment bien contrôlée, et qu'elle s'échelonne sur une période de longue durée, la chronicité de cette situation prédispose l'organisme à des complications secondaires. De nouveaux moyens thérapeutiques doivent donc être mis en place afin de réduire les dommages ainsi causés (Pirart 1989).

3.5.5.1 *Les inhibiteurs de l'aldose-réductase*

Les dysfonctions microangiopathiques résultent indirectement de l'insulinopénie et de l'hyperglycémie chronique du patient diabétique.

La présence de l'enzyme aldose réductase permet la réduction du glucose en sorbitol (voie du sorbitol). Cette voie du sorbitol joue un rôle mineur chez le sujet non diabétique. Par contre, chez le sujet diabétique mal contrôlé, l'hyperglycémie augmente de façon considérable le glucose métabolisé par cette voie avec accumulation du sorbitol. Cet excès de sorbitol amène des transformations au niveau des tissus, particulièrement les nerfs, le cristallin, la rétine et les glomérules rénaux.

En fait, l'enzyme aldose réductase catalyse la réduction du glucose en sorbitol (voie du sorbitol), provoquant une accumulation de polyols, qui à leur tour, rentrent en compétition inhibitrice avec la synthèse de myoinositol, utile au métabolisme phosphoinositide, d'où diminution de la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$. L'excès de polyols dans le cristallin est responsable de la formation de cataractes. Dans d'autres tissus, cet excès conduit à un état de pseudo-hypoxie cellulaire, qui a pour conséquence une dysfonction cellulaire qui génère plusieurs conséquences métaboliques telles que l'oedème cellulaire, l'activation des plaquettes, l'augmentation de la phosphorylation des protéines de structure, l'augmentation de la perméabilité capillaire et la stimulation de la prolifération cellulaire (Guillausseau 1994). On pense que ces phénomènes sont impliqués dans la physiopathologie des complications diabétiques.

Les inhibiteurs de l'aldose-réductase se sont donc développés, dans l'hypothèse qu'une diminution du flux métabolique du glucose par cette voie conduirait à la diminution des complications microvasculaires. Chez le modèle animal, des résultats encourageants ont pu être observés. Les inhibiteurs de l'aldose-réductase augmentent, ou préviennent la diminution des vitesses de conduction nerveuse. Ils sont associés à une diminution de l'épaississement de la membrane basale du capillaire. Ils préviennent les cataractes (Guillausseau 1994). Ils réduisent aussi l'hypertrophie du glomérule, ainsi que l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Chez les patients atteints de diabète insulino-dépendant, les résultats sont beaucoup plus nuancés. Avec le sorbinil, Judzewitsch et collaborateurs (1983) ont démontré une amélioration de la vitesse de conduction nerveuse du nerf péronier, mais avec aggravation à l'arrêt du traitement. Sima et collaborateurs (1988) ont aussi démontré, chez les patients recevant le sorbinil,

une diminution de près de 50% des concentrations en sorbitol du nerf sural et une amélioration de la régénération des fibres nerveuses. On a pu aussi observer, qu'à des doses thérapeutiques, l'utilisation du Tolrestat® peut entraîner l'inhibition de l'aldose-réductase dans un nerf périphérique (Guillausseau 1994).

Peu d'études ont été faites pour vérifier l'efficacité des inhibiteurs de l'aldose-réductase sur les complications autres que la neuropathie. Chez les patients atteints de rétinopathie non proliférative, l'administration d'Épalrestat® durant trois ans conduit à la diminution ou à la disparition des microanévrismes, des hémorragies et des exsudats (Stolar 1988). Par ailleurs, la compagnie pharmaceutique Wyeth-Ayerst vient de terminer une étude multicentrique et multinationale d'envergure sur l'effet du Tolrestat®, inhibiteur de l'aldose-réductase, sur la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie (avec biopsie neurale), chez les diabétiques insulinodépendants et non-insulinodépendants. Les résultats devraient être connus au début de l'année 1996.

3.5.4.2 *Les inhibiteurs des AGE*

Tout comme pour la voie du polyol, la formation de produits avancés de glycosylation (AGE) s'effectue en raison de l'insulinopénie et de l'hyperglycémie chronique qui en découle. Au cours du processus de glycosylation, la fonction aldéhyde du glucose se fixe au groupe aminé d'une protéine et forme une base de Schiff. Cet intermédiaire se réarrange pour former une céto-amine, que l'on appelle produit d'Amadori. Ces céto-amines subissent ensuite, surtout si la durée de vie des protéines en cause est longue, une série de réactions conduisant à la formation de produits avancés de Maillard. Ce sont ces produits avancés de glycosylation qui sont insolubles et qui produisent des effets toxiques sur différents métabolismes (Guillausseau 1994). L'inactivation de nombreuses enzymes: 1) la contribution à la neuropathie, 2) l'action sur les macrophages, les cellules endothéliales et mésangiales, 3) l'action sur les plaquettes et la fibrinolyse; la diminution du catabolisme des protéines avec l'épaississement de la membrane basale, et 4) la glycation des LDL et leur rôle dans l'athérogénèse, ne sont que quelques-uns des dérangements métaboliques de ces produits toxiques pour l'organisme (Guillausseau 1994).

Pour prévenir la formation de ces produits, des inhibiteurs de la glycation sont en voie de développement et le plus étudié d'entre eux est sans-contredit l'aminoguanidine (Guillausseau 1994). Cet inhibiteur se fixe préférentiellement aux

produits avancés de la glycosylation et inhibe ainsi leur formation *in vitro* et *in vivo* dans les modèles animaux du diabète, ainsi que chez l'homme (Guillausseau 1994). L'aminoguanidine prévient les anomalies d'adhésion des cellules endothéliales et la prolifération mésangiale. Elle prévient aussi ou inhibe les différentes composantes de la dysfonction vasculaire du diabète telles que l'augmentation du débit sanguin capillaire, l'augmentation de la perméabilité au niveau de l'uvée antérieure, du sciatique, de l'aorte, des artères du rat, du tissu de granulation en chambre cutanée et les anomalies de déformabilité érythrocytaire (Guillausseau 1994). De plus, dans les modèles animaux de diabète, l'administration d'aminoguanidine prévient les complications microvasculaires et nerveuses.

Chez l'homme, l'aminoguanidine amène une réduction des concentrations des produits terminaux de la glycosylation de l'hémoglobine (Guillausseau 1994) (Figure 16). On ne dispose pas à l'heure actuelle d'études démontrant l'amélioration de l'aspect de la dysfonction vasculaire et *a fortiori* de la prévention des complications microvasculaires ou nerveuses. Cependant, une étude multicentrique est actuellement en cours aux Etats-Unis, pour chercher un éventuel effet préventif de l'aminoguanidine vis-à-vis de la glomérulopathie diabétique (Guillausseau 1994).

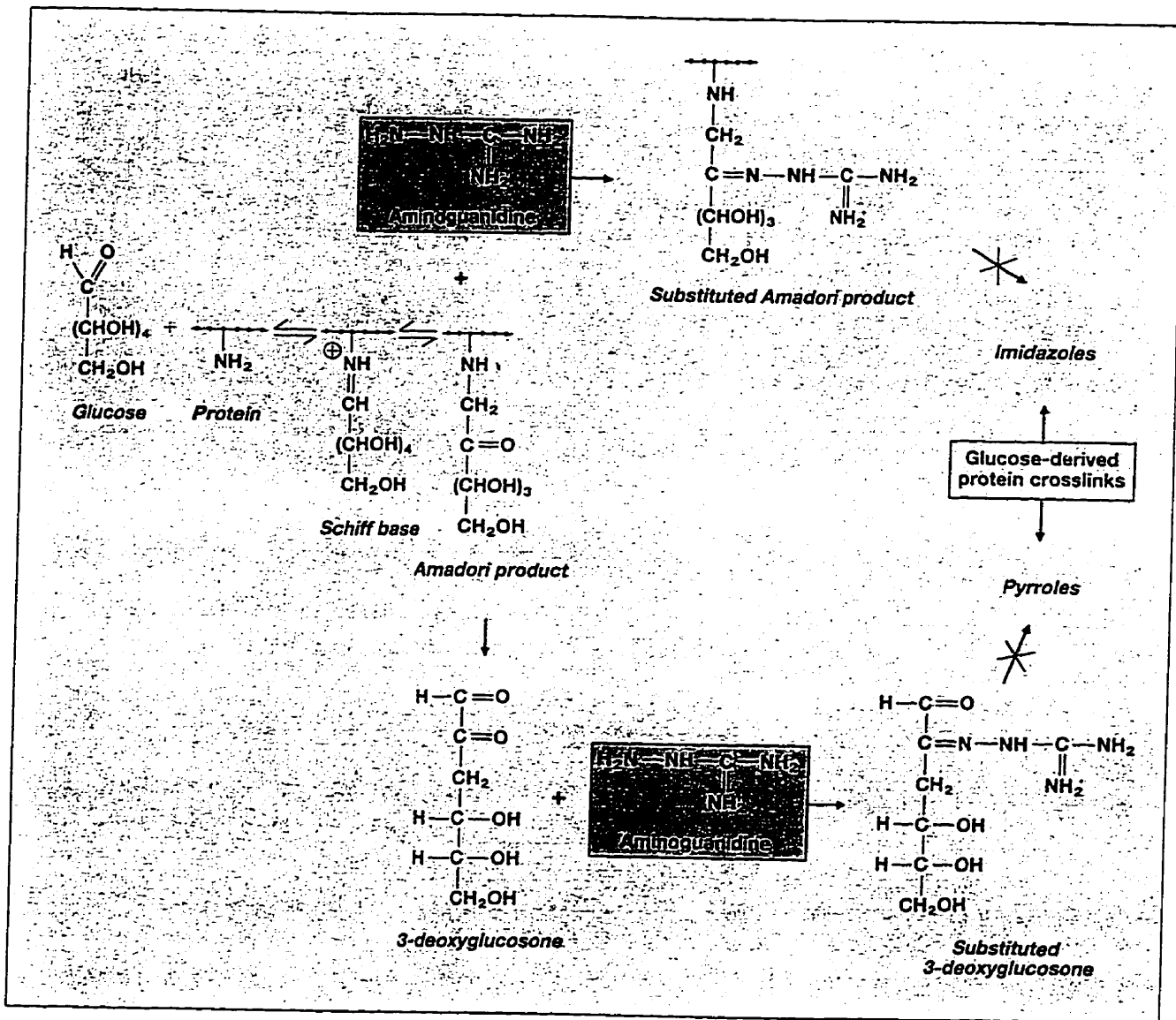


Figure 16: Adapté selon Mullarkey et Brownlee (1944). Prévention de la formation des produits avancés de la glycosylation par l'aminoguanidine.

PROBLÉMATIQUE DE L'INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE ET SON APPLICATION

1. APPROCHE NUTRITIONNELLE

1.1 La diète fixe

L'insulinothérapie conventionnelle comporte deux injections par jour d'insuline, une avant le petit déjeuner et une avant le repas du soir. Il s'agit dans chaque cas d'une dose d'insuline à action rapide (*exemple*: Régulière) et d'une dose d'insuline à action intermédiaire (*exemple*: NPH). La pharmacocinétique des insulines oblige le patient à s'astreindre à une diète fixe, quant à la quantité d'aliments glucidiques, et quant à l'heure des repas. Quant aux collations, elles sont rendues nécessaires et doivent être prises en quantités fixes et à des heures régulières. La thérapie conventionnelle oblige donc le sujet diabétique à se soumettre à une diète qui doit être rigide et qui ne laisse pas beaucoup de place à l'imprévu du quotidien. Peu de gens peuvent se vanter d'y adhérer en tout temps et ceci devient un sérieux handicap pour obtenir un contrôle glycémique près des limites normales, puisque l'insuline injectée du matin ou du soir ne correspond pas toujours aux apports, ni aux temps fixés par la thérapie.

1.2 Le calcul des glucides

Avec l'approche de la thérapie basale-prandiale, le patient sous injections multiples s'injecte une dose d'insuline à action prolongée (*exemple*: Ultra-lente) donnée le soir ou le matin et de l'insuline à action rapide (*exemple*: Régulière) avant chaque repas. Par contre, s'il est sous un système d'infusion continue d'insuline par voie sous-cutanée, la dose d'insuline à action prolongée est remplacée par une infusion continue d'insuline à action rapide (taux de base) et un bolus est donné avant chaque repas, afin de contrôler la glycémie postprandiale (Schade et coll. 1983*b*). Avec ce genre de thérapie, le sujet diabétique de type I n'a plus à se soucier des quantités d'aliments qu'il consommera et l'heure des repas peut varier en fonction de ses besoins. Les collations ne sont plus nécessaires et il peut même envisager de sauter un repas (Pirart 1989).

Pour gérer ses besoins en insuline, le patient doit donc apprendre à reconnaître les aliments glucidiques qu'il veut consommer et savoir les quantifier. C'est l'approche du

calcul des glucides, où le patient évalue sa consommation glucidique dans le repas à ingérer et s'injecte une dose d'insuline à action rapide, calculée en conséquence et selon la sensibilité du sujet (χ unités d'insuline Rég/10 g de glucides).

Plusieurs interventions nutritionnelles peuvent être utilisées pour enseigner le calcul des glucides. On peut utiliser le système d'échanges où on retrouve sept catégories d'aliments classés selon leur composition en glucides, protéines et lipides. Dans ce système, une valeur approximative de la quantité de glucides est assignée par catégorie d'aliments (*exemple*: fruits = 15 g de glucides par portion), et l'individu apprend à calculer ses besoins en insuline préprandiale selon la quantité de glucides estimée de glucides par repas. Une autre approche consiste à enseigner le contenu glucidique des aliments, en fournissant aux patients une liste exhaustive des aliments et de leur contenu glucidique. Cette méthode, qui est plus précise, est souvent utilisée conjointement avec le système d'échanges pour parfaire l'éducation du patient (Page Brackenridge 1994). Dans certains centres spécialisés, on utilise aussi le système TAG qui permet de calculer l'apport total en glucides disponible dans un repas. Cette façon de calculer les glucides est basée sur les propriétés néoglucogéniques des aliments où 100% des glucides est métabolisé tel quel et où environ 58% des protéines, via les acides aminés néoglucogéniques (alanine) et 10% des lipides, via le glycérol, se transforment en glucides au cours du métabolisme digestif. En donnant à chaque repas une valeur TAG prédéterminée en grammes, l'individu peut, à la suite de calculs complexes, quantifier précisément la teneur glucidique de son repas (The DCCT Research Group 1993a). Cette méthode est en fait la plus précise de toutes, en ce qui a trait au calcul des glucides, mais demeure réservée aux patients qui ont les aptitudes requises pour l'utiliser de façon efficace.

Le calcul des glucides demeure cependant une approche facile à enseigner dans son ensemble, et a l'avantage de permettre une très grande flexibilité de la diète.

1.3 L'indice glycémique des aliments et les fibres alimentaires

Une autre approche a été suggérée au début des années 1980 pour obtenir un meilleur contrôle de la glycémie: l'utilisation du concept des indices glycémiques (Jenkins et coll. 1981). Selon ce concept, différents aliments contenant des quantités égales de glucides élèvent la glycémie postprandiale à différents degrés, lorsque ceux-ci sont consommés seuls.

Ce concept, bien que nouvellement apparu, a en fait été mentionné à la fin des années 1930 par un chercheur européen du nom de Moskowitz (Crapo 1985). Vers 1937, Moskowitz a démontré que le contenu glucidique d'un aliment ne correspond pas toujours à la réponse glucidique que celui-ci engendre chez un sujet. Il a donc recommandé que des conseils nutritionnels soient donnés aux patients diabétiques sur la base de la réponse biologique de l'aliment, au lieu de se fier sur le contenu glucidique. Plus tard, vers la fin des années 1970, certains travaux, dont ceux de Crapo (1977), suggèrent que la liste d'échanges d'aliments, qui servait de base pour le calcul des diètes chez les diabétiques, ne reflète pas les effets physiologiques sur la glycémie que peuvent produire les aliments (Crapo 1977). Or, le contenu des tables d'échanges ne tient pas compte de ces effets, et suite à ces nouveaux développements, Jenkins et collaborateurs (1981) ont mis au point une liste d'aliments basée sur les effets que ceux-ci produisent sur la glycémie postprandiale. Le concept des indices glycémiques venait d'être lancé et depuis les études n'ont cessé d'alimenter les discussions dans le milieu scientifique.

Chez la personne diabétique, l'indice glycémique est défini comme le pourcentage de l'élévation glycémique postprandiale durant 3 heures suite à l'ingestion de 50 g de glucides contenus dans un aliment, par rapport à l'élévation glycémique produite par 50 g de glucides d'un aliment standard, soit le pain à grains entiers (Jenkins et coll. 1983).

Quant aux fibres alimentaires, une augmentation de la consommation de fibres solubles est aussi associée à une diminution de l'élévation des réponses glycémiques postprandiales (Jenkins et coll. 1978; 1980; 1982). Les fibres alimentaires de type soluble (pectine, gomme de guar) ont la propriété de ralentir l'absorption des nutriments dans l'intestin. Ainsi, les glucides contenus dans les aliments riches en fibres, sont libérés dans l'estomac d'une façon beaucoup plus lente et sont absorbés beaucoup plus lentement dans l'intestin (Jenkins et coll. 1987b).

Or, tout comme pour le concept des indices glycémiques, les fibres alimentaires ont le pouvoir de modifier une réponse glycémique face à un aliment, et par là, même les besoins insuliniques peuvent en être modifiés.

Il existe beaucoup de controverses face à l'aspect insulinique de ces deux concepts (indices glycémiques, fibres alimentaires). D'une part, il est vrai que l'ingestion d'un aliment riche en fibres solubles, ou d'un aliment ayant un faible indice glycémique,

diminue le besoin insulinique du sujet (Jenkins et coll. 1987a). Mais qu'advient-il lorsque ces aliments sont consommés, non pas seuls, mais à l'intérieur d'un repas mixte? De plus, qu'arrive-t-il des sujets diabétiques insulino dépendants qui sont sous une insulinothérapie intensive de type basal-prandial? Quels sont les algorithmes d'insuline à adopter? Doit-on modifier les doses d'insuline préprandiales en fonction de la quantité, de la qualité et/ou du contenu en fibres solubles de l'aliment glucidique pris au repas?

2. ALGORITHMES ET RÉGIMES D'INSULINE INTENSIFIÉS

2.1 Notions de thérapie intensive

L'insulinothérapie intensive a plusieurs connotations différentes dans le milieu médical. Plusieurs auteurs considèrent qu'une insulinothérapie intensive signifie une thérapie à l'insuline avec trois injections ou plus, alors que d'autres membres de la communauté médicale considèrent que l'utilisation d'un système CSII est une thérapie intensifiée. Ces deux méthodes d'insulinothérapie, quoique novatrices, ne sont que des moyens pour délivrer à l'organisme l'insuline dont il a besoin. Ces deux thérapies ne sont donc que des éléments de l'insulinothérapie intensive, mais ne sont pas elles-mêmes des thérapies intensives (Hirsch et coll. 1990).

Pour qu'une thérapie à l'insuline soit intensive, il faut l'association de plusieurs composantes qui forment un tout, ayant pour but un contrôle optimal de la glycémie. Les éléments essentiels sont: 1) deux, trois ou quatre injections d'insuline par jour pour maintenir une insulémie efficace et adéquate au cours de la journée, 2) une diète bien équilibrée pour obtenir et maintenir un poids idéal, 3) la mesure fréquente de la glycémie capillaire, et 4) le réajustement des doses d'insuline dans le but d'obtenir et de maintenir une glycémie le plus près possible de la normale. Donc cette thérapie intensifiée peut tout aussi bien être basée sur le système basal-prandial avec trois injections d'insuline ou plus par jour, ou sur le système CSII, ou encore via deux injections par jour (système 2-4-6). De plus, dans l'intensification de la thérapie, il est tout aussi important de rechercher et d'atteindre l'équilibre parfait entre l'alimentation, l'exercice et l'insuline.

Le plan nutritionnel à adopter, qu'il soit basé sur le calcul des glucides (système basal-prandial) ou sur le système d'échanges (système 2-4-6), doit correspondre aux besoins autant physiques que sociaux de l'individu et sa flexibilité doit être maximale, tout en demeurant à l'intérieur des limites du programme choisi (basal-prandial versus 2-4-

6). Pour obtenir et maintenir cet équilibre triangulaire important, le patient diabétique doit mesurer sa glycémie capillaire de façon fréquente, soit deux à quatre fois par jour, et doit ajuster lui-même ses doses d'insuline en se basant sur des algorithmes préétablis par le médecin traitant (Hirsch et coll. 1990).

On comprendra que, pour qu'une insulinothérapie intensive réussisse, le patient doit être très motivé et il doit pouvoir compter sur une équipe multidisciplinaire qui saura lui donner l'enseignement nécessaire et le suivi dont il a besoin. L'insulinothérapie intensive n'est donc pas seulement une question d'insuline et d'injections, mais bien un concept qui demande à la fois discipline chez le patient et ouverture d'esprit de la part de l'équipe multidisciplinaire.

2.2 Algorithmes du traitement NPH-Rég (système 2-4-6)

Ce mode de traitement consiste en deux injections par jour d'insuline à action intermédiaire (NPH) et rapide (Régulière): une injection avant le petit déjeuner et une avant le dîner.

Les doses sont distribuées comme suit et sont ajustables suivant les glycémies (Hirsch et coll. 1990; Golden et Gray 1992; Sperling 1996):

avant le petit déjeuner: 2/3 de la dose totale répartis comme suit: 2/3 NPH; 1/3 Régulière

avant le dîner: 1/3 de la dose totale réparti comme suit: 1/2 NPH; 1/2 Régulière

Les sujets doivent mesurer leur glycémie capillaire quatre fois par jour avec un réflectomètre; une fois avant chaque repas et une fois avant le coucher (avant la prise d'une collation s'il y a lieu). Les glycémies visées sont situées entre 4,0 et 7,0 mmol/L. Chaque glycémie reflète l'action d'une des insulines selon le Tableau I.

Tableau I : Action des insulines selon le système 2-4-6

Glycémie capillaire	Insuline
avant le petit déjeuner	NPH avant le dîner
avant le déjeuner	Régulière avant le petit déjeuner
avant le dîner	NPH avant le petit déjeuner
avant le coucher	Régulière avant le dîner

Les ajustements des doses d'insuline se font par les patients eux-mêmes, après enseignement et selon les algorithmes suivants (communication personnelle \propto Dr J.-L. Chiasson):

- ☞ si la glycémie est supérieure à 7,0 mmol/L pendant deux jours consécutifs, la dose d'insuline correspondante est augmentée de χ unités la troisième journée ($\chi = \pm 2$ unités);
- ☞ si la glycémie est inférieure à 4,0 mmol/L pendant deux jours consécutifs, l'insuline correspondante est diminuée de χ unités la troisième journée ($\chi = \pm 2$ unités).

2.3 Algorithmes du traitement UL-Rég (système basal-prandial)

Ce mode de traitement consiste à administrer une dose d'insuline à action prolongée (Ultra-lente) une fois par jour (matin ou au coucher de préférence) et des doses d'insuline à action rapide (Régulière) 15 à 20 minutes avant chaque repas (Hirsch et coll. 1990; Golden et Gray 1992). Les quantités d'insuline Régulière sont établies suivant la proportion de glucides ingérés lors des repas. Les insulines sont distribuées comme suit et sont ajustables suivant les glycémies (Hirsch et coll. 1990):

Ultra-lente:	40% de la dose totale
Régulière:	60% de la dose totale
avant le petit déjeuner:	1,5 unité/10 g de glucides
avant le déjeuner:	1,0 unité/10 g de glucides
avant le dîner:	1,0 unité/10 g de glucides

Les sujets doivent mesurer leurs glycémies capillaires quatre fois par jour avec un réflectomètre, une fois avant chaque repas et une fois au coucher, avant la prise d'une collation, s'il y a lieu. Les glycémies visées doivent se situer entre 4,0 et 7,0 mmol/L. Chaque glycémie reflète l'action d'une des insulines selon le Tableau II.

Tableau II : Action des insulines selon le système basal-prandial

Glycémie capillaire	Insuline
avant le petit déjeuner	Ultra-lente
avant le déjeuner	Régulière avant le petit déjeuner
avant le dîner	Régulière avant le déjeuner
avant le coucher	Régulière avant le dîner

Les réajustements des doses d'insuline se font par les patients eux-mêmes, après enseignement et selon les algorithmes suivants (communication personnelle \propto Dr J.-L. Chiasson):

Pour l'Ultra-lente:

- ☛ si la glycémie avant le petit déjeuner est supérieure à 7,0 mmol/L pendant quatre jours consécutifs, la dose d'insuline Ultra-lente est augmentée de χ unités la cinquième journée ($\chi = \pm 2$ unités);
- ☛ si la glycémie avant le petit déjeuner est inférieure à 4,0 mmol/L pendant quatre jours consécutifs, alors la dose d'insuline Ultra-lente est diminuée de χ unités la cinquième journée ($\chi = \pm 2$ unités).

Pour la Régulière avant les repas:

- ☛ si la glycémie est supérieure à 7,0 mmol/L pendant deux jours consécutifs, l'insuline Régulière correspondante est alors augmentée de χ unité/10 g de glucides la troisième journée ($\chi = \pm 0,2$ unité);
- ☛ si la glycémie est inférieure à 4,0 mmol/L pendant deux jours consécutifs, l'insuline Régulière correspondante est alors diminuée de χ unité/10 g de glucides la troisième journée ($\chi = \pm 0,2$ unité).

3. PARTICULARITÉS PROPRES À L'ADOLESCENCE

3.1 Stades de Tanner et puberté

Au moment de la puberté, l'activation des systèmes endocriniens s'accompagne d'une: 1) augmentation de la taille des organes génitaux, 2) acquisition des caractères sexuels secondaires, 3) apparition de la capacité de procréation; et 4) importante poussée de croissance.

En suivant la croissance des enfants et des adolescents à l'aide des courbes de croissance, on observe que la puberté s'accompagne invariablement d'une accélération de la vitesse de croissance, qui passe par un pic (*Peak Height Velocity*), puis redescend progressivement pour atteindre un niveau qui correspond à la fin de la croissance (Kreipe 1992; Needlman 1996). C'est durant cette phase que se fait le développement anatomique et physiologique des organes génitaux et que les changements hormonaux se produisent. Tous ces changements se succèdent selon une séquence plus ou moins constante et à des âges chronologiques qui varient d'un individu à l'autre et d'un sexe à l'autre.

Les stades cliniques de Tanner, mis de l'avant dans les années 1950 par J.M. Tanner, décrivent cette évolution du développement physique de l'adolescent, se basant sur la pilosité pubienne, les organes génitaux et les seins. Pour décrire le stade de développement atteint, on utilise, chez le garçon, le développement de la pilosité pubienne et celui des organes génitaux, alors que chez la fille, on utilise plutôt la pilosité pubienne et le développement des seins (Kreipe 1992; Needlman 1996).

Les stades de Tanner se subdivisent en cinq étapes en utilisant l'annotation P (1 à 5) pour l'observation d'un stade particulier de la pilosité, de même que l'annotation G (1 à 5) est utilisée pour le développement des organes génitaux et M (1 à 5) pour celui des seins (Kreipe 1992; Needlman 1996). De plus, chez les filles, le début des menstruations apparaît habituellement au stade B4 de Tanner, et le pic de la vitesse de croissance (P3) dans la puberté apparaît plus tôt comparativement au garçon (P4) (Tableau III).

La variabilité du développement pubertaire chez l'adolescent peut produire des différences biologiques, physiologiques et psychologiques entre deux individus du même âge chronologique qui n'ont pas atteint le même stade pubertaire. Il est donc important dans une recherche clinique qui s'adresse à des adolescents de recruter des sujets ayant atteint le même niveau de développement physiologique, afin de ne pas biaiser les résultats obtenus.

3.2 Changements hormonaux

La puberté est initiée par divers changements hormonaux qui assurent la métamorphose de l'enfance à l'adolescence. C'est au niveau de l'hypothalamus que le contrôle de l'activation du développement pubertaire se produit. Ce processus implique des changements au niveau du système nerveux central (CNS), avec augmentation dans la fréquence et l'amplitude de la sécrétion de l'hormone de LHRH (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*) (Grumbach et Styne 1992) qui contrôle et initie les augmentations séquentielles de la sécrétion des gonadotrophines pituitaires et des stéroïdes gonadiques.

Ces changements hormonaux seront responsables de la maturation sexuelle de l'adolescent. Chez les filles, le niveau de FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) augmente durant les premiers stades de la puberté (stades 1-2-3) et le niveau de LH (*Luteinizing Hormone*) augmente surtout durant les derniers stades de la puberté (stades 4-5). Chez les garçons, la FSH augmente progressivement durant la puberté, alors que la LH augmente plus vite et atteint rapidement un plateau dès les premières étapes de la puberté (stades 2-3).

Tableau III : Les cinq stades du développement pubertaire selon Tanner

STADES	P (pilosité pubienne)	G (organes génitaux)	M (seins)
1	Pré-adolescence: pas de poil visible	Pré-adolescence: pénis et testicules de taille infantile	Pré-adolescence: seule la papille est surélevée
2	quelques poils dispersés légèrement pigmentés et frisés	élargissement des testicules et du scrotum, pénis de taille infantile	élargissement de l'aréole, surélévation légère du sein
3	poils plus nombreux, plus foncés et plus frisés	élargissement des testicules, allongement du pénis	élévation du sein et de l'aréole se poursuivent
4	poils de type adulte ne couvrant pas toute la surface pubienne	le pénis s'allonge et s'élargit, la peau du scrotum est plissée, les testicules augmentent de taille	volume du sein s'accroît, l'aréole prend proportionnellement plus de volume
5	distribution et quantité de poils de type adulte	volume des testicules est définitif (15-25 ml), pénis de taille adulte	sein de taille adulte, l'aréole a de nouveau proportionnellement diminué de volume

Adapté selon Tanner (1962)

Le rôle de la LH est de contrôler la production des stéroïdes gonadiques, qui sont produits par les cellules de Leydig des testicules chez l'homme, et par les follicules ovariens chez la femme. Quant à la FSH, elle stimule la gamétogénèse dans les deux sexes. Chez l'homme, la FSH stimule les cellules de Sertoli, qui ont un rôle important dans la spermatogénèse, alors que chez la femme, la FSH joue un rôle important dans le développement du follicule.

De plus, les cellules de Leydig des testicules produisent de la testostérone et à de moindres niveaux de l'estradiol et quelques autres hormones. La testostérone induit le développement des caractères sexuels mâles. On retrouve donc une augmentation rapide de cette hormone aux stades 2 et 3 de Tanner chez le garçon. Chez la fille, la sécrétion d'oestrogènes, en particulier de l'estradiol, est faite à partir des ovaires. Le niveau de la prolactine augmente aussi durant la puberté chez les filles, et le niveau de prolactine à l'âge adulte est plus élevé chez la femme que chez l'homme (Grumbach et Styne 1992).

D'autre part, l'hormone de croissance (GH) est impliquée dans la poussée de croissance qui survient au moment de la puberté, en stimulant un facteur de croissance ressemblant à l'insuline, l'IGF-I. L'augmentation de la concentration sérique des stéroïdes gonadiques est le facteur majeur qui stimule l'augmentation de la sécrétion de la GH, ce qui en retour produit une augmentation de l'IGF-I durant la puberté. Conséquemment, la sécrétion de GH double durant cette période (Grumbach et Styne 1992). Les stéroïdes gonadiques (testostérone, estradiol) ont en fait deux effets principaux sur la croissance au moment de la puberté: 1) ils induisent une augmentation de la production de IGF-I, ce qui stimule la croissance, et 2) ils ont un effet direct sur le métabolisme des cartilages et du squelette en stimulant une production locale de IGF-I.

L'insulinémie à jeun augmente aussi à des taux deux à trois fois plus élevés durant la puberté, et la sécrétion d'insuline après une charge glucosée est augmentée. Il y a donc une résistance à l'insuline pendant la période de croissance rapide qu'est la puberté. Plus particulièrement, chez les adolescents ayant un diabète de type I, on observe une nette détérioration du métabolisme de l'insuline stimulée par le glucose. Cependant, ceci semble uniquement être limité au métabolisme du glucose périphérique. Normalement, les adolescents sans problème de diabète compensent pour cette résistance par une augmentation de la sécrétion d'insuline. Par contre, pour les adolescents diabétiques insulinodépendants, une augmentation de la dose d'insuline, allant jusqu'à 1,0 à 1,5 unité/kg, devient nécessaire pour un contrôle euglycémique durant cette période (Amiel et coll. 1986, 1991). Lors d'une insulinothérapie intensive par le régime UL-Rég, il

devient donc nécessaire d'évaluer la dose d'insuline à action prolongée (UL) qui assure l'insulinémie de base et qui, en fait, n'a été quantifiée que pour une population adulte qui n'est pas en pleine croissance, donc sans résistance à l'insuline.

3.3 Aspects psychologiques

L'acquisition majeure, qui permet à l'adolescent de dépasser le mode de pensée infantile, est la capacité de raisonnement hypothétique, ce qui l'autorise à anticiper et à se poser ce genre de question: *qu'est-ce qui arrive si...?* L'adolescent peut désormais penser en fonction de ce qui pourrait être vrai, plutôt qu'en fonction de ce qu'il voit dans une situation concrète, et imaginer une multitude de scénarios possibles. Bien que ses capacités intellectuelles soient souvent limitées par des vestiges d'un mode de pensée égocentrique, ce qui est un signe révélateur de son immaturité cognitive, l'adolescent est capable de penser d'une façon plus large aux questions morales et à la planification de son avenir (Papalia et Olds 1989).

L'adulte trouve souvent difficile de comprendre ou d'accepter le comportement de l'adolescent. En fait, l'adolescent est lui-même pris dans un tourbillon d'événements, qui modifient à la fois son métabolisme physiologique et son mode de pensée. Ces changements affectent les réactions de la jeune personne aux bouleversements physiques qu'elle vit au cours de cette période, et expliquent plusieurs comportements qui apparaissent pour la première fois et d'une façon frappante au début de l'adolescence.

Un des premiers comportements que l'on observe chez l'adolescent est la critique de ceux qui représentent l'autorité. Le jeune adolescent, par la modification de son mode de pensée, est maintenant capable d'imaginer un monde idéal. Ce faisant, il réalise que les personnes qu'il considérait quasi parfaites sont très éloignées de cet idéal et il tente de se rapprocher de l'idéal, en relevant tous les défauts qu'il remarque autour de lui. Les intervenants et les parents, qui ne se sentent pas personnellement visés par cette attitude, voient dans cette critique une phase nécessaire du développement cognitif et social de l'adolescent. Tôt ou tard, l'adolescent, au cours de sa maturité, reviendra sur des bases plus réalistes et constatera qu'il n'y a rien, ni personne, pas même un adolescent de parfait (Papalia et Olds 1989).

Un autre comportement nouveau que l'on remarque chez l'adolescent est le goût de l'argumentation. L'adolescent aime mettre en pratique sa capacité nouvellement acquise de voir toutes les nuances d'une question, et il améliore donc ainsi sa capacité de raisonnement. L'adolescent a aussi une conscience de soi qui est excessive. Quand un adolescent entend ses parents qui chuchotent, il sait qu'ils parlent de lui. Lorsqu'une adolescente rencontre deux garçons qui rient sous cape, elle sait qu'ils se moquent d'elle. Cette conscience de soi extrême de l'adolescent tient en grande partie à la notion d'auditoire imaginaire. L'adolescent peut maintenant se mettre dans l'esprit d'une autre personne et penser à ce qu'elle pense. Cependant, comme il a du mal à faire la différence entre ce qui l'intéresse et ce qui intéresse autrui, il suppose que tous les autres pensent à la même chose que lui, c'est-à-dire à lui-même. Il se crée un auditoire imaginaire, c'est-à-dire un observateur aussi préoccupé de ses pensées et de son comportement qu'il l'est de lui-même. L'auditoire imaginaire ne disparaît pas complètement à l'âge adulte. Il nous suit dans une certaine mesure tout le long de notre vie (Papalia et Olds 1989).

La conviction qu'a le jeune adolescent d'être spécial, unique et non soumis aux lois naturelles qui régissent le reste du monde, est un autre comportement de l'adolescent. Il s'agit de l'égoïsme, ou comme le souligne Elkind, de la fabulation personnelle. Cette croyance explique une bonne partie des comportements autodestructeurs adoptés par l'adolescent qui se croit magiquement à l'abri des dangers qui menacent les autres. "*Ces choses n'arrivent qu'aux autres, pas à moi*"; voilà le mécanisme inconscient qui permet de comprendre pourquoi beaucoup d'adolescents prennent des risques (Papalia et Olds 1989).

L'indécision est aussi une autre facette du comportement de l'adolescent. L'adolescent a de la difficulté à prendre des décisions, même celles qui touchent les choses les plus simples. Il prend soudain conscience de la multiplicité des choix qui existent dans la vie. De plus, le jeune adolescent a tendance à ne pas reconnaître la différence entre l'expression d'un idéal et le travail accompli pour y parvenir. C'est un comportement d'hypocrisie apparente. Les adolescents ne semblent pas toujours être conséquents dans leurs actes. Ils peuvent participer à une manifestation contre la pollution, tout en polluant eux-mêmes l'environnement au cours de l'événement. Conséquemment, comprendre que le seul fait de penser à quelque chose ne suffit pas à le réaliser, et que les valeurs doivent se manifester dans les actes pour que les choses changent, font partie de la maturation. Plus l'adolescent parle de ses théories personnelles et écoute celles des autres jeunes gens, plus il parvient rapidement à une pensée adulte (Papalia et Olds 1989).

Au fur et à mesure que le processus de pensée de l'adolescent mûrit, celui-ci devient de plus en plus capable de réfléchir sur sa propre identité, d'établir des relations adultes avec d'autres individus et de déterminer où et comment il se situe dans la société.

L'adolescence est en fait une période de développement accéléré au niveau intellectuel et cognitif. Les adolescents doivent donc s'ajuster non seulement à leur nouvelle image physique, mais aussi à leurs nouveaux pouvoirs intellectuels. Piaget (Ingersoll 1992) illustre bien la transition de l'enfance à l'adolescence, en décrivant l'adolescence comme étant l'étape où la pensée passe du stade des opérations concrètes au stade des opérations formelles. L'adolescent s'adapte et assimile de nouvelles aptitudes, ainsi que de nouvelles informations qui lui permettent d'interagir avec son environnement d'une manière plus responsable.

Les concepts abstraits sont de mieux en mieux maîtrisés, mais demeurent encore très limités. Par contre, durant les premières étapes de l'adolescence, le concept du temps n'est pas encore bien perçu. Informer un adolescent sur les conséquences qu'aura son attitude actuelle vis-à-vis de sa santé dans 5, 10, 20 ou 30 ans n'a que très peu d'importance pour lui. Il est donc important de bien situer le développement intellectuel de l'adolescent lorsqu'on lui propose un traitement médical qui nécessite la responsabilisation du patient ((Ingersoll 1992).

3.4 Adhésion face au traitement du diabète insulino-dépendant

L'adhésion à un traitement médical est traditionnellement définie comme étant le niveau auquel le patient se soumet aux consignes données par l'équipe médicale sur la thérapie à suivre et les changements d'habitudes, tant au point de vue alimentaire que social. L'adhésion à un traitement suggère aussi une collaboration entre le patient et son médecin, ou par un autre intervenant paramédical, qui travaillent ensemble afin d'obtenir une thérapie qui aura du succès (Jay et Durant 1992).

L'identité, l'estime de soi et l'autonomie sont des aspects qui sont actualisés durant l'adolescence et ceux-ci peuvent influencer l'adhésion de l'adolescent à un traitement particulier. De plus, si le traitement proposé devient une source de frustration additionnelle et que l'adolescent le perçoit comme une thérapie qui ne répond pas à ses besoins, les chances qu'il y adhère sont très minces (Jay et Durant 1992).

En 1991, Castro a conduit une étude auprès d'adolescents diabétiques insulino-dépendants, traités avec deux injections d'insuline par jour (âge moyen: 13,8 ans), et a observé des comportements de l'adhésion propres aux adolescents (Castro 1991). Tout d'abord, l'élément mis en évidence par cette étude est l'importance quantitative de l'inobservance thérapeutique (88%), qui contraste avec une bonne connaissance théorique de la maladie et de son traitement. La complexité et la lourdeur du schéma thérapeutique semblent représenter un problème majeur dans le maintien d'une bonne adhésion thérapeutique. D'autre part, les éléments du traitement perçus comme étant les plus faciles à effectuer, soit la mesure de la glycémie capillaire et l'analyse d'urine, sont en fait ceux qui sont le plus souvent omis. De plus, 88% des sujets simplifient leur schéma thérapeutique en élaborant une représentation personnelle de ce même traitement. En définitive, ces adolescents s'autoprescrivent un schéma thérapeutique idiosyncrasique très simplifié. Une fois élaboré, l'étude démontre que les adolescents tiennent scrupuleusement à ce schéma pseudothérapeutique (Castro 1991).

La notion d'adhésion doit donc être reconsidérée face à ces résultats. L'adolescent diabétique semble comprendre ce qu'il veut bien comprendre et appliquer ce qu'il veut bien appliquer. En fait, l'adolescent diabétique qui n'observe pas la prescription médicale, adhère très bien à sa représentation subjective de son schéma thérapeutique. Ce comportement de négation de l'adolescent face à la prescription du médecin semble diminuer le poids de la dépendance vis-à-vis du traitement, et crée chez l'adolescent une illusion de liberté. Jacobson et collaborateurs (1987) ont aussi démontré le même comportement chez les adolescents sains.

Le développement des fonctions cognitives du concept d'abstraction et des conséquences d'actes posés dans χ nombres d'années, le fonctionnement social et le développement de l'estime de soi sont des facteurs importants, qui permettront d'obtenir ou de ne pas obtenir l'adhésion au traitement.

Lors de l'instauration d'une insulinothérapie intensive, il est donc impératif que l'adolescent atteigne un niveau de développement nécessaire au succès de sa thérapie. Une thérapie tronquée, pour en faire une pseudothérapie idiosyncrasique, n'aurait pas d'effet efficace et positif sur le traitement du diabète insulino-dépendant.

HYPOTHÈSES DE TRAVAIL

1. EFFET DE LA DIÈTE SUR LES BESOINS PRÉPRANDIAUX EN INSULINE CHEZ LES DIABÉTIQUES DE TYPE I SOUS INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE

1.1 Objectif

Il s'agit de caractériser l'effet des glucides en tenant compte de l'indice glycémique et des fibres alimentaires sur les besoins préprandiaux en insuline lors de l'insulinothérapie intensive chez des adultes diabétiques de type I.

1.2 Historique

Depuis un certain nombre d'années, plusieurs études épidémiologiques et autres, démontrent que le degré et la durée de l'hyperglycémie sont des facteurs déterminants dans le développement des complications vasculaires micro et macroangiopathiques (Skyler 1990; The DCCT Research Group 1993*b*). Pour contrer le problème de l'hyperglycémie chez le diabétique insulino-dépendant, l'insulinothérapie intensive, soit par injections multiples d'insuline, soit par infusion continue d'insuline par voie sous-cutanée, a été proposée et est présentement utilisée avec un certain succès (Chiasson et coll. 1984).

Cette nouvelle approche nécessite la prise en charge de la maladie par le patient, qui doit mesurer ses glycémies à domicile et réajuster lui-même ses insulines, pour maintenir ses glycémies dans les limites de la normale. Ainsi, chaque patient, qui reçoit ce type de thérapie, doit s'injecter de l'insuline de façon préprandiale, selon le contenu glucidique du repas à consommer et en suivant des algorithmes établis. Toutefois, une des choses les plus difficiles à évaluer est le dosage de l'insuline par rapport au repas à ingérer.

Chiasson et collaborateurs (1984) ont démontré que seuls les glucides influençaient la quantité d'insuline nécessaire. Ils ont même établi des algorithmes pour réajuster l'insulinothérapie intensive avec la pompe ou le régime UL-Rég (communication personnelle ☞ Dr Jean-Louis Chiasson). Cependant, cette approche ne tient aucunement compte de la qualité des glucides (indice glycémique), ni de la présence ou de l'absence des fibres alimentaires. Or, ces deux concepts, que sont les indices glycémiques (IG) et les

fibres alimentaires (F), pourraient modifier les calculs des insulines préprandiales lors de l'insulinothérapie intensive.

Selon le concept des IG, développé par Jenkins et collaborateurs (1981), différents aliments contenant des glucides, lorsque consommés seuls, élèvent la glycémie postprandiale à différents degrés. Quant aux fibres alimentaires, une augmentation de l'ingestion des fibres solubles est associée à une diminution des glycémies postprandiales (Jenkins et coll. 1978). On a aussi observé qu'une diète riche en fibres, 65 g, dont 12 g de type soluble, diminuait les besoins insuliniques chez certains patients diabétiques (Anderson et Ward 1979). Toutefois, l'un et l'autre de ces concepts demeurent très controversés (Coulston et coll. 1984a; Wolever et Jenkins 1986; Coulston et coll. 1987).

1.3 Hypothèse de travail

Malgré une forte amélioration du contrôle glycémique, il existe encore beaucoup de variations dans les glycémies postprandiales. Or, nous pouvons supposer que ces variations seraient attribuables à l'ingestion de repas avec des quantités variables de fibres alimentaires et/ou d'aliments provenant de diverses classes d'indice glycémique.

1.4 But spécifique

Nous avons donc voulu évaluer, chez le diabétique adulte insulino dépendant sous insulinothérapie intensive, le rôle des fibres alimentaires et des aliments provenant de diverses classes d'indice glycémique sur les besoins en insuline préprandiale, lorsque ces aliments sont consommés dans le contexte d'une diète mixte normale; ceci afin de modifier, si nécessaire, les algorithmes déjà en usage et de les appliquer à l'ensemble des diabétiques de type I, en tenant compte de ces facteurs.

2. INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE ET SON APPLICATION CLINIQUE CHEZ LES ADOLESCENTS DIABÉTIQUES DE TYPE I

2.1 Objectif

Nous voulons évaluer l'application clinique de deux types d'insulinothérapie, pratiquée de façon intensive, en regard du régime alimentaire et de leurs effets sur le contrôle métabolique, dans une population d'adolescents diabétiques de type I. Par

insulinothérapie intensive, nous entendons deux injections ou plus d'insuline par jour avec la mesure de la glycémie capillaire à domicile et le réajustement des doses par le patient lui-même, selon des algorithmes précis, pour maintenir les glycémies dans les limites de la normale.

2.2 Historique

Le régime d'insuline NPH-Rég (*split-mix*, aussi appelé système 2-4-6) constitue le traitement conventionnel le plus couramment utilisé (Schade et coll. 1983*b*). Il correspond à deux injections par jour d'insuline NPH et Régulière données avant les repas du matin et du soir. La Régulière et la NPH du matin couvrent respectivement le repas du matin et celui du midi, alors que la Régulière et la NPH du soir couvrent le repas du soir et les besoins nocturnes.

Avec l'introduction sur le marché des appareils permettant de mesurer la glycémie capillaire à domicile, plusieurs tentatives ont été faites pour intensifier ce régime d'insuline dans le but d'obtenir un meilleur contrôle métabolique (Skyler et coll. 1981). Par contre, deux problèmes majeurs sont liés au traitement de type 2-4-6. Le premier est son manque de flexibilité; les doses d'insuline, de même que les repas, étant pris à heures fixes et en quantités fixes. Le deuxième problème est la complexité des algorithmes suggérés (Hirsch et coll. 1990), ce qui rend illusoire l'adhésion des patients à la thérapie. En effet, la plupart des algorithmes suggèrent de modifier la dose d'insuline Régulière avant les repas selon la glycémie préprandiale, alors que l'insuline agit pendant la période postprandiale. L'expérience a démontré qu'on peut toutefois obtenir un bon contrôle de la glycémie, si le patient se soumet à la prescription d'un régime alimentaire strict, et qu'il réajuste ses doses d'insuline selon des algorithmes simplifiés basés sur la cinétique de l'insuline.

L'instauration de l'insulinothérapie intensive chez les adultes par injections multiples (UL-Rég), ou par pompe à insuline (infusion sous-cutanée continue d'insuline Régulière), a permis d'atteindre un niveau acceptable de contrôle métabolique (Jenkins et coll. 1983; Lauritzen et coll. 1985). En effet, par ce mode de thérapie, nous imitons la physiologie de la sécrétion de l'insuline où le taux de base est assuré par l'Ultra-lente ou par l'infusion continue d'insuline Régulière par la pompe, et où la sécrétion d'insuline pendant le repas est simulée par les bolus préprandiaux d'insuline Régulière.

Cette nouvelle approche permet donc de libéraliser la diète du sujet diabétique qui n'a plus à se restreindre à un cadre rigide de trois repas, trois collations pris à heures fixes, en quantités fixes, et ce, même s'il n'a pas d'appétit ou si l'heure ne lui convient pas. Or, même si l'insulinothérapie intensive à trois injections par jour (UL-Rég) connaît un certain succès chez l'adulte (The DCCT Research Group 1993*b*), elle est peu utilisée chez les jeunes adolescents diabétiques en raison des préjugés sur l'efficacité d'une telle thérapie dans ce groupe d'âge et surtout sur son acceptabilité.

2.3 Hypothèse de travail

Malgré une amélioration du contrôle glycémique avec le traitement NPH-Rég conventionnel, il existe encore beaucoup d'écarts entre les glycémies observées chez les diabétiques de type I et les normes jugées acceptables pour un bon contrôle métabolique et une prévention des complications à long terme. De plus, l'insulinothérapie à deux injections par jour ne permet aucune flexibilité de la diète, et maintient le sujet dans un cadre rigide sans compromis; le patient doit prendre des doses précises d'insuline et des quantités prédéterminées d'aliments à des heures précises.

L'insulinothérapie intensive avec injections d'insuline (UL-Rég) prises avant chaque repas libère l'individu d'une diète stricte, permet une meilleure acceptabilité et concourt à un meilleur contrôle métabolique en simulant la sécrétion endogène d'insuline.

Nous croyons donc que ce type d'insulinothérapie pourrait être appliqué à une population d'adolescents diabétiques, en leur enlevant les contraintes d'une diète rigide, permettant ainsi un meilleur contrôle de leurs glycémies et la prévention des complications à long terme.

2.4 But spécifique

Nous voulons donc évaluer dans une population d'adolescents pubères, ayant atteint le stade III ou IV de Tanner, :

- 1) l'acceptabilité de deux types d'insulinothérapie intensive:
 - ☛ UL-Rég : diète flexible, repas et collations pris selon les goûts et l'humeur du sujet;

☛ NPH-Rég: diète stricte, 3 repas, 3 collations sans sucre concentré.

2) les effets des deux régimes d'insulinothérapie intensive sur le contrôle métabolique du diabète.

ARTICLES

Article 1: THE EFFECTS OF LOW GLYCEMIC INDEX FRUIT VERSUS HIGHER GLYCEMIC INDEX STARCHY FOODS IN IDDM PATIENTS ON INTENSIVE INSULIN THERAPY.

Lafrance, L., Poisson, D., Ducros, F., Chiasson, J.-L.
(Soumis pour publication *Diabetes Care*)

Article 2: DIETARY FIBER INTAKE AND INTENSIVE INSULIN THERAPY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS.

Lafrance, L., Poisson, D., Ducros, F., Chiasson, J.-L.
(Soumis pour publication *Diabetes Care*)

Article 3: THE FEASIBILITY OF INTENSIVE INSULIN THERAPY IN ADOLESCENTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS.

Lafrance, L., Buithieu, M., Rousseau, E., Chiasson, J.-L. (Soumis pour publication *Diabetes Care*)

ARTICLE 1

**THE EFFECTS OF LOW GLYCEMIC INDEX FRUIT
VERSUS HIGHER GLYCEMIC INDEX STARCHY
FOODS IN IDDM PATIENTS ON INTENSIVE INSULIN
THERAPY**

Lafrance, L., Poisson, D., Ducros, F., Chiasson, J.-L.
(Soumis pour publication *Diabetes Care*)

**THE EFFECTS OF LOW GLYCEMIC INDEX FRUIT
VERSUS HIGHER GLYCEMIC INDEX STARCHY
FOODS IN IDDM PATIENTS ON INTENSIVE INSULIN
THERAPY**

Lucie Lafrance, Danielle Poisson, R.N.,
Francine Ducros, R.N., B.Sc., and Jean-Louis Chiasson, M.D

¹Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation
Clinical Research Institute of Montreal
Department of Nutrition, University of Montreal
Montréal (Québec) CANADA

Shortened title: Glycemic index in the treatment of IDDM.

Key works: Glycemic index, fruits, dairy products, starch, diet, insulin-dependent diabetes mellitus, intensive insulin therapy, insulin requirement, post-prandial glucose profile.

Correspondence should be addressed to:

Dr. Jean-Louis Chiasson
Director, Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation
Research Center, Hôtel-Dieu de Montréal
3850 Saint-Urbain Street
Montréal (Québec) H2W 1T8
Tel.: (514) 843-2732
Fax: (514) 843-2709
e-mail: chiasso@ere.umontreal.ca

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare the influence of low glycemic index (GI) fruits and dairy products with higher GI starchy foods on metabolic control and insulin requirement in IDDM patients on intensive insulin therapy.

RESEARCH DESIGN AND METHODS: Nine well-controlled highly motivated IDDM patients on intensive insulin therapy from the outpatient clinic of the Clinical Research Institute of Montreal were put on a control diet for 12 days and then randomized to a high GI diet and a low GI diet, also for 12 days, in a crossover design. During each diet, the subjects adjusted their pre-meal insulin (Regular) dose to try to maintain their 1-hour post-prandial capillary glucose at or below ≤ 10 mmol/L. At the end of each experimental diet, they were submitted to a standardized breakfast of the studied diet, using the same pre-meal insulin dose as that required for the control diet.

RESULTS: Mean pre-prandial/post-prandial capillary blood glucose levels were within the target range and were similar for the 3 diets: $6.3 \pm 0.6/8.6 \pm 0.7$ mmol/L for the control diet, $5.8 \pm 0.6/8.7 \pm 1.2$ for the high GI and $5.1 \pm 0.4/7.9 \pm 0.7$ for the low GI diet ($p = \text{NS}$). The mean pre-meal insulin (Regular) dose was also similar for the 3 diets: 0.14 ± 0.03 U/g CHO, 0.15 ± 0.03 and 0.13 ± 0.03 ($p = \text{NS}$), respectively. During the standard breakfasts, the post-prandial plasma glucose peaked at 10.3 ± 1.2 mmol/L, 11.4 ± 0.9 ($p < 0.03$; high GI versus control) and 9.7 ± 0.8 ($p < 0.04$; low GI versus control) for the control, high and low GI diets, respectively.

CONCLUSIONS: These observations indicate that in insulin-dependent diabetic subjects on intensive insulin therapy, a reduction in GI by increasing fruit and dairy products intake produces a significant decrease in post-prandial glucose profile. In everyday life, however, these differences are blunted, and the post-prandial glycemic

changes remain within the target range for optimal metabolic control and do not require adjustment of the pre-prandial insulin dose.

INTRODUCTION

Diet has been recognized as the "cornerstone" of therapy for diabetes mellitus ever since the disease was first identified (1). As early as 1674, Sir Thomas Willis (2) proposed the therapeutic use of dietary starch to normalize this pathologic condition. More recently, evidence has been presented to suggest that monounsaturated vegetable oils may usefully replace carbohydrates in the diet (3). Furthermore, current dietary guidelines for the management of diabetes indicate a further change in thinking in considering that carbohydrate foods should be assessed in totality rather than divided in starches and sugars with greater or lesser post-prandial glucose raising ability (4). In the assessments of single foods, Crapo et al. (5) reported that various types of carbohydrates have different effects on the post-prandial blood glucose profile. In 1981 these observations were used to generate the concept of the glycemic index (GI) based on the various effects of carbohydrate-containing foods on the post-prandial glycemic profile (6). It was hoped that the GI index would be a means of predicting the impact of individual carbohydrate-containing foods on the post-prandial glycemic rise and would help in the selection of foods for the diabetic diet (7-10). Controversies still exist, however, as to its practical significance for diabetic subjects when common foods are ingested as part of the diet. However, no study has been undertaken to assess the effects of non-starch low GI fruits and dairy products on glycemic control, despite the fact that these foods appear to be one of the easiest ways of lowering the diet GI. Moreover, we have no data on how such dietary modifications can affect the insulin requirement of insulin-dependent diabetic patients on intensive insulin therapy.

Accumulating evidence indicates that hyperglycemia plays a major role in the development and progression of diabetic complications and that the treatment of diabetes should therefore aim for normoglycemia (11). For this purpose, various regimens of intensive insulin therapy have been developed (12-16). Such intensified therapy has recently been shown to effectively delay the onset and slow the progression of diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy in IDDM patients (17). The basal-bolus regimen has been widely acclaimed as a more "physiological" approach with the most flexibility (18-21). In this system, insulin-dependent diabetic subjects count the carbohydrate content of the meal to be ingested to calculate the pre-meal (Regular) insulin dose according to specific algorithms. The question arises whether altering the GI could necessitate modification of the algorithms employed to calculate the pre-meal insulin dose based on the carbohydrate content of the meal. For this reason, we studied the effects of carbohydrates from fruits and dairy products versus starchy foods in low and high GI diet on the pre-prandial insulin requirement of insulin-dependent diabetic subjects.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Subjects

Nine patients (2 females and 7 males) with insulin-dependent diabetes (lack of C-peptide response to a standard meal) of 15 ± 2.5 years duration, aged 36 ± 2.3 years and with a stable body weight (BMI of 27.1 ± 1.4 kg/m²), participated in this study on an outpatient basis (Table 1). They had been on intensive insulin therapy for at least 3 months consisting of either multiple subcutaneous insulin injections using beef-pork Ultralente as a basal insulin and human Regular insulin as pre-meal boluses (n = 5) or continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) with multiple basal rates and pre-meal boluses (n = 4). All subjects were familiar with the calculation of carbohydrates in their diet and were accustomed to calculate their pre-meal insulin dose according to the

carbohydrate content of the meal to be ingested (personal communication Dr. J.-L. Chiasson). They had normal hemoglobin A_{1c} ($5.8 \pm 0.2\%$), and gastroparesis was eliminated by gastric emptying analysis (22). Nine non-diabetic subjects (2 females and 7 males) with a mean age of 33.2 ± 3.2 years, a BMI of 24.1 ± 1.2 kg/m², and a normal glycosylated hemoglobin ($4.0 \pm 0.1\%$) served as controls (Table 1).

Methods

After 12 days on a control diet which was isoenergetic for each subjects, all diabetic subjects were placed on 3 experimental diets for 12 days each in a randomized manner: a low GI diet, a high GI diet, and a high fiber diet. For each of the 3 experimental diets, energy content was maintained the same as the control diet and all of the diets were conceived with meal plans and exchange lists, so that each diet was fully adapted to individual patients according to their personal needs. Data from the high fiber diet are discussed in the accompanying paper. To assess each subject's dietary habits and their energy requirements, a dietary history was recorded with the aid of a 3-day dietary journal (recorded at the time of consumption) before the study began. For each diet, including the control diet, the subjects were advised to maintain the following energy distribution: 50-55% as carbohydrates, 15-20% as proteins and 25-30% as lipids. They were provided with a list of food items that were arbitrarily classified as low (< 60), intermediate (60-90) and high (> 90) GI foods based on data from the literature (23, personal communication Dr. D.J.A. Jenkins). The food items listed under the low GI food class were derived mainly from non-starch foods such as fruits and dairy products. These non-starch foods were selected to maintain fiber intake constant at 15 g per day in the control, low GI and the high GI diets (24). This reflects the average amount of fibers normally ingested in the North American diet (4). The low GI food such as the legumes were avoided in the low GI studied diet for two main reasons: 1) we did not want to

increase the amount of ingested fiber in our studied low GI diet in order to make sure that the observed data were specifically related to low GI foods and not to a combination of low GI food and high fiber food; and 2) the high fiber diet was to be studied in a specific study apart from the GI study. As for the food items listed under the high GI food class were derived mainly from starchy foods.

For the control diet, the subjects were instructed to select the carbohydrates equally among the 3 classes of GI foods: 1/3 of carbohydrate content was from the low, 1/3 from the intermediate and 1/3 from the high GI food groups. For the experimental low GI diet, the subjects were instructed to select 2/3 of their carbohydrates from the low GI food group (mainly fruits and yogurt) and for the experimental high GI diet, they were told to select 2/3 of their carbohydrates from the high GI food group. As for the rest of the carbohydrates, they were to be chosen between the 2 other classes of GI food. The reason for this type of GI distribution was first to insure that a significant amount of the studied GI was included in the diet, and second that despite the quantity requested, each diet would still be acceptable for the subjects.

At the beginning of each experimental diet, they were instructed to adjust, if necessary, the pre-meal dose of Regular insulin to try to maintain the 1-hour post-prandial capillary blood glucose between 7 and 10 mmol/L. On the last 3 days of each experimental diet, the diabetic subjects again completed a 3-day dietary history, listing all food items ingested, the portions, capillary blood glucose before and after each meal and the amount of Regular insulin taken before each meal. They also documented the 24-hour basal insulin dose.

At the end of each experimental diet, all diabetic subjects were given a standard breakfast for the diet under study (Table 2). It was eaten at 7:30 AM and the subjects were asked to take the same dose of Regular insulin per g of carbohydrates as the one

required for the breakfast of the control diet. All subjects were instructed to eat their meals over a 15-minute period and blood samples were drawn at time 0, 30, 60, 120, 180, 240 and 300 minutes to measure plasma glucose and free plasma insulin concentrations. Fructosamine levels were also measured before each standard meal.

The normal subjects, serving as controls, were also submitted to the same 3 standard breakfasts as the diabetic subjects.

The present study was approved by the Ethics Committee of the Clinical Research Institute of Montreal and all participating subjects signed voluntary consent.

Analysis

Plasma glucose

During the experimental diets, the diabetic subjects monitored their capillary blood glucose at home, using a dry glucose oxidase method (25), with a memory glucose reflectance meter (Glucometer M kindly provided by Miles Canada Inc., Etobicoke, Ontario). The technique was verified for each subject by one of the investigators and the accuracy of the glucose measurement was checked against the reference method (26). Only the blood glucose values recorded in their nutritional journal on the last 3 days of each experimental diet were used for statistical analysis. These were ascertained by checking against the memory of the reflectance meter. During the standard meal, the blood samples were deproteinized with 6% perchloric acid and plasma glucose was measured by the hexokinase method (26).

Plasma insulin

Plasma insulin levels were measured by ^{125}I -Insulin radioimmunoassay (Immunocorp Radioimmunoassay kit, Montréal, Québec), using a double antibody technique after extraction of free insulin by PEG (polyethylene glycol) precipitation (27).

Hemoglobin A_{1c} and fructosamine

Glycosylated hemoglobin was measured by the FPLC (fast protein liquid chromatography) (28) at the beginning and end of the study. Patients were accepted into the study if they were within 10% of the upper limit of normal (normal = 3.5 to 5.7%). To assess variations in metabolic control during the different experimental diets, fructosamine levels were measured at the end of each diet by the colorimetric reaction to NBT (nitroblue tetrazolium) (fructosamine test, Roche, Nutley, New Jersey USA) (normal = 2.0 to 2.7 mmol/L) (29).

C-peptide

C-peptide levels in response to the standard control meal were measured by radioimmunoassay via a double antibody technique (30).

Dietary data

All dietary data from the journals were analyzed for carbohydrates, proteins, lipids, fibers and GI, using the "Nutritionist 3" computer software (N-Squared Computing, Salem, Oregon USA) and the Miles database as modified by Thomas M.S. Wolever (1988, personal communication). It is based on the Condensed Canadian Nutrient File (31) which was updated regarding carbohydrates and fibers using the manufacturers information, McCance and Widdowson, The Composition of Food (32) and by estimation for some unlisted food items. The glycemic index values were included in the Miles database based on published data where possible (33) and on estimation for other food items by Wolever.

Statistical analyses

All data were evaluated by computer with the Statistical Analysis System. Incremental areas were calculated by the trapezoidal rule using only the values above

baseline. Analysis of variance of controlled factors was performed with repeated measures and the data expressed as means \pm SEM.

RESULTS

Adherence to prescribed diet

During the control diet, the diabetic subjects consumed an average of 8333 ± 527 kJ per day (Table 3). There was a tendency to decrease the kJ intake during the low GI diet (7762 ± 473 kJ; $p < 0.05$) and during the high glycemic index diet (7704 ± 594 kJ; $p = \text{NS}$). For all 3 diets, over 50% of kJ were taken as carbohydrates. This distribution was respected for all 3 meals of the day with the exception of the dinner carbohydrate content in the high GI diet where it was slightly but significantly lower ($45.5 \pm 2.0\%$; $p < 0.01$) (Table 3). Fiber content was similar for all 3 diets with a mean of 16.1 ± 1.8 g/24 h.

Using the Miles computerized data bank, we ascertained the GI value of the control diet to be 77.4 ± 0.9 (Table 4). The low GI diet was 66.2 ± 0.4 and the high GI diet 92.9 ± 1.2 ; both were significantly different from the control diet ($p < 0.01$). These GI values were very similar for breakfast, lunch and dinner for each experimental diet. For the control diet, carbohydrates were derived equally from the low ($31.5 \pm 0.4\%$), intermediate ($34.8 \pm 1.2\%$) and high ($33.6 \pm 1.2\%$) GI food groups (Table 4). For the low GI diet, $68.9 \pm 0.9\%$ of carbohydrates were from the low GI food groups (mainly fruits and dairy products), $11.8 \pm 0.9\%$ from the intermediate and $19.3 \pm 1.1\%$ from the high GI food groups. For the high GI diet, $72.1 \pm 1.3\%$ of carbohydrates were derived from the high GI food groups, $17.1 \pm 2.3\%$ from the low and $10.1 \pm 1.6\%$ from the intermediate GI food groups. This distribution of carbohydrates from the various GI food groups was also maintained for breakfast, lunch and dinner for each experimental diet. The percentage of carbohydrate as starch was significantly different between all three groups: $28.7 \pm 1.1\%$

for the control diet; $19.6 \pm 0.6\%$ for the low GI diet; and $32.5 \pm 1.3\%$ for the high GI diet ($p = 0.05$).

Capillary blood glucose and insulin requirement during the 3 experimental diets based on the 3-day dietary journal

During the control diet, the pre-prandial/1-hour post-prandial capillary blood glucose concentrations were $8.0 \pm 0.6/10.6 \pm 0.8$ mmol/L for breakfast, $5.5 \pm 0.7/7.2 \pm 0.5$ mmol/L for lunch and $5.3 \pm 0.7/8.0 \pm 0.8$ mmol/L for dinner (Figure 1). These values were not significantly different from those obtained during the low ($6.2 \pm 0.04/9.4 \pm 0.8$ mmol/L for breakfast, $4.4 \pm 0.5/6.3 \pm 0.7$ mmol/L for lunch and $4.7 \pm 0.4/8.0 \pm 0.5$ mmol/L for dinner) and the high ($6.8 \pm 0.5/10.7 \pm 1.4$ mmol/L for breakfast, $4.9 \pm 0.6/7.9 \pm 1.4$ mmol/L for lunch and $5.5 \pm 0.8/7.5 \pm 0.8$ mmol/L for dinner) GI diets (Figure 1). The basal insulin (Ultra-lente or basal rate for pumps) requirement was 24.8 ± 5.2 U per day during the control diet and it was similar during the low (24.7 ± 5.3 U/day) and high (26.1 ± 5.4 U/day) GI experimental diets (Table 5). The pre-meal Regular insulin dose during the control diet was 0.18 ± 0.05 U/g of carbohydrates before breakfast, 0.12 ± 0.03 U/g before lunch and 0.11 ± 0.02 U/g before dinner. These pre-meal insulin doses were not significantly affected by the low or high GI experimental diets (Table 6).

Plasma glucose and free insulin profiles in response to the experimental standard breakfasts

Mean fasting plasma glucose before the standard breakfast for the control diet was 6.2 ± 0.6 mmol/L; it was not significantly different for the 2 other experimental standard breakfasts (Figure 2A). Following ingestion of the standard control breakfast, plasma glucose peaked at 10.3 ± 1.2 mmol/L at 60 minutes and decreased gradually to 4.3 ± 0.7 mmol/L by 300 minutes. When the low GI standard breakfast was taken, the plasma

glucose rise was already lower at 30 minutes (7.7 ± 0.8 versus 8.9 ± 0.9 mmol/L; $p < 0.02$), peaked at 9.7 ± 0.8 mmol/L at 60 minutes ($p < 0.05$) and decreased thereafter to 3.5 ± 0.6 mmol/L by 300 minutes. Following ingestion of the high GI standard breakfast, plasma glucose was higher at 60 minutes (11.1 ± 1.0 versus 10.3 ± 1.2 mmol/L; $p < 0.01$), peaked at 11.4 ± 0.9 mmol/L at 120 minutes ($p < 0.03$) and returned to baseline (4.9 ± 1.0 mmol/L) at 300 minutes (Figure 2A). The free plasma insulin profile in response to pre-meal Regular insulin injected subcutaneously was not significantly different between the 3 experimental standard breakfasts (Figure 2B). When the same standard experimental breakfasts were given to normal controls, the post-prandial plasma glucose profiles were similar for the 3 breakfasts (Figure 3A). The post-prandial insulin rise was slightly but significantly higher ($p < 0.04$) after the high GI standard breakfast (Figure 3B). No difference was observed after the low GI standard breakfast compared to the control standard breakfast.

Hemoglobin A_{1c}, fructosamine and body weight

Mean glycosylated hemoglobin was $5.8 \pm 0.2\%$ at the beginning of the study and remained within the normal range throughout the study ($5.4 \pm 0.2\%$) (Table 7). Fructosamine levels, measured at the end of each experimental diet, were fairly stable at the upper limit of normal (control diet 2.9 ± 0.1 ; low GI diet 2.9 ± 0.2 ; high GI diet 3.1 ± 0.1 mmol/L) (Table 8). Mean body weight also remained stable throughout the study.

CONCLUSIONS

The objective of the present study was to assess the effects of lowering the glycemic index using non-starch carbohydrate foods on metabolic control and on insulin requirement during intensive therapy in subjects with IDDM. For this study, highly-motivated insulin-dependent diabetic subjects on intensive insulin therapy were selected. They were all on the basal-bolus approach using either continuous subcutaneous insulin

infusion or Ultra-lente•Regular insulin regimen, and all were used to count the amount of carbohydrates in their meals, to calculate the dose of pre-meal Regular insulin based on the amount of carbohydrates, and to adjust the insulin dose to maintain 1-hour post-prandial blood glucose between 7 and 10 mmol/L. These subjects were placed on a control diet and then on a low and high GI diet in a crossover randomized manner. They were also given a standard breakfast for each experimental diet.

The data showed that a day to day basis, a reduction in GI due to inclusion of fruits and dairy products in the diet does not induce any change in glycemic levels as monitored by home capillary blood glucose measurements. Furthermore, it did not necessitate significant modification of the pre-meal insulin requirement based on the carbohydrate content of the meals. During the standard breakfast, however, when using the same pre-meal insulin dose as for the control diet, the post-prandial glucose profile was higher for the high GI diet and lower for the low GI compared to the control diet.

Much controversy exists in the literature on the usefulness of the GI in predicting the glycemic response to a mixed meal (33-41). The apparent discrepancies may be due to a number of factors which could affect the results and/or interpretations including: 1) compliance to the prescribed diet; 2) food composition, processing and preparation; 3) type of diabetes and its metabolic control; 4) the duration of time over which data are collected and analyzed (3 versus 5 hours); 5) the use of absolute versus incremental areas in the assessment of final conclusions (41-51); and 6) the accuracy and frequency of post-prandial glucose measurements.

With the 3-day dietary journal, we have documented, in the present study, excellent compliance to the prescribed diets. The kJ distribution between carbohydrates, lipids and proteins was well respected for each individual meal of the 3 experimental diets

(Table 2). The choice of food items among the 3 GI food groups was also well adhered to.

The GI values obtained are very similar to those of Weyman-Daum et al. (52) who gave a low GI breakfast of 71.5, and a high GI breakfast of 91.6. However, the calculated GI values for the high and low GI test meals in other studies show wide variations. The high and low GI test meals of Laine et al. (39) were 184 and 107 respectively. On the other hand, Collier et al. (53) compared a low GI test diet of 68.7 to a high GI test diet of 81.5. Finally, Wolever et al. (54) used a low GI dinner of 40.6, and a high GI dinner of 105.

In the present study, we arbitrarily set the range of our low, intermediate and high GI food groups at < 60, 60-90 and > 90 respectively, so that the carbohydrate-containing foods most commonly eaten, could be distributed evenly among these 3 classes. This made it easier for us to create diets based on meal plans and exchange list that were well-balanced, palatable and therefore more likely to be followed. Since our subjects could not calculate their own GI, this lent further credibility to the GI calculated from the recorded dietary journal using Miles' data bank. Thus, in the present study, the prescribed GI for the 3 experimental diets was well documented and appeared to be well followed. Dietary fiber content was the same (16.1 ± 1.8 g/day) for the 3 diets tested. Since each subject was his own control, it is very likely that food composition, processing and preparation were similar between diets though this cannot be fully ascertained. These potential problems always have to be considered in *ad libitum* studies where self selected diet can contribute to the variability of the results. This is particularly true in terms of non-manufactured foods such as fruits where carbohydrate content, hence sugar, can vary depending on ripeness and growing conditions. Finally, the frequency of capillary blood

glucose measurements was the same for all subjects under the various experimental diets and the accuracy of the measurements were checked against the reference method.

All diabetic subjects were insulin-dependent as assessed by the lack of C-peptide response to a standard meal. All were on tight glycemic control as confirmed by normal glycosylated hemoglobin A_{1c} ($5.8 \pm 0.2\%$) at the beginning of the study. This is important since the pre-prandial blood glucose value influences the glycemic response to a given carbohydrate meal (49). In poorly-controlled diabetic subjects, it would therefore be difficult to interpret the effects of various diets with different GI. This is supported by the observations of Weyman-Daum et al. (52) who studied the effects of high and low GI breakfasts on post-prandial hyperglycemia in poorly-controlled IDDM. In their investigation, they could not show any difference in the post-prandial glycemic profile between the 2 test breakfasts even though the insulin dose was adjusted for the amount of carbohydrates in the meal. For this reason, our insulin-dependent diabetic subjects were instructed to maintain their pre-meal blood glucose between 4 and 7 mmol/L and their 1-hour post-prandial blood glucose between 7 and 10 mmol/L. They were told to increase or decrease their pre-meal insulin dose if their post-prandial glucose levels were above or below the blood glucose target for at least 2 consecutive days. Such tight control was well maintained throughout the study during the 3 experimental diets as shown by the capillary blood glucose concentrations measured by the patients with the reflectance meter (Figure 1). It is known that a high percentage of diabetic patients tend to falsify their reported home blood glucose monitoring to please their physicians (55). This problem was circumvented by using a reflectance meter with memory, so that the blood glucose reported could be ascertained. In the present study, optimal metabolic control was also confirmed by fructosamine at the end of each experimental diet. From the data, it can thus

be concluded that the diabetic subjects participating in this study were well controlled throughout each experimental diet.

Each diabetic subject was familiar with the calculation of carbohydrates in the diet and with the adjustment of the insulin dose to maintain the blood glucose within the target range. The basal insulin requirement (Ultra-lente or basal infusion of Regular insulin for pumps) did not necessitate modification during the various GI test diets (Table 5). We have shown that in the basal-bolus approach, the basal insulin requirement tends to be unrelated to the content and quality of carbohydrates in the diet (unpublished data from J.-L. Chiasson). The prebreakfast Regular insulin requirement of 0.18 ± 0.05 U/g of carbohydrates for the control diet remained unchanged for the low and high GI breakfasts (Table 6). The pre-meal insulin requirement for lunch and dinner was 0.12 ± 0.03 and 0.11 ± 0.02 U/g of carbohydrates respectively for the control diet and was not affected by the high nor by the low GI diets. Body weight did not change throughout the different experimental diets and therefore did not affect insulin requirement. These data suggest that on a day to day basis, variations in the GI of mixed meals do not require major insulin adjustment to maintain normoglycemia in well-controlled insulin-dependent diabetic subjects on intensive insulin therapy.

Nevertheless, it is possible that we are underestimating the potential effects of reducing the glycemic index by the use of fruits and dairy products. Despite a lack of effect of the low GI fruits and dairy diet to decrease the post-prandial blood glucose in out-patient glycemic control, a significant effect was seen when mixed meals were fed under standardized conditions. This was also the case for the high glycemic index starchy foods where a significant increase in post-prandial plasma glucose was seen after the standardized breakfast. This was true whether the 3-hour or the 5-hour curve was used for analysis (Figure 2A). It was also true when the incremental areas above baseline were

employed for analysis. These data are similar to those reported by others (47, 52) and are compatible with the GI concept where the glycemic response varies, depending on the GI of the ingested meal (36, 37). Furthermore, in non-diabetic subjects, despite similar glycemic response to the three experimental standardized meals, the post-prandial insulin area was highest for the high GI meal. This adds further support to the differences seen between high and low GI results in the diabetic subjects. The lack of effect on glycemia in the non-diabetic subjects may in part be explained by the fact that the glycemic response is tightly regulated by changes in the insulin response. A difference therefore exists between the controlled clinic and the *ad libitum* out-patient results possibly related, at least in part, to the selection of foods in the out-patient situation despite good compliance with dietary plan.

Other studies have shown that delaying and prolonging carbohydrate absorption may have metabolic advantages in diabetic subjects. Using acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, to reduce the rate of carbohydrate absorption in NIDDM subjects, we have shown a significant reduction in HbA_{1c} (0.4 to 0.9%) (57). Similar studies where the glycemic index was reduced without changing the ratio of starch to sugars have achieved similar results (7-10, 58, 59). The latter studies, however, also had an increase in dietary fibers.

In the present study, we have shown that in well-controlled insulin-dependent diabetic subjects, standard meals of low GI fruits and dairy products and higher GI starchy foods are associated with lower and higher post-prandial glycemic profiles compared to a standard control meal. On a day to day basis, such low and high GI diets do not necessitate major adjustment of the basal insulin dose nor of the pre-meal Regular insulin dose to maintain 1-hour post-prandial glucose levels within the normal range. Further

studies, however, will be required to fully assess the long term effect of fruits and dairy products versus starchy foods on metabolic control in IDDM subjects.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Dr. David J.A. Jenkins for his critical review of the manuscript. We also wish to acknowledge Thomas M.S. Wolever for his help in the calculation of the glycemic index and for his advice in writing the manuscript. We are grateful to Susanne Bordeleau-Chénier for her excellent secretarial work. This study was supported by grants from the Medical Research Council of Canada. Lucie Lafrance is the recipient of a studentship from *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ).

REFERENCES

1. Wood FC, Bierman EL.: Is diet the cornerstone in management of diabetes? *N Engl J Med* 315: 1224-1227, 1986.
2. Trowell H: Dietary factors in the aetiology of diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 22: 142-144, 1987.
3. American Diabetes Association: Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17: 519-522, 1994
4. Crapo PA, Reaven G, Olfesky J: Post-prandial glucose and insulin responses to different complex carbohydrates. *Diabetes* 26: 1178-1183, 1977.
5. Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 34: 362-366, 1981.
6. Wolever TMS, Jenkins DJA, Vuksan V, Jenkins AL, Buckley GC, Wong GS et al: Beneficial effect of a low glycemic index diet in type 2 diabetes. *Diabetic Med* 9: 451-458, 1992.
7. Fontvieille AM, Acosta M, Rizkalla SW, Bornet F, David P, Letanoux M et al: A moderate switch from high to low glycemic index foods for 3 weeks improves metabolic control of type I (IDDM) diabetic subjects. *Diabetes Nutr Metab* 1: 139-143, 1988.
8. Fontvieille AM, Rizkalla SW, Penfornis A, Acosta M, Bornet FR, Slama G: The use of low glycemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks. *Diabetic Med* 9: 440-445, 1992.
9. Brand JC, Calagiuri S, Crossman S et al: Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 14: 95-101, 1991.
10. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz, SK, Brinkley L, Chen I, Grundy SM, Huet BA, Reaven GM: Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 271: 1421-1428, 1994.
11. Skyler JS: Relation of metabolic control of diabetes mellitus to chronic complications. In *Diabetes Mellitus, Theory and Practice*. Fourth ed. Rifkin H, Porte D, Eds.. New York-Amsterdam-London, Elsevier, 1990, p. 856-868.

12. Skyler JS, Skyler D, Siegler DE, O'Sullivan MJ: Algorithms for adjustment of insulin dosage by patients who monitor blood glucose. *Diabetes Care* 4: 311-318, 1981.
13. Schiffrin A, Belmonte M: Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 5: 479-484, 1982.
14. Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA: Intensive conventional therapy. In *Intensive Insulin Therapy*. Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA, Eds.. New-York-Amsterdam-London, Excerpta Medica, 1983, p. 129-148.
15. Pickup JC, Keen H, Parson JA, Alberti KGMM: Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br Med J* 1: 204-207, 1978.
16. Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, Westland RE, Hall LD, Clemens AH, Service FJ: Control of sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin therapy. *N Engl J Med* 303: 1313-1318, 1980.
17. The DCCT 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* 329: 977-986, 1993.
18. Hamet P, Abarca G, Lopez D, Hamet M, Bourque M, Peyronnard J-M, Charron L, Larochelle P: Patient self-management of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 5: 485-491, 1982.
19. Chiasson J-L, Ducros F, Poliquin-Hamet M, Lopez D, Lecavalier L, Hamet P: Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care* 7: 331-337, 1984.
20. Lecavalier L, Havrankova J, Hamet P, Chiasson J-L: Effects of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple injections on insulin receptors in insulin-dependent diabetics. *Diabetes Care* 10: 303-305, 1987.
21. Holman R, Turner R: A practical guide to basal and prandial insulin therapy. *Diabet Medicine* 2: 45-53, 1985.
22. Feldman M, Smith HJ, Simon TR: Gastric emptying of solid radiopaque markers: studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology* 87: 895-902, 1984.

23. Foster-Powell K, Miller JB: International tables of glycemic index. *Am J Clin Nutr* 62: 871S-890S, 1995.
24. Jenkins DJA: Lente carbohydrate: a newer approach to the dietary management of diabetes. *Diabetes Care* 5: 634-641, 1982.
25. Begley JP, Forest ARW: Laboratory assessment of three reflectance meters designed for self-monitoring of blood glucose concentrations. *J Clin Pathol* 41: 397-402, 1988.
26. Bergmeyer HU, Bernt E, Schmidt F, Stork H: D-glucose. Determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase In *Methods of Enzymatic Analysis*. Second Ed. Bergmeyer HU, Ed. New-York, Academic Press, 1974, p.1196-1201.
27. Nakagawa S, Nakayama H, Sasaki T, Yoshino K, Ying Yu Y, Shinozaki K, Aoki S, Mashimo K: A simple method for the determination of serum free insulin levels in insulin-treated patients. *Diabetes* 22: 590-600, 1973.
28. Cole RA, Soeldner JS, Dunn PJ, Bunn HF: A rapid method for the determination of glycosylated hemoglobins using high pressure liquid chromatography. *Metabolism* 27: 289-301, 1978.
29. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR: Fructosamine: A new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 127: 87-95, 1983.
30. Kuzuya T, Matsuda A, Saito T, Yoshida S. Human C-peptide immunoreactivity (CPR) in blood and urine: evaluation of a radioimmunoassay method and its clinical applications. *Diabetologia* 12: 511-518, 1976.
31. Condensed Canadian Nutrient File: Health and Welfare Canada, Health Services and Protection Branch, Ottawa, 1987.
32. McCance and Widdowson: *The Composition of Food*. Fourth Edition, MRC Report Series no. 297. Paul AA, Southgate DAT, Eds. London, HMSO, 1978.
33. Jenkins DJA, Wolever TMS, Jenkins AL: Starchy foods and glycemic index. *Diabetes Care* 11: 149-159, 1988.
34. Collier GR, Wolever TMS, Wong GS, Josse RG: Prediction of glycemic response to mixed meals in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 44: 349-352, 1986.

35. Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki ALM, Reaven GM: Effect of source of dietary carbohydrate on plasma glucose and insulin responses to mixed meals in subjects with NIDDM. *Diabetes Care* 10: 395-400, 1987.
36. Wolever TMS, Nuttall FQ, Lee R, Wong GS, Josse RG, Csima A, Jenkins DJA: Prediction of the relative blood glucose response of mixed meals using the white bread glycemic index. *Diabetes Care* 8: 418-428, 1985.
37. Wolever TMS, Jenkins DJA: The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am J Clin Nutr* 43: 167-172, 1986.
38. Calle-Pascual AL, Bordiu E, Romeo S, Romero C, Martin-Alvarez PJ, Maranes JP: Food glycemic index of meal glycemic response? *Hum Nutr: Appl Nutr* 40A: 282-286, 1986.
39. Laine DC, Thomas W, Levitt MB, Bantle JP: Comparison of predictive capabilities of diabetic exchange list and glycemic index of foods. *Diabetes Care* 10: 387-394, 1987.
40. Chew I, Brand J, Thorburn AW, Truswell AS: Application of glycemic index to mixed meals. *Am J Clin Nutr* 47: 53-56, 1988.
41. Gannon MC, Nuttall FQ: Factors affecting interpretation of post-prandial glucose and insulin areas. *Diabetes Care* 10: 759-763, 1987.
42. Jenkins DJA, Thorne MJ, Wolever TMS, Jenkins AL, Rao VA, Thompson LU: The effect of starch-protein interaction in wheat on the glycemic response and rate *in vitro* digestion. *Am J Clin Nutr* 45: 946-951, 1987.
43. Heaton KW, Marcus SN, Emmett PM, Bolton CH: Particle size of wheat, maize, and oat test meals: effects on plasma glucose and insulin responses and on the rate of starch digestion *in vitro*. *Am J Clin Nutr* 47: 675-682, 1988.
44. Brand JC, Nicholson PL, Thorburn AW, Truswell AS: Food processing and the glycemic index. *Am J Clin Nutr* 42: 1192-1196, 1985.
45. Wolever TMS, Jenkins DJA, Kamusky J, Jenkins AL, Giordano C, Giudici S, Josse RG, Wong GS: Comparison of regular and parboiled rices: explanation of discrepancies between reported glycemic responses to rice. *Nutr Res* 6: 349-357, 1986.
46. Wolever TMS, Jenkins DJA, Thompson LU, Wong GS, Josse RG: Effect of canning on the blood glucose response to beans in patients with type 2 diabetes. *Hum Nutr: Clin Nutr* 41C: 135-140, 1986.

47. Ross SW, Brand JC, Thorburn AW, Truswell AS: Glycemic index of processed products. *Am J Clin Nutr* 46: 631-635, 1987.
48. Hughes TA, Atchison J, Hazelrig JB, Boshell BR: Glycemic responses in insulin-dependent diabetic patients: effect of food composition. *Am J Clin Nutr* 49: 658-666, 1989.
49. Nielsen PH, Nielsen GL. Pre-prandial blood glucose values: influence on glycemic response studies. *Am J Clin Nutr* 49: 1243-1246, 1989.
50. Jenkins DJA, Wolever TMS, Wong GS, Kenshole A, Josse RG, Thompson LU, Lam KY: Glycemic response to foods: possible differences between insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 40: 971-981, 1984.
51. Wolever TMS, Jenkins DJA, Josse RG, Wong GS, Lee R: The glycemic index: similarity of values derived in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. *J Am Coll Nutr* 6: 295-305, 1987.
52. Weyman-Daum M, Fort P, Recker B, Lanes R, Lifshitz F: Glycemic response in children with insulin-dependent diabetes mellitus after high- or low-glycemic-index breakfast. *Am J Clin Nutr* 46: 798-803, 1987.
53. Collier GR, Giudici S, Kalmusky J, Wolever TMS, Helman G, Wesson V, Ehrlich RM, Jenkins DJA: Low glycemic index starchy foods improve glucose control and lower serum cholesterol in diabetic children. *Diab Nutr Metab* 1: 11-19, 1988.
54. Wolever TMS, Jenkins DJA, Ocana AM, Rao VA, Collier GR: Second-meal effect: low glycemic index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. *Am J Clin Nutr* 48: 1041-1047, 1988.
55. Ziegler O, Kolopp M, Got I, Genton P, Debry G, Drouin P: Reliability of self-monitoring of blood glucose by CSII-treated patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 12: 184-188, 1989.
56. Bornet FRJ, Costagliola D, Rizkalla SW, Blayo A, Fontvieille AM, Haardt MJ, Letanoux M, Tchobroutsky G, Slama G: Insulinemic and glycemic indexes of six starch-rich foods taken alone and in a mixed meal by type 2 diabetics. *Am J Clin Nutr* 45: 588-595, 1987.
57. Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TMS: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 121: 928-935, 1994.

58. Jenkins DJA, Wolever TMS, Buckley G et al: Low glycemic index starchy foods in the diabetic diet. *Am J Clin Nutr* 48: 248-254, 1988.
59. Wolever TMS, Jenkins DJA, Vuksan V, Jenkins AL, Wong GS, Josse RG: Beneficial effect of low glycemic index diet in overweight NIDDM subjects. *Diabetes Care* 15: 562-564, 1992.

TABLE 1 - Demographic data and metabolic control of the diabetic and non-diabetic population

SUBJECT	GROUP	AGE (YRS)	SEX F/M	DIABETES DURATION (YRS)	HbA _{1c} (%)	FRUCTOSAMINE (MMOL/L)	WEIGHT (KG)	HEIGHT (CM)	BMI (KG/M ²)
1	DID	34.0	M	10.0	5.8	2.7	114.2	181.0	35.0
2	DID	30.0	F	6.0	5.5	3.0	66.3	163.0	25.0
3	DID	31.0	M	12.0	5.4	3.1	72.0	168.5	25.4
4	DID	46.0	F	16.0	5.3	3.5	62.7	153.0	26.8
5	DID	39.0	M	33.0	5.6	2.1	70.6	176.5	23.0
6	DID	26.0	M	15.0	5.9	2.8	79.0	178.0	25.0
7	DID	43.0	M	13.0	5.4	2.5	89.0	162.0	33.9
8	DID	43.0	M	12.0	6.4	3.0	68.5	165.0	25.2
9	DID	32.0	M	18.0	6.5	3.4	69.5	169.0	24.3
Means±SEM		36.0±2.3	2/7	15.0±2.5	5.8±0.2	2.9±0.1	76.9±5.3	168.4±3.0	27.1±1.4
10	Control	23.0	M	---	4.2	2.2	98.1	182.5	29.5
11	Control	32.0	F	---	3.7	2.2	63.5	175.0	20.7
12	Control	29.0	M	---	4.2	2.2	72.7	178.5	22.8
13	Control	31.0	F	---	4.3	1.9	68.2	164.5	25.2
14	Control	48.0	M	---	3.8	2.4	55.5	158.5	22.1
15	Control	29.0	M	---	4.3	2.6	63.2	176.5	20.3
16	Control	31.0	M	---	4.0	2.4	84.5	179.0	26.4
17	Control	25.0	M	---	3.5	2.3	60.1	171.0	20.6
18	Control	51.0	M	---	4.3	2.6	80.0	165.0	29.4
Means±SEM		33.2±3.2	2/7	---	4.0±0.1	2.3±0.7	71.8±4.5	172.3±2.7	24.1±1.2

Normal range of HbA_{1c} = 3.4-5.5%

Normal range of BMI = 20-27 (ideal range 20-25)

Normal range of fructosamine = 2.0-2.8 mmol/L

TABLE 2 - Standardized breakfast for the 3 experimental diets

	CONTROL DIET	LOW GI DIET	HIGH GI DIET
1. Breakfast			
	Milk 2% (125 g)	Milk 2% (125 g)	Milk 2% (200 g)
	Puffed wheat cereal (250 g)	Puffed wheat cereal (200 g)	cereal (230 g)
	Unsweetened apple sauce (125 g)	Fruit flavored yogurt 1.5% M.F. (125 g)	Dry raisins (7 g)
	Chocolate chip cookies (13 g)*	Chocolate chip cookies (13 g)	Chocolate chip cookies (19.5 g)
	Unsalted soda crackers (4)	Peanut butter (10 g)	Peanut butter (10 g)
	Peanut butter (15 g)	Unsweetened apple juice (101 g)	
	Unsweetened orange juice (132 g)		
2. kJ (kcal)			
<i>Total</i>	1820 (435)	1718 (411)	1820 (435)
<i>Distribution (%)</i>			
Carbohydrates	57.1	57.7	58.4
Starch	27.6	33.8	44.4
Sugars	29.5	23.9	14.0
Lipids	30.6	27.0	27.5
Proteins	12.3	15.3	14.1
3. Fibers (g) (insoluble type)			
	4.5	2.1	4.1
4. Glycemic index (GI)			
<i>Mean GI</i>	73.3	62.5	98.5
<i>Distribution/GI food groups (%)</i>			
Low	34.9	72.4	16.0
Intermediate	34.7	13.4	18.6
High	30.4	14.2	65.4

*Nabisco Brand, Montréal (Québec) - 13 g/cookie (7.5 g carbohydrates/cookie)

TABLE 3 - Kilojoule distribution for the 3 experimental diets based on dietary record journal

	EXPERIMENTAL DIETS		
	Control	Low GI	High GI
kJ/day (kcal/day)	8333 ± 527 (1994 ± 126)	7762 ± 473† (1857 ± 113)	7704 ± 594 (1843 ± 142)
kJ Distribution/day (%) and Fibers/day (g)			
Carbohydrates	53.2 ± 1.6	56.9 ± 1.3	52.6 ± 1.9
Starch	28.7 ± 1.1	19.6 ± 0.6	32.5 ± 1.3
Sugars	24.5 ± 1.1	37.3 ± 0.6	20.1 ± 1.3
Lipids	27.8 ± 1.9	25.8 ± 1.4	28.5 ± 2.4
Proteins	18.2 ± 0.7	17.2 ± 0.7	18.0 ± 0.8
Fibers	16.0 ± 1.0	15.3 ± 2.1	17.1 ± 2.4
kJ Distribution/meal (%) and Fibers/meal (g)			
<i>Breakfast</i>			
Carbohydrates	59.2 ± 3.6	61.6 ± 2.5	66.4 ± 2.4
Starch	28.5 ± 1.4	21.0 ± 1.2	38.5 ± 2.2
Sugars	30.7 ± 1.4	40.6 ± 1.2	27.9 ± 2.2
Lipids	25.2 ± 3.1	24.5 ± 2.5	19.7 ± 2.3
Proteins	15.6 ± 1.5	14.1 ± 1.1	13.8 ± 0.5
Fibers	3.1 ± 0.5	2.7 ± 0.5	3.0 ± 0.4
<i>Lunch</i>			
Carbohydrates	55.2 ± 1.5	59.0 ± 1.6	51.2 ± 2.2
Starch	30.7 ± 1.7	21.4 ± 1.0	34.6 ± 1.5
Sugars	24.5 ± 1.7	37.6 ± 1.0	16.6 ± 1.5
Lipids	24.9 ± 1.1	23.9 ± 1.8	28.3 ± 1.7
Proteins	20.0 ± 1.1	16.2 ± 1.0†	20.4 ± 1.4
Fibers	5.8 ± 0.5	5.3 ± 0.9	5.6 ± 1.6
<i>Dinner</i>			
Carbohydrates	50.3 ± 1.9	54.3 ± 2.3	45.5 ± 2.0*
Starch	29.5 ± 1.5	19.2 ± 1.3	29.1 ± 0.7
Sugars	20.8 ± 1.5	35.1 ± 1.3	16.4 ± 0.7
Lipids	29.8 ± 2.3	24.6 ± 1.8	31.8 ± 3.3
Proteins	19.8 ± 0.6	20.9 ± 1.3	21.0 ± 1.6
Fibers	7.3 ± 0.7	6.5 ± 0.9	7.5 ± 1.3

Means ± SEM (n = 9)

† p < 0.05 compared to the control diet

* p < 0.01 compared to the control diet

TABLE 4- Glycemic index for the 3 experimental diets based on dietary record journal

	EXPERIMENTAL DIETS		
	Control	Low GI	High GI
Glycemic Index/day	77.4 ± 0.9	66.2 ± 0.4†	92.9 ± 1.2†
Glycemic Index/meal			
Breakfast	75.0 ± 0.9	64.5 ± 0.3†	91.2 ± 1.4†
Lunch	77.3 ± 0.9	67.3 ± 0.9†	92.7 ± 1.8†
Dinner	80.1 ± 1.5	66.7 ± 0.8†	94.8 ± 1.4†
Glycemic Index Distribution According to GI Food Classes/day (%)			
Low GI	31.5 ± 0.4	68.9 ± 0.9†	17.1 ± 2.3†
Intermediate GI	34.8 ± 1.2	11.8 ± 0.9†	10.1 ± 1.6†
High GI	33.6 ± 1.2	19.3 ± 1.1†	72.1 ± 1.3†
Glycemic Index Distribution According to GI Food Classes/meal (%)			
<i>Breakfast</i>			
Low GI	28.8 ± 1.9	69.3 ± 1.3†	16.5 ± 2.4†
Intermediate GI	36.1 ± 0.8	12.3 ± 1.3†	10.6 ± 2.7†
High GI	34.9 ± 1.7	18.4 ± 0.6†	71.2 ± 1.7†
<i>Lunch</i>			
Low GI	34.2 ± 0.7	68.1 ± 1.8†	18.3 ± 3.5†
Intermediate GI	33.2 ± 2.2	9.7 ± 1.1†	8.3 ± 2.2†
High GI	32.6 ± 2.4	22.3 ± 1.9†	73.4 ± 1.8†
<i>Dinner</i>			
Low GI	31.3 ± 1.3	69.5 ± 1.7†	16.6 ± 3.1†
Intermediate GI	35.2 ± 2.4	13.4 ± 1.4†	11.5 ± 2.3†
High GI	33.3 ± 3.0	17.2 ± 1.3†	71.8 ± 1.5†

Means ± SEM (n = 9)

† $p < 0.01$ compared to the control diet

TABLE 5 - Basal insulin requirements (U/24 hrs) for each experimental diet*

DIABETIC SUBJECT	CONTROL DIET	LOW GI DIET	HIGH GI DIET
1	61.3	61.3	63.8
2	13.1	12.8	15.6
3	31.0	32.0	32.0
4	18.5	15.1	15.0
5	10.0	8.0	10.0
6	16.5	15.3	15.7
7	30.0	30.0	30.0
8	15.0	20.0	25.0
9	28.0	28.0	28.0
Means ± SEM	24.8 ± 5.2	24.7 ± 5.3	26.1 ± 5.4

*Ultra-lente or basal rate (Regular insulin) from pumps

TABLE 6 - Pre-prandial insulin requirements (U/g CHO) per meal for each experimental diet

MEAL	DIABETIC SUBJECT	CONTROL	LOW GI DIET	HIGH GI DIET
Breakfast	1	0.48	0.51	0.58
	2	0.07	0.06	0.03
	3	0.18	0.23	0.19
	4	0.08	0.11	0.11
	5	0.09	0.05	0.08
	6	0.09	0.08	0.11
	7	0.32	0.26	0.30
	8	0.15	0.21	0.20
	9	0.19	0.09	0.24
	Means \pm SEM	0.18 \pm 0.05	0.18 \pm 0.05	0.20 \pm 0.05
Lunch	1	0.21	0.21	0.23
	2	0.07	0.08	0.07
	3	0.05	0.06	0.05
	4	0.27	0.15	0.22
	5	0.06	0.05	0.06
	6	0.06	0.06	0.08
	7	0.16	0.16	0.16
	8	0.12	0.12	0.12
	9	0.04	0.03	0.12
	Means \pm SEM	0.12 \pm 0.03	0.10 \pm 0.02	0.12 \pm 0.02
Dinner	1	0.20	0.20	0.21
	2	0.07	0.08	0.08
	3	0.09	0.12	0.13
	4	0.04	0.06	0.05
	5	0.08	0.05	0.09
	6	0.09	0.08	0.11
	7	0.19	0.15	0.17
	8	0.12	0.12	0.12
	9	0.13	0.14	0.18
	Means \pm SEM	0.11 \pm 0.02	0.11 \pm 0.02	0.13 \pm 0.02

TABLE 7 - HbA_{1c} levels (5) at the beginning and at the end of the study

DIABETIC SUBJECT	HbA_{1c} (%) BEGINNING OF STUDY	HbA_{1c} (%) END OF STUDY
1	5.8	5.1
2	5.5	6.7
3	5.4	4.9
4	5.3	5.8
5	5.6	5.2
6	5.9	5.3
7	5.4	4.6
8	6.4	5.3
9	6.5	5.3
Means ± SEM	5.8 ± 0.2	5.4 ± 0.2

Normal range of HbA^{1c} = 3.4-5.5%

TABLE 8 - Fructosamine levels (mmol/l) for each experimental diet

DIABETIC SUBJECT	CONTROL	LOW GI DIET	HIGH GI DIET
1	2.7	2.6	3.1
2	3.0	3.6	4.1
3	3.1	3.2	3.2
4	3.5	3.6	3.2
5	2.1	2.8	2.5
6	2.8	2.5	2.9
7	2.5	2.1	2.8
8	3.0	2.6	3.2
9	3.4	3.1	3.0
Means ± SEM	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.2	3.1 ± 0.1

Normal range of fructosamine = 2.0-2.8 mmol/L

TABLE 9- *Body weight (kg) for each experimental diet*

DIABETIC SUBJECT	CONTROL	LOW GI DIET	HIGH GI DIET
1	113.5	113.4	111.6
2	65.3	68.3	67.2
3	72.9	73.3	74.4
4	61.2	61.4	61.2
5	70.3	68.7	69.7
6	79.5	78.8	78.1
7	88.9	87.8	88.0
8	67.2	68.2	69.3
9	69.7	71.1	70.3
Means \pm SEM	76.5 \pm 5.4	76.8 \pm 5.2	76.6 \pm 5.0

APPENDIX - A small sample of the carbohydrate containing food list of the low, intermediate and high glycemic index (GI) food groups

LOW GI FOOD (<60)	INTERMEDIATE GI FOOD (60-90)	HIGH GI FOOD (>90)
Apple juice	Apple sauce: sweetened	Apricot: canned (syrup) Asparagus: boiled
Apple sauce: unsweet	Apricot nectar: canned	Bagels
Apple raw with skin		Beans, snap: (green/yellow boiled)
Apricot: raw		
Blackberries: raw		Beets: canned
Blueberries: raw	Cereal, bran: bran buds	Bread: cracked wheat, French/Vienna, Italian, melba toast, mixed grain, pita, raisin, rye, white, whole wheat,
Cantaloupe: raw		Broccoli: boiled
Cherries: sweet raw		Buns: hamburger, hot-dog
Cranberries: raw	Corn: sweet canned, cream style	Cabbage: boiled or raw
Cranberry juice cocktail	Corn: sweet canned, Kernels	Cake from mix
Grapefruit: pink or white	Fruit cocktail: canned (syrup)	Carrot: boiled or raw
	Fruit cocktail: canned juice pack	Cauliflower: boiled or raw
Grape juice: canned	Grapes	Celery: diced raw
	Gelatine dessert: prepared with water	Cereal, oatmeal: regular/quick cooking
	Grapefruit juice: sweetened	Cereal: Bran Flakes (whole wheat), Corn Bran, Corn Flakes, Frosted Flakes, Sugar Corn Pops, Rice Krispies, Rice (puffed), Wheat (puffed), Wheat (Shreddies)
Kiwi fruit: raw	Grapefruit juice: unsweetened or fresh	Coleslaw: cabbage salad

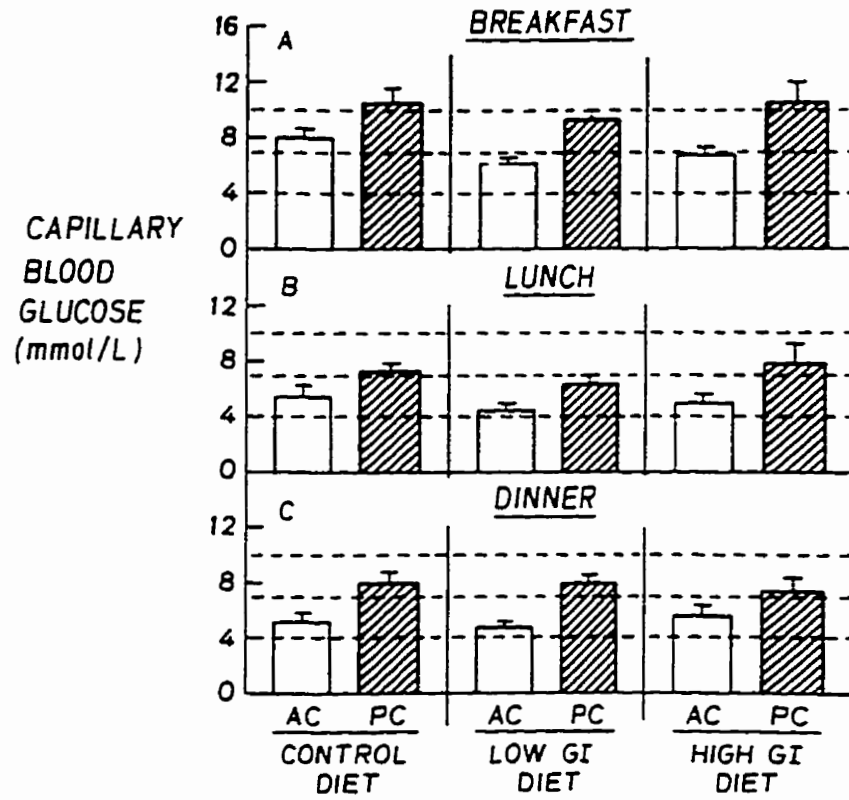
LOW GI FOOD (<60)	INTERMEDIATE GI FOOD (60-90)	HIGH GI FOOD (>90)
		Cookies: commercial chocolate chips, fig bars, oatmeal with raisins, peanut butter, sandwich, chocolate/vanilla, shortbread, social tea, vanilla wafers
Mangoes: raw peeled	Ice cream: vanilla	Crackers
Milk: whole, partly skim, skim	Lemonade: frozen concentrated diluted	Croissants
Nectarine: raw	Macaroni: cooked	Cucumber: raw
	Mangoes: raw peeled	
Oranges raw	Orange juice: fresh canned, frozen concentrate diluted	Danish pastry: plain
Papaya: raw	Orange-grapefruit juice	Date squares
Peach: raw	Peaches: canned (syrup)	Dates
Pear: raw	Pears: canned (syrup)	Figs dried
	Peas (Snow peas): boiled	Honey
		Honeydew melon
Plum: raw	Peas (green): boiled	Lettuce: raw
Raspberries: raw	Potato salad	Muffins
Raspberries: frozen sweetened	Potatoes: baked in skin, peeled before boiling	Mushrooms
Strawberries: frozen unsweetened	Rice: white or brown	Parsnips: boiled
Tangerine (mandarin): raw	Sherbet (orange)	Pineapple: raw diced
	Spaghetti: cooked	Potatoes (mashed)
Yogurt: plain, fruit flavor, coffee, vanilla	Strawberries: frozen sweetened	Raisins
		Vegetable juice
		Waffles
		Watermelon

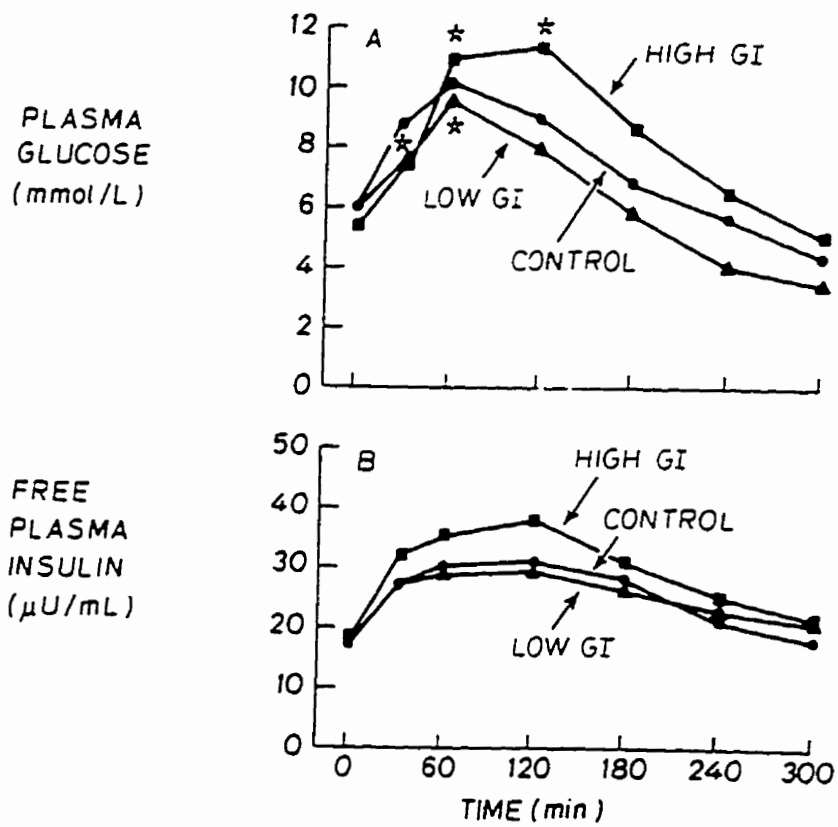
FIGURE LEGENDS

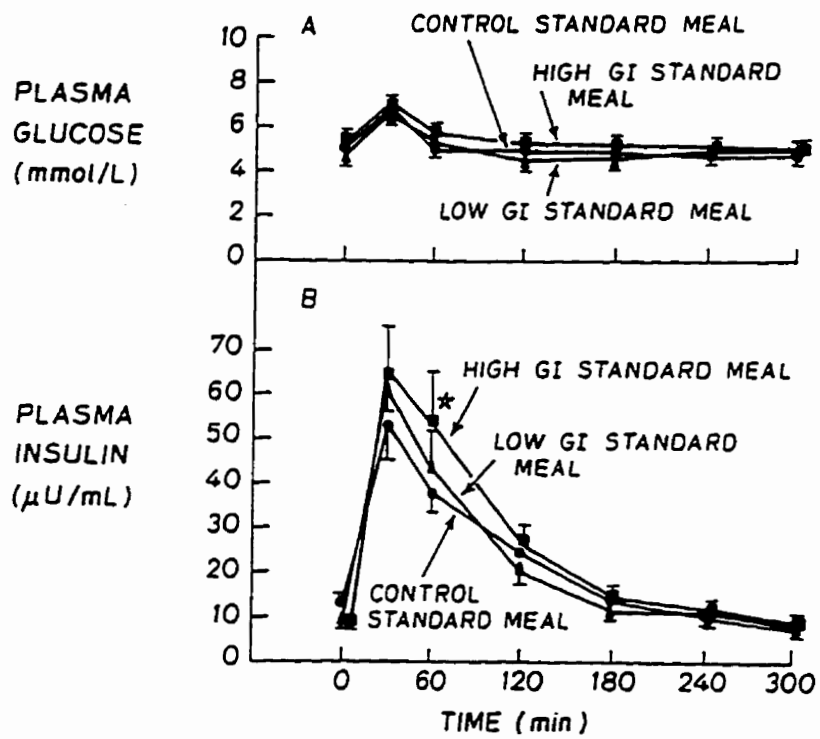
Figure 1: Pre-prandial (AC; open bars) and post-prandial (PC; hatched bars) capillary blood glucose during the 3 experimental diets for breakfast (A), lunch (B) and dinner (C) in insulin-dependent diabetic subjects ($n = 9$). Data are expressed as means \pm SEM.

Figure 2: Plasma glucose (A) and free plasma insulin (B) profiles in response to a standard breakfast for control, low GI and high GI diets in insulin-dependent diabetic subjects ($n = 9$). Data are expressed as means \pm SEM. $*p < 0.05$.

Figure 3: Plasma glucose (A) and plasma insulin (B) profiles in response to a standard breakfast for control, low GI and high GI diets in normal subjects ($n = 9$). Data are expressed as means \pm SEM. $*p < 0.04$.







ARTICLE 2

**DIETARY FIBER INTAKE AND INTENSIVE INSULIN
THERAPY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES
MELLITUS**

Lafrance, L., Poisson, D., Ducros, F., Chiasson, J.-L.
(Soumis pour publication *Diabetes Care*)

**DIETARY FIBER INTAKE AND INTENSIVE INSULIN
THERAPY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES
MELLITUS**

Lucie Lafrance, Danielle Poisson, R.N.,

Francine Ducros, R.N., B.Sc., and Jean-Louis Chiasson, M.D.

Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation

Clinical Research Institute of Montreal

Department of Nutrition, University of Montreal

Montréal (Québec), CANADA

Running title: Dietary fiber in the treatment of IDDM

Key words: Dietary fibers, insulin-dependent diabetes mellitus, intensive insulin therapy, insulin requirement, post-prandial glucose profile.

Correspondence should be addressed to:

Dr. Jean-Louis Chiasson
Director, Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation
Research Center, Hôtel-Dieu de Montréal
3850 Saint-Urbain Street
Montréal (Québec) H2W 1T8
Tel.: (514) 843-2732
Fax: (514) 843-2709
e-mail: chiassoj@ere.umontreal.ca

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the effect of high fiber diet including viscous dietary fiber on metabolic control and insulin requirement in IDDM patients on intensive insulin therapy.

RESEARCH DESIGN AND METHODS: After 12 days on a control low fiber diet, 9 well-controlled highly motivated IDDM patients on intensive insulin therapy from the outpatient clinic of the Clinical Research Institute of Montreal were given a high fiber diet for another 12 days (guar biscuit supplement: 5 g guar/biscuit, 3 times/day). During each diet, the subjects adjusted their pre-meal insulin (Regular) dose to maintain their 1-hour post-prandial capillary glucose at or below 10 mmol/L. At the end of each diet period, they were submitted to a standard meal of the diet under study, using the same pre-meal insulin dose as that required for the control low fiber diet.

RESULTS: On the control diet, subjects consumed 16.0 ± 1.0 g of fiber/day whereas on the high fiber diet, subjects ingested 56.1 ± 1.2 g of fiber/day, including 15 g of guar gum. There was no significant difference in pre-prandial capillary blood glucose between the control and high fiber diet (8.0 ± 0.6 versus 7.7 ± 0.3 mmol/L for breakfast; 5.5 ± 0.7 versus 5.5 ± 0.6 for lunch, 5.3 ± 0.7 versus 6.5 ± 0.5 mmol/L for dinner). The one-hour post-prandial capillary blood glucose, however, was significantly lower during the high fiber diet for breakfast (8.7 ± 0.6 versus 10.6 ± 0.8 mmol/L; $p < 0.03$), tended to be lower for dinner (7.5 ± 0.4 versus 8.0 ± 0.8 mmol/L; $p < 0.07$) and was similar for lunch (7.2 ± 0.6 versus 7.2 ± 0.5 mmol/L; $p = \text{NS}$). These changes in post-prandial glycemic profiles did not require any significant modification of the pre-meal insulin dose (0.18 ± 0.05 U per g of CHO for breakfast, 0.12 ± 0.03 U for lunch and 0.11 ± 0.02 U for dinner). During the experimental standard breakfast, the post-prandial plasma glucose

profile tended to be lower after the high fiber meal (8.5 ± 1.0 versus 10.3 ± 1.2 mmol/L; $p < 0.08$). Fructosamine did not change during the two experimental diets and body weight remained stable.

CONCLUSIONS: It is concluded that in well-controlled insulin-dependent diabetic subjects on intensive insulin therapy, a high fiber diet including viscous fiber can be prescribed without modification of the pre-meal insulin doses, despite a modest reduction of post-prandial plasma glucose levels.

INTRODUCTION

High fiber diets have been of interest in the treatment of diabetes mellitus for centuries. One of the first statements relating fiber to diabetes was found 2 000 years ago in the Caraka-Samita, a physician's manual of medical practice from India, which recommended the use of high fiber diets of whole grains and legumes in the treatment of diabetes (1). Interest in high dietary fiber was revived by Cleave et al. (2), who observed that many Western diseases were almost non-existent in nations where people consumed unrefined, fiber-rich diets. Viscous dietary fiber were shown to have the ability to flatten the post-prandial glycemic profile in healthy volunteers and were proposed as potentially useful adjunct in the treatment of diabetes (3, 4). Many studies have since confirmed the role of dietary fiber in reducing post-prandial blood glucose (5-9) and insulin levels (9-11). The usefulness of high fiber diets in the treatment of diabetes has been questioned, however, and controversy still surrounds its prescription (12-15). Specifically, the use of purified fiber as supplement is not advocated (16).

The present study was designed to assess the effect of dietary fibers including viscous fibers on metabolic control and on the pre-meal insulin requirement in highly-motivated, well-controlled insulin-dependent diabetic patients on intensive insulin therapy.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Subjects

The same insulin-dependent diabetic (n = 9) and non-diabetic subjects (n = 9) described in the accompanying paper on the glycemic index participated in this study (Table 1).

Methods

The diabetic subjects were first instructed on a control diet with low fiber content (~15 g/day). This was followed by a high fiber diet which was randomized with the low and high glycemic index diets described in the accompanying paper. To maintain their dietary habits as much as possible, a detailed dietary history was documented using a 3-day dietary recall journal on entry into the study. They were instructed to maintain an isocaloric diet throughout the study to maintain their body weight. They were also advised to maintain the following energy distribution: 50-55% carbohydrates, 25-30% lipids and 15-20% proteins. For the low fiber diet, they were told to ingest approximately 15 g of dietary fiber per day; this diet contained a certain amount of soluble fibers (apples, cabbages), however, the exact amount is unknown but probably less than 2 g per day. This represents the average amount of fiber normally ingested by the North American population (16). For the high fiber diet, they were asked to increase their daily dietary fiber intake to at least 40 g as recommended by the American Diabetes Association (16). Of these, at least 15 g were to be consumed as soluble fiber in the form of guar-containing biscuits (5 g/biscuit) to be eaten with each meal. Each biscuit, made with oatmeal, seedless raisins, chocolate chips, condensed milk, margarine and 5 g of guar, contained 317.4 kilojoules (76 kcal) distributed as follow: 51% carbohydrate, 42% fat and 7% protein. No control biscuit was provided for the control diet.

All diabetic subjects had to follow each experimental diet for 12 days, starting with the control low fiber diet. At the beginning of each experimental diet, they were instructed to adjust, if necessary, their basal and pre-meal insulin doses to maintain their plasma glucose between 4 and 7 mmol/L before meals and between 7 and 10 mmol/L 1 hour after meals. These adjustments were made according to specific algorithms taking into account the carbohydrate content of the meals (17). On the last 3 days of each experimental diet, the subjects were asked to complete a dietary journal, listing all food items and portions for every meal and snack, as well as the capillary blood glucose before and 1 hour after every meal using a reflectance meter with memory (Miles Canada Inc., Etobicoke, Ontario), and the amount of Regular insulin taken before each meal. They also recorded the amount of basal insulin administered each day.

At the end of each experimental diet, i.e. on the thirteenth day, the diabetic subjects were fed a standard breakfast (Table 2). They were all started on the control low fiber diet first so that they could use the same dose of Regular insulin per g of carbohydrates before the high fiber standard breakfast as that required for breakfast during the low fiber diet as reported in their dietary journal. The standard breakfasts were eaten at 7:30 AM over a 15-minute period and blood samples were drawn at time 0, 30, 60, 120, 180, 240 and 300 minutes to measure plasma glucose and free plasma insulin. Fructosamine levels were assessed at time 0 of each experimental standard breakfast. All non-diabetic control subjects were also given the same standard breakfasts.

Analysis

All methods used in this study as well as the statistical analysis of data have been described in the accompanying glycemic index paper.

RESULTS

Adherence to the prescribed diet

The diabetic subjects consumed an average of 8333 ± 527 kJ (1994 ± 126 kcal) per day during the low fiber diet and 8215 ± 448 kJ (1965 ± 107 kcal) per day during the high fiber diet ($p = \text{NS}$; Table 3). For both experimental diets, over 50% of the energy were taken as carbohydrates. The energy distribution was similar for all 3 meals. Mean fiber content was 16.0 ± 1.0 g/day for the low fiber diet and 56.1 ± 1.2 g/day for the high fiber diet. For the high fiber diet, approximately 50% of dietary fibers were ingested with breakfast, the rest being equally divided between lunch and dinner; the amount of soluble fibers was at least 5 g for each meal taken as a guar biscuit.

Capillary blood glucose and insulin requirement during the 2 experimental diets

Pre-prandial/post-prandial capillary blood glucose levels during the low fiber diet were $8.0 \pm 0.6/10.6 \pm 0.8$ mmol/L for breakfast, $5.5 \pm 0.7/7.2 \pm 0.5$ mmol/L for lunch, and $5.3 \pm 0.7/8.0 \pm 0.8$ mmol/L for dinner compared to $7.7 \pm 0.3/8.7 \pm 0.6$ mmol/L ($p < 0.03$) for breakfast, $5.5 \pm 0.6/7.2 \pm 0.6$ mmol/L ($p = \text{NS}$) for lunch, and $6.5 \pm 0.5/7.5 \pm 0.4$ mmol/L for dinner ($p < 0.07$) during the high fiber diet (Figure 1). The basal insulin requirement (Ultra-lente or basal insulin for pump) was 24.8 ± 5.2 U/24 hours during the low fiber diet and 25.3 ± 5.2 U/24 hours during the high fiber diet (Table 4). The pre-meal Regular insulin doses during the low fiber diet calculated per g of carbohydrates were 0.18 ± 0.05 U for breakfast, 0.12 ± 0.03 U for lunch and 0.11 ± 0.02 U for dinner compared to 0.19 ± 0.05 U for breakfast, 0.09 ± 0.02 U for lunch, and 0.11 ± 0.02 U for dinner during the high fiber diet ($p = \text{NS}$) (Table 5).

Plasma glucose and free insulin profiles in response to the experimental standard breakfasts

Mean fasting plasma glucose in the diabetic subjects was 6.2 ± 0.6 mmol/L before the low fiber standard breakfast and 5.7 ± 0.8 mmol/L before the high fiber standard breakfast. After ingestion of these standard breakfasts, plasma glucose peaked at 60 minutes at 10.3 ± 1.2 mmol/L for the low fiber diet and 8.5 ± 1.0 mmol/L ($p < 0.08$) for the high fiber diet, gradually decreasing to 4.3 ± 0.7 and 4.7 ± 0.7 mmol/L respectively by 300 minutes (Figure 2A). The incremental area under the curve was 560.3 ± 119.3 mmol/L over 300 min for the low fiber diet compared to 385.1 ± 86.5 mmol/L for the high fiber diet ($p = \text{NS}$). Furthermore, the free plasma insulin profiles for both breakfast tests were not significantly different (Figure 2B).

In non-diabetic subjects, mean fasting plasma glucose was 5.0 ± 0.1 mmol/L before the low fiber standard breakfast and 5.3 ± 0.2 mmol/L before the high fiber standard breakfast. After ingestion of these standard breakfasts, plasma glucose peaked at 30 minutes at 7.0 ± 0.3 mmol/L for the low fiber meal and at 6.4 ± 0.2 mmol/L ($p < 0.08$) for the high fiber meal. At 60 minutes, it decreased to 5.1 ± 0.3 mmol/L for the low fiber meal and to 4.4 ± 0.2 mmol/L ($p < 0.02$) for the high fiber meal (Figure 3A). The incremental area under the curve was 87.2 ± 14.3 mmol/L over 300 min for the low fiber diet compared to 31.4 ± 6.3 mmol/L for the high fiber diet ($p < 0.02$). The plasma insulin rise after the standard experimental breakfast was significantly lower for the high fiber meal at 60 minutes (25.8 ± 3.5 versus 38.4 ± 5.7 $\mu\text{U/ml}$; $p < 0.03$) (Figure 3B).

Glycosylated hemoglobin, fructosamine and body weight

Mean glycosylated hemoglobin in the diabetic subjects was $5.8 \pm 0.2\%$ (normal = 3.5-5.7%) at the beginning, and remained within normal limits at the end of the study ($5.4 \pm 0.2\%$). HbA_{1c} in normal subjects was $4.0 \pm 1\%$. Fructosamine levels in the diabetics

were 2.9 ± 0.1 mmol/L at the end of the low fiber diet and 3.0 ± 0.1 mmol/L at the end of the high fiber diet (normal = 2.0 - 2.7 mmol/L) (Table 6). Mean body weight also remained stable throughout the study.

CONCLUSIONS

The present investigation was designed to assess the effect of dietary fiber ingested as part of a mixed meal on metabolic control and insulin requirement in well-controlled, highly-motivated insulin-dependent diabetic subjects on intensive insulin therapy. Our data indicate that dietary fibers, including guar supplements, produced a small but significant decrease in post-prandial plasma glucose; however, it did not require any change in the algorithms for adjustment in pre-meal Regular insulin.

Compliance to the prescribed experimental diets was documented by a 3-day dietary recall journal. Total daily energy intake was similar for both diets and over 50% was derived from carbohydrates. During the low fiber diet, mean dietary fiber intake was 16.0 ± 1.0 g/day which is consistent with the average amount of fibers normally ingested by the North American population (16). On the high fiber diet, the diabetic subjects ingested an average of 56.1 ± 1.2 g of fiber per day which is well above the 40 g recommended by the American Diabetes Association (16); 15 g were consumed as soluble fibers. Based on the dietary journal, it can be stated that the prescribed diets were strictly followed. It is also important to note that the high and low fiber diets were of the same GI range (high fiber: 77.5 ± 0.7 versus low fiber: 77.4 ± 0.9). This was achieved on purpose through instructions to select carbohydrate food equally between the low, intermediate and high GI lists, so that 1/3 of each category was included in the total amount of ingested carbohydrates. By doing this intervention, we were assured that the data obtained were uniquely the reflect of the action of the fibers and not a combination of the other factors which might be in effect in a low GI food.

All diabetic subjects were well-controlled as assessed by the glycosylated hemoglobin ($5.8 \pm 0.2\%$) on entry into the study. They were instructed to maintain their plasma glucose between 4 and 7 mmol/L before meals and between 7 and 10 mmol/L 1 hour after meals. The capillary blood glucose levels reported in the dietary journals indicate that such tight glycemic control was well maintained (Figure 1), and this was confirmed by fructosamine levels at the end of each experimental diet. This is important since it has been shown that the pre-meal plasma glucose level affects the degree of post-prandial glycemic rise after a given carbohydrate load; the higher the pre-meal plasma glucose level, the smaller the increment of post-prandial plasma glucose while the lower the pre-meal plasma glucose concentration the bigger the post-prandial plasma glucose increase (25). In our diabetic subjects, the 1-hour post-prandial plasma glucose level for the morning meal was significantly lower during the high fiber diet (8.7 ± 0.6 versus 10.6 ± 0.8 mmol/L; $p < 0.03$). This is consistent with results reported by others (5, 6, 10). It is different, however, from the findings of Weyman-Daum et al. (26) who could not demonstrate any effect of high dietary fiber (~10 g of soluble fibers) on post-prandial plasma glucose in insulin-dependent diabetic subjects. Poor metabolic control in these subjects may have blunted the differences in the post-prandial glycemic rise between low and high fiber diets. The mean post-prandial plasma glucose (8.7 ± 0.6 mmol/L) observed in our study for breakfast remained well within the targeted post-prandial blood glucose range (between 7 and 10 mmol/L). There was a tendency for post-prandial plasma glucose to be lower after dinner during the high fiber diet ($p < 0.08$), but no significant change was seen after lunch (Figure 1). It is possible that the amount of fiber for lunch (12.0 g) and dinner (14.0 g) was too small to induce a significant change in the post-prandial glycemic profile. Furthermore, it cannot be ruled-out that the marginal effect of the high fiber diet on the post-prandial plasma glucose was due to inadequate mixing of

the viscous fiber with the food. Since the observed decrease in plasma glucose levels after breakfast and dinner remained within the targeted glucose levels, the pre-meal insulin doses did not require adjustment. These were similar during both experimental diets for all 3 meals (Table 5). However, Ebeling et al. (11) observed in 9 well-controlled type 1 diabetic subjects on continuous subcutaneous insulin infusion a small (5%) but significant decrease in the total daily insulin dose after 4 weeks, when guar gum (5 g) was included in each meal and evening snack. It may be that 12 days is too short to see an effect on insulin requirements.

The standard breakfast experiment was included in the protocol as a double check on the effect of dietary fibers on post-prandial plasma glucose in insulin-dependent diabetic subjects on intensive insulin therapy and on the need to modify their insulin doses in order to maintain normoglycemia. For both standard experimental breakfasts, the same dose of Regular insulin was given. In the diabetics, the post-prandial glycemic profile tended to be lower after the high fiber breakfast ($p < 0.08$), but unlike the home situation, it did not reach significance. In non-diabetics the rise in post-prandial plasma glucose after the high fiber diet was significantly lower ($p < 0.02$). These normal subjects also showed a decrease in the post-prandial insulin rise after the high fiber breakfast ($p < 0.03$). The difference between the 2 groups may be explained in part to wider variations in plasma glucose in the diabetics arising from variations in insulin absorption (27). Higher fiber content (28 versus 22 g) at home and the fact that 3 meals were used for analysis may explain why, the decrease in the post-prandial rise in plasma glucose for breakfast was significant at home in diabetic subjects on the high fiber experimental diet but not during the standard high fiber breakfast. This would be supported by the smaller standard errors for the one-hour post-breakfast values on home monitoring compared to the corresponding values obtained under standardized clinic conditions. Hence, only in the

home situation was a significant fiber difference observed in blood glucose despite the relatively large percentage difference in blood glucose area between the high and low fiber breakfast taken under controlled conditions.

Thus in the present study, we have shown that in well-controlled insulin-dependent diabetic subjects on intensive insulin therapy using the basal-bolus approach, an increase in dietary fibers can decrease the post-prandial rise in plasma glucose concentrations under certain conditions, but without sufficient change in blood glucose levels to require adjustment of pre-meal insulin doses. Insulin-dependent diabetic patients can therefore safely incorporate dietary fibers in their diet without any modification of algorithms for insulin adjustment to maintain normoglycemia. These data also provide encouragement for the testing of more efficacious fiber preparation.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Dr. David J.A. Jenkins for his critical review of the manuscript. We also wish to acknowledge Thomas M.S. Wolever for his help in the calculation of dietary fibers and for his advice in writing the manuscript. We are grateful to Susanne Bordeleau-Chénier for her excellent secretarial work. This study was supported in part by grants from the Medical Research Council of Canada. Lucie Lafrance is the recipient of a studentship from *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ).

REFERENCES

1. Tulloch JA: *Diabetes Mellitus in the Tropics*. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1962.
2. Cleave TL, Campbell GD, Painter NS: In *Diabetes, Coronary Thrombosis and the Saccharine Disease*. Second ed. John Wright and Sons. Bristol, England, 1969.
3. Jenkins DJA, Wolever TMS, Leeds AR, Gassull MA, Dilawari J, Goff DV, Metz GL, Alberti KGMM: Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *Br Med J* 1: 1392-1394, 1978.
4. Jenkins DJA: Lente carbohydrate: a newer approach to the dietary management of diabetes. *Diabetes Care* 5: 634-641, 1982.
5. Vaaler S, Hanssen KF, Aagenaes O: Effect of different kinds of fibre on post-prandial blood glucose in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand* 208: 389-391, 1980.
6. Chenon D, Mbumba P, Monnier LH, Colette C, Orsetti A, Mirouze J: Effects of dietary fiber on post-prandial glycemic profiles in diabetic patients submitted to continuous programmed insulin infusion. *Am J Clin Nutr* 40: 58-65, 1984.
7. Madar Z, Arieli B, Trostler N, Norynberg C: Effect of consuming soybean dietary fiber on fasting and post-prandial glucose and insulin levels in type 2 diabetes. *J Clin Biochem Nutr* 4: 165-173, 1988.
8. Groop P-H, Aro A, Stenman S, Groop L: Long term effects of guar gum in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 58: 513-518, 1993.
9. Maskkola-Vuoinen H, Sinisalo M, Kionst V: Guar gum in insulin-dependent diabetic: effect on glycemic control and serum lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 56: 1056-1060, 1992.
10. Nygren C, Hallmans G, Lithner F: Effects of high-bran bread on blood glucose control in insulin-dependent diabetic patients. *Diabete Metab* 10: 39-43, 1984.
11. Ebeling P, Yki-Jarvinen H, Aro A, Helve E, Sinisalo M, Koivisto VA: Glucose and lipid metabolism and insulin sensitivity in type 1 diabetes: the effect of guar gum. *Am J Clin Nutr* 48: 98-103, 1988.

12. Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM: To what extent does increased dietary fiber improve glucose and lipid metabolism in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM)? *Am J Clin Nutr* 40: 965-970, 1984.
13. Holman RR, Steemson J, Darling P, Turner RC: No glycemic benefit from guar administration in NIDDM. *Diabetes Care* 10: 68-71, 1986.
14. Calle-Pascual AL, Gomez V, Leon E, Bordiu E: Foods with a low glycemic index do not improve glycemic control of both type 1 and type 2 diabetic patients after one month of therapy. *Diabete Metab.* 14: 629-633, 1988.
15. Venhaus A, Chanteleau E: Self-selected unrefined and refined carbohydrate diets do not affect metabolic control in pump-treated diabetic patients. *Diabetologia* 31: 153-157, 1988.
16. American Diabetes Association: Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17: 519-522, 1994.
17. Chiasson, J.-L., Ducros, F., Poliquin-Hamet, M., Loper, D., Lecavalier, L., Hamet, P: Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care* 7: 331-337, 1984.
18. Jenkins DJA, Reynolds D, Slavin B, Leeds AR, Jenkins AL, Jepson EM: Dietary fiber and blood lipids: treatment of hypercholesterolemia with guar crispbread. *Am J Clin Nutr* 33: 575-581, 1980.
19. Monnier LH, Colette C, Aguirre L, Orsetti A, Bombeaux D: Restored synergistic entero-hormonal response after addition of dietary fibre to patients with impaired glucose tolerance and reactive hypoglycaemia. *Diabete Metab* 8: 217-222, 1982.
20. Rampton DS, Cohen SL, Crammond V de B, Gibbons J, Lilburn F, Rabet JY, Vince AJ, Wager JD, Wrong OM: Treatment of chronic renal failure with dietary fiber. *Clin Nephrol* 21: 159-163, 1984.
21. Jenkins DJA, Wolever TMS, Jenkins AL, Taylor RH: Dietary fiber, gastrointestinal, endocrine, and metabolic effects: lente carbohydrate. In *Dietary Fiber, Basic and Clinical Aspects*. Vahouny GV, Kritchevsky D, Eds. New York, Plenum Press, 1986; p. 69-80.
22. Anderson JW: Dietary fiber in nutrition management of diabetes. In *Dietary Fiber, Basic and Clinical Aspects*. Vahouny GV, Kritchevsky D, Eds. New York, Plenum Press, 1986, p. 343-360.

23. Jenkins DJA, Jenkins AL, Wolever TMS, Rao AV, Thompson LU: Fiber and starchy foods: gut function and implications in disease. *Am J Gastroenterol* 81: 920-930, 1986.
24. Smith U: Dietary fibre, diabetes and obesity. *Scand J Gastroenterol* 22 (Suppl. 129): 151-153, 1987.
25. Nielsen PH, Nielsen GL: Pre-prandial blood glucose values: influence on glycemic response studies. *Am J Clin Nutr* 49: 1243-1246, 1989.
26. Weyman-Daum M, Fort P, Recker B, Lanes R, Lifshitz F: Glycemic response in children with insulin-dependent diabetes mellitus after high- or low-glycemic-index breakfast. *Am J Clin Nutr* 46: 798-803, 1987.
27. Galloway JA, Spradlin CT, Nelson RL, Wentworth SM, Davidson JA, Swarner JL. Factors influencing the absorption, serum insulin concentrations, and blood glucose responses after injections of Regular insulin and various insulin mixtures. *Diabetes Care* 4: 366-376, 1981.

TABLE 1 - Demographic data and metabolic control of diabetic and non-diabetic subjects

SUBJECTS	AGE (years)	SEX (F/M)	BMI (Kg/m²)	DIABETES DURATION (years)	HbA_{1c} %
DIABETIC (N=9)					
Means ± SEM	36 ± 2.3	2/7	27.1 ± 1.4	15 ± 2.5	5.8 ± 0.2
CONTROL (N=9)					
Means ± SEM	33 ± 3.2	2/7	24.1 ± 1.2	---	4.0 ± 0.1

Normal range of HbA_{1c} = 3.4-5.5%

TABLE 2 - Standard breakfast for the 2 experimental diets

	LOW FIBER DIET	HIGH FIBER DIET
1. Breakfast items	Milk 2% (125 ml) Puffed wheat cereal (250 ml) Unsweetened apple sauce (125 ml) Chocolate chip cookies (1) Unsalted top crackers (4) Peanut butter (15 ml) Pure unsweetened orange juice (125 ml)	Milk 2% (175 ml) Fiber Up cereals (125 ml) Unsweetened apple sauce (75 ml) Guar biscuit (1) Unsalted top crackers (4) Peanut butter (7 ml) Pure unsweetened orange juice (125 ml)
2. Kilojoules (kJ)		
<i>Total</i>	1820 kJ (435.2 kcal)	1825 kJ (436.2 kcal)
<i>Distribution (%)</i>		
Carbohydrates	57.1	58.7
Lipids	30.6	27.6
Proteins	12.3	13.7
3. Fiber (g) (soluble type)		
	4.5 (0.5)	22.3 (5)

TABLE 3- Energy distribution and fiber content of the 2 experimental diets based on 3-day dietary journals

	LOW FIBER DIET	HIGH FIBER DIET
Kilojoules/day (kcal/day)	8333 ± 527 (1994 ± 126)	8215 ± 448 (1965 ± 107)
Kilojoule Distribution (%) and Fiber (g) Consumption Per Day		
Carbohydrates	53.2 ± 1.6	54.2 ± 1.4
Lipids	27.8 ± 1.9	28.0 ± 1.6
Proteins	18.2 ± 0.7	17.5 ± 0.5
Total fibers	16.0 ± 1.0	56.1 ± 1.2*
Soluble fibers (SF)		15.0†
Kilojoule Distribution (%) and Fiber (g) Consumption Per Meal		
<i>Breakfast</i>		
Carbohydrates	59.2 ± 3.6	58.9 ± 1.9
Lipids	25.2 ± 3.1	25.7 ± 1.7
Proteins	15.6 ± 1.5	15.6 ± 1.1
Fibers (SF)	3.1 ± 0.5	28.8 ± 0.8* (5.0)
Kilojoules (kcal)	1 779 ± 120 (425 ± 28)	1 875 ± 115 (453 ± 27)
<i>Lunch</i>		
Carbohydrates	55.2 ± 1.5	52.8 ± 2.1
Lipids	24.9 ± 1.1	28.7 ± 1.9
Proteins	20.0 ± 1.1	18.0 ± 0.7
Fibers (SF)	5.8 ± 0.5	12.0 ± 0.5* (5.0)
Kilojoules (kcal)	2 636 ± 156 (630 ± 37)	2 222 ± 91 (674 ± 21)
<i>Dinner</i>		
Carbohydrates	50.3 ± 1.9	53.4 ± 2.9
Lipids	29.8 ± 2.3	28.1 ± 2.1
Proteins	19.8 ± 0.6	18.5 ± 1.2
Fibers (SF)	7.3 ± 0.7	14.0 ± 1.2* (5.0)
Kilojoules (kcal)	3 070 ± 124 (733 ± 29)	2 909 ± 143 (695 ± 34)

* $p < 0.0001$

SF = soluble fiber

†3 guar biscuits

TABLE 4- Basal insulin* requirements (U/24 hrs) for each experimental diet

DIABETIC SUBJECTS	CONTROL DIET	HIGH FIBER DIET
1	61.3	61.3
2	13.1	13.1
3	31.0	29.0
4	18.5	14.6
5	10.0	10.0
6	16.5	14.8
7	30.0	30.0
8	15.0	27.0
9	28.0	28.0
Mean \pm SEM	24.8 \pm 5.2	25.3 \pm 5.2

*Ultra-lente or basal rate (Regular Insulin) from pumps

TABLE 5 - Pre-prandial Regular insulin requirements (U/g CHO) per meal for each experimental diet

MEAL	DIABETIC SUBJECTS	CONTROL DIET	HIGH FIBER DIET
BREAKFAST	1	0.48	0.52
	2	0.70	0.60
	3	0.18	0.14
	4	0.08	0.08
	5	0.09	0.09
	6	0.09	0.10
	7	0.32	0.39
	8	0.15	0.19
	9	0.19	0.13
	Means \pm SEM	0.18 \pm 0.05	0.19 \pm 0.05
LUNCH	1	0.21	0.18
	2	0.07	0.06
	3	0.05	0.04
	4	0.27	0.12
	5	0.06	0.05
	6	0.06	0.06
	7	0.16	0.18
	8	0.12	0.11
	9	0.04	0.05
	Means \pm SEM	0.12 \pm 0.03	0.09 \pm 0.02
DINNER	1	0.20	0.20
	2	0.07	0.07
	3	0.09	0.09
	4	0.04	0.06
	5	0.08	0.08
	6	0.09	0.09
	7	0.19	0.16
	8	0.12	0.12
	9	0.13	0.08
	Means \pm SEM	0.11 \pm 0.02	0.11 \pm 0.01

TABLE 6 - Fructosamine levels (mmol/L) at the end of each experimental diet

DIABETIC SUBJECTS	CONTROL DIET	HIGH FIBER DIET
1	2.7	2.7
2	3.0	3.2
3	3.1	3.3
4	3.5	3.2
5	2.1	2.3
6	2.8	3.5
7	2.5	2.9
8	3.0	3.2
9	3.4	3.3
Means ± SEM	2.9 ± 0.1	3.0 ± 0.1

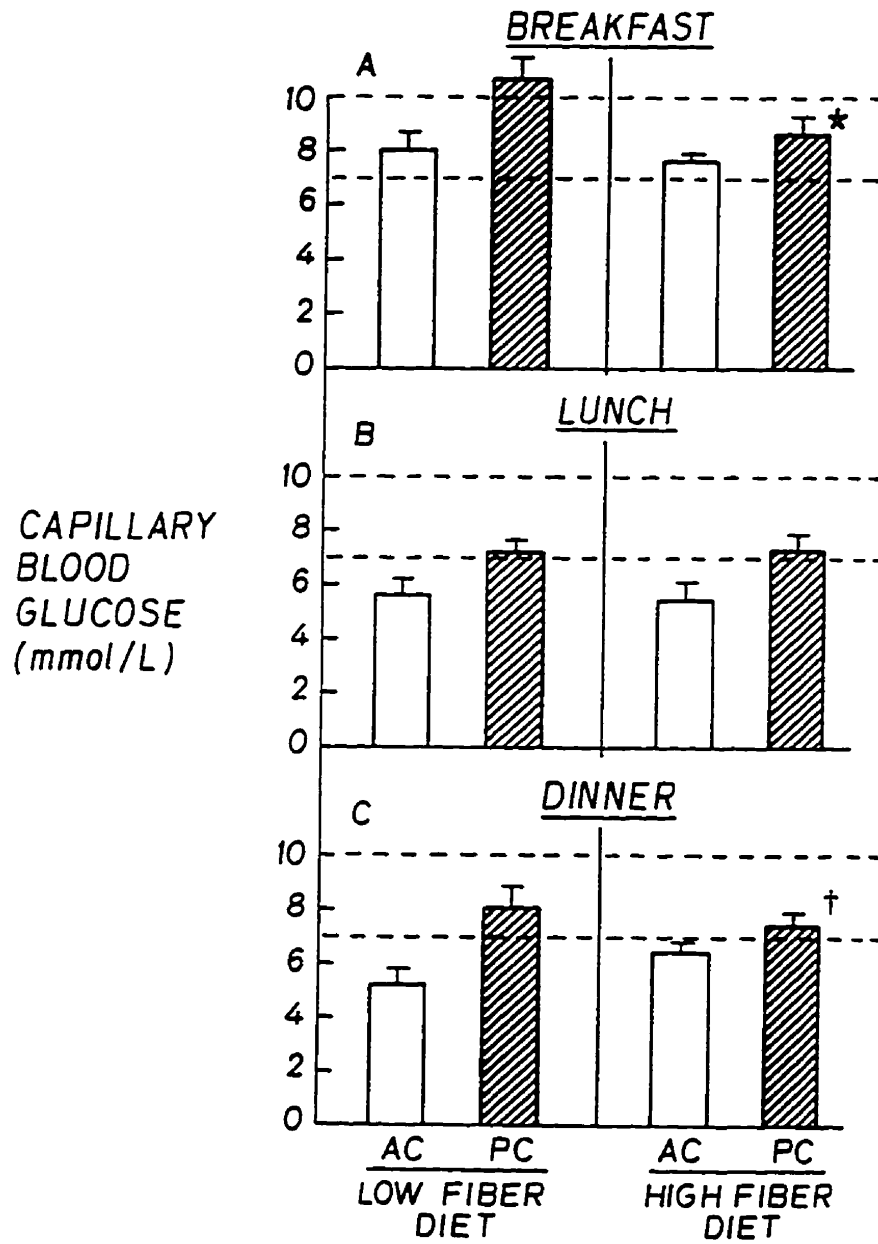
Normal range of fructosamine = 2.0-2.8 mmol/L

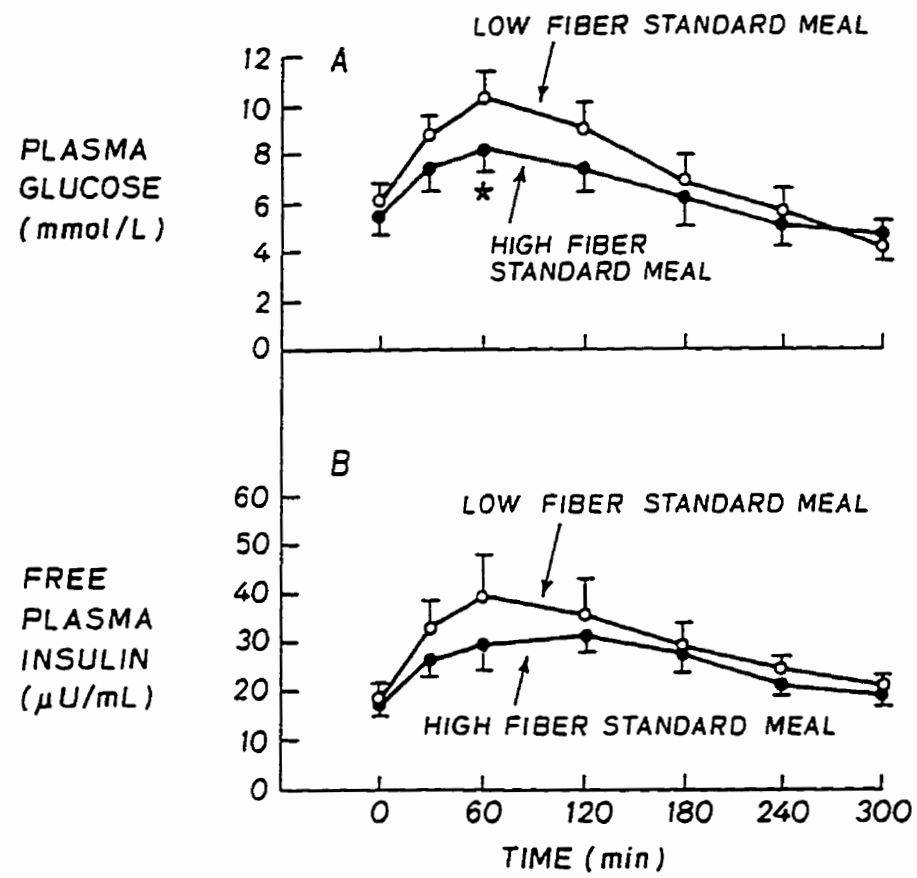
FIGURE LEGENDS

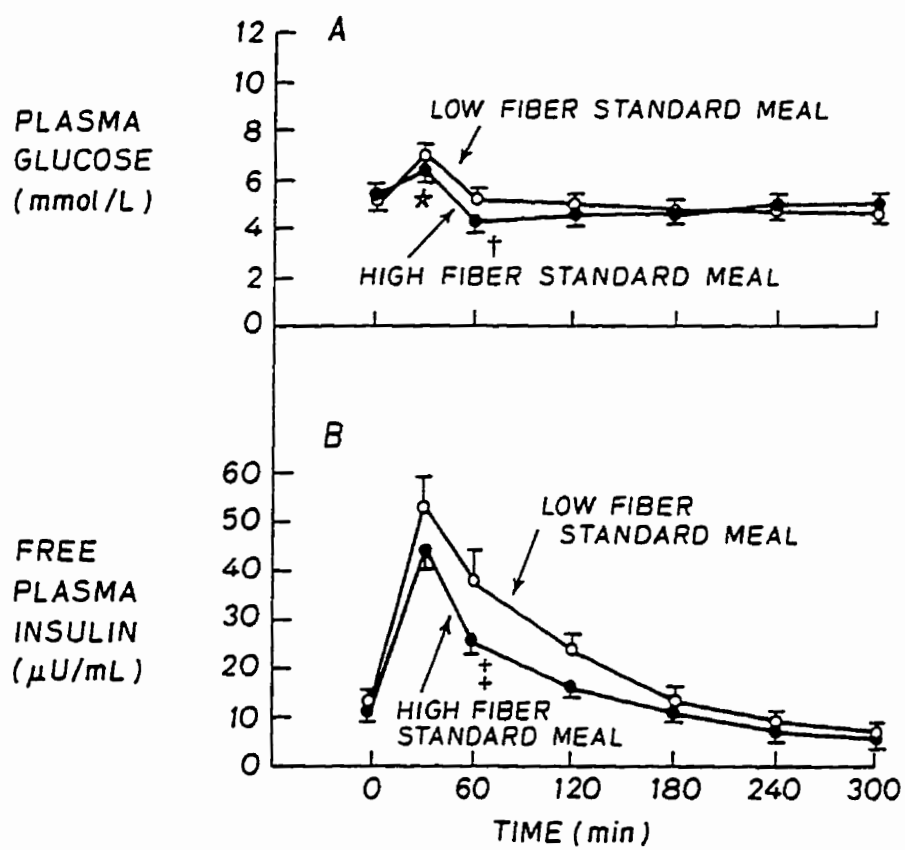
Figure 1: Pre-prandial (AC, opened bars) and post-prandial (PC, hatched bars) capillary blood glucose during low fiber and high fiber diets for breakfast (A), lunch (B) and dinner (C) in diabetic subjects (n = 9) based on their dietary journals. Data are expressed as means \pm SEM. * $p < 0.03$; † $p < 0.07$.

Figure 2: Post-prandial plasma glucose (A) and free plasma insulin (B) profiles during a low fiber and high fiber standard breakfast in diabetic subjects (n = 9). Data are expressed as means \pm SEM. * $p < 0.08$.

Figure 3: Post-prandial plasma glucose (A) and plasma insulin (B) profiles during a low fiber and high fiber standard breakfast in non-diabetic subjects (n = 9). Data are expressed as means \pm SEM. * $p < 0.08$; † $p < 0.02$; ‡ $p < 0.03$.







ARTICLE 3

THE FEASIBILITY OF INTENSIVE INSULIN
THERAPY IN ADOLESCENTS WITH INSULIN-
DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Lafrance L., Buithieu M., Rousseau E., Chiasson J.-L. (Soumis
pour publication *Diabetes Care*)

**THE FEASIBILITY OF INTENSIVE INSULIN THERAPY IN ADOLESCENTS
WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS**

Lucie Lafrance^{1,2,3}, Maria Buithieu¹, Elisabeth Rousseau^{1,4}, and Jean-Louis Chiasson^{2,3,4}

¹St.Justine's Hospital, Montréal (Québec) H3T 1C5, Canada

²Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation
Research Center, Hôtel-Dieu de Montréal
Montréal (Québec) H2W 1T8, Canada

³Department of Nutrition, University of Montreal
Montréal (Québec) H3C 3J7, Canada

⁴Research Directors

Short title: Intensive insulin therapy in adolescents with IDDM

Key words: IDDM, intensive insulin therapy, adolescents

Correspondence should be addressed to:

Dr. Jean-Louis Chiasson
Director, Research Group on Diabetes and Metabolic Regulation
Research Center, Hôtel-Dieu de Montréal
3850 St.Urbain Street
Montréal (Québec) H2W 1T8
Tel.: (514) 843-2732
Fax: (514) 843-2709
e-mail: chiassoj@ere.umontreal.ca

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the clinical applicability in adolescents of two intensive insulin regimens: NPH-Regular and Ultra-lente-Regular.

RESEARCH DESIGN AND METHODS: Twenty-nine adolescents with IDDM were randomly assigned to 4 months of intensive insulin therapy (NPH-Reg. and UL-Reg. in a randomized cross-over design; $n = 14$) or conventional insulin therapy (NPH-Reg.; $n = 15$). Before randomization and at the end of each 4 months of treatment, the following parameters were measured: 3-day diary recording daily food intake; pre-prandial and post-prandial capillary blood glucose and insulin doses; HbA_{1c} and fructosamine; 3 questionnaires, one on knowledge of the disease and its treatment, the second on life events and the third on satisfaction with therapy..

RESULTS: Pre-prandial/post-prandial capillary blood glucose decreased from a mean of $10.2 \pm 0.6/12.3 \pm 0.9$ mmol/L ($p = 0.08/0.22$) and $11.7 \pm 0.6/13.6 \pm 0.8$ mmol to $9.2 \pm 1.0/10.3 \pm 1.0$ ($p = 0.025/0.011$) and) with the intensive NPH-Reg. and UL-Reg. regimens respectively compared to $12.4 \pm 1.0/14.1 \pm 1.0$ mmol/L under conventional NPH-Reg. therapy. Fructosamine tended to decrease from 432 ± 27 μ mol/L before randomization to 405.0 ± 17.9 and 406.6 ± 20.7 with intensive NPH-Reg. and UL-Reg. regimen compared to 433.9 ± 23.7 μ mol/L during conventional therapy, but did not reach statistical significance. HbA_{1c} was not affected by the various regimens. Though no difference was found in the life event questionnaire under the 3 regimens, intensive insulin therapy was associated with better knowledge of the disease and its treatment ($86.3\% \pm 2.3$ versus $65.9\% \pm 4.0$; $p < 0.05$), with 2/3 of the study population choosing to remain on UL-Reg.

CONCLUSIONS: Intensive insulin therapy is feasible in adolescents with IDDM, but compliance remains a major problem.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is a chronic disorder associated with major morbidities such as retinopathy, nephropathy, neuropathy and macrovascular anomalies (1-5). Pirart (6) was the first to draw to attention the strong correlation between glycemic control and diabetes specific complications. More recently, the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) has shown that in subjects with IDDM, intensive insulin therapy can delay the onset and the progression of retinopathy, neuropathy and nephropathy (7). This is the first long-term study (9.5 years with a mean follow-up of 6.5 years) on glycemic control and diabetic complications in a large IDDM population (n = 1 441). Subsequent to this study, it has been recommended that all insulin-dependent diabetic subjects should be put on intensive insulin therapy unless contraindicated (4,8). The application of such recommendations, even in adult populations, is a difficult task. As for adolescents, the application of a conventional therapy may become a real challenge, and the feasibility of an intensive therapy is still unanswered.

The period of adolescence is characterized by major changes in physical, emotional and psychological maturation. The rapid physical growth of adolescents resulting from the combined effects of growth hormone, sex hormones and insulin has been well documented (9-18). These hormonal changes are associated with great emotional lability (19,20). More importantly, adolescence is a period when the young develop their own personality and self-image (19,20).

In the 1980's, based on our experience with the insulin pump, we developed and validated algorithms for intensive insulin therapy by multiple insulin injections in adult IDDM patients, using the basal-bolus approach (21). Ultra-lente insulin was given as

basal insulin and Regular insulin was used for pre-meal boluses. We showed that the basal insulin requirement is 40% of the total daily insulin dose and that it is not affected by diet (22,23). We also showed that the algorithms for calculating of the pre-meal insulin dose based on the amount of carbohydrate in the meal to be ingested are not affected by the glycemic index or by the fiber content of the meal (22,23). In our minds, this approach to intensive insulin therapy is simple, easy to learn, flexible and much appreciated by adult IDDM patients.

The purpose of the present study was to assess whether such an intensive insulin regimen, the basal-bolus approach, is applicable to a general IDDM adolescent population. We also wanted to know how it would compare with the most commonly-used insulin regimen, NPH-Reg., but under an intensified application.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Subjects were recruited from the diabetic outpatient clinic at St. Justine's Hospital in Montréal. They were selected on the basis of a minimal puberty score of 3 according to Tanner's classification (24), be diagnosed for at least 2 years, C-peptide negative, aged from 12-17 years and highly motivated. Otherwise, all were in perfect health, except for their diabetes, none was insulin resistant (> 100 units/insulin/day) and all were within their normal body weight ($< 120\%$ ideal weight). All patients fulfilling the eligibility criteria were asked to participate; 41 subjects accepted to do so with a 66% acceptance rate. From these, 12 were excluded during the first month: 8 were disqualified for protocol violation (6 did not measure their capillary blood glucose and did not fill their nutrition diary; 1 took insulin after meals; and 1 omitted insulin injections), 1 was hospitalized for a viral infection and 3 dropped out on their own volition. Altogether, 29 adolescent subjects with IDDM (14 females and 15 males) completed the study. Their mean age was 14.6 ± 0.2 years with a mean height and weight of 167.2 ± 1.6 cm (boys = 170.4 ± 2.5 cm;

girls = 163.9 ± 1.4 cm) and 62.0 ± 2.1 kg (boys = 64.8 ± 3.1 kg; girls = 59.0 ± 2.3 kg), respectively. The mean duration of diabetes was 6.1 ± 0.7 years with «acceptable» metabolic control according to Canadian guidelines (mean $HbA_{1c} = 8.3 \pm 0.4\%$) (25).

After a 1-month run-in period, these subjects were randomly assigned to either intensive insulin therapy ($n = 14$) or conventional insulin treatment ($n = 15$) (Table 1). Those on intensive insulin therapy were further randomized, in a 4-month consecutive cross-over design, to UL-Reg or NPH-Reg. over a period of 8 months. They were seen monthly at the outpatient diabetic clinic. Subjects on conventional therapy were kept on NPH-Reg. and followed in parallel every 2 to 4 months.

All participants underwent a diabetes education program. They were given counseling regarding a well-balanced diet, containing 50% carbohydrates, 30% lipids and 20% proteins. Patients assigned to intensive insulin therapy were further informed about the 2 intensified insulin regimens. The importance of the measurement of capillary blood glucose with a memory reflectance meter was reinforced. The carbohydrate calculation for the UL-Reg. regimen was taught by using food lists and a French version of the "exchange lists" for meal planning especially adapted for a pediatric population. In this adapted version, the foods are categorized in 5 different groups: 1) starch; 2) milk products; 3) fruits; 4) meat and substitutes; and 5) fat. The vegetables are put in an "at will" category, mainly because the pediatric population does not eat large quantities of them. However, potatoes, corn and peas are inserted in the starch family since these foods contain starch and have a greater carbohydrate content. For the NPH-Reg. regimen, only the adapted version of the exchange lists for meal planning was taught. They also received instructions on specific algorithms to adjust their insulin doses to achieve and maintain their capillary blood glucose between 4 and 7 mmol/L before meals and at bedtime and below 10 mmol/L 1-hour post-prandially. The patients were also phoned weekly by a

member of the team (L.L.) to verify adhesion and comprehension to the algorithms and also to verify adherence and comprehension to the algorithms and to ensure that they controlled their capillary blood glucose.

The following parameters were measured before randomization and after 4 months of treatment: height (cm), body weight (kg), HbA_{1c}, fructosamine, serum lipids, microalbuminuria and creatinine clearance. At these same times, all subjects also completed a questionnaire on life events, satisfaction with therapy and knowledge of diabetes and its treatment. On 3 representing days (2 week days and 1 week end day) preceding their visits, they were asked to complete a 3-day dietary journal listing all food items ingested, the portions consumed, capillary blood glucose before and 1 hour after each meal and at bed time as well as their insulin doses.

Capillary blood glucose was measured by the dry glucose oxidase method (26), using a memory reflectance meter (One Touch II generously provided by Lifescan Canada Ltd., Burnaby, B.C., Canada). Its accuracy was checked for each subject against the reference method (27). Only capillary blood glucose values recorded in their 3-day nutritional journal were used for statistical analysis. These were verified against the memory of the reflectance meters. Glycosylated hemoglobin was measured by fast protein liquid chromatography (28), and fructosamine by calorimetry using nitroblue tetrazolium (29). Fasting serum specimens were collected to measure total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, and 24-hour urine samples were obtained for creatinine clearance and microalbuminuria employing standard procedures at the biochemistry laboratory of St. Justine's Hospital. Standing height and body weight were measured with the subjects dressed but without shoes and coat. All dietary data from the journals were analyzed for carbohydrate, protein, lipid and fiber content using "Nutritionist 3" computer software (N-Squared Computing, Salem, OR, USA). The life event questionnaire is a French version

of the Offer Self-Image Questionnaire for Adolescents (30) validated for a French-Canadian population of Québec. The knowledge and therapy satisfaction questionnaires were validated for our diabetic population by reliability, validity and clarity criteria.

All data were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA). Analysis of variance of controlled factors was performed by repeated measures, and the data expressed as means \pm SEM.

The present study was approved by the Ethics Committee of St.Justine's Hospital and participating subjects and one of their parents signed voluntary consent.

RESULTS

Overall, nutritional consumption throughout the study was similar for subjects on conventional ($9\ 750 \pm 660$ kJ/day) and intensive therapy ($9\ 660 \pm 670$ kJ/day). The energy distribution and fiber content were similar in all 3 treatment regimens. However, it differed slightly from the prescribed diet in the carbohydrates content ($45.2 \pm 1.8\%$ versus 50% ; $p < 0.05$), and lipids ($38.3 \pm 1.6\%$ versus 30% ; $p < 0.05$) but not in proteins ($17.1 \pm 0.8\%$ versus 20% ; $p = \text{NS}$). Fiber content was 13.7 ± 1.7 g/day compared to 15 g ($p = \text{NS}$).

The mean 7-point capillary blood glucose profile before randomization was 12.8 ± 1.6 mmol/L for conventional insulin therapy ($n = 15$) and 12.0 ± 1.7 mmol/L for the intensive treatment group ($n = 14$) (Table 1). Figure 1 illustrates the daytime capillary blood glucose profile after 4 months of insulin therapy with conventional NPH-Reg. and intensive NPH-Reg. and UL-Reg. A trend was evident towards the intensive UL-Reg. treatment over the 2 other regimens. Figure 2 illustrates the mean pre-prandial and post-prandial capillary blood glucose profiles after 4 months of conventional or intensive therapy. Compared to conventional NPH-Reg. (12.4 ± 1.0 mmol/L), the intensified UL-Reg. regimen resulted in a significant decrease of pre-prandial capillary blood glucose

(9.2 ± 0.9 mmol/L; $p = 0.03$), and intensive NPH-Reg. was associated with a similar decrease to 10.2 ± 1.1 mmol/L but did not reach statistical significance. Furthermore, post-prandial capillary blood glucose was much lower for the intensive UL-Reg. regimen (10.3 ± 1.0 mmol/L) compared to intensive NPH-Reg. treatment (12.3 ± 0.9 mmol/L; $p = 0.09$) and conventional NPH-Reg. (14.1 ± 1.0 mmol/L; $p = 0.01$). Figure 3 illustrates the mean delta capillary blood glucose after 4 months of treatment with the 3 different insulin regimens. Pre-meal capillary blood glucose did not change under conventional NPH-Reg. ($+0.5 \pm 1.5$ mmol/L), but decreased under intensive NPH-Reg. (-0.7 ± 1.1 mmol/L; $p = \text{NS}$), and intensive UL-Reg. (-2.2 ± 1.5 mmol/L; $p < 0.05$). The post-prandial capillary blood glucose did not change significantly under conventional NPH-Reg. ($+0.2 \pm 1.4$ mmol/L) and intensive NPH-Reg. (-1.6 ± 1.3 mmol/L) but decreased under intensive UL-Reg. (-3.0 ± 1.5 mmol/L; $p < 0.05$).

Despite obvious changes in capillary blood glucose during intensive insulin therapy, no significant variations in HbA_{1c} and fructosamine was detected (Figure 4). There was a downward trend, however, in fructosamine levels during intensive insulin treatment: from 432 ± 27 $\mu\text{mol/L}$ before randomization, this parameter decreased to 405 ± 17.9 and 406 ± 20.7 $\mu\text{mol/L}$ during the intensive NPH-Reg. and UL-Reg. regimens, respectively compared to 433.9 ± 23.7 $\mu\text{mol/L}$ for conventional NPH-Reg.

Insulin requirements during the various insulin regimens are listed in Table 2. The total daily insulin dose was 1.11 ± 0.05 U/kg for conventional NPH-Reg. and 1.10 ± 0.06 and 1.27 ± 0.10 for intensive NPH-Reg. and UL-Reg., respectively. For conventional NPH-Reg., $60.2 \pm 2.2\%$ was given before breakfast ($66.8 \pm 2.1\%$ as NPH and $33.2 \pm 2.1\%$ as Reg.) and $40.0 \pm 2.2\%$ before supper ($58.2 \pm 1.7\%$ as NPH and $41.8 \pm 1.7\%$ as Reg.). For intensive NPH-Reg., $59.1 \pm 1.9\%$ was given before breakfast ($70.8 \pm 3.7\%$ as NPH and $29.2 \pm 3.7\%$ as Reg.) and $40.9 \pm 1.9\%$ before supper ($68.5 \pm 4.0\%$ as NPH and

31.5 ± 4.0% as Reg.). For intensive UL-Reg, 70.7 ± 2.3% was given as basal UL insulin. As for the pre-meal Reg. insulin dose, it was 1.7 ± 0.2 U/10 g of CHO before breakfast, 1.1 ± 0.1 U/10 g CHO before lunch and before supper, which is similar to the algorithms found by Chiasson et al. (21).

Growth rate (0.2 ± 0.3 cm/month) and increase in weight (0.3 ● 0.4 kg/month) were not statistically different between the 3 insulin regimens. The lipid profiles, microalbuminuria and creatinine clearance were normal at the beginning of the study and did not change under the various treatments. Severe hypoglycemia was not reported in any of the treatment groups during the study. However, 3 minor hypoglycemic events were noted in the conventional treatment group, 3 in the intensive UL-Reg. group and 7 in the intensive NPH-Reg. group. The life event questionnaire did not reveal any change in all 3 treatment groups. The knowledge questionnaire showed a significant increase in score (%) under the intensive insulin regimens compared to those receiving conventional therapy (86.3% ± 2.3 versus 65.9% ± 4.0; $p < 0.05$). Of the 14 subjects on intensive insulin therapy, 9 chose to remain on UL-Reg.

CONCLUSIONS

The present study was designed to evaluate the feasibility of intensive insulin therapy in adolescents with IDDM using two insulin regimens, NPH-Reg. and UL-Reg. The data show that intensified insulin therapy is feasible and that it can be effective and safe. UL-Reg. was preferred by 2/3 of the participants, and it is suggested that tighter glycemic control can be achieved with this regimen.

After 4 months of treatment, the capillary blood glucose profile showed a definite improvement with the intensive UL-Reg. regimen compared to conventional NPH-Reg. (Figure 1). The intensive NPH-Reg. regimen manifested a trend towards glycemic improvement with a profile in between conventional NPH-Reg. and intensive UL-Reg. but

did not reach statistical significance. One of the major beneficial effects of intensive UL-Reg. was a lower post-prandial capillary blood glucose compared to conventional NPH-Reg. and intensive NPH-Reg. (Figure 2). The advantage of intensive UL-Reg. was even more apparent with the mean delta in pre-prandial and post-prandial capillary blood glucose (Figure 3), where the mean pre-meal capillary blood glucose under the intensive UL-Reg. regimen decreased by 2.2 mmol/L. We also observed a similar post-prandial capillary blood glucose reduction of 3.0 mmol/L with intensive UL-Reg. and of 1.6 mmol/L with the intensified NPH-Reg. These data indicate that intensive insulin therapy can be achieved with positive results and that the UL-Reg. regimen can achieve better glycemic control. This is consistent with the DCCT observation in a subpopulation of 195 adolescents which showed that intensive insulin therapy is beneficial (31). All those adolescents were at Tanner stage 2 or beyond. Their mean 7-point capillary blood glucose profiles were 14.4 ± 2.9 and 9.8 ± 1.7 mmol/L for conventional and intensive therapy, respectively, compared to 13.6 ± 1.3 mmol/L for our conventional treatment group and 9.6 ± 1.5 and 10.8 ± 1.9 mmol/L for our intensive UL-Reg. and NPH-Reg. regimens, respectively. The DCCT also showed that intensified treatment of their adolescent subpopulation significantly decreased the risk of microangiopathy (31).

Surprisingly, this was not paralleled by an improvement in HbA_{1c} (Figure 4). From a baseline value of $8.2 \pm 0.3\%$, glycosylated hemoglobin decreased to 7.9 ± 0.1 and $7.5 \pm 0.3\%$ after 4 months of intensive treatment with UL-Reg. and NPH-Reg. respectively, but did not change in the conventional treatment group ($8.3 \pm 0.4\%$). When the data are expressed as a percentage above the upper limit of normal (100% = mean \pm 2 SD), this represents a decrease from 128% to 122% and 115%, respectively. In the DCCT, it took 1 year to achieve a significant reduction of HbA_{1c} from 159% to 134% in the intensively-treated group (32,33). This is also similar to the observations of

Bougnères et al. (34) where it took 9 months for HbA_{1c} to decrease from 145% to 139% in an unselected population of adolescents with IDDM under an intensive 3-injection insulin regimen. They also reported that the best responders were those who had the worst glycemic control. Initially, our patients had better glycemic control, and though the final HbA_{1c} achieved was better than in those 2 studies, the improvement did not reach statistical significance. It is possible that if we had prolonged the study for up to 1 year the results would have achieved significance.

A downward trend was also observed for fructosamine levels in the intensively-treated groups. Since fructosamine is an index of glycemic control over the last 2 weeks compared to 3 months for HbA_{1c}, these data, when checked against capillary blood glucose, suggest that compliance to the prescribed regimen was better before major follow-up visits when the patients had to record their capillary blood glucose levels, food intake and insulin doses. However, although, intensified insulin therapy is possible in this adolescent population with IDDM, compliance with such constraints may be difficult to achieve. This is compatible with Castro's observations (35) on the psychological aspect of compliance with prescribed treatment in children with IDDM. Her data showed that self-monitoring of blood glucose was perceived as a major obstacle to compliance by 90% of subjects despite adequate knowledge of the prescribed regimen. She suggested that adolescents tend to create a mental representation of what their treatment should be and are highly compliant with this subjective construct (35). Therefore, they gradually adapt to an oversimplified regimen by omitting insulin injections or self-monitoring blood glucose or by modifying other rules, so that intensive treatment loses its effectiveness. This is consistent with Cromer's observation (19) that as teenagers become more independent, they tend to favor simplification of the "doctor's orders". It is also compatible with our findings where intensified insulin treatment was associated with a

better knowledge score ($83.3\% \pm 2.3$ versus $65.9\% \pm 4.0$; $p < 0.05$), better capillary blood glucose levels before major visits but no improvement in HbA_{1c} . Nevertheless, 2/3 of subjects chose to remain on the "intensified" UL-Reg. regimen, mainly because of its greater flexibility (21).

Total daily insulin requirements were not significantly different between the 3 regimens though there was a trend towards a higher total daily dose with intensive UL-Reg. treatment compared with the conventional therapy (1.3 ± 0.1 versus 1.1 ± 0.05 U/kg). This could be due to greater flexibility in the meal plan since pre-meal Reg. insulin was adjusted based on the amount of carbohydrates in the meal to be ingested. However, major changes in eating habits could not be documented, and overall caloric intake as well as percent carbohydrate intake were not significantly different between the treatment groups. This is very similar to our observations in adults with IDDM where intensive UL-Reg. insulin treatment did not result in increased insulin dosage despite better glycemic control; the major difference being a better distribution of insulin over a 24-hour period between the UL-Reg. and NPH-Reg. therapy (21). Two major differences were, however, observed in this adolescent population compared to adults with IDDM. The first was the overall daily insulin requirement which was significantly higher in adolescents (1.1 U/kg) compared to adults (0.65 U/kg). This is consistent with data in the literature (9-12). Though the exact mechanism of insulin resistance in adolescents is still controversial, it is believed to arise from hormonal changes responsible for their increased growth velocity and sexual maturation (9). The second difference with adults under intensive UL-Reg. treatment was the increase to 40% in basal insulin requirements compared to 70% in adolescents (Table 2). Again, this is probably due to the insulin resistance described in this population (9-12). However, the pre-meal Reg. insulin requirement based on the carbohydrate content of the meal was not different in

adolescents compared to adults (22,23). Also, the NPH and Reg. ratio was approximately 2/3 and 1/3 respectively for the 2 regimens for both breakfast and dinner. These distributions are very similar to those observed for adults with IDDM, except for NPH and Reg. distribution for the evening meal which is closer to 50/50 in adults (36). This, again, reflects an increased insulin requirement to cover the night with NPH insulin before dinner. In summary, insulin requirements are increased by 70% in adolescents with IDDM compared to adults with IDDM. This is believed to be due to insulin resistance secondary to pubertal hormonal changes.

In conclusion, our study in adolescents with IDDM has shown that adherence to the prescription of an intensive insulin regimen can result in improved glycemic control. Over time, despite adequate knowledge of the prescribed regimen, subjects tend to simplify the rules and thus lose some of the benefits of intensified insulin therapy. However, in view of the fact that intensive insulin treatment in young adults has been shown to decrease the onset and progression of diabetic complications (31,34) we strongly believe that intensified insulin therapy should be introduced as early as possible within the adolescent population. Furthermore, if intensified insulin treatment is accepted by adolescent patients, it is suggested that the UL-Reg. regimen be recommended.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Ginette Blain for typing and Susanne Bordeleau-Chénier for preparing the manuscript and illustrations. Lucie Lafrance is the recipient of a studentship from *Fonds de la recherche en santé du Québec* (FRSQ).

REFERENCES

1. Skyler JS. Relation of metabolic control of diabetes mellitus to chronic complications. In: Rifkin H, Porte DJ, editors. *Diabetes Mellitus. Theory and Practice*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier, 1990:856-868.
2. Stowing S, Raskin P. Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1126-1140.
3. Winocour PH. Coronary heart disease in diabetes mellitus: Antecedents and associations. *Postgrad Med J* 1991; 67: 917-921.
4. Eastman RC, Gordon P. The DCCT. Implications for diabetes treatment. *Diabetes Rev* 1994; 2: 263-271.
5. Norris Kostraba J, Dorman JS, Orchard TJ. Contribution of diabetes duration to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12: 686-693.
6. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications. A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-263.
7. DCCT 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: 977-986.
8. Lasker RD. The diabetes control and complications trial. Implications for policy and practice. *N Engl J Med* 1993; 329: 1035-1036.
9. Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS. Insulin resistance of puberty: A defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 277-282.
10. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987; 110: 481-487.
11. Caprio S, Pleuve G, Diamond MP. Increased insulin secretion in puberty: A compensatory response to reductions in insulin sensitivity. *J Pediatr* 1989; 114: 963-967.

12. Smith CP, Archibald HR, Thomas JM. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 7-14.
13. Martha PMJ, Reiter EO. Pubertal growth and growth hormone secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 165-182.
14. Law WM, Heath H. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). *Ann Intern Med* 1985; 102: 511-519.
15. Pratt JH, Parkinson CA, Weinberger MH, Duckworth WC. Decreases in renin and aldosterone secretion in alloxan diabetes: an effect of insulin deficiency. *Endocrinology* 1985; 116: 1712-1716.
16. Wheeler MD. Physical changes of puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 1-14.
17. Sperling MA. Diabetes in adolescence. *Adolescent Medicine: State of the Arts Reviews* 1994; 5: 87-96.
18. Dunger DB. Diabetes in puberty. *Arch Dis Child* 1992; 67: 569-570.
19. Cromer BA, Tarnowski KJ. Non compliance in adolescents: A review. *Develop Behav Pediatr* 1989; 10: 207-215.
20. Papalia DE, Olds SW: *Human Development, 3rd edition*. New York, McGraw-Hill, 1986.
21. Chiasson J-L, Ducros F, Poliquin-Hamet M, Lopez D, Lecavalier L, Hamet P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) vs multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care* 1984; 7: 331-337.
22. Lafrance L, Poisson D, Ducros F, Chiasson J-L. Dietary fiber intake and intensive insulin therapy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care (Submitted for publication)* 1996.
23. Lafrance L, Poisson D, Ducros F, Chiasson J-L. The effects of low glycemic index fruit versus higher glycemic index starchy foods in IDDM patients on intensive insulin therapy. *Diabetes Care (Submitted for publication)* 1996.
24. Tanner JM: *Growth at adolescence*. Boston, Blackwell, 1962.

25. Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Clinical practice guidelines for treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1993; 147: 697-712.
26. Begley JP, Forest ARW. Laboratory assessment of three reflectance meters designed for self-monitoring of blood glucose concentrations. *J Clin Pathol* 1988; 41: 397-402.
27. Bergmeyer HU, Bernt E, Schmidt F, Stork H. D-Glucose. Determination with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. In: Bergmeyer HU, editor. *Methods of Enzymatic Analysis*. New York: Academic Press, 1974:1196-1201.
28. Cole RA, Soeldner JS, Dunn PJ, Bunn HF. A rapid method for the determination of glycosylated hemoglobin using high pressure liquid chromatography. *Metabolism* 1978; 27: 289-301.
29. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: A new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 87-95.
30. Offer D, Ostrov E, Howard KI: *The Adolescent: A Psychological Self-portrait*. New York, Basic Books Inc. 1981.
31. DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes control and complications trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
32. Dorchy H. What level of HbA_{1c} can be achieved in young diabetic patients beyond the honeymoon period? *Diabetes Care* 1993; 16: 1311-1313.
33. Dorchy H. Dorchy's recipes explaining the "intriguing efficacy of Belgian conventional therapy". *Diabetes Care* 1994; 17: 458-460.
34. Bougnères PF, Landais P, Mairesse AM, Jais JP, Jos J, Peyraud J, et al. Improvement of diabetic control and acceptability of a three-injection insulin regimen in diabetic adolescents. *Diabetes Care* 1993; 16: 94-102.
35. Castro D. Aspects psychologiques de la compliance au traitement chez l'enfant diabétique insulinodépendant. *Ann Pédiatri (Paris)* 1991; 38: 455-458.

36. Skyler JS, Skyler DL, Seigler DE, O'Sullivan MJ. Algorithms for adjustment of insulin dosage by patients who monitor blood glucose. *Diabetes Care* 1981; 4: 311-318.

TABLE 1 - *Demographic and clinical data on the study population before randomization*

PARAMETERS	INSULIN TREATMENT	
	Conventional	Intensive
Number	15	14
Age (yr)	14.3 ± 0.3	14.8 ± 0.5
Sex (M/F)	5/10	9/5
Body weight (kg)	59.0 ± 3.2	65.3 ± 3.6
Boys	61.7 ± 4.2	71.1 ± 2.45
Girls	53.5 ± 2.4	62.1 ± 3.0
Height (cm)	166.5 ± 2.7	168.1 ± 2.3
Boys	168.8 ± 3.5	173.5 ± 1.8
Girls	161.9 ± 2.8	165.0 ± 1.4
Duration of diabetes (yr)	6.8 ± 0.9	5.2 ± 0.9
Mean capillary glucose profile (mmol/L)	12.8 ± 1.6	12.0 ± 1.7
HbA _{1c} (%)	8.5 ± 0.4	8.1 ± 0.4

Normal range for HbA_{1c} = 3.4-5.5%

TABLE 2 - *Insulin requirement during various insulin regimens*

PARAMETERS	INSULIN TREATMENT		
	Conventional	Intensive	
	NPH-Reg.	NPH-Reg.	UL-Reg.
Total daily dose (U/kg)	1.11 ± 0.05	1.10 ± 0.06	1.27 ± 0.10
NPH-Reg. Regimen			
Morning dose (%)			
Total	60.2 ± 2.2	59.1 ± 1.9	---
NPH	66.8 ± 2.1	70.8 ± 3.7	---
Reg.	33.2 ± 2.1	29.2 ± 3.7	---
Evening dose (%)			
Total	40.0 ± 2.2	40.9 ± 1.9	---
NPH	58.2 ± 1.7	68.5 ± 4.0	---
Reg.	41.8 ± 1.7	31.5 ± 4.0	---
UL-Reg. Regimen			
Basal insulin (%)*	---	---	70.7 ± 2.3
Pre-meal dose (U/10g CHO)**	---	---	
Breakfast	---	---	1.7 ± 0.2
Lunch	---	---	1.1 ± 0.1
Supper	---	---	1.1 ± 0.1

*Ultra-lente insulin

**Regular insulin

FIGURE LEGENDS

Figure 1: The mean daytime capillary blood glucose profile after 4 months of conventional treatment with NPH-Reg. regimen (●; n = 15) and of intensified treatment with UL-Reg. regimen (○, n = 14) and NPH-Reg. regimen (■; n = 14). Each point represent the mean of 3 days.

Figure 2: The pre-prandial (AC) and the post-prandial (PC) capillary blood glucose after 4 months of conventional treatment with NPH-Reg. regimen, and of intensified treatment with UL-Reg. and NPH-Reg. regimens. The data are expressed as mean \pm SEM. a: $p = 0.03$ compared to conventional NPH-Reg.; b: $p = 0.25$ compared to intensified NPH-Reg.; c: $p = 0.01$ compared to conventional NPH-Reg.; d: $p = 0.09$ compared to intensified NPH-Reg.; e: $p = 0.07$ compared to conventional NPH-Reg.; f: $p = 0.22$ compared to conventional NPH-Reg.

Figure 3: Delta in preprandial (AC) and postprandial (PC) capillary blood glucose after 4 months of conventional NPH-Reg. treatment and intensive UL-Reg. and NPH-Reg. therapy. The data are expressed as means \pm SEM. a: $p = 0.05$ compared to conventional NPH-Reg.

Figure 4: Percent HbA_{1c} and fructosamine levels at baseline before randomization and after 4 months of conventional NPH-Reg. treatment and intensive NPH-Reg. and UL-Reg. therapy. The data are expressed as means \pm SEM.

Figure 1: Mean daytime capillary blood glucose profile after 4 months of various treatment regimens

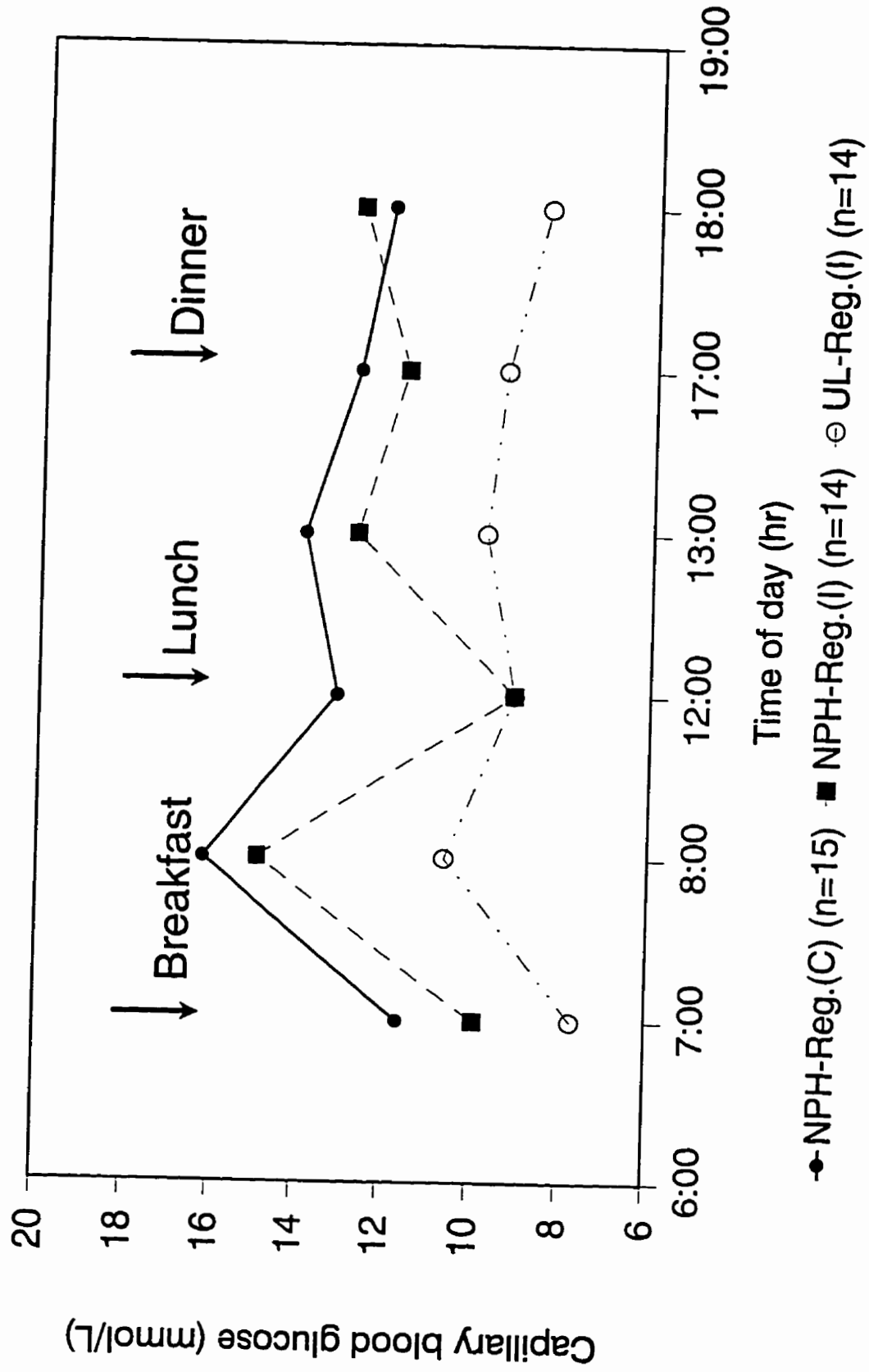


Figure 2: Pre-prandial (AC) and post-prandial (PC) capillary blood after 4 months various treatment regimens

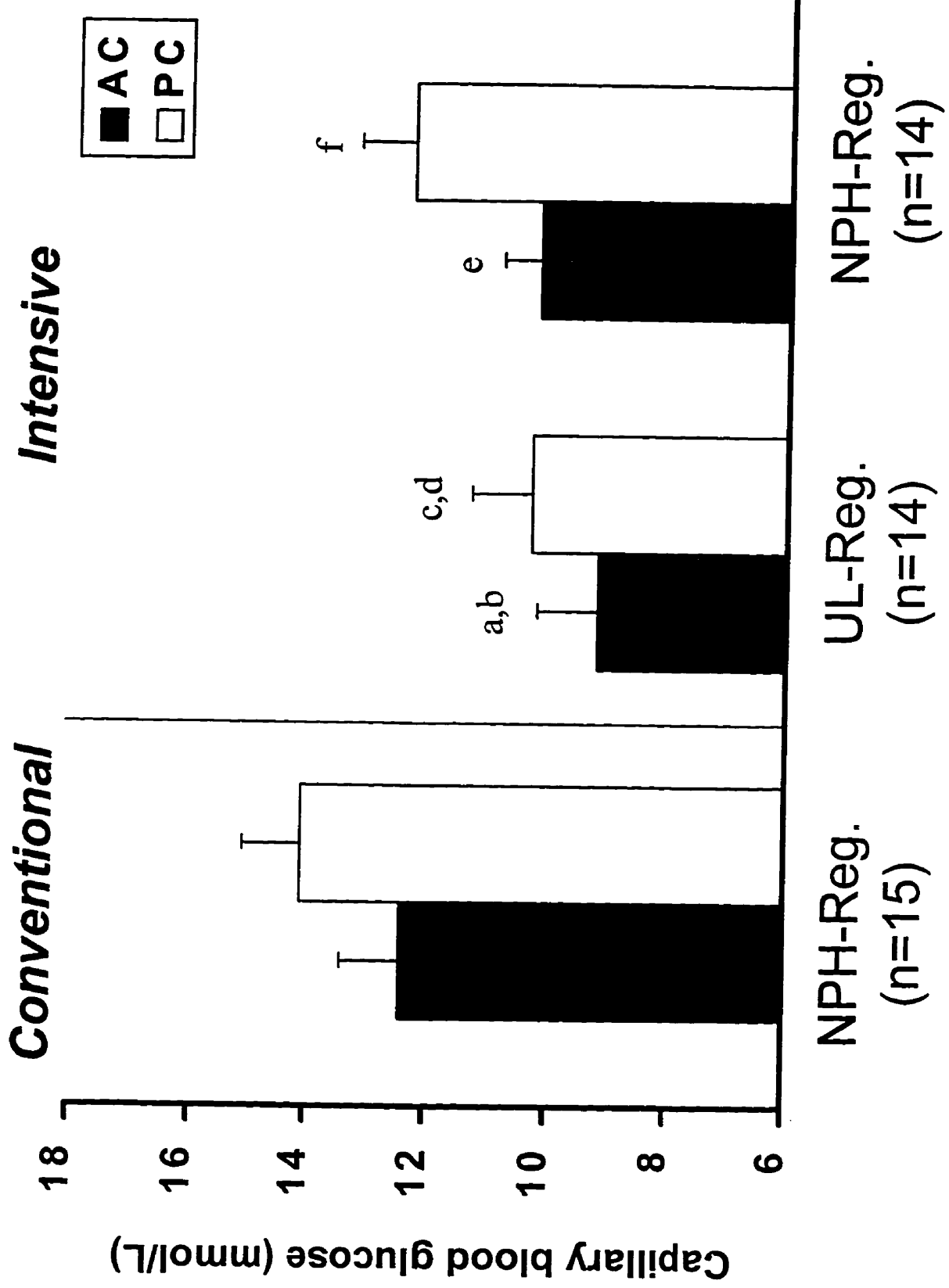


Figure 3: Delta pre-prandial (AC) and post-prandial (PC) capillary blood glucose after 4 months of various treatment regimens

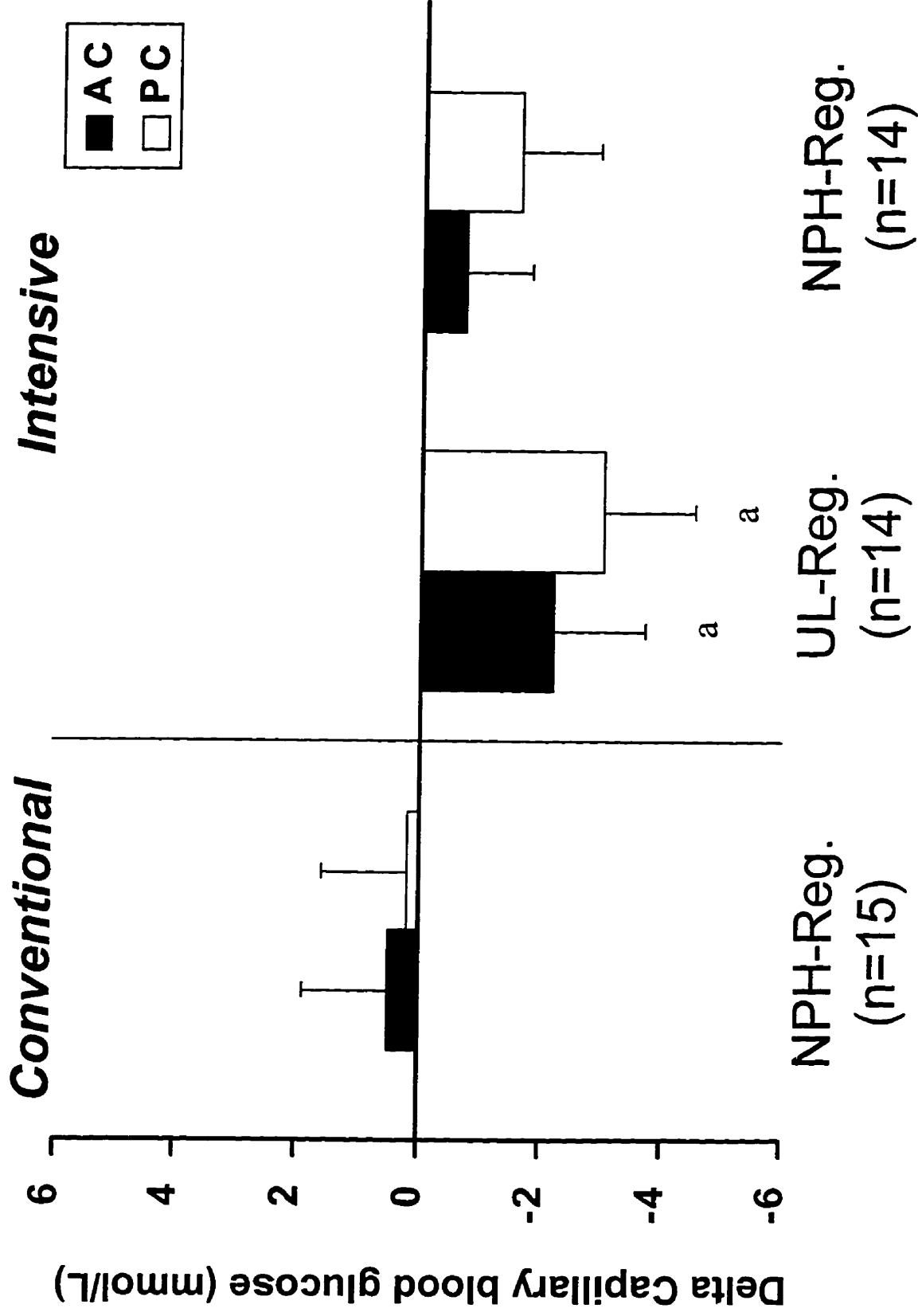
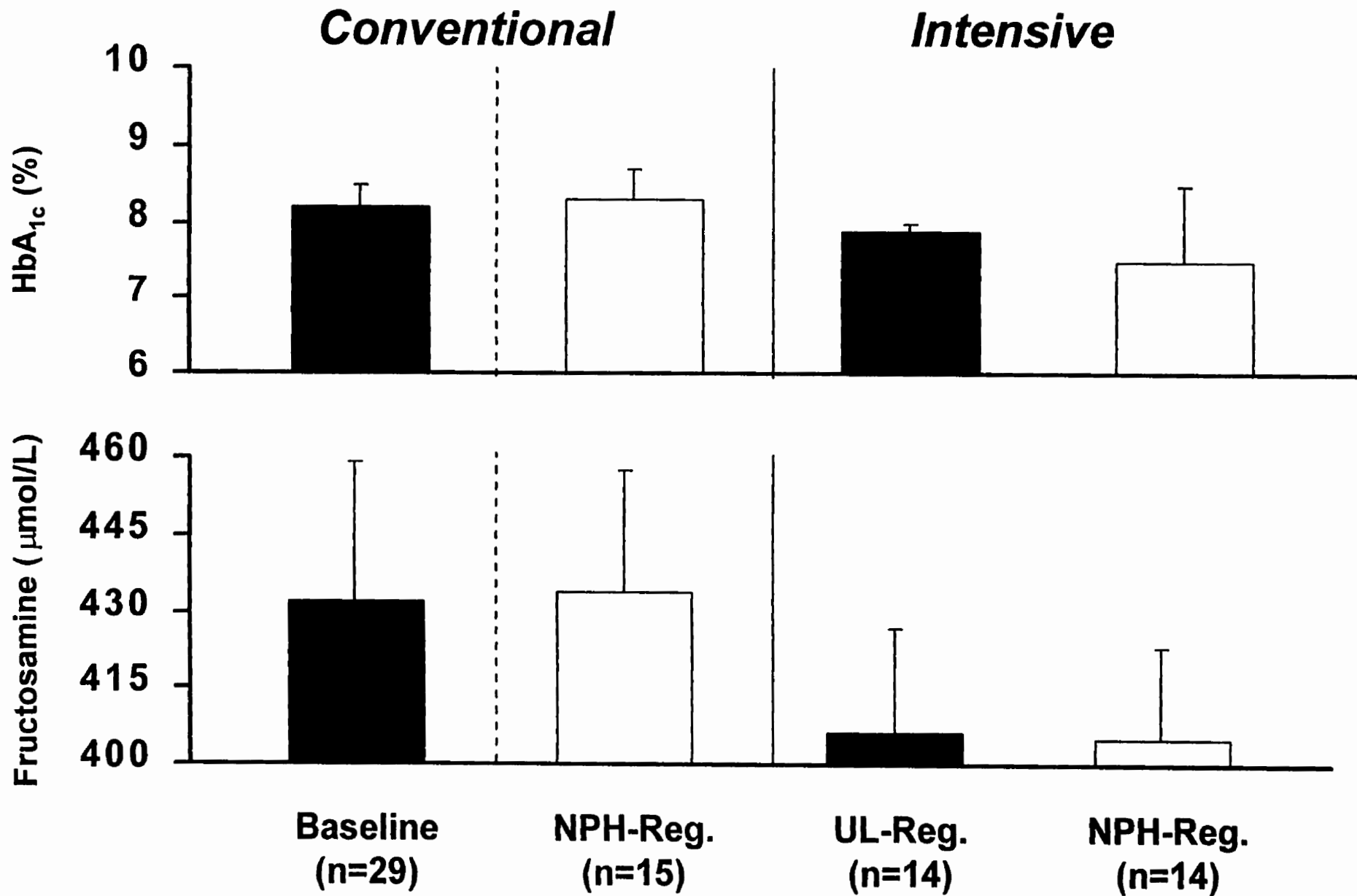


Figure 4: Percent HbA_{1c} and fructosamine levels at baseline before randomization and after 4 months of various treatment regimens



DISCUSSION

1. L'INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE ET LE CONTRÔLE MÉTABOLIQUE

Pirart fut le premier à mettre en corrélation le degré d'hyperglycémie chronique et la prévalence des complications microvasculaires du diabète (Pirart 1978). Depuis, plusieurs études sont venues confirmer ces observations (Lauritzen et coll. 1983; Lauritzen et coll. 1985; Steffes et coll. 1985; Feldt-Rasmussen et coll. 1986; Krolewski et coll. 1986; Cohen et coll. 1987; Orchard et coll. 1990*ab*; Strowig et Raskin 1992). De plus, d'autres protocoles de recherche ont également démontré que les maladies macrovasculaires étaient augmentées chez les sujets avec hyperglycémie (Orchard et coll. 1990*ab*; Donahue et Orchard 1992; Jarret 1992). Certains chercheurs (Lauritzen et coll. 1983, 1985; Feldt-Rasmussen et coll. 1986) ont mis en évidence que l'insulinothérapie intensive diminuait de façon significative l'apparition et la progression des complications du diabète. Cependant, deux problèmes étaient inhérents à toutes ces recherches: un petit nombre de sujets et une courte durée des études. Toutefois, avec la publication de l'étude américaine du DCCT, on a pu faire le jour de façon convaincante qu'un meilleur contrôle métabolique par insulinothérapie intensive ralentissait de façon significative l'apparition et la progression de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie (The DCCT Research Group 1993*b*). Il est même suggéré qu'une telle thérapie intensifiée peut diminuer l'apparition de maladies cardiovasculaires. Cette étude, portant sur 1 440 sujets diabétiques insulino-dépendants sur une période de neuf ans, clôt de façon définitive cette discussion. En conséquence, il est donc recommandé chez tous les sujets diabétiques, tant chez les non insulino-dépendants que chez les insulino-dépendants, de maintenir la glycémie le plus près possible de la normale, dans le but de prévenir les complications à long terme. La question est: *Comment mettre en pratique une telle recommandation?*

Un des problèmes rencontrés avec la majorité des études utilisant l'insulinothérapie intensifiée est que les algorithmes utilisés pour ajuster les doses d'insuline au jour le jour ne sont pas détaillés (Lauritzen et coll. 1983; Chiasson et coll. 1984; Lauritzen et coll. 1985; Feldt-Rasmussen et coll. 1986; Skyler 1990; Narins 1991; Strowig et Raskin 1992).

Par ailleurs, au cours des dix dernières années, nous avons acquis localement une grande expertise dans l'insulinothérapie intensive chez les sujets avec un diabète insulino-dépendant. En effet, c'est au tout début des années 80 que les premiers essais sur

l'insulinothérapie intensifiée ont été tentés dans notre milieu médical. Schiffrin et collaborateurs (1980) ont été les premiers à évaluer localement l'effet d'une insulinothérapie continue, donnée via une pompe à insuline, chez neuf sujets diabétiques insulino-dépendants. L'étude, d'une durée de 150 jours, a permis de constater une amélioration de la glycémie capillaire moyenne ($12,2 \pm 1,3$ versus $5,6 \pm 0,2$ mmol/L) et de l'hémoglobine glyquée ($11,8 \pm 0,5$ versus $7,6 \pm 0,3\%$; $n = 6,2-7,5\%$). De plus, les auteurs ont également observé une diminution des besoins en insuline, de 10 à 40%, chez tous les sujets, après 3 mois de thérapie. Par la suite, Schiffrin et Belmonte (1982*b*) ont fait paraître les résultats d'une étude prospective d'une durée d'un an, qui comparait l'efficacité d'une insulinothérapie intensive donnée via une pompe à insuline et les injections multiples d'insuline. Le traitement d'injections multiples était assuré par une dose de NPH (25% de la dose totale) au coucher et trois autres injections d'insuline Régulière une heure avant chaque repas. Les résultats de cette étude ont alors permis de conclure que les deux thérapies intensives étaient équivalentes et permettaient un meilleur contrôle métabolique. Chiasson et collaborateurs (1984) ont eux aussi observé les mêmes résultats. Cependant, dans leur protocole, l'insulinothérapie intensive avec injections multiples, avait été élaborée via une injection d'insuline à action prolongée (UL), ceci afin d'assurer le taux de base et de trois injections d'insuline Régulière pour assurer la normalisation de la glycémie postprandiale.

Par ailleurs, l'approche de l'insulinothérapie intensive implique un enseignement médical et diététique approprié ainsi qu'une prise en charge du traitement par le patient. Celui-ci doit lui-même mesurer ses glycémies capillaires de façon régulière et ajuster ses doses d'insuline, selon des algorithmes précis, ceci afin de maintenir une normoglycémie. Une telle thérapie intensifiée peut se faire en utilisant deux à quatre injections d'insuline par jour, selon le régime choisi (Hirsch et coll. 1990). Par contre, le régime basal-prandial (Ultra-lente-Régulière ou pompe à insuline) est souvent privilégié en raison de sa plus grande flexibilité. Toutefois, on peut obtenir un même contrôle métabolique en utilisant le régime NPH-Régulière en deux ou trois injections par jour, même si la flexibilité de ce régime est restreinte.

Le succès du régime NPH-Régulière repose sur une certaine discipline dans l'apport nutritionnel, tant dans l'horaire des repas que dans la quantité de glucides à ingérer à chaque repas. Les insulines sont administrées avant le repas du matin (66%, dont 2/3 NPH et 1/2 Régulière) (Schade et coll. 1983*a*). Les insulines sont ensuite ajustées chaque deux ou trois jours, par deux unités à la fois, pour maintenir la glycémie avant les repas

entre 4 et 7 mmol/L (Schade et coll. 1983*b*). Parfois, la NPH avant le souper doit être déplacée au coucher pour éviter l'hyperglycémie nocturne.

Le régime basal-prandial présente plusieurs avantages. Ce régime consiste à administrer une insuline de base, sous forme d'Ultra-lente ou d'infusion continue de Régulière par pompe à insuline, et d'ajouter des bolus de Régulière avant chaque repas. Ce régime procure en particulier deux avantages majeurs: il permet premièrement de modifier l'horaire des repas, puisque l'insuline Régulière est administrée 15 à 20 minutes avant le repas; deuxièmement, si le patient apprend à calculer ses apports en glucides, il peut varier la quantité de glucides dans le repas et s'injecter une dose d'insuline Régulière préprandiale, proportionnelle à la quantité de glucides pris.

Les travaux cliniques de Chiasson et collaborateurs (1984) nous ont permis de démontrer qu'une telle approche était logique, simple, facile d'apprentissage pour le patient, et surtout, associée à un meilleur contrôle glycémique.

De plus, au cours des mêmes années 1980, de nouveaux concepts nutritionnels en diabétologie ont été développés: il s'agit des indices glycémiques des aliments, et particulièrement, du rôle des fibres alimentaires. Ainsi, les glucides provenant d'aliments différents vont provoquer un degré d'hyperglycémie postprandiale différent, d'où l'importance du choix des aliments contenant des glucides (Crapo et coll. 1977; Jenkins et coll. 1981). Quant aux fibres alimentaires, surtout celles solubles, elles retardent l'absorption du glucose, et par le fait même, diminuent le pic glycémique postprandial (Jenkins et coll. 1978, 1980, 1983, 1987*ab*; Jenkins 1982). Nous nous sommes donc sentis obligés de répondre aux questions suivantes: *est-ce que l'indice glycémique des aliments ingérés et/ou la quantité de fibres dans les repas modifiaient les algorithmes utilisés pour ajuster les insulines préprandiales basées sur le calcul des glucides?*

2. LE CALCUL DES GLUCIDES CHEZ L'ADULTE AVEC DIABÈTE SUCRÉ INSULINODÉPENDANT: IMPACT DE L'INDICE GLYCÉMIQUE ET DES FIBRES ALIMENTAIRES

Dans une première étude, nous avons donc évalué l'effet de l'indice glycémique sur les besoins préprandiaux en insuline Régulière, chez des sujets adultes avec diabète insulino-dépendant, sous régime basal-prandial intensifié. Comme diète à indice glycémique bas, nous avons opté pour une diète à base de fruits et de produits laitiers, afin

d'éviter les aliments riches en fibres. À l'autre extrême, la diète avec indice glycémique élevé était une diète riche en amidon. Les sujets étaient déjà sous insulinothérapie intensive et étaient habitués à calculer leur apport en glucides et à ajuster leurs doses d'insuline, pour maintenir la glycémie postprandiale entre 7 et 10 mmol/L. Les sujets consommaient un petit déjeuner standard pour chaque diète expérimentale.

Nous avons décidé de situer la diète à indice glycémique élevé à > 90 avec la diète contrôle ou intermédiaire entre 60 et 90. Cela permettait une meilleure distribution des aliments entre les trois classes d'indice glycémique. Ces valeurs étaient assez similaires à ceux de Weyman-Daum et collaborateurs (1987), qui ont utilisé un petit déjeuner à indice glycémique bas de 71,5 et celui à indice glycémique élevé de 91,6. Ces valeurs sont aussi assez proches de celles de Wolever et collaborateurs (1988), de 40,6 pour le déjeuner à indice glycémique bas et 105 pour celui à indice glycémique élevé. Toutefois, dans la littérature, les valeurs de repas à indice glycémique bas et élevé varient entre 40 à 107 et entre 81 à 184 respectivement (Laine et coll. 1987; Weyman-Daum et coll. 1987; Collier et coll. 1988; Wolever et coll. 1988). Dans notre étude, le journal alimentaire portant sur trois jours démontre que les diètes prescrites étaient bien suivies.

Lors du petit déjeuner standardisé, pour une même dose d'insuline Régulière préprandiale, la glycémie postprandiale était plus élevée lors du repas à indice glycémique élevé ($11,1 \pm 1,0$ mmol/L; $p < 0,01$) et plus bas lors du repas à indice glycémique bas ($9,7 \pm 0,8$ mmol/L; $p < 0,05$), en comparaison avec le repas à indice glycémique intermédiaire ($10,3 \pm 1,2$ mmol/L; repas contrôle). Toutefois, au jour le jour, la diète à indice glycémique bas et celle à indice glycémique élevé ne causaient pas de changement des glycémies postprandiales suffisamment important pour nécessiter un changement de la dose d'insuline Régulière préprandiale, basée sur le calcul des glucides. Il est possible que dans le contexte de la vie quotidienne, l'absence d'effet significatif des diètes à indice glycémique bas et élevé pourrait être due au choix, à la préparation ou à la cuisson des aliments, qui peuvent varier au jour le jour, et par conséquent, atténuer les effets observés lors d'un repas standardisé. Quoiqu'il en soit, il semble clair que nous pouvons conseiller à nos patients avec diabète insulino-dépendant, sous régime basal-prandial qui calculent leur apport en glucides, de suivre une diète à indice glycémique bas, sans nécessiter des changements des algorithmes et sans risques accrus d'hyperglycémie.

Dans la deuxième étude, nous avons évalué l'effet d'une diète riche en fibres alimentaires sur les besoins préprandiaux en insuline Régulière, chez des sujets adultes

avec diabète insulino-dépendant sous régime basal-prandial intensifié. Encore une fois, le journal alimentaire démontrait que les diètes prescrites étaient bien suivies. La diète contrôle contenait $16,0 \pm 1,0$ g de fibres par jour, ce qui est en accord avec les relevés sur la prise de fibres alimentaires par la population nord-américaine (American Diabetes Association 1994). De son côté, la diète riche en fibres contenait en moyenne $56,1 \pm 1,2$ g de fibres par jour, dont 1 g sous forme de fibres solubles. Cela est même au-delà des 40 g recommandés par l'*American Diabetes Association* (American Diabetes Association 1994).

Lors du repas standard, l'introduction de fibres alimentaires était associée à une baisse de la glycémie postprandiale de $10,3 \pm 1,2$ mmol/L à $8,5 \pm 1,0$ mmol/L, sans être toutefois significative ($p = 0,08$). Par contre, la glycémie capillaire postprandiale faite à la maison était nettement diminuée ($8,7 \pm 0,6$ mmol/L; $p < 0,03$). Cette baisse de la glycémie postprandiale, observée lors de la diète à fibres alimentaires élevées, est similaire à celle notée dans la majorité des études de la littérature (Vaaler et coll. 1980; Chenon et coll. 1984; Nygren et coll. 1984; Ebeling et coll. 1988; Maskkola-Vuoinen et coll. 1992). Toutefois, cette observation est différente à celle de Weyman-Daum et collaborateurs (1987), qui n'ont pas pu démontrer un effet avec des repas riches en fibres (~10 g de fibres solubles) sur la glycémie postprandiale de sujets diabétiques insulino-dépendants. Il est possible dans cette étude que la glycémie, très élevée et donc mal contrôlée, aurait atténué les différences sur la glycémie postprandiale, entre la diète à fibres basses versus celle à fibres élevées. Dans notre étude, la glycémie postprandiale après le repas du soir avait une tendance à être plus basse ($7,5 \pm 0,4$ mmol/L; $p < 0,08$) lors de la diète riche en fibres, tandis que celle pour le repas du midi n'était pas affectée. Il est possible que la quantité de fibres pour ces deux repas était insuffisante (14,0 et 12,0 g) pour produire une baisse de la glycémie postprandiale significative. Nous ne pouvions pas non plus éliminer la possibilité que les fibres n'étaient pas suffisamment mélangées avec les aliments du repas.

Toutefois, les baisses de glycémies postprandiales observées demeuraient à l'intérieur des limites visées, et par le fait même, ne nécessitaient pas de réajustement des doses d'insuline Régulière préprandiales. Cela est différent de l'étude de Ebeling et collaborateurs (1988), qui ont observé une baisse légère (5%) mais significative de la dose quotidienne totale d'insuline après quatre semaines. Ces sujets étaient sur pompe à insuline et recevaient 5 g de guar à chaque repas et à la collation du soir. Cependant, les glycémies visées et les algorithmes utilisés ne sont pas mentionnés dans leurs travaux. Il

est également possible que les 12 jours d'une diète riche en fibres alimentaires ne soient pas suffisants pour induire une modification des besoins en insuline.

Dans notre étude, nous avons démontré que chez des adultes avec diabète insulino-dépendant sous insulinothérapie intensive, l'augmentation des fibres alimentaires dans la diète pouvait diminuer les glycémies postprandiales, sans cependant nécessiter un ajustement des insulines. Donc, ces patients peuvent incorporer les fibres alimentaires dans leurs diètes, sans modification des algorithmes et également sans risque d'hypoglycémie.

3. L'INSULINOTHÉRAPIE INTENSIVE CHEZ LES ADOLESCENTS AVEC DIABÈTE INSULINODÉPENDANT

Nos expériences avec l'insulinothérapie intensive se sont limitées aux sujets adultes avec diabète insulino-dépendant. Toutefois, l'âge d'apparition le plus fréquent du diabète insulino-dépendant se situe surtout aux environs de la puberté, donc de six à dix ans avant l'âge adulte. Compte tenu que l'hyperglycémie et le temps d'exposition à cette situation métabolique anormale influencent l'apparition des complications diabétiques, nous nous sommes demandés si l'insulinothérapie intensive était applicable à une population d'adolescents souffrant de diabète insulino-dépendant.

Dans notre troisième étude, nous avons évalué l'applicabilité de l'insulinothérapie intensive chez les adolescents avec un diabète insulino-dépendant, en utilisant deux régimes: celui de NPH-Régulière et celui de l'Ultra-lente-Régulière. Après quatre mois de traitement intensifié, l'effet majeur du régime Ultra-lente-Régulière a été la baisse très marquée de la glycémie postprandiale qui était nettement améliorée, comparativement à celle observée durant le régime NPH-Régulière conventionnel ($10,3 \pm 1,0$ versus $14,1 \pm 1,0$ mmol/L; $p < 0,01$). Toutefois, le régime NPH-Régulière intensifié se situait entre les deux ($12,3 \pm 0,9$ mmol/L; $p = 0,09$), mais n'était pas significativement différent du traitement conventionnel. Nos données démontrent donc que l'insulinothérapie intensive est possible chez les adolescents diabétiques insulino-dépendants, et que le régime Ultra-lente-Régulière est associé à un meilleur contrôle glycémique.

Par contre, cette amélioration glycémique n'était pas associée à une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée, ni de la fructosamine, même si les données de la fructosamine démontrent une tendance à la baisse avec les deux régimes intensifiés: $407 \pm$

26 $\mu\text{mol/L}$ pour le régime NPH-Régulière et $405 \pm 25 \mu\text{mol/L}$ pour l'Ultra-lente-Régulière versus $424 \mu\text{mol/L}$ pour le régime NPH-Régulière conventionnel. Étant donné que la fructosamine est un indice du contrôle glycémique des deux dernières semaines, comparativement à trois mois pour l'hémoglobine glyquée, ces observations suggèrent que l'adhésion du régime prescrit est toujours meilleure juste avant une visite médicale où les adolescents réalisent qu'ils ont à remplir leur journal et à noter leurs glycémies capillaires, leurs prises alimentaires et les doses d'insuline. Ceci serait conforme aux observations de Castro (1991) dans son étude sur l'aspect psychologique de l'adhésion aux traitements prescrits chez des enfants avec DID. Ses données démontrent que la mesure de la glycémie capillaire est perçue comme un obstacle majeur à l'adhésion pour 90% des sujets, malgré leurs connaissances adéquates du régime prescrit. Elle explique ceci comme quoi les adolescents ont tendance à se créer une représentation mentale de ce que leur traitement devrait être et deviennent très fidèles à ce schéma subjectif (Castro 1991). Ainsi, graduellement ils s'adaptent à un régime simplifié, en omettant des injections d'insuline ou des mesures de glycémies capillaires, ou encore en modifiant d'autres règles, de sorte que l'insulinothérapie intensive perd de son efficacité à la longue. La même observation a été faite par Cromer et Tarnowski (1989) chez des adolescents qui, en devenant plus indépendants, simplifiaient les prescriptions du médecin. Cela serait compatible avec nos observations, d'autant plus que nos sujets sous traitement intensifié avaient eux aussi une bonne connaissance de leur régime d'insuline et du contenu de la diète.

Notre étude confirme également que les adolescents ont des besoins accrus en insuline par rapport aux adultes et donc requièrent de plus fortes doses d'insuline (1,1 U/kg versus 0,6 U/kg). Bien que les raisons pour une telle résistance sont mal connues, il est suggéré que cela serait secondaire aux changements hormonaux, responsables de l'accélération de la vitesse de croissance et de la maturation sexuelle (Amiel et coll. 1991). Pour le régime Ultra-lente-Régulière, cette résistance se traduit surtout par une augmentation des besoins de base (70% versus 40%), alors que les besoins d'insuline Régulière préprandiale étaient identiques à ceux chez l'adulte avec diabète insulino-dépendant. Quant à la croissance de nos sujets, la taille moyenne de l'ensemble des adolescents faisant partie de l'étude a augmenté de $0,2 \pm 0,3 \text{ cm/mois}$, alors que le poids a augmenté de $0,3 \pm 0,4 \text{ kg/mois}$, ce qui demeure dans les limites normales compte tenu des variations saisonnières.

À la lumière des résultats du DCCT, nous constatons qu'il y a une baisse significative de l'apparition et de la progression des complications du diabète, au fur et à mesure que l'hémoglobine glyquée se rapproche des valeurs normales (The DCCT Research Group 1993b). En effet, les analyses du DCCT démontrent qu'il existe une relation positive et significative entre le développement et/ou l'évolution de la rétinopathie et l'hyperglycémie chronique (Strowig et Raskin 1995). Selon les résultats observés, on note qu'une diminution de chaque 1% de la valeur de l'hémoglobine glyquée produit 1,5 à 2,0 fois moins de risques de voir s'aggraver la rétinopathie diabétique (Pollet et El-Kebbi, 1994). De ce fait, on constate que le seuil de l'hémoglobine glyquée, où s'accroît de façon significative les diverses complications du diabète, se situe aux environs de 8% (The DCCT Research Group 1993b).

D'après les dernières recommandations de l'*American Diabetes Association* (1996a), les patients diabétiques insulino-dépendants devraient donc chercher à maintenir un niveau glycémique le plus près possible de la normale, et ceci, tout en évitant les risques d'hypoglycémie ou autres événements tels que les arrêts cardiaques. La thérapie intensifiée doit donc être adaptée à chaque individu, afin de correspondre aux besoins du patient et à ses capacités de réaliser ce genre de traitement. En ce sens, une glycémie moyenne de 8,6 mmol/L (normale = 6,1 mmol/L), ainsi qu'une HbA_{1c} d'environ 7,2% (normale = ≤ 6,05%) sont les buts que l'*American Diabetes Association* recommande d'atteindre (American Diabetes Association 1996a).

En regard de ces informations, nous constatons que l'hémoglobine glyquée de nos sujets diabétiques atteint $7,9 \pm 0,1\%$, lors de l'insulinothérapie intensive de type UL-Rég., alors qu'elle est à $7,5 \pm 0,3\%$ sous le régime NPH-Rég. intensifié et à $8,3 \pm 0,4\%$ chez nos sujets qui ont reçu le traitement NPH-Rég. de type conventionnel (HbA_{1c} normale = 3,4 - 5,5%). Ces valeurs nous indiquent donc que l'ensemble de nos sujets sont au point limite, en ce qui a trait à la valeur de l'HbA_{1c}, où les risques de voir apparaître une complication du diabète et/ou une progression rapide de ses complications peuvent survenir. Toutefois, l'intensification de l'insulinothérapie au cours de notre étude nous laisse entrevoir qu'une baisse de l'hémoglobine glyquée pourrait être significative dans un projet à long terme, puisqu'elle s'est quand même abaissée de 8,2% à une moyenne de 7,7% pour l'ensemble des deux thérapies intensives. Il est donc évident qu'une des faiblesses de notre étude est sans contredit sa durée minimale, où chaque thérapie intensive n'a été étudiée que pour une période restreinte de quatre mois, notre autre faiblesse étant le petit nombre de sujets observés, soit 29.

De façon générale, si on veut s'assurer d'un succès de l'insulinothérapie intensive, le patient diabétique doit être entouré d'une équipe multidisciplinaire, qui lui apporte le support nécessaire à la réussite d'un tel traitement. Chez un adolescent, même très motivé, ce support devient essentiel, car il arrive souvent des périodes où le jeune patient se sent débordé par les demandes qu'exigent l'intensification de sa thérapie.

Une des principales exigences du régime intensifié est le contrôle régulier et fréquent de la glycémie capillaire (2 à 4 fois par jour). Or, chez les adolescents, cette mesure de la glycémie est très souvent oubliée, en raison de leurs multiples activités, ainsi que de l'irrégularité et de l'imprévisibilité avec lesquelles elles surviennent. Ainsi, afin de réussir une thérapie intensive, il faut donc compter sur le sens des responsabilités de l'adolescent et sur l'appui, non seulement de la famille mais de l'équipe multidisciplinaire qui s'assure de remettre en place, de façon régulière, les balises du traitement intensifié (*exemples*: prise de la glycémie capillaire, calcul des glucides, réajustement des doses d'insuline).

D'autre part, le régime NPH-Rég. peut également être prescrit en trois injections par jour, soit: 1) petit déjeuner: insulines NPH et Régulière; 2) dîner: insuline Régulière; 3) coucher: insuline NPH. Ce système permet de mieux contrôler l'hyperinsulinémie la nuit, et donc d'éviter les hypoglycémies nocturnes, en assurant une meilleure distribution de l'insuline sur une période de 24 heures. Tout comme le régime NPH-Rég., donné en deux injections par jour, ce traitement peut être prescrit lors d'une insulinothérapie intensive où un meilleur contrôle de la glycémie peut être atteint par des algorithmes précis (Skyler et coll. 1981).

Le contexte de l'insulinothérapie intensive est en fait une philosophie de traitement qui apprend aux patients à mieux gérer leur diabète. Ceci permet donc à celui-ci d'atteindre un meilleur contrôle, si la thérapie est bien appliquée, puisqu'il peut par lui-même faire un contrôle régulier de ses glycémies et réajuster ses besoins en insuline. Les périodes d'hyperglycémie chronique, qui ont des conséquences morbides, sont donc de durée moins longue et l'apparition et/ou la progression des complications secondaires peuvent être diminuées.

En résumé, notre dernière étude démontre que chez les adolescents avec un diabète insulino-dépendant, l'insulinothérapie intensive est faisable et peut conduire à un meilleur contrôle glycémique, surtout pour le régime Ultra-lente-Régulière. Mais, à long

terme, malgré une bonne connaissance du régime prescrit, l'adolescent a tendance à simplifier les règles du jeu, si bien qu'il perd le bénéfice de l'insulinothérapie intensive. Toutefois, compte tenu que l'insulinothérapie intensifiée a été démontrée efficace chez les jeunes adultes avec diabète insulino-dépendant pour diminuer l'apparition et la progression des complications diabétiques, et que l'adolescence n'est qu'une période transitoire de la vie, nous croyons que l'insulinothérapie intensive doit être introduite le plus tôt possible, ceci avec un support médical, paramédical et familial soutenu.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Depuis la découverte de l'insuline par Banting et Best en 1922, le traitement du diabète a connu des améliorations notoires qui permettent d'envisager un avenir meilleur pour le patient diabétique.

L'étude de Pirart (1970) a été l'une des premières à démontrer une corrélation positive entre l'hyperglycémie et l'apparition des complications chroniques du diabète. À la suite de cette observation, la communauté scientifique s'est penchée sur le problème de l'hyperglycémie, et une nouvelle approche thérapeutique a été proposée: il s'agit de l'insulinothérapie intensive de type basal-prandial. Dans les premières ébauches de ces protocoles, la population cible était formée presque uniquement d'adultes diabétiques insulino-dépendants et les manipulations d'algorithmes d'insuline étaient basées sur les glycémies et le calcul des glucides ingérés aux repas.

Deux aspects de l'insulinothérapie intensive de type basal-prandial demeuraient jusqu'à présent sans réponse, à savoir:

- 1) les conséquences de la qualité des glucides et du contenu en fibres alimentaires du repas, sur le calcul des doses d'insuline préprandiale, et
- 2) l'application clinique d'une telle thérapie chez les adolescents diabétiques.

Dans le premier volet du projet, nous avons pu constater que la qualité des glucides et le contenu en fibres alimentaires des aliments, pris dans un repas mixte, n'influencent pas les algorithmes d'insuline à action rapide, qui sont utilisés pour le calcul des bolus préprandiaux.

Quant à l'application clinique d'une insulinothérapie intensive chez une population d'adolescents diabétiques, notre étude démontre que le système basal-prandial obtient la faveur de la majorité des patients enrôlés dans le projet (64%), mais que le caractère intensif de la thérapie est difficile à soutenir à long terme. Les étapes de la maturation du jeune adolescent et sa prise de conscience face à son devenir dans un monde adulte sont des phases de l'évolution, qui rendent l'insulinothérapie intensive aléatoire chez cette population.

Cependant, malgré la difficulté d'entreprendre une insulinothérapie intensive chez ces jeunes, les études du DCCT, ainsi que la nôtre, démontrent que ce genre de traitement a un effet positif sur le contrôle métabolique de l'adolescent diabétique.

Même si cet effet n'est pas aussi spectaculaire que celui observé chez les adultes diabétiques, l'amélioration mérite d'être soulignée et devrait être un élément incitatif pour motiver le futur adulte à opter pour ce type de traitement. Celui qui s'y conforme de façon volontaire aura plus de chances de diminuer les complications potentielles de la maladie, s'assurant ainsi une meilleure qualité de vie.

L'impact de nos trois études chez les adultes et adolescents diabétiques insulino dépendants est donc important, puisque d'une part on définit mieux la façon de calculer les glucides, en se basant sur la quantité et non sur la qualité de ceux-ci, lors d'une insulinothérapie intensive de type basal-prandial. D'autre part, on constate que ce genre de thérapie est possible chez les adolescents. Un meilleur contrôle métabolique peut donc être obtenu et ceci peut retarder les complications du diabète, qui en bout de ligne détériorent la qualité de vie du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- Altman, J.J.: La greffe des îlots de Langerhans et du pancréas, demain. *Diabète & Métabolisme* 20: 175-182, 1994.
- American Diabetes Association. Implications of the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 16: 1517-1520, 1993*a*.
- American Diabetes Association. Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16 (Suppl. 2): 22-29, 1993*b*.
- American Diabetes Association: Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17: 519-522, 1994.
- American Diabetes Association. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 19: S50-S52, 1996*a*.
- American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 19: S16-S19, 1996*b*.
- American Diabetes Association. Office guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care* 19: S4, 1996*c*.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 19: S8-S15, 1996*d*.
- Amiel, S.A., Caprio, S., Sherwin, R.S.: Insulin resistance of puberty: A defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 72: 277-282, 1991.
- Amiel, S.A., Sherwin, R.S., Simonson, D.C., Lauritano, A.A., Tamborlane, W.V.: Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 315: 215-219, 1986.
- Anderson, J.W., Ward, K.: High-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-treated men with diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 2312-2321, 1979.
- Anderson, J.W., Ziegler, J.A., Deakins, D.A., Floore, T.L., Dillon, D.W., Wood, C.L., Oeltgen, P.R., Whitley, R.J.: Metabolic effects of high carbohydrate, high fiber diets for insulin-dependent diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 54: 936-943, 1991.

- Anderson, J.W., Bagel Geil, P.: Nutritional management of diabetes mellitus. *Dans: Modern Nutrition in Health and Disease*. Shils, M.E., Olson, J.A., Shike, M., Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 8th Edition, 1994, pp. 1259-1286.
- Assan, R.: Immunothérapie du diabète sucré de type I récent. *Dans: Traité de diabétologie*. Tchobroutsky, G., Slama, G., Assan, R., Freychet, P., Eds. Pradel, Servier Médical, Paris, 1990a, pp. 844-846.
- Assan, R.: Rappel des actions tissulaires de l'insuline. *Dans: Traité de diabétologie*. Tchobroutsky, G., Slama, G., Assan, R., Freychet, P., Eds. Pradel, Servier Médical, Paris, 1990b, pp. 124-130.
- Association Diabète Québec: Plan d'alimentation avec le système d'échanges. Association Diabète Québec, Ed., Montréal, 1992, pp. 1-32.
- Barnett, A.H.: Pathogenesis of diabetic microangiopathy: An overview. *Am. J. Med.* 90 (Suppl. 6A): 67-73, 1991.
- Berggren, P.O., Rorsman, P., Efendic, S., Ostenson, C.G., Flatt, P.R., Nilsson, T., Arkhammer, P., Juntti-Berggren, L.: Mechanisms of action of entero-insular hormones, islet peptides and neural input on the insulin secretory process. *Dans: Nutrient Regulation of Insulin Secretion*. Flatt, P.R., Ed. Portland Press, London and Chapell Hill, Cambridge, Great Britain, 1992, pp. 289-318.
- Bingley, P.J., Bonifacia, E., Gale, E.A.M.: Can we really predict IDDM? *Diabetes* 42: 213-220, 1993.
- Bliss, M.: *Dans: The Discovery of Insulin*. McClelland and Stewart Limited. The Canadian Publishers, Toronto, Ontario, 1982, pp. 1-304.
- Bottazzo, G.F., Florin-Christensen, A., Doniach, D.: Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2: 1279-1283, 1974.
- Cahill, G.F. Jr., Etwewler, D.D., Freinkel, N.: Control and diabetes. *N. Engl. J. Med.* 294: 1004-1005, 1976.
- Canadian Diabetes Association: Guidelines for the nutritional management of diabetes mellitus in the 1990's. A position statement by the Canadian Diabetes Association. *Beta Release* 13: 8-17, 1989.

- Capron, L., Jarnet, J., Kazandjian, S., Housset, E.: Growth-promoting effects of diabetes and insulin on arteries. An in vivo study of rat aorta. *Diabetes* 35: 973-978, 1986.
- Castro, D.: Aspects psychologiques de la compliance au traitement chez l'enfant diabétique insulinodépendant. *Ann. Pediatr. (Paris)* 38: 455-458, 1991.
- Chenon, D., Mbumba, P., Monnier, L.H., Colette, C., Orsetti, A., Mirouze, J.: Effects of dietary fiber on postprandial glycemic profiles in diabetic patients submitted to continuous programmed insulin infusion. *Am. J. Clin. Nutr.* 40: 58-65, 1984.
- Chiasson, J.-L., Ducros, F., Poliquin-Hamet, M., Lopez, D., Lecavalier, L., Hamet, P.: Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care* 7: 331-337, 1984.
- Cohen, A.J., McGill, P.D., Rossetti, R.G., Guberski, D.L., Like, A.A.: Glomerulopathy in spontaneously diabetic rat. *Diabetes* 36: 944-951, 1987.
- Collier, G.R., Giudici, S., Kalmusky, J. Wolever, T.M.S., Helman, G., Wesson, V., Ehrlich, R.M., Jenkins, D.J.A.: Low glycemic index starchy foods improve glucose control and lower serum cholesterol in diabetic children. *Diabetes Nutr. Metab.* 1: 11-19, 1988.
- Colwell, J.A., Winocour, P.D., Lopes-Virella, M.F.: Platelet function and platelet-plasma interactions in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Dans: Diabetes Mellitus. Theory and Practice.* Rifkin, H., Porte, D., Eds. Elsevier, New-York, 4th Edition, 1990, pp. 249-256.
- Cook, D., Taborsky, G.: β -cell function and insulin secretion. *Dans: Diabetes Mellitus. Theory and Practice.* Rifkin, H., Porte, D., Eds. Elsevier, New-York, 4th Edition, 1990, pp. 89-103.
- Coulston, A.M., Hollenbeck, C.B., Liu, G.C., Williams, R.A., Starich, G.H., Mazzaferri, E.L., Reaven, G.M.: Effect of source of dietary carbohydrate on plasma glucose, insulin, and gastric inhibitory polypeptide responses to test meals in subjects with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 40: 965-970, 1984a.

- Coulston, A.M., Hollenbeck, C.B., Reaven, G.M.: Utility of studies measuring glucose and insulin responses to various carbohydrate containing foods. *Am. J. Clin. Nutr.* 39: 163-165, 1984b.
- Coulston, A.M., Hollenbeck, C.B., Swislocki, A.L. M., Reaven, G.M.: Effect of source of dietary carbohydrate on plasma glucose and insulin responses to mixed meals in subjects with NIDDM. *Diabetes Care* 10: 395-400, 1987.
- Cox, D.J., Gonder-Frederick, L.A., Schroeder, D.B., Cryer, P.E., Clarke, W.L.: Disruptive effects of acute hypoglycemia on speed of cognitive and motor performance. *Diabetes Care* 16: 1391-1393, 1993.
- Crapo, P.A., Reaven, G., Olfesky, J.: Postprandial glucose and insulin responses to different complex carbohydrates. *Diabetes* 26: 1178-1183, 1977.
- Crapo, P.A.: Dietary management. *Dans: Joslin's Diabetes Mellitus.* Kahn, C.R., Weir, G.C., Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 13th Edition, 1994, pp. 415-430.
- Crapo, P.A.: Simple versus complex carbohydrate use in the diabetic diet. *Ann. Rev. Nutr.* 5: 95-114, 1985.
- Cromer, B.A., Tarnowski, K.J.: Non compliance in adolescents: A review. *Developmental and Behavioral Pediatrics* 10: 207-215, 1989.
- Crouch, J.E.: Digestive system. *Dans: Essential Human Anatomy.* Crouch, J.E., Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1982, pp. 365-400.
- Cryer, P.E., Gerich, J.E.: Hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus: Insulin excess and defective glucose counterregulation. *Dans: Diabetes Mellitus. Theory and Practice.* Rifkin, H., Porte, D., Eds. Elsevier, New-York, 4th Edition, 1990, pp. 526-546.
- Cryer, P.E.: Glucose homeostasis and hypoglycemia. *Dans: Williams Textbook of Endocrinology.* Wilson, J.D., Foster, D.W., Eds. W.B. Saunders Company, Montréal, 8th Edition, 1992, pp. 1223-1254.
- Cryer, P.E., Fisher, J.N., Shamon, H.: Hypoglycemia. *Diabetes Care* 17: 734-755, 1994.

- Cryer, P.E.: Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 16 (Suppl. 3): 40-47, 1993.
- Cryer, P.E.: Regulation of glucose metabolism in man. *J. Intern. Med.* 229: 81-89, 1991.
- Dahlquist, G.: Etiological aspects of insulin-dependent diabetes mellitus: An epidemiological perspective. *Autoimmunity* 15: 61-65, 1993.
- Deary, I.J., Crawford, J.R., Hepburn, D.A., Langan, S.J., Blackmore, L.M., Frier, B.M.: Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes* 42: 341-344, 1993.
- DeFronzo, R.A., Matsuda, M., Barrett, E.J.: Diabetic ketoacidosis. A combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev.* 2: 209-238, 1994.
- DeFronzo, R.A.: Diabetic nephropathy: Etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Res.* 3: 510-564, 1995.
- Donahue, R.P., Orchard, T.J.: Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 15: 1141-1155, 1992.
- Duff, G.L., Brechin, D.J.H., Findelstein, W.E.: The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. IV The effect of insulin therapy on the inhibition of atherosclerosis in the alloxan-diabetic rabbit. *J. Exp. Med.* 100: 371-380, 1954.
- Dunn, F.L.: Management of hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 21: 395-414, 1992.
- Eastman, R.C., Gordon, P.: The DCCT: Implications for diabetes treatment. *Diabetes Rev.* 2: 263-271, 1994.
- Ebeling, P., Yki-Jarvinen, H., Aro, A., Helve, E., Sinisalo, M., Koivisto, V.A.: Glucose and lipid metabolism and insulin sensitivity in type 1 diabetes: The effect of guar gum. *Am. J. Clin. Nutr.* 48: 98-103, 1988.
- Efendic, S., Kindmark, H., Berggren, P.O.: Mechanisms involved in the regulation of the insulin secretory process. *J. Intern. Med.* 229 (Suppl. 2): 9-22, 1991.

- Eisenbarth, G.S., Ziegler, A.G., Colman, P.A.: Pathogenesis of insulin-dependent (Type I) diabetes mellitus. *Dans: Joslin's Diabetes Mellitus*. Kahn, C.R., Weir, G.C., Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 13th Edition, 1994, pp. 216-239.
- Eisenbarth, G.S.: Type I diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 314: 1360-1368, 1986.
- Ellemann, K., Soerensen, J.N., Pedersen, L., Edsberg, B., Andersen, O.O.: Epidemiology and treatment of diabetic ketoacidosis in community population. *Diabetes Care* 7: 528-532, 1984.
- Faich G.A., Fishbein, H.A., Ellis, S.E.: The epidemiology of diabetic acidosis: A population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 117: 551-558, 1983.
- Farkas-Hirsh, R., Hirsch, I.B.: The question is answered. Now what? *Diabetes Care* 17: 237-238, 1994.
- Federlin, K., Bretzel, R.G., Hering, B.J.: Recent achievements in experimental and clinical islet transplantation. *Diab. Med.* 8: 5-12, 1991.
- Feldt-Rasmussen, B., Mathiesen, E.R., Deckert, T.: Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1300-1304, 1986.
- Ferré, P., Girard, J.: Régulation de la glycémie. *Dans: Traité de diabétologie*. Tchobroutsky, G., Slama, G., Assan, R., Freychet, P., Eds. Pradel, Servier Médical, Paris, 1990, pp. 88-112.
- Fisher, D.A.: Endocrinology of fetal development. *Dans: Williams Textbook of Endocrinology*. Wilson, J.D., Foster, D.W., Eds.. W.B. Saunders Company, Montréal, 8th Edition, 1992, pp. 1049-1078.
- Flatt, P.R., Barnett, C.R., Shibier, O., Swanston-Flatt, S.K.: Direct and indirect actions of nutrients in the regulation of insulin secretion from the pancreatic β cells. *Proc. Nutr. Soc.* 50: 559-566, 1991.
- Fleckman, A.M.: Diabetic ketoacidosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 22: 181-207, 1993.

- Frier, B.M.: Hypoglycaemia unawareness. *Dans: Hypoglycemia and Diabetes, Clinical and Physiological Aspects.* Frier, B., Fisher, M., Eds. Edward Arnold, London, 1993, pp. 284-301.
- Gerstein, H.C.: Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17: 13-19, 1994.
- Golden, M.P., Gray, D.L.: Diabetes mellitus. *Dans: Textbook of Adolescent Medicine.* McAnarney, E.R., Kreipe, R.E., Orr, D.P., Comerci, G.D., Eds. W.B. Saunders, Montréal, 1992., pp. 525-535.
- Golden, M.P., Ingersoll, G.M., Brack, C.J., Russels B.A., Wright, J.C., Huberty, T.J.: Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia and cognitive function in IDDM. *Diabetes Care* 12: 89-93, 1989.
- Gorsuch, A.N., Spencer, K.M., Lister, J., McNally, J.M., Dean, B.M., Bottazzo, G.F.: Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* 2: 1363-1364, 1981.
- Greene, D.A., Sima, A.A.F., Lattimer, S.A.: Sorbitol, phospho-inositides et NaK-ATPase. La pathogénie des complications du diabète. *Dans: Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu.* Flammarion Médecine-Sciences, pp. 105-117, 1988.
- Grumbach, M.M., Styne, D.M.: Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. *Dans: Williams Textbook of Endocrinology.* Wilson, J.D., Foster, D.W., Eds. W.B. Saunders Company, Montréal, 8th Edition, 1992, pp. 1139-1222.
- Guillauseau, P.J.: Traitement préventif de la microangiopathie diabétique: Bloquer les mécanismes pathogéniques. *Diabète & Métabolisme* 20: 219-228, 1994.
- Guyton, A.C.: Insulin, glucagon and diabetes mellitus. *Dans: Textbook of Medical Physiology.* Guyton, A.C., Hall, J.E., Eds. W.B. Saunders Company, Montréal, 9th Edition, 1996a, pp. 971-984.
- Guyton, A.C.: Secretory functions of the alimentary tract. *Dans: Textbook of Medical Physiology.* Guyton, A.C., Hall, J.E., Eds.. W.B. Saunders Company, Montréal, 9th Edition, 1996b, pp. 815-832.

- Hagander, B.: Fiber and the diabetic diet: an evaluation of the metabolic response to standardized meals. *Acta Med. Scand.* 716 (Suppl.): 1-55, 1987.
- Halperin, M.L., Rolleston, F.S.: A functional-control analysis. *Dans: Biochemical detective stories. A problem-based approach to clinical cases.* Halperin, M.L., Rolleston, F.S., Eds.. Neil Patterson Publishers, North-Carolina, 1993, p. 1-90.
- Health and Welfare Canada. Report of the expert advisory committee on dietary fibre. Health and Welfare Canada, October 1985, pp. 1-35.
- Henquin, J.C.: Les mécanismes cellulaires du contrôle de la sécrétion d'insuline. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 98: A61-80, 1990.
- Henquin, J.C.: Cell biology of insulin secretion. *Dans: Joslin's Diabetes Mellitus.* Kahn, C.R., Weir, G.C., Eds.. Lea & Febiger, Philadelphia, 13th Edition, 1994, pp. 56-80.
- Herskowitz, R.O., Wolfsdoy, J.I., Ricker, A.T., Vardi, P., Dib, S. Soeldner, J.S., Eisenbarth, G.S.: Transient hyperglycaemia in childhood, identification of a subgroup with imminent diabetes. *Diabetes Res.* 9: 161-168, 1988.
- Hirsch, I.B., Farks-Hirsch, R., Skyler, J.S.: Intensive insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 13: 1265-1283, 1990.
- Hoet, J.J., Reusens, B., Remade, C.: Anatomy, developmental biology and pathology of the pancreatic islets. *Dans: Endocrinology.* DeGroot, L.J., Besner, M., Burger, H.G., Jameson, J.L., Lorieux, D.L., Marshall, J.C., Odell, W.D., Potts, J.T. Jr., Rubenstein, A.H., Eds. W.B. Saunders, Montréal, 1995, pp. 1277-1295.
- Hoffer, L.J.: Starvation. *Dans: Modern Nutrition in Health and Disease.* Shils, M.E., Olson, J.A., Shike, M., Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 8th Edition, 1994, pp. 927-949.
- Hollenbeck, C.B., Coulston, A.M., Reaven, G.M.: Glycemic effects of carbohydrates: different perspective. *Diabetes Care* 9: 641-647, 1986.
- Holst J.J.: Role of classical and peptidergic neurotransmitters in insulin secretion. *Dans: Nutrient Regulation of Insulin Secretion.* Flatt, P.R., Ed. Portland Press, London and Chapell Hill, Cambridge, Great Britain, 1992, pp. 23-40.

- Howard, B.V.: Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev.* 3: 423-432, 1995.
- Howell, S.L., Bird, G. St.J.: Biosynthesis and secretion of insulin. *Br. Med. Bull.* 45: 19-36, 1989.
- Hunger, R.H., Foster, D.W.: Diabetes mellitus. *Dans: William's Textbook of Endocrinology.* Wilson, J.D., Foster, D.W., Eds. W.B. Saunders Company, Montréal, 8th Edition, 1992, pp. 1255-1334.
- Ingersoll, G.N.: Psychological and social development. *Dans: Textbook of Adolescent Medicine.* McAnarney, E.R., Kreipe, R.E., Orr, D.P., Comerchi, G.D., Eds. W.B. Saunders, Montréal, 1992, pp. 91-98.
- In't Veld, P.A., Pipeleers-Marichal, M., Pipeleers, D.G.: Les îlots de Langerhans. *Dans: Traité de diabétologie.* Tchobroutsky, G., Slama, G., Assan, R., Freychet, P., Eds. Pradel, Servier Médical, Paris, 1990, pp. 7-14.
- Jackson, R.A., Vardi, P., Herskowitz, R.D., Soeldner, J.S., Eisenbarth, G.S.: Dual parameter linear model for prediction of onset of type I diabetes in islet cell antibody positive relatives. *Clin. Res.* 36: 484A, 1988 (abstract).
- Jacobson, A.M., Hauser, S.T., Wolfsdorf, J.I., Houlihan, J., Milley, J.E., Herkowitz, R.D., Wertlieb, D., Watt, E.: Psychologic predictors of compliance in children with recent onset of diabetes mellitus. *J. Pediatr.* 110: 805-811, 1987.
- Jarret, R.J.: Risk factors for coronary heart disease in diabetes mellitus. *Diabetes* 41 (Suppl. 2): 1-3, 1992.
- Jay, M.S., Durant, R.H.: Compliance. *Dans: Textbook of Adolescent Medicine.* McAnarney, E.R., Kreipe, R.E., Orr, D.P., Comerchi, G.D., Eds. W.B. Saunders, Montréal, 1992, pp. 206-209.
- Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Leeds, A.R., Gassull, M.A., Haisman, P., Dilawari, J., Goff, D.V., Metz, G.L., Alberti, K.G.M.M.: Dietary fibres, fibres analogues and glucose tolerance: Importance of viscosity. *Br. Med. J.* 1: 1392-1394, 1978.
- Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Taylor, R.H., Barker, H.M., Fielden, H.: Exceptionally low blood glucose response to dried beans: Comparison with other carbohydrate foods. *Br. Med. J.* 281: 578-580, 1980.

- Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Taylor, R.H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J.M., Bowling, A.C., Newman, H.C., Jenkins, A.L., Goff, D.V.: Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange. *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 362-366, 1981.
- Jenkins, D.J.A.: Lente carbohydrate: A newer approach to the dietary management of diabetes. *Diabetes Care* 5: 634-641, 1982.
- Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Jenkins, A.L., Thorne, M.J., Lee, R., Kalmusky, J., Reichert, R., Wong, G.S.: The glycaemic index of foods tested in diabetic patients: A new basis for carbohydrate exchange favouring the use of legumes. *Diabetologia* 24: 257-264, 1983.
- Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Collier, G.R., Ocana, A., Venketeshwer, R.A., Buckley, G., Lam, Y., Mayer, A., Thompson, U.: Metabolic effects of a low-glycemic-index diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 46: 968-975, 1987*a*.
- Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Jenkins, A.L., Taylor, R.H.: Dietary fibre, carbohydrate metabolism and diabetes. *Molec. Aspects Med.* 9: 97-112, 1987*b*.
- Jenkins, D.J.A., Wolever, T.M.S., Jenkins, A.L.: Starchy foods and glycemic index. *Diabetes Care* 11: 149-159, 1988.
- Jenkins, D.J.A., Jenkins, A.L.: Nutrition principles and diabetes. A role for "lente carbohydrate"? *Diabetes Care* 18: 1491-1498, 1995.
- Johnson, J.H., Newgard, C.B., Milburn, J.L.: The high Km glucose transporter of islets of Langerhans is functionally similar to the low affinity transporter of liver and has an identical primary sequence. *J. Biol. Chem.* 265: 6548-6551, 1990.
- Judzewitsch, R.G., Jaspán, J.B., Polonsky, K.S.: Aldose-reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *N. Engl. J. Med.* 308: 119-125, 1983.
- Kahn, C.R., Goldfine A.B.: Molecular determinants of insulin action. *J. Diab. Comp.* 7: 92-105, 1993.

- Karjalainen, J., Martin, J.M., Knip, M., Ilonen, J., Robinson, B.H., Savilahti, E., Akerblom, H.K., Dosch, H.M.: A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 327: 302-307, 1992.
- Kiehm, T.G., Anderson, J.W., Ward, K.: Beneficial effects of a high carbohydrate, high fiber diet on hyperglycemia diabetic men. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 895-899, 1976.
- Kreipe, R.E.: Normal somatic adolescent growth and development. *Dans: Textbook of Adolescent Medicine.* McAnarney, E.R., Kreipe, R.E., Orr, D.P., Comerci, G.D., Eds. W.B. Saunders, Montréal, 1992, pp. 44-67.
- Krolewski, A.S., Warram, J.H., Rand, L.I., Christlieb, A.R., Busck, E.J., Kahn, C.R.: Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: A 40-year follow-up study. *Diabetes Care* 9: 443-452, 1986.
- Krolewski, A.S., Warram, J.H., Valsania, P., Martin, B.C., Laffel, L.M.B., Christlieb, A.R.: Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 90: 56-61, 1991.
- Krolweski, A.S., Warram, J.H.: Natural history of diabetic nephropathy. How much can it be changed? *Diabetes Res.* 3: 446-459, 1995.
- Laakso, M.: Epidemiology of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev.* 3: 408-422, 1995.
- Lager, I.: The insulin-antagonistic effect of the counterregulatory hormones. *J. Inter. Med.* 229: 41-47, 1991.
- Laine, D.C., Thomas, W., Levitt, M.B., Bantle, J.P.: Comparison of predictive capabilities of diabetic exchange list and glycemic index of foods. *Diabetes Care* 10: 387-394, 1987.
- Lasker, R.D.: The Diabetes Control and Complications Trial. *N. Engl. J. Med.* 329: 1035-1036, 1993.
- Lauritzen, T., Frost-Larsen, K., Laren, H.W., Deckert, T. and Steno Study Group: Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 34 (Suppl. 3): 74-79, 1985.

- Lauritzen, T., Larsen, H.-W., Frost-Larsen, K., Deckert, T. and Steno Study Group: Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet I* : 200-203, 1983.
- Lefèbvre, P., Scheen, A.J.: Les autres hormones pancréatiques: glucagon, somatostatine et polypeptide pancréatique. *Dans*: Traité de diabétologie. Tchobroutsky, G., Slama, G., Assan, R., Freychet, P., Eds. Pradel, Servier Médical, Paris, 1990. pp. 42-53.
- Leonhardt, H.: Organes digestifs: pancréas. *Dans*: Anatomie, tome 2: Viscères. Kahle, W., Leonhardt, H, Platzer, W., Eds. Flammarion-Médecine-Sciences, France, 1981, pp. 168-243.
- Leslie, R.D.G., Pyla, D.A.: Escaping insulin-dependent diabetes. Characteristic immunological changes don't invariably lead to disease. *Br. Med. J.* 302: 1103-1104, 1991.
- Lucassen, A.M., Julier, C., Beressi, J.P., Boitard, C., Froguel, P., Lathrop, M., Bell, J.I.: Susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus maps to a 4,1-kb segment of DNA spanning the insulin gene and associated VNTR. *Nature Genet.* 4: 305-310, 1993.
- MacFarlane, I.A.: The millenia before insulin. *Dans*: Textbook of Diabetes. Pickup, J. and Williams, G., Eds. Blackwell Scientific Publications, USA, 1991, pp. 3-9.
- Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F., Rasschaert, J., Záhner, D., Sener, A., Davies, D.R., Van Schaftingen, E.: The fuel concept for insulin release: Regulation of glucose phosphorylation in pancreatic islets. *Biochem. Soc. Trans.* 18: 107-108, 1990.
- Martin, D.B.: Atherogenicity of insulin. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 4 (Suppl. 1): 58-61, 1988.
- Maskkola-Vuoinen, H., Sinisalo, M., Kionst, V.: Guar gum in insulin-dependent diabetic: Effect on glycemic control and serum lipoproteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 56: 1056-1060, 1992.
- Miranda, P.M., Horwitz, D.L.: High fiber diets in the treatment of diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 88: 482-486, 1978.

- Morgan, L.M.: The role of the entero-insular axis in insulin secretion. *Biochem. Soc. Trans.* 18: 101-102, 1990.
- Mullarkey, C.J., Brownlee, M.: Biochemical basis of microvascular disease. *Dans: Chronic Complications of Diabetes.* Pickup, J.C., Williams, G., Eds. Blackwell Scientific Publications, London, 1994, pp. 20-83.
- Myers, M.A., Rabin, D.U., Rowley, N.J.: Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to islet cell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 44: 1290-1295, 1995.
- Narins, R.G.: Diabetic nephropathy: Can the natural history be modified? *Am. J. Med.* 90 (Suppl. 2A): 70-75, 1991.
- National Nutrition Committee, Canadian Diabetes Association: The role of dietary sugars in diabetes mellitus. A position statement by the Canadian Diabetes Association. *Beta Release* 15: 117-123, 1991.
- Needman, R.D.: Growth and development. *Dans: Nelson Textbook of Pediatrics.* Behrman, R.E., Kliegman, R.N., Nelson, W.E., Vaughan, V.C. III., Eds. W.B. Saunders Company, Montréal, 15th Edition., 1996, pp. 30-72.
- Nuttall, F.Q.: Dietary fibre in the management of diabetes. *Diabetes* 42: 503-508, 1993.
- Nygren, C., Hallmans, G., Lithner, F.: Effects of high-bran bread on blood glucose control in insulin-dependent diabetic patients. *Diabète & Métabolisme* 10: 39-43, 1984.
- Offer, D., Ostrov, E., Howard, K.K. *Dans: The Adolescent: A psychological self-portrait.* New York, Basic Books Inc., 1981.
- O'Rahilly, R., Müller, F.: The digestive system. *Dans: Human Embryology and Teratology.* O'Rahilly, R., Müller, F., Eds. Wiley-Liss, New-York, 1992, pp. 139-181.
- Orchard, T.J., Dorman, J.S., Maser, R.E., Becker, D.J., Drash, A.L., Ellis, D., La Porte, R.E., Kuller, L.H.: Prevalence of complications in IDDM by sex and duration: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 39: 1116-1124, 1990b.

- Orchard, T.J., Dorman, J.S., Maser, R.E., Becker, D.J., Ellis, D., La Porte, R.E., Kuller, L.H., Wolfson, S. Jr., Drash, A.L.: Factors associated with avoidance of severe complications after 25 years of IDDM: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study I. *Diabetes Care* 13: 741-747, 1990a.
- Page Brackenridge, B.: The role of the dietitian in intensified therapy. *Diabetes Rev.* 2: 331-337, 1994.
- Palmer, J.P., McCulloch, D.K.: Prediction and prevention of IDDM-1991. *Diabetes* 40: 943-947, 1991.
- Papalia, D.E., Olds, S.W.: L'Adolescence: Le développement physique et intellectuel. *Dans: Le Développement de la Personne.* Papalia, D.E., Olds, S.W., Eds. Editions Études Vivantes, 3ième Édition, Laval, 1989, pp. 323-351.
- Peveler, R.C., Fairburn, C.G., Boller, I., Dunger, D.: Eating disorders in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 15: 1356-1360, 1992.
- Pirart, J.: Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1: 168-263, 1978.
- Pirart, J.: Traitement du diabète grave: quelques jalons. *Dans: Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu.* Flammarion Médecine-Sciences, pp. 289-98, 1989.
- Pollet, R.J., El-Kebbi, I.M.: The applicabililty and implications of the DCCT to NIDDM. The imperative for intensification of therapy by a primary care - subspeciality team approach. *Diabetes Rev.* 2: 413-427, 1994.
- Polk, D.H., Fisher, D.A.: Fetal and neonatal endocrinology. *Dans: Endocrinology.* DeGroot, L.J., Besner, M., Burger, H.G., Jameson, J.L., Lorieux, D.L., Marshall, J.C., Odell, W.D., Potts, J.T. Jr., Rubenstein, A.H., Eds. W.B. Saunders, Montréal, 1995, pp. 2239-2257.
- Poulsen, J.E.: *Dans: Features of the History of Diabetology.* Poulsen, J.E., Ed. Munksgaard, Copenhagen, 1982, pp. 11-43.
- Pramming, S., Thorsteinsson, B., Bendtson, I., Binder, C.: Symptomatic hypoglycaemia in 4ll type I diabetic patients. *Diabetic Med* 8: 217-222, 1991.

- Rasmussen, H., Zawalich, K.C., Ganesan, S., Calle, R., Zawalich, W.S.: Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care* 13: 655-666, 1990.
- Reach, G.: Pancréas artificiels et bioartificiels pour le traitement du diabète sucré. *Diabète & Métabolisme* 20: 183-193, 1994.
- Rich, S.S.: Positional cloning works! Identification of genes that cause IDDM. *Diabetes* 44: 139-140, 1995.
- Riley, N.J., Maclaren, N.K., Krischer, J., Spillar, R.P., Silvestein, J.H., Schatz, B.A., Schwartz, Z., Malone, J., Shah, S., Vadheim, C., Rotter, J.I.: A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.* 323: 1167-1172, 1990.
- Rodin, G.M., Daneman, D.: Eating disorders and IDDM. A problematic association. *Diabetes Care* 15: 1402-1412, 1992.
- Rossini, A.A., Greiner, D.L., Friedman, H.P., Mordes, J.P.: Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Rev.* 1: 43-75, 1993.
- Rubin, R.R., Peyrot, M.: Implications of the DCCT: Looking beyond tight control. *Diabetes Care* 17: 235-236, 1994.
- Sato, Y., Shiraishi, S., Oshida, Y., Ishiguro, T., Sakamoto, N.: Experimental atherosclerosis-like lesions induced by hyperinsulinism in Wistar rats. *Diabetes* 38: 91-96, 1989.
- Schade, D.S., Santiago, J.V., Skyler, J.S., Rizza, R.A.: Intensive conventional therapy. *Dans: Intensive Insulin Therapy.* Schade, Santiago, Skyler, Rizza, Eds. Excerpta Medica, USA, 1983a, pp. 175-183.
- Schade, D.S., Santiago, J.V., Skyler, J.S., Rizza, R.A.: Self-monitoring of blood glucose. *Dans: Intensive Insulin Therapy.* Schade, D.S., Santiago, J.V., Skyler, J.S., Rizza, R.A., Eds. Excerpta Medica, Amsterdam, 1983b, 129-148.
- Schatz, D.A., Kowa, H., Winter, W.E., Riley, N.J.: Natural history of incidental hyperglycaemia and glycosuria. *J. Pediatr.* 115: 676-680, 1989.

- Schiffrin, A., Colle, E., Belmonte, M.: Improved control in diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 3: 643-649, 1980.
- Schiffrin, A., Belmonte, M.: Multiple daily self-glucose monitoring: Its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 5: 479-489, 1982*a*.
- Schiffrin, A., Belmonte, M.M.: Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin. A one-year prospective study. *Diabetes* 31: 255-264, 1982*b*.
- Schwartz, J.S., Valente, A.J., Spargue, E.A., Kelley, J.L., Cayatte, A.J., Rozek, M.M.: Pathogenesis of the atherosclerotic lesion. *Diabetes Care* 15: 1156-1167, 1992.
- Scott, F.W., Marliss, E.B.: Conference summary: Diet as an environmental factor in development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 69: 311-319, 1991.
- Scott, R.S., Brown, L.J., Clifford, P.: Use of health services by diabetic person. II: Hospital admissions. *Diabetes Care* 8: 43-47, 1985.
- Siemiatycki, J., Colle, E., Campbell, S., Dewar, R., Aubert, D., Belmonte, M.M.: Incidence of IDDM in Montreal by ethnic groups and by social class and comparisons with ethnic groups living elsewhere. *Diabetes* 37: 1096-1102, 1988.
- Sima, A.F., Bril, V., Nathaniel, V.: Regeneration or repair of myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *N. Engl. J. Med.* 319: 548-555, 1988.
- Simpson, H.C.R., Simpson, R.W., Lousley, S., Carter, R.D., Geekie, M., Hockaday, T.D.R., Mann, J.I.: A high carbohydrate leguminous fiber diet improves all aspects of diabetic control. *Lancet* I: 1-5, 1981.
- Skyler, J., Lasky, I., Skyler, D., Robertson, E., Mintz, D.: Home blood glucose monitoring as an aid in diabetes management. *Diabetes Care* 1: 150-157, 1978.
- Skyler, J.S., Skyler, D.L., Seigler, D.E., O'Sullivan, M.J.: Algorithms for adjustment of insulin dosage by patients who monitor blood glucose. *Diabetes Care* 4: 311-318, 1981.

- Skyler, J.S.: Relation of metabolic control of diabetes mellitus to chronic complications. *Dans: Diabetes Mellitus. Theory and Practice.* Rifkin, H., Porte, D., Eds. Elsevier, New-York, 4th Edition, 1990, pp. 856-868.
- Skyler, J.S., Marks, J.B.: Immune intervention in type I diabetes mellitus. *Diabetes Rev.* 1: 15-42, 1993.
- Sperling, M.A.: Metabolic diseases: Diabetes mellitus. *Dans: Nelson Textbook of Pediatrics.* Behrman, R.E., Kliegman, R.N., Nelson, W.E., Vaughan, V.C. III, Eds. W.B. Saunders Company, Montréal, 15th Edition, 1996, pp. 1646-1666.
- Steffes, M.W., Sutherland, D.E.R., Goetz, F., Rich, S.S., Mauer, S.M.: Studies of kidney and muscle biopsy specimens from identical twins discordant for type I diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 312: 1282-1287, 1985.
- Stolar, M.W.: Atherosclerosis in diabetes: The role of hyperinsulinemia. *Metabolism* 37: 1-9, 1988.
- Stout, R.W.: Insulin and atheroma. 20 years perspective. *Diabetes Care* 13: 631-54, 1990.
- Stout, R.W.: Insulin as a mitogenic factor: Role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 90 (Suppl. 2A): 62-65, 1991.
- Strowig, S.M., Raskin, P.: Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* 15: 1126-1140, 1992.
- Strowig, S.M., Raskin, P.: Glycemic control and the complications of diabetes. After the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Rev.* 3: 237-257, 1995.
- Tanner, J.M.: *Dans: Growth at Adolescence.* Blackwell Sci. Publ., 2nd Edition, Boston, 1962.
- Tarn, A.C., Thomas, J.M., Dean, B.M., Ingram, D., Schwarz, G., Bottazzo, G.F., Gale, F.A.M.: Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1: 845-850, 1988.
- Tchobroutsky, G.: Définition, diagnostic, classification des diabètes sucrés. *Dans: Traité de diabétologie.* Tchobroutsky, G., Slama, G., Assan, R., Freychet, P., Eds. Pradel, Servier Médical, Paris, 1990, pp. 253-262.

- Thai, A.C., Eisenbarth, G.S.: Natural history of IDDM. *Diabetes Rev.* 1: 1-14, 1993.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in The Diabetes Control And Complications Trial. *Am. J. Med.* 90: 450-459, 1991.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Nutrition interventions for intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *JADA* 93: 768-772, 1993a.
- 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.* 329: 977-986, 1993b.
- Tooke, J.E., Shore, A.C.: The regulation of microvascular function in diabetes mellitus. *Dans: Chronic Complications of Diabetes.* Pickup, J.C., Williams, G., Eds. Blackwell Scientific Publications, London, 1994, pp. 34-41.
- Vaaler, S, Hanssen, K.F., Aagenaes, O.: Effect of different kinds of fibre on postprandial blood glucose in insulin-dependent diabetics. *Acta Med. Scand.* 208: 389-391, 1980.
- Vinik, A.I., Jenkins, D.J.A.: Dietary fibre in management of diabetes. *Diabetes Care* 11: 160-173, 1988.
- Virtanen, S.M., Rasanen, L., Aro, A., Lindstrom, J., Sippola, H., Lounamaa, R., Toivanen, L., Tuomilehto, J., Akerblom, H.K.: Childhood diabetes in Finland Study Group. Infant feeding in Finnish children < 7 yr of age with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care* 14: 415-417, 1991.
- Walker, J.D., Viberti, G.C.: Aetiology and pathogenesis of diabetic nephropathy: clues from early functional abnormalities. *Dans: Chronic Complications of Diabetes.* Pickup, J.C., Williams, G., Eds. Blackwell Scientific Publications, London, 1994, pp. 146-161.
- Wass, J.A.H.: Somatostatin. *Dans: Endocrinology.* DeGroot, L.J., Besner, M., Burger, H.G., Jameson, J.L., Lorieux, D.L., Marshall, J.C., Odell, W.D., Potts, J.T. Jr., Rubenstein, A.H., Eds. W.B. Saunders, Montréal, 1995, pp. 266-279.

- Werlin, S.L.: Exocrine pancreas. *Dans*: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman, R.E., Kliegman, R.N., Nelson, W.E., Vaughan, V.C. III, Eds. W.B. Saunders Company, Montréal, 15th Edition, 1996, pp. 1119-1125.
- Weyman-Daum, M., Fort, P., Recker, B., Lanes, P., Lifsketz, F.: Glycemic response in children with insulin-dependent diabetes mellitus after high or low glycemic index breakfast. *Am. J. Clin. Nutr.* 46: 798-803, 1987.
- White, M.F., Kahn, C.R.: Molecular aspects of insulin action. *Dans*: Joslin's Diabetes Mellitus. Kahn, C.R., Weir, G.C., Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 13th Edition, 1994a, pp. 139-162.
- White, M.F., Kahn, C.R.: The insulin signaling system. *J. Biol. Chem.* 269: 1-4, 1994b.
- Widom, B., Simonson, D.C.: Iatrogenic hypoglycemia. *Dans*: Joslin's Diabetes Mellitus. Kahn, C.R., Weir, G.C., Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 13th Edition, 1994, pp. 489-507.
- Wolever, T.M.S., Jenkins, D.J.A., Josse, R.G., Wong, G.S., Lee, R.: The glycemic index: similarity of values derived in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *J. Amer. Coll. Nutr.* 6: 295-305, 1987.
- Wolever, T.M.S., Jenkins, D.J.A., Ocana, A.M., Rao, V.A., Collier, G.R.: Second meal effect: Low glycemic index foods eaten at dinner improve subsequent breakfast glycemic response. *Am. J. Clin. Nutr.* 48: 1041-1047, 1988.
- Wolever, T.M.S., Jenkins, D.J.A.: The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am. J. Clin. Nutr.* 43: 167-172, 1986.
- Ziegler, A.G., Herskowitz, R.D., Jackson, R.A., Soeldner, J.S., Eisenbarth, G.S.: Predicting type I diabetes. *Diabetes Care* 13: 762-75, 1990.

Annexe 1

QUESTIONNAIRES

Deux questionnaires ont été utilisés dans le cadre du projet sur la faisabilité de l'insulinothérapie intensive chez les adolescents diabétiques insulino-dépendants. Il s'agit: 1) d'un questionnaire sur les connaissances, 2) d'un questionnaire englobant le vécu du jeune diabétique et le degré de satisfaction face à la diète en fonction de la thérapie utilisée pour contrôler le diabète (intensive versus conventionnelle; UL-Rég. versus NPH-Rég.).

Afin de construire ces deux questionnaires, nous avons tout d'abord cerné les points spécifiques que nous voulions évaluer, tant sur les connaissances que sur le vécu et la satisfaction. Puis nous les avons validés pour la fiabilité, la validité et la clarté de leurs contenus.

De plus, nous nous sommes inspirés d'une version contemporaine du questionnaire d'estime de soi de Offer (Offer et coll. 1981), adapté pour les adolescents et validé pour la population canadienne-française.

Questionnaire sur ton vécu de diabétique

Ce questionnaire a été composé par une équipe de médecins et d'une diététiste de Ste- Justine.

Ta collaboration nous aidera beaucoup à évaluer ton acceptabilité à un nouveau traitement d'insulinothérapie intensive.

Ce questionnaire est anonyme. Ecris franchement ce que tu penses correspondre à la réalité. Tes réponses seront gardées strictement confidentielles.

Essaie de répondre à toutes les questions. Si tu ne peux pas répondre à une question, laisse l'espace libre et passe à la question suivante.

Si tu te trompes, tu peux changer ta réponse en l'effaçant ou en la barrant.

NOUS TE REMERCIONS BEAUCOUP POUR TA COLLABORATION

Pour les questions qui vont suivre, tu vas trouver une série de six numéros qui représentent six réponses possibles, parmi lesquelles tu choisiras celle qui se rapproche le plus de ce que tu penses. Encerle une seule réponse.

- 1.Ça me ressemble parfaitement
- 2.Ça me ressemble bien
- 3.Ça me ressemble un peu
- 4.Ça ne me ressemble pas tout à fait
- 5.Ça ne me ressemble pas
- 6.Ça ne me ressemble pas du tout

- 1) Quand je suis avec des gens,
j'ai peur que quelqu'un se moque
de moi..... 1 2 3 4 5 6
- 2) La plupart du temps, je pense
que le monde est un endroit
excitant pour y vivre..... 1 2 3 4 5 6
- 3) Je pense que, dans l'avenir, je
serai une source de fierté pour
mes parents..... 1 2 3 4 5 6
- 4) Les garçons me trouvent très
ennuyante.
Les filles me trouvent très
ennuyant..... 1 2 3 4 5 6
- 5) Si je devais être séparé(e) de
tous les gens que je connais, je
pense que je n'arriverais pas à
m'en sortir..... 1 2 3 4 5 6
- 6) Je ne me sens pas à ma place
dans les sorties et dans les
"partys"..... 1 2 3 4 5 6
- 7) Mes parents seront déçus de moi
dans l'avenir..... 1 2 3 4 5 6

- 1.Ça me ressemble parfaitement
- 2.Ça me ressemble bien
- 3.Ça me ressemble un peu
- 4.Ça ne me ressemble pas tout à fait
- 5.Ça ne me ressemble pas
- 6.Ça ne me ressemble pas du tout

- 8) Je me sens inférieur(e) à la plupart des gens que je connais..... 1 2 3 4 5 6
- 9) Je peux me fier sur mes parents presque tout le temps..... 1 2 3 4 5 6
- 10) Depuis un an, je me suis fait beaucoup de soucis au sujet de ma santé..... 1 2 3 4 5 6
- 11) Je suis heureux(se) la plupart du temps..... 1 2 3 4 5 6
- 12) Quelques fois, j'ai tellement honte de moi que je n'ai qu'une envie,celle de me cacher dans un coin et pleurer..... 1 2 3 4 5 6
- 13) L'image que j'ai de moi-même dans l'avenir me satisfait..... 1 2 3 4 5 6
- 14) En temps normal, je me sens détendu(e)..... 1 2 3 4 5 6
- 15) Je suis fier (fière) de mon corps..... 1 2 3 4 5 6
- 16) Je trouve qu'il est extrêmement difficile de se faire des amis..... 1 2 3 4 5 6
- 17) Je me sens si seul(e)..... 1 2 3 4 5 6
- 18) Mes parents sont habituellement patients avec moi..... 1 2 3 4 5 6

- 1.Ça me ressemble parfaitement
- 2.Ça me ressemble bien
- 3.Ça me ressemble un peu
- 4.Ça ne me ressemble pas tout à fait
- 5.Ça ne me ressemble pas
- 6.Ça ne me ressemble pas du tout

- 19) Je préfère être seul(e) plutôt qu'avec des jeunes de mon âge..... 1 2 3 4 5 6
- 20) Quand je décide de faire quelque chose, je le fais..... 1 2 3 4 5 6
- 21) Je pense que les garçons me trouvent attrayante.
Je pense que les filles me trouvent attrayant..... 1 2 3 4 5 6
- 22) J'ai continuellement peur de quelque chose..... 1 2 3 4 5 6
- 23) Je pense très souvent que je ne suis pas du tout la personne que j'aimerais être..... 1 2 3 4 5 6
- 24) Généralement, je sens que je suis une source de tracas à la maison..... 1 2 3 4 5 6
- 25) Mes parents ont honte de moi..... 1 2 3 4 5 6
- 26) Je me sens fort(e) et en santé..... 1 2 3 4 5 6
- 27) J'essaie le plus possible de rester loin de chez nous (et de ma famille)..... 1 2 3 4 5 6
- 28) Je trouve que la vie est une suite sans fin de problèmes, avec peu de solutions en vue..... 1 2 3 4 5 6

- 1.Ça me ressemble parfaitement
- 2.Ça me ressemble bien
- 3.Ça me ressemble un peu
- 4.Ça ne me ressemble pas tout à fait
- 5.Ça ne me ressemble pas
- 6.Ça ne me ressemble pas du tout

- 29) Je sens que je suis capable de prendre des décisions..... 1 2 3 4 5 6
- 30) Il me semble que je n'ai aucun talent..... 1 2 3 4 5 6
- 31) La plupart du temps, mes parents sont satisfaits de moi..... 1 2 3 4 5 6
- 32) Je n'ai pas de difficultés particulières à me faire des amis..... 1 2 3 4 5 6
- 33) Avoir un(e) petit(e) ami(e) est très important pour moi..... 1 2 3 4 5 6
- 34) Je m'amuse dans la plupart des "partys" où je vais..... 1 2 3 4 5 6
- 35) J'ai peur de grandir, de devenir adulte..... 1 2 3 4 5 6

Pour les dernières questions qui vont suivre, tu vas trouver une série de cinq numéros qui représentent cinq réponses possibles, parmi lesquelles tu choisiras celle qui se rapproche le plus de ce que tu penses. Encerle une seule réponse.

- 1. Tout à fait d'accord
- 2. D'accord
- 3. Ni en accord, ni en désaccord
- 4. En désaccord
- 5. Tout à fait en désaccord

- 1) Je suis satisfait(e) de ma diète..... 1 2 3 4 5
- 2) Je suis satisfait(e) de mon traitement d'insuline..... 1 2 3 4 5
- 3) Je n'ai pas d'énergie en classe..... 1 2 3 4 5
- 4) Mes études ne m'intéressent pas..... 1 2 3 4 5
- 5) J'ai l'impression de mieux réussir en classe depuis quelques temps..... 1 2 3 4 5
- 6) Je me sens plus libre de sortir avec mes ami(e)s..... 1 2 3 4 5
- 7) Ma diète me permet d'aller facilement au restaurant avec mes ami(e)s..... 1 2 3 4 5
- 8) Je suis confiant lorsque je fais du sport..... 1 2 3 4 5
- 9) Mes parents acceptent très bien mon diabète..... 1 2 3 4 5

- 1. Tout à fait d'accord
- 2. D'accord
- 3. Ni en accord, ni en désaccord
- 4. En désaccord
- 5. Tout à fait en désaccord

- 10) Mon diabète est facile
à contrôler..... 1 2 3 4 5
- 11) Le fait de devoir contrôler
fréquemment mes glycémies
au bout du doigt ne me
dérange pas..... 1 2 3 4 5
- 12) Les injections répétées
d'insuline ne me dérangent pas..... 1 2 3 4 5
- 13) Ma diète me permet de manger
tout ce qui me plait..... 1 2 3 4 5
- 14) Mon choix d'aliments
est trop limité..... 1 2 3 4 5
- 15) Mon traitement d'insuline
est facile à suivre..... 1 2 3 4 5
- 16) Il y a trop d'injections
d'insuline..... 1 2 3 4 5
- 17) Mon traitement d'insuline
me permet de manger
ce que je veux..... 1 2 3 4 5
- 18) Mon traitement d'insulin
me permet de manger
quand je veux..... 1 2 3 4 5
- 19) Je peux facilement concilier
mon traitement d'insuline
avec mon horaire à l'école
(ou au travail)..... 1 2 3 4 5

1. Tout à fait d'accord
2. D'accord
3. Ni en accord, ni en désaccord
4. En désaccord
5. Tout à fait en désaccord

- 20) Mon traitement d'insuline est facile à suivre pour un jeune adolescent diabétique..... 1 2 3 4 5
- 21) Le traitement de mon diabète me donne beaucoup de liberté..... 1 2 3 4 5
- 22) Mon traitement d'insuline me rend la vie facile..... 1 2 3 4 5
- 23) Je manque souvent l'école (ou le travail)..... 1 2 3 4 5
- 24) Je peux facilement changer mes doses d'insuline..... 1 2 3 4 5
- 25) Ma diète est facile à suivre pour un jeune adolescent diabétique..... 1 2 3 4 5

Questionnaire sur tes connaissances

Ce questionnaire permettra de vérifier tes connaissances sur ton diabète, son traitement y compris la diète.

Il nous indiquera les aspects qui te semblent moins clairs et nous aidera à mieux répondre à tes besoins.

Pour cela il s'agit de répondre aux questions en encerclant le choix qui correspond le mieux à la bonne réponse.

NOUS TE REMERCIONS BEAUCOUP POUR TA COLLABORATION

1. Le diabète est causé par:
 - a) le fait d'avoir mangé trop de sucre.
 - b) un manque d'insuline.
 - c) une faiblesse des reins qui ne contrôle plus le niveau de sucre dans les urines.
 - d) je ne sais pas.

2. Les 4 principales manifestations de l'apparition du diabète sont:
 - a) avoir soif, uriner souvent, perdre du poids, être fatigué.
 - b) avoir soif, prendre du poids, perdre le goût du sucré, manger des aliments salés.
 - c) perdre l'appétit, être fatigué, avoir une allergie, avoir des brûlements d'estomac.
 - d) je ne sais pas.

3. Le diabète est une maladie:
 - a) qui est héréditaire.
 - b) qui s'attrape facilement.
 - c) qui se guérit.
 - d) je ne sais pas.

4. Choisis le mot qui veut dire avoir trop de sucre dans le sang:
 - a) hyperglycémie
 - b) hypoglycémie
 - c) glycémie
 - d) je ne sais pas

5. Chez un diabétique qui fait une infection, la glycémie tendra à:
 - a) diminuer
 - b) augmenter
 - c) demeurer la même
 - d) je ne sais pas

6. Etre en hypoglycémie veut dire:
- a) ne pas avoir assez de sucre dans le sang.
 - b) avoir faim.
 - c) avoir un besoin fréquent d'uriner.
 - d) je ne sais pas.
7. Une réaction hypoglycémique peut se reconnaître par:
- a) des tremblements et une faim intense.
 - b) des crampes musculaires et une très grande soif.
 - c) des brûlements d'estomac et un mal de dos.
 - d) je ne sais pas.
8. Que doit-on faire lorsqu'on est en hypoglycémie?
- a) s'injecter immédiatement de l'insuline.
 - b) manger un steak.
 - c) manger un aliment qui contient des glucides (sucres).
 - d) je ne sais pas.
9. La glycémie normale à jeun se situe entre:
- a) 4 et 7 mmol/L (70 - 120 mg/dl)
 - b) 7 et 10 mmol/L (140 - 180 mg/dl)
 - c) 9 et 11 mmol/L (160 - 200 mg/dl)
 - d) je ne sais pas
10. L'hémoglobine glycosylée est un test sanguin qui donne une indication sur:
- a) le niveau de cholestérol dans le sang.
 - b) le contrôle de la glycémie des 3 derniers mois.
 - c) le fonctionnement des reins.
 - d) je ne sais pas.
11. L'effet de l'exercice provoque:
- a) une diminution de la glycémie.
 - b) une augmentation de la glycémie.
 - c) une augmentation du sucre dans les urines.
 - d) je ne sais pas.

12. La durée d'action de l'insuline NPH se situe:
- a) entre 6 et 8 heures.
 - b) entre 20 et 24 heures.
 - c) entre 24 et 36 heures.
 - d) je ne sais pas.
13. Le pic d'action de l'insuline régulière se situe entre:
- a) 30 et 60 minutes après l'injection.
 - b) 1 et 3 heures après l'injection.
 - c) 4 et 6 heures après l'injection.
 - d) je ne sais pas.
14. Laquelle de ces insulines a une durée d'action intermédiaire?
- a) Régulière.
 - b) NPH
 - c) Ultra-lente.
 - d) je ne sais pas.
15. Laquelle de ces insulines a une durée d'action prolongée?
- a) Régulière.
 - b) NPH
 - c) Ultra-lente.
 - d) je ne sais pas.
16. Le glucagon sert à:
- a) augmenter la glycémie.
 - b) diminuer l'insuline.
 - c) diminuer la glycémie.
 - d) je ne sais pas.
17. Avant de faire une activité physique et pour éviter une hypoglycémie je dois:
- a) consommer des protéines.
 - b) consommer des gras.
 - c) consommer des glucides (sucres).
 - d) je ne sais pas.

18. Quels sont les problèmes qu'un diabète mal contrôlé peut amener à la longue?

- a) troubles de la vue et problèmes aux reins.
- b) problèmes respiratoires et musculaires.
- c) troubles de la vue et surdité.
- d) je ne sais pas.

19. Quel est le type d'aliment qui influence directement la glycémie?

- a) les protéines
- b) les gras
- c) les glucides (sucres)
- d) je ne sais pas

20. Quel est l'aliment qui ne contient pas de glucides (sucres) ?

- a) côtelette de porc
- b) pamplemousse
- c) maïs
- d) je ne sais pas

21. Quel est l'aliment qui contient le plus de glucides (sucres) ?

- a) 1 pain hamburger
- b) 1 poire nature
- c) 125 ml (4 onces) de lait 2%
- d) je ne sais pas

22. Une tranche de pain contient autant de glucides (sucres) que:

- a) 250 ml (1 tasse) de riz cuit.
- b) 1 muffin au son.
- c) 250 ml (1 tasse) de gruau cuit.
- d) je ne sais pas.

23. Identifie l'aliment qui contient environ 15 grammes de glucides (sucres):

- a) 250 ml (1 tasse) de riz cuit
- b) 1 tranche de pain
- c) 15 ml (1 c. à table) de crème
- d) je ne sais pas

24. Il existe 3 sources importantes d'énergie dans les aliments: 1) les glucides (sucres) 2) les protéines 3) les gras.

Quelle est la principale source d'énergie de la banane?

- a) glucides
- b) protéines
- c) gras
- d) je ne sais pas.

25. Il existe 3 sources importantes d'énergie dans les aliments: 1) les glucides (sucres) 2) les protéines 3) les gras.

Quelle est la principale source d'énergie du boeuf?

- a) glucides
- b) protéines
- c) gras
- d) je ne sais pas.

26. Il existe 3 sources importantes d'énergie dans les aliments: 1) les glucides (sucres) 2) les protéines 3) les gras.

Quelle est la principale source d'énergie du pain?

- a) glucides
- b) protéines
- c) gras
- d) je ne sais pas.

27. Il existe 3 sources importantes d'énergie dans les aliments: 1) les glucides (sucres) 2) les protéines 3) les gras.

Quelle est la principale source d'énergie du beurre?

- a) glucides
- b) protéines
- c) gras
- d) je ne sais pas.

28. Il existe 3 sources importantes d'énergie dans les aliments: 1) les glucides (sucres) 2) les protéines 3) les gras.

Quelle est la principale source d'énergie du poulet?

- a) glucides
- b) protéines
- c) gras
- d) je ne sais pas.

29. Il existe 3 sources importantes d'énergie dans les aliments: 1) les glucides (sucres) 2) les protéines 3) les gras.

Quelle est la principale source d'énergie du lait écrémé ?

- a) glucides
- b) protéines
- c) gras
- d) je ne sais pas.

30. Il existe 3 sources importantes d'énergie dans les aliments: 1) les glucides (sucres) 2) les protéines 3) les gras.

Quelle est la principale source d'énergie des céréales?

- a) glucides
- b) protéines
- c) gras
- d) je ne sais pas.

- 31 Lequel de ces énoncés est vrai?

- a) 250 ml (1 tasse) de lait écrémé peut être échangé pour 30 gm (1 once.) de fromage écrémé.
- b) 90 gm (3 onces.) de boeuf peut être échangé pour 1 oeuf .
- c) 250 ml (1 tasse) de pâtes alimentaires cuites, peut être échangé pour 2 muffins.
- d) je ne sais pas.

32. Les groupes d'aliments qui se transforment en sucres simples lors de la digestion sont:

- a) les fruits, les viandes, les légumes.
- b) les légumes, les gras, les viandes.
- c) les fruits, les féculents, les produits laitiers.
- d) je ne sais pas.

33. Lequel de ces énoncés est vrai?

- a) Il y a autant de glucides (sucres) dans 250 ml (1 tasse) de lasagne aux tomates que dans 250 ml (1 tasse) de macaroni au fromage.
- b) On peut remplacer un fruit frais par 250 ml (1 tasse) de jus de fruit sans sucre ajouté.
- c) 125 ml (1/2 tasse) de pomme de terre en purée contient 30 gm de glucides (sucres).
- d) je ne sais pas.

Voici 2 menus:

MENU # 1

1. Bouillon de boeuf

Filet de sole grillé
Laitue
et tomate en tranches
Vinaigrette
250 ml (1 tasse) de lait 2%

MENU # 2

2. 250 ml (1 tasse) de spaghetti
sauce à la viande
1 tranche de pain brun
Laitue
et tomate en tranches
Vinaigrette
250 ml (1 tasse) de lait 2%
1 poire fraîche

34. L'aliment du menu #1 qui fait augmenter le sucre dans le sang est:

- a) bouillon de boeuf.
- b) laitue.
- c) lait.
- d) je ne sais pas.

35. Combien de glucides (sucres) contient le menu #1?

- a) 6 gm
- b) 12 gm
- c) 24 gm
- d) je ne sais pas.

36. Les aliments du menu #2 qui font augmenter le sucre dans le sang sont:

- a) le spaghetti, le pain, le lait, la poire.
- b) le pain, la vinaigrette, le lait, la poire.
- c) la sauce à la viande, la laitue, la vinaigrette, la poire.
- d) je ne sais pas.

37. Combien de glucides (sucres) contient le menu #2?

- a) environ 55 gm.
- b) environ 70 gm.
- c) environ 85 gm.
- d) je ne sais pas.

Annexe 2

Formulaire de consentement

Titre du projet: Effets de la diète sur les besoins en insuline chez les diabétiques de type I sous insulinothérapie intensive

Chercheurs principaux: Jean-Louis Chiasson et Lucie Lafrance

Description du projet:

Malgré une forte amélioration du contrôle glycémique chez le patient diabétique de type I sous insulinothérapie intensive, il existe encore beaucoup de variations dans les glycémies après le repas. Or nous supposons que ces variations seraient attribuables à l'ingestion de repas avec des quantités variables de fibres alimentaires (F) et/ou d'aliments provenant de diverses classes d'indice glycémique (IG) (qualité des glucides). Nous voulons donc évaluer chez le diabétique insulino-dépendant sous insulinothérapie intensive le rôle des fibres alimentaires et des aliments provenant de diverses classes d'indice glycémique sur les besoins en insuline avant chaque repas, lorsque ces aliments sont consommés dans le contexte d'une diète mixte normale.

Si vous êtes diabétique de type I sous pompe à insuline ou sous régime UL- rég et que vous acceptez de participer à l'étude, vous devrez vous soumettre à deux (2) diètes différentes et ce pendant une période d'au moins dix (10) jours chacune.

Les diètes à suivre seront les suivantes:

a) Diète de contrôle pour tous les sujets

Plus une des ces trois diètes suivantes dont le choix sera déterminé au hasard.

b) Diète à Indice Glycémique bas

c) Diète à Indice Glycémique élevé

d) Diète riche en Fibres

Pendant les 3 derniers jours de chaque diète, vous devrez remplir un journal alimentaire et y inclure les doses d'insuline de même que les glycémies avant et après les repas.

Lors de chaque diète, vous devrez ajuster, si besoin est, les doses d'insuline de façon à maintenir la glycémie 1 heure après le repas entre 120-180 mg/dl. La diète de contrôle sera donnée en début d'expérience afin de déterminer les doses d'insuline avant les repas lors d'un repas contrôle, puis une des trois autres diètes vous sera donnée au hasard. La onzième journée, vous recevrez un repas standard de la diète étudiée mais vous devrez utiliser les doses d'insuline utilisées lors de la diète de contrôle. Suite à ce repas standard, les glycémies seront mesurées sur une période de 5 heures (implantation d'un cathéter) et nous prélèverons un total de 35 ml de sang durant cette période.

Quant aux contrôles normaux, vous recevrez les mêmes repas standards (4) que les sujets diabétiques et nous mesurerons les glycémies ainsi que la réponse insulinique engendrée sur une période de cinq (5) heures (implantation d'un cathéter) et nous prélèverons la même quantité de sang (35 ml) que chez les sujets diabétiques.

Risques

Lors de l'implantation du cathéter, des dommages superficiels peuvent être produits à la veine cible. Une personne qualifiée fera donc l'implantation et la supervision des prises de sang. Les risques de développer des complications demeurent donc très minimes.

En signant cette formule de consentement, vous conservez vos droits légaux et vous ne dégagez pas notre institution de sa responsabilité. Toutes les données obtenues durant cette période resteront confidentielles. Si les résultats sont publiés, nous vous citerons par un numéro.

J'ai lu cette formule de consentement, on a répondu à toutes mes questions et j'accepte volontairement de participer à cette étude. Je comprends que je pourrai me désister de cette étude en tout temps et que cela ne compromettra en aucune façon mon traitement.

Volontaire

Date

Témoin

Médecin

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

TITRE DU PROJET: La flexibilité du régime alimentaire chez les adolescents diabétiques traités par insulinothérapie intensive

Directeurs: Jean-Louis Chiasson MD, Elisabeth Rousseau MD

Collaborateurs: Maria Buithieu MD, Louis Geoffroy MD, Monique Gonthier MD

Étudiante au PhD en Nutrition: Lucie Lafrance

Description du projet:

Malgré une amélioration du contrôle de la glycémie avec le traitement conventionnel du diabète, il existe encore beaucoup d'écarts entre les glycémies observées chez les diabétiques insulino-dépendants et les valeurs idéalement recherchées. De plus, le traitement d'insuline à 2 injections par jour ne permet aucune flexibilité de la diète et maintient le diabétique dans un cadre rigide (doses précises d'insuline et quantités prédéterminées d'aliments à prendre à des heures fixes).

Le but du projet est d'évaluer chez l'adolescent diabétique un traitement d'insuline intensifié qui comportera une insuline à action prolongée (Ultra Lente) prise le matin, pour fournir les besoins de base et une insuline à action rapide (Régulière) prise avant chaque repas, pour fournir l'insuline nécessaire à l'utilisation des sucres dans le repas ingéré. Ce mode de traitement, déjà évalué chez l'adulte, a l'avantage de permettre au diabétique de manger ce qu'il veut, à l'heure qu'il veut, selon son appétit et de favoriser un meilleur contrôle du diabète.

Par cette étude nous désirons évaluer, chez l'adolescent diabétique, le degré d'acceptabilité et d'applicabilité de ce nouveau traitement intensifié.

Si votre fils/fille, est une personne diabétique âgée entre 12 et 17 ans, elle peut participer à cette étude. Elle sera assignée soit au traitement intensifié, soit au traitement conventionnel habituel.

[] Traitement intensifié: Le traitement consistera en 3 mois de thérapie à l'insuline NPH- Régulière et de 3 mois d'Ultra Lente - Régulière. Un enseignement approprié sera donné et votre fils/fille devra se présenter à la clinique du diabète chaque mois pour consulter le médecin et la diététiste.

[] Traitement conventionnel: Si votre fils/fille fait partie du groupe de traitement conventionnel, il/elle suivra son traitement habituel et devra se présenter à la clinique du diabète chaque 3 mois.

Avant chaque visite votre fils/fille devra remplir un journal alimentaire des 3 jours précédents, avec quelques informations supplémentaires (glycémies capillaires, doses d'insuline). Certaines analyses seront faites de façon périodique (prélèvement sanguin de 5 ml, collecte d'urine). Il/elle remplira aussi un questionnaire qui permettra d'évaluer ses connaissances sur la maladie et d'apprécier son vécu.

Surveillance des effets secondaires

Lors de tout changement d'insulinothérapie, des hypoglycémies peuvent survenir et une période d'adaptation est nécessaire pour ajuster de façon adéquate les doses d'insuline. A cet effet il/elle recevra un enseignement complet sur la manière de modifier les doses d'insuline et pourra contacter en tout temps un membre de l'équipe médicale de la clinique du diabète. No. de tél.: _____

Il est bien entendu que toutes les données obtenues au cours de l'étude resteront strictement confidentielles et qu'il/elle pourra se désister en tout temps, si tel est son désir.

J'ai pris connaissance du projet tel que présenté. On a répondu à toutes mes questions et j'accepte volontiers que: _____ participe à cette étude.

Signature du patient
et/ou de son répondant:

Signature du médecin
et/ou du chercheur:

Montréal le: _____

Annexe 3

DIABETES CARE

A JOURNAL OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION

April 29, 1996

JEAN-LOUIS CHIASSON
RESEARCH GROUP ON DIABETES AND METABOLIC REGULATION
RESEARCH CENTER HOTEL DIEU DE MONTREAL
3850 SAINT-URBAIN STREET
MONTREAL (QUBEC) H2W 1T7
CANADA

Dear Dr. Chiasson,

Thank you for submitting your manuscript # C 96-031 entitled "DIETARY FIBER INTAKE AND INTENSIVE INSULIN THERAPY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS". It has been examined by two reviewers and by the Editorial Committee. During the review process a number of questions and criticisms have been raised; copies of the reviewers' comments are being sent to you for your consideration. Although we cannot promise eventual publication, we would be willing to reconsider this manuscript de novo, pending satisfactory revision as outlined in the reviewers' critiques. Please keep in mind that should you decide to resubmit your manuscript, the Editorial Committee reserves the option of rejecting it upon re-evaluation.

This manuscript was submitted together with manuscript # C 96-032 "THE EFFECTS OF LOW GLYCEMIC INDEX FRUIT VERSUS HIGHER GLYCEMIC INDEX STARCHY FOODS IN IDDM PATIENTS ON INTENSIVE INSULIN THERAPY" which apparently studies the same group of subjects. The reviewers and the Editorial Committee both feel that these two manuscripts would hang together much better if combined into one. This approach would allow clarification of the study design and possibly clearer comparisons of the different diets in the same subjects. It would avoid repetition in the two manuscripts and allow more space for adequate discussion while saving some journal space.

Both reviewers have concerns regarding your interpretation of your study in view of the rather small differences induced by the diets and their short duration. We would appreciate it if you could address these issues in the discussion.


JEAN-LOUIS CHIASSON
page 2

To facilitate reevaluation of your revised manuscript, in addition to incorporating the changes into your manuscript, please respond to each reviewers' criticisms on separate pages indicating precisely the changes you have made in response to the critiques. Give reasons if you feel the suggested changes are not indicated, and identify all changes that you make either by highlighting or underlining the changes in the copies, but not the original, of your revised manuscript. Please send us your revised manuscript on a computer diskette along with the typed revised manuscript and the four copies with your address and telephone and telefax numbers on the title page, and refer to your original manuscript number (C 96-031). Finally, please be sure all circled items on the enclosed Checklist for Authors are included with your revised manuscript.

Please note that it is the policy of the journal to keep a manuscript file open for eight weeks. If a revised manuscript is received after this time period, it will be considered a new manuscript and will again be sent out for review.

Thank you for giving us the opportunity to consider your manuscript.

Sincerely,


Dorothy J. Becker, M.B.B.Ch.
Associate Editor, *Diabetes Care*


Allan L. Drash, M.D.
Editor, *Diabetes Care*