

L'éducation thérapeutique du patient diabétique, ou apprendre à gérer l'incertitude

Therapeutic education of diabetic patient, or to learn how to deal with uncertainty

A. Grimaldi

Service de diabétologie-métabolisme,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,
AP-HP, Paris.

Résumé

Le diabète recouvre différentes pathologies, dont les mécanismes ne sont pas tous identifiés et dont l'évolutivité propre est variable, le plus souvent difficile à prévoir. L'objectif du traitement des diabètes est d'éviter la survenue de complications. Cependant, la survenue de ces complications comporte, au-delà de la correction de leurs facteurs de risque, une part importante d'incertitudes. L'efficacité, la tolérance et la sécurité à long terme des médicaments du diabète sont loin d'être certaines. Cela est évident pour les nouveaux médicaments, mais c'est également le cas, dans une moindre mesure, pour les anciens médicaments. De plus, il existe des patients répondeurs et des patients non répondeurs. Malgré les espoirs mis dans la pharmacogénétique, force est aujourd'hui de se contenter de la méthode empirique du *testing*. Finalement, la variabilité des résultats glycémiques a de nombreuses causes. Sans évoquer la limite de la précision des mesures de la glycémie capillaire, l'imprévisibilité de la glycémie s'explique d'abord par la complexité de ses déterminants. Il est bien difficile de les quantifier pour les prendre tous en cause, par exemple pour calculer la dose d'insuline à injecter avant chaque repas. Parmi les facteurs d'instabilité glycémique, une place privilégiée revient à la médiocre reproductibilité, d'un jour à l'autre, de la résorption d'insuline injectée par voie sous-cutanée. Si la résorption de l'insuline est variable d'un jour à l'autre, chez le même patient, la sensibilité à l'insuline varie également considérablement d'un patient à un autre. Une grande sensibilité à l'insuline peut entraîner une importante instabilité glycémique, les personnes ayant une grande variabilité glycémique étant souvent accusées à tort d'instabilité psychique. Ces incertitudes multiples ont évidemment des implications majeures pour l'éducation thérapeutique, dans toutes ses dimensions : techniques, pédagogiques et psychologiques.

Mots-clés : Éducation thérapeutique – incertitude – instabilité – autocontrôle glycémique – auto-expérimentation.

Summary

Diabetes includes various pathologies with unknown mechanisms and variable evolution. Goal of diabetes treatment is to prevent complications. Prevention of complications needs correction of their known risk factors but their occurrence for each patient is largely uncertain. Long term efficacy, tolerance and safety of the antidiabetic drugs are far from being certain. It's obvious for the new drugs, but it's also true although to a less degree for the oldest ones. Moreover some patients are responders and others aren't. In spite of pharmacogenetic progress, today it's necessary to deal with testing. Finally there are many reasons to explain the variability of glycemie value. Except insufficient reliability of capillary glucose measure-

Correspondance :

André Grimaldi

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Service de diabétologie-métabolisme
83, boulevard de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
andre.grimaldi@psl.aphp.fr

© 2011 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

ment, we should insist on poor reproducibility of day to day insulin resorption by subcutaneous route, and/or disparity of insulin sensitivity between patients. High insulin sensitivity provokes large glycemic variability. Glycemic instability is often wrongly interpreted as a psychic instability. These several uncertainties have major implications on therapeutic education and its technical pedagogical and psychological fields.

Key-words: Therapeutic education – uncertainty – instability – self blood glucose monitoring – self experimentation.

Introduction

Nous n'envisagerons pas, dans ce texte, les fausses certitudes et les croyances des médecins, ni celles des patients. Parmi les fausses certitudes du passé, érigées en dogmes, on peut, par exemple, citer :

– « le chocolat est plus hyperglycémique que le pain » : faux !

– « le pain complet est moins hyperglycémiant que le pain blanc » : faux !

– « les sulfamides hypoglycémiantes doivent être pris en plusieurs prises par jour, 30 minutes avant le début du repas » : faux !

– « un diabétique de type 1 ne doit pas jeûner » : faux !

– « un diabétique de type 1 ne doit pas adapter sa dose d'insuline en fonction du résultat de la glycémie instantanée » : faux !

– « les diabétiques de type 1 qui font des hypoglycémies la nuit ont des glycémies à jeun plus élevées que ceux qui n'en font pas (effet Somogyi) » : faux !

– et la toute dernière croyance : « il est prouvé que la glycémie post-prandiale est un facteur de risque cardiovasculaire » : faux !

Toutes ces fausses certitudes avaient, et ont encore, évidemment, des conséquences sur les impératifs thérapeutiques, l'observance et la qualité de vie des patients.

Les incertitudes dans le domaine du diabète

Nous n'envisagerons, dans ce texte, que les certitudes de nos incertitudes. Elles portent à la fois sur :

- les objectifs du traitement ;
- l'évolution de la maladie ;
- les effets des médicaments ;
- les résultats de l'autocontrôle glycémique.

Les complications à long terme du diabète

L'objectif premier du traitement du diabète est d'éviter la survenue de complications à long terme, mais cette survenue, fonction de l'équilibre glycémique, comporte un certain degré d'incertitude. Le pire n'est jamais sûr à 100 %, pas plus que la prévention n'est garantie à 100 %. C'est dire que la survenue des complications n'est pas conditionnée seulement par l'équilibre glycémique, mais également par d'autres facteurs encore mal connus, en particulier par des déterminants génétiques. Ainsi, 50 % des diabétiques mal équilibrés, ayant une rétinopathie sévère, ne développent pas de néphropathie diabétique.

Finalement, pour le patient, l'avenir est incertain, même s'il est sage qu'il mette le maximum de chances de son côté en équilibrant au mieux son diabète. Reste que la vie elle-même est à risque. De ce double aléa, le diabétique peut tirer argument : soit pour profiter de l'instant sans trop se préoccuper de l'avenir, soit, au contraire, pour redoubler de précautions. Reste que l'objectif glycémique lui-même est controversé [1-5] :

– moins de 7 % d'HbA_{1c} pour l'Association américaine du diabète (*American diabetes association*, ADA) ;

– moins de 7,5 % pour le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en Grande-Bretagne ;

– moins de 6,5 % pour la Fédération internationale du diabète (*International diabetes federation*, IDF).

S'agit-il d'un continuum sans seuil, comme l'avait montré l'étude *Diabetes Control and Complications trial* (DCCT), ou l'absence de seuil n'est-elle qu'un artefact, comme le soutenait Krowleski [6, 7].

L'évolution de la maladie diabétique est incertaine

L'évolution du diabète de type 1 est incertaine

Le diabète de type 1 (DT1) correspond à une disparition de la capacité insulino-sécrétoire par destruction auto-immune des cellules β -pancréatiques, mais il commence souvent par une lune de miel caractérisée par la persistance d'une insulinosécrétion, et il existe des DT1 lents, pouvant être équilibrés pendant longtemps par des comprimés.

Peut-on préserver cette capacité insulinosécrétoire résiduelle ? Combien de temps peut-elle persister ? [8]. Nous ne le savons pas, et cette incertitude induit parfois un **syndrome de Damoclès** dans l'angoisse du moment où sonnera l'heure des injections, si bien que beaucoup de diabétologues sont partisans d'introduire rapidement un traitement par injections d'insuline, avant même que le déficit insulinosécrétoire soit total et définitif.

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive

L'évolution du diabète de type 2 (DT2) n'est pas due essentiellement à une aggravation de l'insulinorésistance, mais à une majoration progressive de l'insulinodéficience secondaire à l'insulinorésistance.

L'*United Kingdom prospective diabetes study* (UKPDS) a montré que l'évolution naturelle de la maladie se traduit par une augmentation du taux d'HbA_{1c}, en moyenne de 0,2 point par an, si bien que l'équilibre glycémique ne peut être maintenu au fil des ans que grâce à une escalade thérapeutique [1]. Toutefois, il s'agit là de notions statistiques, cette évolution étant en réalité variable d'un patient à un autre. Il existe des diabètes qui n'évoluent pas ou peu, comme le diabète *Maturity onset diabetes of the young* de type 2 (MODY-2), au cours duquel la capacité insulinosécrétoire semble protégée par la mutation de la glucokinase (le glucostat de la cellule β -pancréatique) à l'origine du diabète. Même le DT2 « commun » a une évolutivité variable. Dans l'UKPDS, 10 ans après le début de l'étude, 25 % des patients traités en monothérapie par

sulfamides hypoglycémisants gardaient un taux d'HbA_{1c} < 7 %, ainsi que 13 % de ceux sous monothérapie par metformine [9].

Les traitements pharmacologiques du diabète

L'incertitude porte également sur les médicaments.

Sans évoquer ici l'affaire du Médiator[®], où, ce qui est certain, c'est que le résumé des caractéristiques du produit (RCP), accepté par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et reproduit dans le dictionnaire Vidal[®], cachait, et la classe du médicament (amphétaminique) et son mode d'action (anorexigène).

Par définition, on ne connaît pas la sécurité à long terme des nouveaux médicaments, quand bien même ils ont démontré leur efficacité et leur sécurité à court terme pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Lorsque les glitazones ont été mises sur le marché, on ignorait leurs effets sur le risque cardiovasculaire, qui s'est révélé globalement décevant, et l'on ne connaissait pas leurs risques de fractures distales par inhibition de l'ostéogénèse. Lorsque Le rimonabant a été mis sur le marché, on connaissait, mais l'on sous-estimait, le risque d'induction de modification de l'humeur, pouvant aller jusqu'à des idées suicidaires. Lorsque l'insuline glargine (Lantus[®]) a été promue grâce à un marketing puissant, dans le traitement du DT2, on ne pensait pas qu'elle soulèverait, quelques années plus tard, une polémique sur un risque cancérogène spécifique. Désormais, l'on sait que tout nouveau médicament, quelles que soient ses qualités, a un inconvénient : sa nouveauté.

Lorsque l'on estime que l'efficacité, la tolérance et la sécurité à long terme du médicament sont assurées, il s'agit en réalité de données statistiques. Comme chacun le sait, la tolérance et l'efficacité sont variables d'un patient à un autre, et l'on attend beaucoup, en la matière, de la pharmacogénétique. Force est aujourd'hui de se limiter à la méthode empirique du *testing*. Ainsi, l'on sait que 10 à 20 % des patients ne supportent pas – sur le plan digestif – la metformine, certains patients sont allergiques aux

sulfamides hypoglycémisants, et il existe des répondeurs et des non-répondeurs aux glitazones qui, par ailleurs, entraînent une prise de poids très variable d'un individu à un autre. De façon pragmatique et purement arbitraire, l'on peut considérer qu'il est légitime de poursuivre la prescription d'un médicament s'il permet une baisse du taux d'HbA_{1c} d'au moins 0,5 %, ainsi que l'indique, en Grande-Bretagne, le NICE [4], et s'il n'entraîne pas de prise de poids de plus de 5 % du poids initial.

Des résultats glycémiques très variables

Cette variabilité tient à plusieurs facteurs.

- **La précision de la mesure elle-même** est de l'ordre de plus ou moins 0,20 g/l, moins bonne lorsque la glycémie est inférieure à 0,50 g/l ou lorsqu'elle est supérieure à 2,50 g/l. Ainsi, certains malades constatent avec surprise que leur glycémie de la main droite est différente de celle de la main gauche !

- **L'imprévisibilité de la glycémie chez le patient diabétique** s'explique également par la complexité des paramètres à prendre en compte. Par exemple, si l'on veut prévoir (ou interpréter) la glycémie post-prandiale, il faut prendre en compte :

- la glycémie instantanée avant le repas ;
- les glycémies des 2-3 heures précédant le repas ;
- l'éventualité d'hypoglycémie dans les 12 à 24 heures précédant le repas ;
- l'activité physique passée ;
- la quantité de glucides du repas ;
- l'index glycémique des aliments ;
- l'apport en lipides ;
- l'apport en boissons alcoolisées ;
- la durée du transit gastrique ;
- l'heure à laquelle l'on effectue le contrôle (1, 2, 3 ou 4 heures après le repas) ;
- bien entendu, la dose d'insuline injectée, la technique d'injection et le territoire cutané d'injection ;
- et bien d'autres paramètres, dont le cycle nyctéméral et, peut-être, le cycle des saisons...

- **Parmi ces multiples facteurs d'instabilité glycémique**, une place privilégiée revient à la médiocre reproductibilité

d'un jour à l'autre, toutes choses égales par ailleurs, de la résorption de l'insuline injectée par voie sous-cutanée. La résorption de l'insuline varie en fonction du territoire d'injection, de la profondeur de l'injection, de la vasodilatation cutanée qui dépend de la température ambiante, et de l'activité physique. Cette variabilité d'un jour à l'autre est évaluée, statistiquement, à 10 % pour l'insuline rapide, 15 à 20 % pour les analogues lents de l'insuline, 25 % pour l'insuline NPH, et elle était de 30 à 50 % pour l'ancienne insuline Ultra-Lente[®] [10-12]. Les conséquences glycémiques de cette variabilité de résorption sont maximales dans les heures correspondant à la fin d'action des insulines lentes. Cette variabilité explique, en grande partie, les fluctuations des glycémies au réveil et en fin d'après-midi, indépendamment du « phénomène de l'aube » et du « phénomène vespéral ». Les discussions entre diabétologues sur la durée d'action de l'insuline glargine ne cessent pas de surprendre. On constate que la durée d'action de l'insuline glargine est inférieure à 24 heures chez 20 à 30 % des patients. Dans le même temps, il est conseillé d'attendre 3 jours pour apprécier les modifications d'une variation de dose de l'insuline glargine. La pharmacodynamique des insulines de longue durée d'action (dites « lentes ») a des secrets qu'ignore leur pharmacocinétique !

La résorption de l'insuline est donc variable d'un jour sur l'autre chez le même patient, mais la sensibilité à l'insuline varie également d'un patient à un autre. On peut la mesurer grossièrement par la dose d'insuline nécessaire sur 24 heures. Chez un adulte, elle est environ de 0,7 U/kg, mais elle peut aller de 0,2 U/kg chez les personnes particulièrement sensibles à l'insuline, à 2 U/kg, voire 3 U/kg et plus, chez les personnes très insulinorésistantes. Chez les personnes très sensibles, 1 unité d'insuline en plus ou en moins peut être responsable de grandes variations glycémiques, faisant alterner hypo- et hyperglycémie. Bien souvent, ces personnes ayant une grande instabilité glycémique sont accusées à tort d'instabilité psychique, voire de manipulation de leur traitement [13]. Il faut savoir tester les besoins en insuline de base lors d'une épreuve de jeûne et uti-

liser des stylos « juniors » (pour enfants) calibrés à 0,5 U pour limiter la variabilité glycémique.

Les implications de ces incertitudes pour l'éducation thérapeutique

Toutes ces incertitudes sur les objectifs thérapeutiques, l'évolution de la maladie, l'efficacité des traitements, et donc les résultats glycémiques, ont évidemment des implications majeures pour l'éducation thérapeutique, que ce soit l'apprentissage technique, la méthode pédagogique, ou les implications psychologiques.

Les conséquences sur le plan technique

Il ne faut pas ajouter à la variabilité inhérente au traitement des imperfections techniques, qu'il s'agisse de l'injection ou de la mesure de la glycémie. Le patient doit donc acquérir une technique parfaite, et celle-ci doit être régulièrement évaluée avec lui. Ainsi, l'on doit vérifier régulièrement l'absence de lipodystrophies, et s'assurer de la capacité du patient à bien évaluer la quantité de glucides dans son assiette.

Les diabétiques insulino-traités doivent apprendre le double raisonnement thérapeutique, prédictif et correctif. La dose d'insuline est calculée pour atteindre une cible glycémique, par exemple entre 0,80 et 1,60 g/l, en fin d'action de l'insuline (soit 4 heures après l'injection d'insuline rapide). Mais la glycémie obtenue tombe dans la cible, au mieux, une fois sur deux. Lorsque la glycémie est trop basse, le patient doit se resucrer, et lorsqu'elle est trop haute (> 1,60 g/l), il doit réaliser immédiatement un « correctif thérapeutique », à l'aide d'une injection d'insuline rapide. C'est ce traitement correctif qui justifie l'autosurveillance glycémique (ASG) débouchant sur un autocontrôle. Cette pratique tend – heureusement – à se généraliser dans le DT1 depuis l'adoption de l'insulinothérapie dite fonctionnelle, mais cela devrait également être le cas dans le DT2 insulino-traité. Tout DT2 insulino-traité devrait donc avoir à disposition un stylo d'insuline rapide pour

pouvoir réaliser un correctif thérapeutique immédiat. **L'ASG n'est, en effet, utile que si elle entraîne une décision thérapeutique immédiate. On mesure, non pas pour constater l'imprévisibilité du résultat glycémique, mais pour corriger l'hyperglycémie imprévue.**

Les conséquences pédagogiques

L'incertitude thérapeutique a également des conséquences pédagogiques. La complexité extrême des facteurs déterminant la glycémie nécessite une simplification. Ainsi, il ne paraît pas raisonnable d'enseigner l'ensemble des index glycémiques, mais seulement de donner quelques conseils utiles en pratique. En même temps, il faut à chaque fois pouvoir expliquer aux patients la complexité et les paradoxes apparents. Ainsi, nombre de patients constatent qu'une activité physique brève et intense ne diminue pas leur glycémie, mais au

contraire peut l'augmenter, le risque d'hypoglycémie survenant à distance, plusieurs heures après l'effort, ou parfois même le lendemain.

Il est important d'apprendre au patient à repérer ce qui semble cliniquement significatif, c'est-à-dire répétitif, au-delà du bruit de fond du « yo-yo » glycémique. Enfin, il peut être utile de proposer au patient des tests avec des expériences répétées *On-Off*, pour voir, par exemple, si la qualité du repas du soir modifie la glycémie du réveil (comme le signalent de nombreux patients). Il est alors essentiel de définir avec le patient le plan « expérimental » afin, qu'autant que possible, seul le paramètre étudié change au cours des phases d'essai.

Ces exigences pédagogiques ont évidemment des implications pour les soignants : pour pouvoir simplifier un message, il faut en connaître parfaitement la complexité. Et la connaissance

Les points essentiels

- Historiquement, beaucoup de règles enseignées aux patients diabétiques se sont révélées ultérieurement erronées : interdiction de consommer des aliments sucrés, qualifiés abusivement de « sucres rapides » ; impossibilité de jeûner – ou même de sauter un repas – pour un patient diabétique de type 1 ; effet *Somogyi* ; interdiction d'adapter la dose d'insuline rapide à injecter selon le résultat de la glycémie instantanée... Ce passé dogmatique devrait rendre prudent avant de transformer des hypothèses scientifiques ou des croyances médicales en nouvelles règles contraignantes pour les patients.
- Le patient diabétique est confronté à une incertitude relative concernant de nombreux domaines : l'évolutivité de la maladie, la réponse personnelle aux traitements, la survenue individuelle des complications, le risque génétique...
- Les nouveaux traitements comportent, par définition, un doute sur leur efficacité effective sur les complications du diabète, en particulier cardiovasculaires, ainsi que sur leur sécurité à long terme. Leur place dans la stratégie thérapeutique doit dépendre de l'évaluation actualisée de leur rapport bénéfice/risque.
- La plus grande incertitude concerne les fluctuations de la glycémie au cours de la journée et d'un jour à l'autre, surtout dans le diabète de type 1, mais également dans le diabète de type 2. Ces variations ont de nombreuses causes, en particulier la variabilité de résorption sous-cutanée de l'insuline. Les patients doivent donc apprendre l'interprétation des glycémies, la double adaptation du traitement : prévisionnelle et corrective, le raisonnement probabiliste, l'évaluation statistique.
- Ces incertitudes et cette variabilité peuvent décourager le perfectionniste, ou provoquer des comportements obsessionnels de vérification, entraîner l'anxiété, favoriser la dépression, exaspérer l'hyperactif impulsif ou, au contraire, motiver le contrôlant.
- Pour beaucoup de patients diabétiques, ce sont moins les contraintes que l'absence de résultats qui est insupportable. D'où l'importance d'un partenariat soignant/soigné, pratiquant ensemble la méthode expérimentale « essai-erreur-correction », afin d'obtenir – à tâtons – le meilleur compromis possible.

de l'incertitude des résultats, loin de susciter le relativisme, doit impliquer la plus grande rigueur dans le maniement du raisonnement probabiliste. Enfin, il est indispensable que le diabétologue admette que la science ne sait pas tout expliquer, par exemple, les effets du stress et de l'humeur sur la glycémie (le « petit stress », de type prise de parole en public, serait plutôt hypoglycémiant, alors que le « grand stress », de type accident de voiture, serait plutôt hyperglycémiant).

Il convient donc d'être attentif aux observations des patients en leur proposant, à chaque fois que nécessaire et à chaque fois que possible, de les vérifier par des essais pragmatiques bien définis.

Les conséquences psychologiques et émotionnelles

L'imprévisibilité du traitement et des résultats a également des conséquences psychologiques et émotionnelles pour le patient. L'éducation thérapeutique a pour but de répondre à trois principes :

- d'autonomie ;
- d'efficacité ;
- de sécurité.

L'imprévisibilité des effets des traitements du diabète et de leurs résultats rend l'application de ces principes plus difficile. Il s'agit bien d'acquiescer l'autonomie, mais au besoin avec l'aide d'un expert professionnel, de permettre l'efficacité, mais à condition d'apprendre les principes du correctif thérapeutique, d'assurer la sécurité, mais si besoin avec l'aide d'un tiers et sans garantie absolue. L'on comprend, dès lors, que cette incertitude puisse susciter diverses réactions émotionnelles, qu'il s'agisse de l'ambivalence du patient contrôlant, plus ou moins satisfait selon le degré

de maîtrise qu'il arrive à obtenir, du plaisir de l'obsessionnel multipliant les contrôles glycémiques et pesant chaque aliment, de l'agacement, voire de la démoralisation du perfectionniste, de la « prise de tête » de l'impulsif, acceptant facilement de se piquer 4 à 5 fois, voire 6 fois par jour, mais ayant beaucoup de mal à pratiquer l'autocontrôle glycémique, du « à quoi bon ! » de l'hyper-optimiste ou du fataliste s'en remettant à la bonne étoile, du rejet de l'homme débordé ou de l'altruiste, qui n'ont pas le temps – ou pas le goût – de prendre soin de soi. Et pour l'impulsif, hyper-optimiste, débordé et altruiste, c'est vraiment très difficile !

Note

Cet article a été rédigé à partir d'une communication présentée par l'auteur, lors de la XVII^e journée de l'IPCEM, le 16 décembre 2010.

Déclaration d'intérêt

L'auteur a déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

- [1] l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) – Haute Autorité de santé (HAS). Recommandation professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (synthèse, recommandation et argumentaire). *Diabetes Metab* 2007;33(1-cahier 2):1S1-1S105.
- [2] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- [3] Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009)

based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010;53:1258-69 [Erratum in: *Diabetologia* 2010;53:1813].

[4] NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87; September 2010. www.nice.org.uk

[5] Grimaldi A. Regarder l'*Evidence Based Medicine* en face ? Oui, mais de plus près ! Réponse à R. Boussageon « Traitement du diabète de type 2 : il est temps de regarder l'*Evidence Based Medicine* en face ! ». *Médecine des maladies Métaboliques* 2010;4:721-4.

[6] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.

[7] Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251-5.

[8] Hramiak IM, Dupre J, Finegood DT. Determinants of clinical remission in recent-onset IDDM. *Diabetes Care* 1993;16:125-32.

[9] Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.

[10] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-8.

[11] Scholtz HE, Pretorius SG, Wessels DH, Becker RH. Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 2005;48:1988-95.

[12] Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 2002;4:673-82.

[13] Tattersall R, Walford S. Brittle diabetes in response to life stress: "cheating and manipulation". In: *Brittle diabetes*. John C. Pickup, editor. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1985:76-102.