

# Regain d'intérêt pour le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale

ANTOINE VANDELAER<sup>a</sup>, Pr MICHAEL JOUBERT<sup>b</sup> et Pr JEAN-CHRISTOPHE PHILIPS<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 1560-4 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.792.1560

L'hyperglycémie postprandiale (HGPP) peut parfois passer au second plan lors de la prise en charge globale du patient diabétique. Néanmoins, sa maîtrise est indispensable pour obtenir un équilibre glycémique global optimal. L'HGPP est corrélée à l'hémoglobine glyquée ainsi qu'aux complications du diabète. Elle semble également jouer un rôle par rapport au risque cardiovasculaire. Outre son intérêt dans la prise en charge thérapeutique du diabète proprement dit, l'HGPP doit être maîtrisée en raison de son lien avec d'autres conséquences médicales et de son impact négatif sur la qualité de vie des patients. Le monitoring continu du glucose permet une meilleure appréciation de l'HGPP. Les nouvelles insulines ultra-rapides paraissent être les molécules les plus adéquates pour réduire, au mieux et au plus vite, l'HGPP.

## Renewed interest for the control of post-prandial hyperglycaemia

*Postprandial hyperglycaemia (PPH) may sometimes be relegated to the background in the treatment of diabetic patients, while its control seems important if not essential to reach an adequate overall glycaemic control. PPH is correlated with glycated haemoglobin and diabetic complications. It is also identified as a cardiovascular risk factor. PPH's monitoring and adequate control are not only a therapeutic goal for diabetes itself but also for reducing associated adverse outcomes other than diabetic complications. PPH is related to the quality of life of patients. Continuous glucose monitoring allows a better appraisal of PPH. The use of new insulin formulations as ultra-fast insulins seems to be the better way to manage post-prandial blood glucose peaks.*

## INTRODUCTION

Les personnes atteintes de diabète sont exposées à diverses complications redoutables bien connues. Le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale (HGPP) est souvent délaissé lorsque les patients effectuent leurs automesures capillaires de la glycémie, parfois par manque de matériel (coût élevé), souvent en raison de l'inconfort pour le patient qui devrait mesurer 7 fois par jour ses glycémies (avant et après chaque repas ainsi qu'au coucher). L'arrivée progressive des mesures continues du glucose (MCG) interstitiel a permis un regain d'intérêt quant au suivi du diabète en général, avec la visualisation et la possibilité d'un meilleur contrôle des pics glycémiques

après chaque repas.<sup>1</sup> Les paramètres qui influencent l'HGPP sont divers mais son contrôle paraît indispensable à bien des égards.

## DÉTERMINANTS DE L'HGPP

Les déterminants de l'HGPP sont principalement d'ordre alimentaire (quantité et qualité des aliments, mais également ordre de leur absorption) et en lien avec la thérapeutique insulinaire mise en œuvre par le patient (timing et dose de l'insuline prandiale, cinétique de l'insuline utilisée, technique et modalité de l'injection) (figure 1). Ces déterminants sont nombreux, complexes et difficiles à maîtriser pour certains d'entre eux.

### Influence de l'alimentation sur l'HGPP

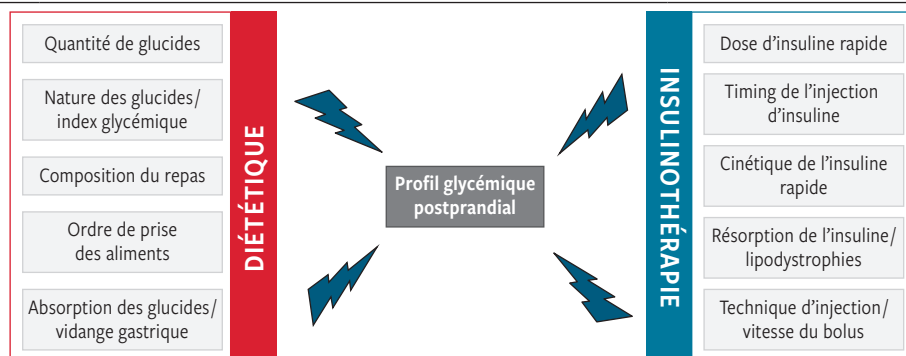
L'insulinothérapie fonctionnelle est maintenant largement enseignée par les équipes de diabétologie. Il s'agit d'adapter la dose d'insuline prandiale à la quantité de glucides ingérés, selon des ratios insuline/glucose. Ces derniers peuvent être calculés d'après la dose totale quotidienne d'insuline ou bien déterminés par des repas-tests. La difficulté de cette méthode réside dans la quantification des glucides qui se révèle être un véritable défi pour les patients. En effet, 90% d'entre eux déclarent que cette procédure est difficile. Les erreurs de quantification concernent environ 60% des repas, avec une erreur moyenne de l'ordre de 30 g par repas.<sup>2</sup> Or, il est bien démontré que les erreurs de quantification peuvent avoir un impact sur l'HGPP lorsque celles-ci dépassent 20 g de glucides pour un repas.

Même lorsque la quantification des glucides consommés est précise, d'autres paramètres alimentaires peuvent modifier le profil postprandial. La composition du repas en macronutriments peut changer l'amplitude et la durée de l'HGPP. Ainsi, des quantités croissantes de lipides ou de protéides majorent l'HGPP, même lorsque les glucides associés sont parfaitement pris en compte par une dose d'insuline adaptée. Il est parfois proposé aux patients d'ajouter des unités supplémentaires d'insuline rapide pour prendre en compte les lipides et/ou les protéides lorsque ces macronutriments sont présents en grande quantité. Cependant, une étude récente montre que cette stratégie est délicate et peut conduire à majorer le risque hypoglycémique postprandial.<sup>3</sup> De plus, l'ordre et le timing de la consommation des macronutriments peuvent aussi avoir un effet sur l'HGPP. Ainsi, la prise de lipides et protéides 15 minutes avant celle des glucides réduit l'exposition à l'HGPP, comparativement à la consommation des trois nutriments en même temps.<sup>4</sup>

<sup>a</sup> Université de Liège, 4000 Liège, Belgique, <sup>b</sup> Service d'endocrinologie-diabétologie, CHU de Caen, 14000 Caen, France, <sup>c</sup> Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique  
antoine.vandelaer@student.uliege.be | joubert-m@chu-caen.fr | jcphilips@chuliege.be

**FIG 1** Principaux déterminants diététiques et thérapeutiques du profil glycémique postprandial

Chez les patients atteints d'un diabète de type 1.



La quantité totale quotidienne de glucides ingérés a également un effet sur le contrôle glycémique diurne, même si les patients appliquent scrupuleusement les ratios glucidiques adaptés. En effet, plus la quantité quotidienne de glucides est importante, plus la variabilité glycémique et le risque hypoglycémique sont marqués. Ce même phénomène a également été constaté chez des patients équipés de « boucle fermée » : les journées pendant lesquelles les patients consomment des glucides en plus grande quantité sont les journées les plus variables et les plus à risque d'hypoglycémie.<sup>5</sup>

La nature des glucides, et plus précisément leur index glycémique, paramètre difficile à prendre en compte pour les patients, a un impact fort sur la période postprandiale. En effet, une même quantité de glucides, mais à index glycémique élevé, peut accroître d'un facteur 5 l'amplitude de l'HGPP.<sup>6</sup>

Le profil glycémique postprandial est également modulé par la vitesse de la vidange gastrique. Celle-ci peut être fortement altérée par une gastroparésie, complication neuropathique du diabète qui concernerait jusqu'à 50% des patients dont l'objectif glycémique n'est pas optimal.

Enfin, une moindre HGPP peut aussi être obtenue grâce à la pratique d'exercice physique, même modéré, directement après les repas. Une étude a démontré, grâce à l'utilisation de MCG, que marcher 10 minutes après les repas était plus favorable sur le métabolisme glucidique global, et l'HGPP en particulier, que le fait de marcher 30 minutes à n'importe quel moment de la journée. Cet effet positif était surtout visible avec un meilleur contrôle de l'HGPP après le dernier repas de la journée.<sup>7</sup>

### Influence de l'insulinothérapie sur l'HGPP

Au-delà du choix de la dose d'insuline prandiale qui peut être erronée, d'autres facteurs liés à l'insulinothérapie influencent l'HGPP. Il est bien démontré que l'oubli des injections d'insuline prandiale ou des bolus prandiaux via la pompe est généralement associé à une HGPP importante. Il faut souligner que ce problème persiste malgré l'utilisation des dispositifs d'insulinothérapie automatisée qui nécessitent une annonce des repas, avec des profils postprandiaux détériorés lorsque cette annonce n'est pas réalisée de façon adéquate.

Le moment de l'injection prandiale de l'insuline par rapport au début de l'ingestion des aliments est également important. Il est ainsi démontré que l'HGPP est réduite lorsque l'insuline rapide est injectée 20 minutes avant le début du repas plutôt que juste au début ou 20 minutes après le début du repas.<sup>8</sup> Les conséquences délétères des bolus oubliés ou retardés sur la période postprandiale ont été récemment confirmées grâce à l'utilisation conjointe des systèmes de CGM (Continuous Glucose Monitoring) et des stylos à insuline connectés qui permettent une traçabilité précise des injections d'insuline.<sup>9</sup>

Les profils postprandiaux sont également influencés par le type d'insuline prandiale utilisé, analogues rapides versus ultra-rapides de l'insuline. Cet aspect spécifique est développé en détail plus loin dans cet article.

L'HGPP peut aussi être modulée par d'autres facteurs comme l'injection d'insuline dans des lipodystrophies, ce qui retarde l'action de l'hormone, ou encore l'utilisation de différentes vitesses de délivrance du bolus par la pompe à insuline.

### HGPP : DONNÉE FUTILE OU VALEUR À MAÎTRISER RIGOREUSEMENT ?

Le pic de glycémie après les repas est manifestement associé à des éléments péjoratifs pour la santé.

#### HGPP et HbA1c

L'HGPP est responsable en majeure partie du niveau de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients avec un diabète moyennement bien équilibré (HbA1c 7-8,5%). En effet, lorsque l'HbA1c est < 7,3%, l'HGPP est responsable de 70% du taux de l'HbA1c, versus 55% quand l'HbA1c est comprise entre 7,3 et 8,4% et 45% pour des valeurs d'HbA1c entre 8,5 et 9,2%. L'autre composante importante intervenant sur le niveau de l'HbA1c est, bien entendu, la glycémie à jeun, qui, inversement à l'HGPP, joue un rôle d'autant plus marqué que le taux d'HbA1c est élevé.<sup>10,11</sup>

La maîtrise de l'HGPP est donc indispensable pour le contrôle optimal de l'HbA1c.

Une étude a constaté l'influence du contrôle de l'HGPP sur divers paramètres d'intérêt alors que la cible en termes d'HbA1c était atteinte.<sup>12</sup> Dans cette étude, la moitié des patients mesurait quotidiennement l'HGPP et recevait des conseils nutritionnels en fonction de celle-ci. L'autre moitié des patients bénéficiait seulement des conseils nutritionnels. Dans le groupe mesurant l'HGPP, l'HbA1c, le poids, le cholestérol LDL et les triglycérides ont été significativement améliorés, tandis que rien n'a été modifié dans le groupe contrôle sans suivi de l'HGPP. L'amélioration et le suivi de l'HGPP ont eu un effet significatif sur différents paramètres influençant la morbidité, même chez des patients dont le diabète était bien contrôlé (HbA1c à 6,7% dans cette étude). La qualité de vie des patients fut, par ailleurs, améliorée suite à une meilleure hygiène de vie, y compris après l'étude, contrairement au groupe contrôle.<sup>12</sup>

### HGPP et facteurs de risque CV

Le lien entre l'HGPP et la morbidité cardiovasculaire (CV) est suspecté de longue date et a fait l'objet de nombreuses publications.<sup>13,14</sup> Divers auteurs ont conclu que l'HGPP augmente la mortalité CV en considérant un lien causal dans la mesure où la réduction de l'HGPP permet d'améliorer certains paramètres liés au risque CV.<sup>15</sup> Cette revue s'est aussi intéressée aux mécanismes physiopathologiques expliquant cette relation. L'HGPP est associée à la dysfonction endothéliale. Des variations importantes de glycémie sur des périodes aussi courtes que 6 heures ont entraîné un dysfonctionnement endothélial au fil du temps, phénomène potentiellement lié à une affection du glycocalyx vasculaire.

Cette dysfonction endothéliale est connue comme étant partiellement responsable des complications vasculaires fréquemment retrouvées chez les personnes diabétiques. L'amplitude des pics d'hyperglycémie a été reliée au stress oxydatif, celui-ci augmentant l'oxydation du LDL-C, phénomène athérogène bien connu. La réduction de l'HGPP permettrait d'améliorer la dysfonction endothéliale et ainsi de protéger au mieux les patients diabétiques sur le plan CV.<sup>16</sup>

L'HGPP serait aussi liée aux phénomènes d'hypercoagulabilité et aux risques inhérents à cet état. Sur le plan physiopathologique, cette HGPP augmenterait également l'inflammation et causerait une hyperactivité sympathique, deux facteurs susceptibles d'accélérer l'athérosclérose.

Bien que tous ces travaux démontrent une association entre le pic glycémique postprandial et le risque CV, les études d'intervention qui ont tenté de cibler plus spécifiquement cette HGPP n'ont pas permis de réduire la survenue des événements CV majeurs. Cet échec s'explique, probablement, du fait de difficultés méthodologiques pour normaliser l'HGPP. En effet, les interventions thérapeutiques proposées ne sont pas parvenues à réduire l'HGPP de façon suffisamment marquée.<sup>17,18</sup>

### HGPP et SAHOS

Le syndrome d'apnées et d'hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) est un syndrome cardiorespiratoire impliquant un collapsus des voies aériennes supérieures à l'inspiration lors

du sommeil. Les liens entre la sévérité de ce syndrome, qui entraîne une hypoxie nocturne récurrente avec activation du système sympathique, et le risque CV global sont bien connus. Mais il existe également une relation avec le métabolisme glucidique. En présence d'une HGPP plus élevée après le dernier repas du jour, le SAHOS augmente en intensité chez les personnes avec un diabète de type 2 (DT2).

### HGPP et qualité de vie

Enfin, un aspect particulièrement important pour les patients est la qualité de vie. Un diabète mal équilibré est associé à une détérioration de celle-ci. Lorsque l'HGPP est mieux contrôlée, le taux d'HbA1c suit la tendance, ce qui favorise généralement une meilleure qualité de vie. Les symptômes désagréables tels que de la fatigue, une irritabilité, une soif intense et une polyurie/pollakiurie désagréable peuvent être liés à une HGPP élevée. De plus, les pics glycémiques sont parfois suivis d'hypoglycémies très handicapantes au quotidien car certains patients qui observent une HGPP trop élevée réalisent une correction insulinaire parfois (voire souvent) excessive et responsable, secondairement, d'une hypoglycémie mal vécue. Diminuer la fréquence et le nombre des pics glycémiques postprandiaux permet donc d'améliorer la qualité de vie.

### COMMENT MAÎTRISER L'HGPP?

L'impact de l'HGPP sur l'équilibration du diabète et sa relation avec d'autres éléments défavorables à la santé (risque CV, SAHOS, moindre qualité de vie) justifie une approche thérapeutique optimale en ciblant mieux ce facteur de risque.<sup>1</sup> Nous nous concentrerons sur les insulines rapides et ultrarapides. Les molécules les plus adéquates pour maîtriser l'HGPP sont les insulines humaines rapides, les analogues rapides et les analogues de dernière génération dits ultrarapides.

Dans le diabète de type 1 (DT1), il est indispensable de proposer quotidiennement plusieurs injections d'insuline rapide pour couvrir les repas ainsi que les collations ou encore envisager des corrections en présence d'une hyperglycémie aiguë. Dans l'évolution naturelle du DT2, les patients doivent recourir fréquemment à l'insulinothérapie au fur et à mesure que leur sécrétion endogène d'insuline se tarit. Contrairement au DT1, il est parfois possible de proposer une seule injection d'insuline rapide (en association avec une insuline lente, schéma dit «basal plus»). Cette injection est généralement réalisée avant le repas principal de la journée, celui qui s'accompagne de l'HGPP la plus élevée. De nombreuses personnes DT2 bénéficient néanmoins d'un schéma de type «basal-prandial» comme dans le DT1.

Que ce soit dans le DT1 ou le DT2, le contrôle de l'HGPP est indispensable au bon équilibre du diabète. Afin de mimer au mieux la sécrétion physiologique de l'insuline, qui réagit rapidement et proportionnellement à l'HGPP, les sociétés pharmaceutiques ont cherché à développer une insuline rapide dont les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique se rapprochent au mieux de ceux de l'insuline endogène.

Les premiers analogues rapides (lispro, aspart, glulisine) de l'insuline avaient déjà démontré une activité plus précoce après l'injection sous-cutanée (SC) par rapport à l'insuline humaine rapide classiquement utilisée jusqu'alors.<sup>19</sup> Nous nous focaliserons, néanmoins, sur les deux molécules les plus récentes qui présentent les meilleurs profils pour contrôler l'HGPP: les insulines Fiasp (Fast Insulin Aspart) et Lyumjev (URLi, Ultra Rapid Lispro).

La Fast Insulin Aspart reprend la structure de l'analogue rapide Aspart (Novorapid), mais va se dissocier plus rapidement en monomères après l'injection SC grâce à l'adjonction du nicotinamide. Cette dissociation plus rapide des molécules d'insuline sous forme d'hexamères en monomères va permettre un passage plus précoce de l'insuline dans les capillaires du tissu SC. Le nicotinamide permet l'absorption plus rapide de l'insuline de l'ordre de 35% et augmente la perméabilité des vaisseaux capillaires de 27%. Sur le plan clinique, le programme ONSET a démontré plusieurs avantages pharmacocinétiques/dynamiques et cliniques de la Fast Insulin Aspart. Chez des patients DT1, en comparaison directe avec l'insuline Aspart, il est observé une détection de l'insuline dans le plasma 5 minutes plus tôt et, surtout, une exposition plus précoce (calculée par l'aire sous la courbe) avec la Faster Insulin Aspart presque 4 fois supérieure dans les 15 minutes et 2 fois supérieure dans les 30 premières minutes après injection SC.<sup>20</sup> Sur le plan glycémique, cela se traduit par une réduction de l'HGPP de l'ordre de 21 mg/dl 1 heure après l'injection et de 12 mg/dl 2 heures après la prise d'un repas standard (mêmes doses d'insuline, même patient, même repas, injection juste avant la prise du repas). En termes de réduction du taux de l'HbA1c, la non-infériorité de l'analogue ultrarapide est atteinte et la valeur la plus basse d'HbA1c après 26 et 52 semaines de traitement était obtenue avec les injections de la Fast Insulin Aspart injectée au début des repas.<sup>21</sup> Le même type de conclusion est rapporté chez les patients DT2, avec une réduction de l'HGPP de 10 mg/dl 1 heure après les repas. Il n'y avait pas de différence en termes de survenue des phénomènes hypoglycémiques ou autres effets indésirables potentiels.<sup>22</sup> Chez les patients porteurs d'une pompe à insuline, l'utilisation de la Fast Insulin Aspart permet également une meilleure gestion de l'HGPP après les différents bolus réalisés au cours de la journée.<sup>23</sup>

L'insuline URLi bénéficie, quant à elle, d'une formulation qui lui permet d'être plus rapidement absorbée après son injection SC grâce à la présence de deux excipients: le tréprostnil et le citrate. Une microdose in situ de tréprostnil va provoquer une vasodilatation locale (dans le tissu SC, sans vasodilatation systémique) et le citrate va accroître la perméabilité vasculaire. Ces deux mécanismes complémentaires tendent ainsi à une absorption d'insuline plus rapide après l'injection SC. L'étude PRONTO-T1D est une étude de phase 3 avec une durée de 26 semaines menée chez des patients DT1 qui vont recevoir URLi ou Lispro en double aveugle avant les repas. Par ailleurs, 329 personnes recevront URLi non plus juste avant, mais 20 minutes après les repas. L'objectif principal de cette étude *treat to target* était de démontrer la non-infériorité de URLi par rapport à Lispro en termes de réduction d'HbA1c. L'objectif principal a été atteint. Le résultat le moins satisfaisant était obtenu avec l'injection de URLi après les repas. Avec l'injection juste avant le repas, une réduction significativement plus importante de l'HGPP, 1 heure (-28 mg/dl) et

2 heures (-31 mg/dl) après la prise d'un repas-test était observée avec URLi en comparaison avec la Lispro. Il n'y avait pas de différence en termes de survenue de phénomènes hypoglycémiques, ni de manifestations indésirables. La seule différence, qui va se confirmer dans la plupart des études avec URLi, est la survenue de réactions au niveau des sites d'injection (surtout des gênes, rarement des douleurs). Le pourcentage d'effets indésirables, lors des injections SC de URLi, était de l'ordre de 2,9% versus 0,2% avec la Lispro. Ces événements étaient d'intensité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.<sup>24,25</sup>

Le «temps passé dans la cible» («Time In Range» ou TIR en anglais) est de plus en plus utilisé en diabétologie et est obtenu grâce à l'analyse des MCG.<sup>1</sup> Pour la majorité des personnes DT1, le TIR correspond au pourcentage de temps passé avec un taux de glucose entre 70 et 180 mg/dl. Plus le TIR est élevé, mieux le diabète est équilibré, avec moins d'HGPP et moins d'hypoglycémies. Ce paramètre revêt aussi un intérêt majeur pour les patients car il est évident qu'un pourcentage élevé de TIR implique une moindre variabilité glycémique au quotidien et donc une meilleure qualité de vie. Dans une étude avec URLi chez des personnes DT1, le fait d'injecter URLi avant les repas a permis d'augmenter le TIR diurne de 44 minutes par rapport à la Lispro.<sup>26</sup> Chez les personnes DT2 traitées selon un schéma de type basal-prandial, la non-infériorité de URLi par rapport à la Lispro a aussi été démontrée. Lors d'un repas-test, une moindre HGPP a été observée après 1 heure (-12 mg/dl) et 2 heures (-17 mg/dl), sans différence pour les phénomènes hypoglycémiques. Les données de cette première grande étude chez les personnes DT2 semblent donc en accord avec les résultats obtenus préalablement chez les personnes DT1, que ce soit pour l'efficacité ou la sécurité de URLi.<sup>27</sup>

Enfin, une étude s'est intéressée aux données pharmacocinétiques de URLi en la comparant à la Lispro, l'Aspart et l'autre insuline ultra-rapide Faster Insulin Aspart. Dans cette étude randomisée en double aveugle et en cross-over, 68 personnes DT1 ont reçu les mêmes doses (individualisées, bien entendu) des quatre insulines avant un repas-test liquide comprenant 100 g de glucides. Les résultats démontrent une absorption plus rapide de URLi par rapport aux trois autres insulines étudiées.<sup>28</sup> Comme pour la Fast Insulin Aspart, l'insuline URLi peut être administrée avec sécurité chez les patients porteurs d'une pompe à insuline.

## CONCLUSION

Les déterminants de l'HGPP sont multiples et complexes. L'utilisation croissante des MCG permet de mieux la visualiser, l'interpréter et la corriger. Son contrôle est important afin d'obtenir un équilibre optimal du diabète. Une HGPP élevée est associée à différentes complications autres que celles liées au diabète. Le risque CV paraît lié à l'HGPP et le lien causal entre ces deux éléments semble maintenant bien établi, même si un meilleur pronostic CV n'a pas encore pu être démontré en réduisant spécifiquement l'HGPP.

La course au développement de nouvelles insulines rapides se poursuit afin de proposer aux personnes diabétiques des molécules qui miment au mieux le profil physiologique



normal de la sécrétion d'insuline après la prise d'un repas. Dans le cadre des insulines dites «rapides», une action (et donc une absorption) plus précoce est souhaitée pour réduire les inconvénients liés à l'HGPP. Les analogues dits ultrarapides démontrent des avantages pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par rapport aux autres insulines rapides. Ces bénéfices sont les bienvenus afin de mieux maîtriser l'HGPP et tout ce que cela implique du point de vue des complications, cardiovasculaires et autres, sans oublier la qualité de vie.

**Conflit d'intérêts :** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une multitude de paramètres influencent l'hyperglycémie postprandiale (HGPP). Les connaître et les identifier permettent une meilleure collaboration avec le patient dans la quête d'un contrôle optimal de son diabète
- Le contrôle optimal de l'HGPP est un objectif indispensable pour viser une équilibration adéquate du diabète, mais aussi pour améliorer d'autres paramètres influençant l'état de santé, cardiovasculaire en particulier, et la qualité de vie
- Le monitoring continu du glucose interstitiel permet une meilleure visualisation de l'HGPP avec l'objectif d'augmenter le temps passé dans la cible (TIR)
- Sur le plan thérapeutique, les molécules les plus aptes à réduire l'HGPP sont les analogues dits ultrarapides de l'insuline injectés avant les repas

- 1 \*\*American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45 (Suppl 1):S83-96.
- 2 Joubert M, Meyer L, Doriot A, et al. Prospective Independent Evaluation of the Carbohydrate Counting Accuracy of Two Smartphone Applications. *Diabetes Ther*. 2021;12(7):1809-12.
- 3 Haak T, Herrmann E, Lippmann-Grob B, et al. The Effect of Prandial Insulin Applied for Fat Protein Units on Postprandial Glucose Excursions in Type 1 Diabetes Patients with Insulin Pump Therapy: Results of a Randomized, Controlled, Cross-Over Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022;130(4):262-7.
- 4 Faber EM, van Kampen PM, Clement-de Boers A, et al. The influence of food order on postprandial glucose levels in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(1):809-15.
- 5 Lehmann V, Zueger T, Zeder A, et al. Lower Daily Carbohydrate Intake Is Associated with Improved Glycemic Control in Adults with Type 1 Diabetes Using a Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3102-5.
- 6 Ryan RL, King BR, Anderson DG, et al. Influence of and optimal insulin therapy for a low-glycemic index meal in children with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1485-90.
- 7 Reynolds AN, Mann JI, Williams S, et al. Advice to walk after meals is more effective for lowering postprandial glycaemia in type 2 diabetes mellitus than advice that does not specify timing: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(12):2572-8.
- 8 Cobry E, McFann K, Messer L, et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycaemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(3):173-7.
- 9 Adolfsen P, Hartvig NV, Kaas A, et al. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(10):709-18.
- 10 Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003;26(3):881-5.
- 11 Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycaemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):280-5.
- 12 Zhang DA, Katzneson L, Li M. Postprandial glucose monitoring further improved glycemia, lipids, and weight in persons with type 2 diabetes mellitus who had already reached hemoglobin A1c goal. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(2):289-93.
- 13 Lefèbvre PJ, Scheen AJ. Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest*. 1999;29 Suppl 2:1-6.
- 14 Lefèbvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabet Med*. 1998;15 Suppl 4:S63-8.
- 15 Aryangat AV, Gerich JE. Type 2 diabetes: postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:145-55.
- 16 Scheen AJ. La dysfonction endothéliale : signification clinique et implications thérapeutiques. *Med Mal Metab*. 2021;15(5):496-504.
- 17 FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment with Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care*. 2016;39(6):973-81.
- 18 Raz I, Wilson PWF, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009;32(3):381-6.
- 19 \*Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med*. 2014;127(10 Suppl):S25-38.
- 20 Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551-9.
- 21 Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (Onset 1). *Diabetes Care*. 2017;40(7):943-50.
- 22 Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The Onset 2 Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(7):951-7.
- 23 Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, et al. Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(1):25-33.
- 24 Bue-Valleskey J, Klaff L, Cho JI, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ultra Rapid Lispro (URLi) in adults with type 1 diabetes: The PRONTO-T1D Extension. *Diabetes Ther*. 2021;12(2):569-80.
- 25 Philips JC, Paquet N. Ultra-rapid lispro (Lyumjev®). *Rev Med Liege*. 2021;76(1):64-8.
- 26 Malecki MT, Cao D, Hardy T, et al. Ultra-Rapid Lispro Improves Postprandial Glucose Control and Time in Range in Type 1 Diabetes Compared to Lispro: PRONTO-T1D Continuous Glucose Monitoring Substudy. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(11):853-60.
- 27 Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al. Randomized Double-Blind Clinical Trial Comparing Ultra Rapid Lispro with Lispro in a Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2991-8.
- 28 \*Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1789-98.

\* à lire  
\*\* à lire absolument