

Recomendações da “International Diabetes Federation” (IDF) para o Tratamento da Hiperglicemia Pós-prandial

Tradução Portuguesa:

Carlos Pina e Brito

Médico. Membro do GIC de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia.

Revisão Científica da Tradução Portuguesa:

Rui Duarte

Especialista em Medicina Interna e Diabetologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP).

Secretário-Geral da Sociedade Portuguesa de Diabetologia.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada no desenvolvimento destas recomendações não é descrita em detalhe aqui, já que segue a traços largos os princípios descritos no “Guide for Guidelines” da “International Diabetes Federation” (IDF) (www.idf.org). Em resumo:

- O processo envolveu um grupo alargado de pessoas, incluindo pessoas com diabetes, profissionais de saúde de diversas disciplinas e pessoas de organizações não governamentais. O projecto foi supervisionado por um “Steering Committee” (ver composição abaixo) e foram recebidos “inputs” de todo o Grupo de Desenvolvimento das Recomendações (ver membros abaixo);
- O Grupo de Desenvolvimento das Recomendações incluiu pessoas com considerável experiência no desenvolvimento de recomendações, no desenvolvimento e prestação de cuidados de saúde e no viver com a diabetes;
- A representação geográfica incluiu todas as regiões e países da IDF em diferentes estádios de desenvolvimento económico (ver “Membros do Grupo de Desenvolvimento das Recomendações”, abaixo);
- A evidência utilizada no desenvolvimento destas recomendações incluiu resultados de meta-análises chave, revisões baseadas na evidência, estudos clínicos, estudos de coortes, estudos epidemiológicos, estudos animais e de ciência básica, “position statements” e recomendações (apenas em língua inglesa). Um escritor científico com conhecimento da diabetes obteve os dados relevantes através de uma pesquisa computadorizada da literatura utilizando a PubMed e outros motores de busca e da análise de revistas científicas na biblioteca médica, de referências em artigos de revisão pertinentes, dos livros de texto principais e dos livros de resumos de congressos nacionais e internacionais sobre diabetes, utilizando títulos e palavras do texto relevantes (por exemplo, pós-prandial, pós-refeição, hiperglicemia, hora das refeições, auto-monitorização, “stress” oxidativo, inflamação) como critérios de pesquisa. A evidência relacionada quer com a glicemia pós-prandial, quer com a glicemia pós-sobrecarga foi revista e citada de forma apropriada. Foi também conduzida uma revisão de recomendações, “position statements” e artigos recentes não identificados na pesquisa universal para obter informação adicional que fosse potencialmente aplicável às questões. Foi criada uma base de dados electrónica para incluir a informação completa relativa a cada artigo/estudo; foram incluídos nessa base de dados os resumos da maioria dos artigos/estudos. Foi pedido aos membros do “Steering Committee” que identificassem quaisquer artigos ou publicações adicionais relevantes para as questões. No total foram identificados 1.659 artigos;
- Os artigos-chave, fossem ou não favoráveis, foram incluídos e resumidos com base na sua relevância para as questões a tratar por este documento. A evidência foi classificada de acordo com os critérios apresentados no Quadro 1. A evidência citada para apoiar as recomendações foi revista por dois revisores externos independentes que não faziam parte do Comité de Desenvolvimento das Recomendações. Os comentários desses revisores externos foram então revistos pelo “Steering Committee”;
- As afirmações de evidência foram compiladas com base na revisão de artigos seleccionados. Essas afirmações e a evidência que as apoiava foram enviadas ao “Steering Committee” para revisão e comentário;
- O Comité de Desenvolvimento das Recomendações reuniu para discutir as afirmações de evidência e os dados que as apoiavam e para desenvolver as recomendações. Sempre que possível cada recomendação era feita de acordo com o nível de substanciação científica baseado no valor da evidência. No entanto, quando havia falta de estudos de suporte o “Steering Committee” formulava uma recomendação de consenso;
- O rascunho das recomendações foi enviado para revisão externa alargada a associações membros da IDF, representantes eleitos regionais e globais da IDF, profissionais interessados, indústria farmacêutica e outros contactos da lista da IDF, num total de 322 convites. Foram recebidos 38 comentários de 20 revisores externos de cinco das sete regiões da IDF (África, Sudeste da Ásia, Pacífico Ocidental, América do Norte e Europa). Esses comentários foram revistos pelo “Steering Committee” e tidos em consideração no desenvolvimento do documento final;

- As recomendações finais estão disponíveis em papel e no website da IDF (www.idf.org). As evidências utilizadas (ou "links" para elas) serão também disponibilizadas;
- A IDF considerará a necessidade de rever e actualizar estas recomendações num prazo de até três anos.

Membros do Comité de Desenvolvimento das Recomendações "Steering Committee"

- Antonio Ceriello, *Chair*, Coventry, UK
- Stephen Colagiuri, Sydney, Australia
- John Gerich, Rochester, United States
- Jaakko Tuomilehto, Helsinki, Finland

Grupo de Desenvolvimento

- Monira Al Arouj, Kuwait
- Clive Cockram, Hong Kong, PR China
- Jaime Davidson, Dallas, United States
- Colin Dexter, Oxford, United Kingdom
- Juan Jose Gagliardino, Buenos Aires, Argentina
- Stewart Harris, London, Canada
- Markolf Hanefeld, Dresden, Germany
- Lawrence Leiter, Toronto, Canada
- Jean-Claude Mbanya, Yaoundé, Cameroon
- Louis Monnier, Montpellier, France
- David Owens, Cardiff, United Kingdom
- A Ramachandran, Chennai, India
- Linda Siminerio, Pittsburgh, United States
- Naoko Tajima, Tokyo, Japan

Redactor médico

- Christopher Parkin, MS, Indianapolis, USA

Quadro I - Níveis e Tipos de Evidência Utilizados*

1++ = Meta-análises de elevada qualidade, revisões sistemáticas de estudos randomizados e controlados (ERC) ou ERCs com risco muito baixo de vieses

1+ = Meta-análises bem conduzidas, revisões sistemáticas de ERCs ou ERCs com risco baixo de vieses

1 - = Meta-análises, revisões sistemáticas de ERCs ou ERCs com risco elevado de vieses

2++ = Revisões sistemáticas de elevada qualidade de estudos de casos vs. controlos ou de coortes e/ou estudos de casos vs. controlos ou de coortes de elevada qualidade com risco muito baixo de vieses de confusão e elevada probabilidade de que a relação seja causal

2+ = Estudos de casos vs. controlos ou de coortes bem conduzidos e com risco muito baixo de vieses de confusão ou acaso e probabilidade moderada de que a relação seja causal e/ou investigações de ciência básica bem conduzidas e com baixo risco de vieses

2 - = Estudos de casos vs. controlos ou de coortes com risco elevado de vieses de confusão ou acaso e risco significativo de que a relação não seja causal

3 = Estudos não analíticos (p. exp. casos publicados, séries de casos publicadas)

4 = Opinião de peritos

* Critérios de classificação da evidência da "Scottish Intercollegiate Guidelines Network" - *Management of Diabetes: A National Clinical Guideline. November, 2001.*

INTRODUÇÃO

Estima-se que 246 milhões de pessoas no mundo inteiro sejam diabéticas ⁽¹⁾. Na maioria dos países desenvolvidos a diabetes é a primeira causa de morte e existe evidência substancial de que está a alcançar proporções epidémicas em muitos países em desenvolvimento e recém-industrializados ⁽¹⁾. A diabetes mal controlada associa-se ao desenvolvimento de complicações como a neuropatia, a insuficiência renal, a perda de visão, doença macrovascular e amputações ⁽²⁻⁶⁾. As complicações macrovasculares constituem a principal causa de morte nas pessoas com diabetes ⁽⁷⁾. Para além disso, foi reportada uma forte associação entre diabetes mal controlada e depressão ^(8,9) o que, por sua vez, poderá criar obstáculos significativos a um controlo efectivo da diabetes.

Estudos clínicos controlados de grande dimensão demonstraram que a terapêutica intensiva da diabetes pode diminuir significativamente o desenvolvimento e/ou a progressão das complicações microvasculares da diabetes ^(2-4,10). Para além disso, nas pessoas com tolerância diminuída à glucose (TDG) ou diabetes tipo 1, o controlo intensivo das glicemias reduz o risco de doença cardiovascular ^(11,12). Aparentemente, não existe um limiar de glicemia para a redução das complicações, quer microvasculares, quer macrovasculares e quanto mais baixa for a hemoglobina glicada (HbA1c), menor será o risco ⁽¹³⁾.

A relação progressiva entre os níveis plasmáticos de glucose e o risco cardiovascular estende-se mesmo para valores bem abaixo do limiar diabético ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Para além disso, uma meta-análise recente de Stettler e col. ⁽¹³⁾ demonstrou que a melhoria do controlo glicémico reduz significativamente a incidência de eventos macrovasculares em pessoas com diabetes tipo 1 ou tipo 2.

Até à pouco tempo, o foco predominante da terapêutica centrava-se na redução dos níveis de HbA1c, com forte ênfase na glicemia plasmática de jejum ⁽¹⁹⁾. Embora o controlo da hiperglicemia de jejum seja necessário, é usualmente insuficiente para obter um controlo glicémico óptimo. Um corpo crescente de evidência sugere que a redução das excursões pós-prandiais da glicemia plasmática é tão importante ⁽²⁰⁾, ou talvez mais importante para atingir os níveis-alvo de HbA1c ^(3,21-25).

OBJECTIVOS

O propósito destas recomendações é apresentar dados de estudos que descrevem a relação entre glicemia pós-prandial e desenvolvimento de complicações da diabetes. Com base nesses dados foram desenvolvidas recomendações para um controlo adequado da glicemia pós-prandial na diabetes tipo 1 e tipo 2. O controlo da glicemia pós-prandial na gravidez não foi contemplado nestas recomendações.

Estas recomendações têm como intenção ajudar os clínicos e as organizações prestadoras de cuidados no desenvolvimento de estratégias para um controlo efectivo da glicemia pós-prandial nas pessoas com diabetes tipo 1 e 2, tomando em consideração as terapêuticas e recursos disponíveis lo-

calmente. Embora a literatura forneça informação valiosa e evidências relativas a esta área do tratamento da diabetes, dada a existência de incertezas no que concerne à associação causal entre a glicemia plasmática pós-prandial e as complicações macrovasculares, bem como à utilidade da auto-monitorização da glicemia em pessoas com diabetes tipo 2 não tratadas com insulina, é necessária investigação adicional para clarificar a nossa compreensão nesta matéria. Na diabetes, a lógica e o raciocínio clínico continuam a ser componentes fundamentais nos cuidados a prestar e na implementação das recomendações.

RECOMENDAÇÕES

Como base para o desenvolvimento destas recomendações, o “Guideline Development Group” considerou quatro questões relevantes para o papel e importância da hiperglicemia pós-prandial no tratamento da diabetes. A evidência que apoia as recomendações é apresentada como “afirmações de evidência” (com o nível de evidência indicado no final da afirmação respectiva).

QUESTÃO 1

Será a hiperglicemia pós-prandial prejudicial?

AFIRMAÇÃO MAJOR DE EVIDÊNCIA

- A hiperglicemia pós-prandial e pós-sobrecarga são fatores de risco independentes de doença macrovascular (Evidência Nível 1+)

OUTRAS AFIRMAÇÕES DE EVIDÊNCIA

- A hiperglicemia pós-prandial está associada a um risco aumentado de retinopatia (Evidência Nível 2+)
- A hiperglicemia pós-prandial está associada a um aumento da espessura da íntima-média (EIM) da carótida (Evidência Nível 2+)
- A hiperglicemia pós-prandial causa “stress” oxidativo, inflamação e disfunção endotelial (Evidência Nível 2+)
- A hiperglicemia pós-prandial está associada à diminuição de volume e do fluxo sanguíneo miocárdico (Evidência Nível 2+)
- A hiperglicemia pós-prandial está associada a um risco aumentado de cancro (Evidência Nível 2+)
- A hiperglicemia pós-prandial está associada a alterações negativas da função cognitiva nas pessoas idosas com diabetes tipo 2 (Evidência Nível 2+)

RECOMENDAÇÃO

- ***A hiperglicemia pós-prandial é prejudicial e deve ser abordada***

QUESTÃO 2

Será o tratamento da hiperglicemia pós-prandial benéfico?

AFIRMAÇÕES DE EVIDÊNCIA

- O tratamento com agentes que têm como alvo a glicemia pós-prandial reduz os eventos vasculares (Evidência Nível 1-)
- Ter como alvo em simultâneo a glicemia pós-prandial e a glicemia de jejum constitui uma estratégia importante

para conseguir obter um controlo glicémico óptimo (Evidência Nível 2+)

RECOMENDAÇÃO

- ***Nas pessoas com hiperglicemia pós-prandial devem ser implementadas estratégias de tratamento para reduzir a hiperglicemia pós-prandial***

QUESTÃO 3

Que terapêuticas são eficazes para controlar a glicemia pós-prandial?

AFIRMAÇÕES DE EVIDÊNCIA

- As dietas com carga glucídica baixa são benéficas no controlo da glicemia pós-prandial (Evidência Nível 1+)
- Vários fármacos reduzem preferencialmente a glicemia pós-prandial (Evidência Nível 1++)

RECOMENDAÇÃO

- ***Deve ser considerada uma variedade de terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas para controlar a glicemia pós-prandial***

QUESTÃO 4

Quais são os alvos para o controlo da hiperglicemia pós-prandial e como devem ser avaliados?

AFIRMAÇÕES DE EVIDÊNCIA

- Nas pessoas com tolerância normal à glucose (TNG), os níveis de glicemia pós-prandiais raramente sobem acima dos 7.8 mmol/l (140 mg/dl) e, tipicamente, retornam aos seus valores basais 2 a 3 horas após a ingestão alimentar (Evidência Nível 2++)
- A IDF e outras organizações definem TNG como uma glicemia < 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl) duas horas após a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glucose (Evidência Nível 4)
- É recomendada a determinação das concentrações plasmáticas de glucose às 2 horas após sobrecarga, porque está conforme com as linhas de orientação publicadas pela maioria das organizações e sociedades médicas da área da diabetes (Evidência Nível 4)
- Actualmente, a auto-monitorização da glucose no sangue constitui o método óptimo para avaliar os níveis plasmáticos de glucose (Evidência Nível 1++)
- É geralmente recomendado que as pessoas tratadas com insulina façam auto-monitorização da glucose no sangue pelo menos 3 vezes por dia; nas pessoas que não estão a ser tratadas com insulina a frequência da auto-monitorização deverá ser individualizada em função do regime de tratamento e do nível de controlo pretendido (Evidência Nível 4)

RECOMENDAÇÕES

- ***A glicemia pós-prandial às 2 horas não deverá exceder 7.8 mmol/l (140 mg/dl), desde que se evite a hipoglicemia***
- ***Deverá ser considerada a auto-monitorização da glicemia porque é actualmente o método mais prático para monitorizar a glicemia pós-prandial***
- ***A eficácia dos regimes de tratamento deve ser monitorizada tão frequentemente quanto necessário, para guiar a terapêutica no sentido de ser atingido o valor-alvo para a glicemia pós-prandial (< 140 mg/dl)***

CONTEXTO

A glicemia pós-prandial nas pessoas com tolerância normal à glucose

Nas pessoas com tolerância normal à glucose (TNG) a glicemia pós-prandial geralmente não sobe acima de 7.8 mmol/l (140 mg/dl) em resposta às refeições e, tipicamente, retorna aos níveis pré-prandiais dentro de 2 a 3 horas^(26,27). A Organização Mundial de Saúde define TNG como uma glicemia < 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl) duas horas após a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glucose no contexto de uma prova de tolerância à glucose oral (PTGO)⁽²⁸⁾. Nestas recomendações define-se *hiperglicemia pós-prandial* como um nível plasmático de glucose > 7.8 mmol/l (> 140 mg/dl) duas horas após a ingestão de alimentos.

A hiperglicemia pós-prandial começa antes da diabetes tipo 2

O desenvolvimento de diabetes tipo 2 é caracterizado por um declínio progressivo da acção da insulina e uma deterioração inexorável da função da célula beta e, em consequência, da secreção de insulina^(29,30). Antes da diabetes clínica, estas anomalias metabólicas tornam-se, inicialmente, evidentes através de subidas da glucose plasmática pós-prandial, devido à perda da primeira fase da secreção da insulina, sensibilidade diminuída à insulina nos tecidos periféricos e consequente supressão diminuída do débito hepático de glucose após as refeições devido a deficiência de insulina^(29,31). Evidência emergente mostra que os níveis plasmáticos pós-prandiais de glucose estão elevados devido a deficiências das seguintes substâncias: amilina, um péptido glucorregulatório que é normalmente co-secretado pelas células beta juntamente com a insulina^(32,33); glucagon “like” péptido-I (GLP-I) e péptido inibitório gástrico dependente da glucose (GIP), hormonas incretinas segregadas pelo intestino^(34,35). Existe a evidência de que a perda gradual do controlo glicémico pós-prandial diurno precede a deterioração progressiva dos períodos de jejum nocturnos que ocorre com a progressão da diabetes⁽³⁶⁾.

A hiperglicemia pós-prandial é comum na diabetes

A hiperglicemia pós-prandial é um fenómeno muito comum nas pessoas com diabetes tipo 1 e 2^(37,40) e pode ocorrer mesmo quando o controlo metabólico global parece ser adequado quando avaliado pela HbA1c^(38,40). Num estudo transversal de 443 indivíduos com diabetes tipo 2, 71% tinham níveis plasmáticos pós-prandiais médios de glucose às duas horas > 14 mmol/l (> 252 mg/dl)⁽³⁷⁾. Um estudo⁽⁴⁰⁾ que analisou durante uma semana os perfis diários da glucose plasmática em 3.284 pessoas com diabetes tipo 2 não tratada com insulina, demonstrou que foi registado pelo menos uma vez um valor de glucose plasmática pós-prandial > 8.9 mmol/l (> 160 mg/dl) em 84% (destas pessoas).

As pessoas com diabetes estão em risco aumentado de doença macrovascular

A doença macrovascular é uma complicação comum da diabetes⁽⁴¹⁾ e a principal causa de morte nas pessoas com diabetes tipo 2⁽⁷⁾. Uma meta-análise recente⁽⁴²⁾ reportou que o risco relativo de enfarte do miocárdio (EM) e acidente vascular cerebral (AVC) aumenta quase 40% em pessoas com diabetes tipo 2, comparativamente às pessoas sem diabetes. Uma análise de meta-regressão efectuada por Coutinho e col.⁽⁴³⁾ mostrou que a relação progressiva entre níveis plasmáticos de glucose e risco cardiovascular ocorre mesmo abaixo do limiar de diabetes. O risco aumentado das pessoas com tolerância diminuída à glucose (TDG) é aproximadamente um terço do que se observa nas pessoas com diabetes tipo 2^(17,18,42,44,45). Estudos anteriores demonstraram que a espessura da íntima-média (EIM), quer da artéria carotida, quer da artéria popliteia, está directamente relacionada com doença cardiovascular clinicamente manifesta afectando os sistemas vasculares arteriais cerebral, periférico e coronário, e associa-se a um risco aumentado para EM e AVC^(46,47).

Vários mecanismos estão relacionados com os danos vasculares

Numerosos estudos apoiam a hipótese de uma relação causal entre hiperglicemia e “stress” oxidativo⁽⁴⁸⁻⁵³⁾. O “stress” oxidativo tem sido implicado como a causa subjacente quer das complicações microvasculares, quer das complicações macrovasculares associadas à diabetes tipo 2⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. O conceito actual é de que a hiperglicemia, os ácidos gordos livres e a resistência à insulina alimentam o “stress” oxidativo, a activação da proteína kinase-C (PKC) e a activação do receptor dos produtos glicosilados terminais avançados (RAGE), levando a vasoconstrição, inflamação e trombose⁽⁵⁷⁾.

A hiperglicemia aguda e a variabilidade glicémica parecem desempenhar importantes papéis neste mecanismo. Um estudo⁽⁵⁸⁾ examinou a apoptose numa cultura celular de células endoteliais da veia umbilical humana que foram sujeitas a uma concentração constante de glucose ou a concentrações de glucose alternantes. Este estudo demonstrou que a variabilidade dos níveis de glucose pode ser mais lesiva do que uma concentração elevada constante de glucose.

A mesma relação entre concentrações constantes e concentrações oscilantes de glucose foi observada relativamente à actividade PKC-beta de células endoteliais da veia umbilical humana, em cultura celular. A actividade PKC-beta era significativamente superior nas células expostas a concentrações oscilantes de glucose, comparativamente às expostas a concentrações constantes de glucose (baixas ou elevadas)⁽⁵⁹⁾. Este efeito também se aplica à formação de nitrotirosina (um marcador de “stress” nitrosativo) e à geração de várias moléculas de adesão, incluindo a selectina-E, a molécula-I de adesão intercelular (ICAM-1), a molécula-I de adesão celular vascular (VCAM-1) e a interleucina-6 (IL-6)⁽⁶⁰⁾.

QUESTÃO 1: SERÁ A HIPERGLICEMIA PÓS-PRANDIAL PREJUDICIAL?

Os estudos epidemiológicos mostraram uma forte associação entre glicemia pós-prandial e pós-sobrecarga e risco cardiovascular/eventos cardiovasculares ^(17, 20-22, 61). Para além disso, um largo e crescente corpo de evidência mostra claramente uma relação causal entre hiperglicemia pós-prandial e “stress” oxidativo ⁽⁶²⁾, EIM carotídea ⁽²⁵⁾ e disfunção endotelial ^(53, 63), todos eles marcadores conhecidos de doença cardiovascular. A hiperglicemia pós-prandial está também ligada a retinopatia ⁽²¹⁾, disfunção cognitiva nos idosos ⁽⁶⁴⁾ e certas neoplasias ⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾.

A hiperglicemia pós-prandial e pós-sobrecarga são factores de risco independentes de doença macrovascular (Evidência Nível 1+)

O “Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe” (DECODE) e o “Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia” (DECODA) ^(17,18), que analisaram os dados relativos à glicemia basal e duas horas após sobrecarga, em estudos prospectivos de coortes, que incluíram um grande número de homens e mulheres de origem europeia e asiática, mostraram que a glicemia às duas horas pós-sobrecarga é um melhor factor de previsão de doença cardiovascular e de mortalidade total do que a glicemia de jejum.

Levitan e col. ⁽²²⁾ efectuaram uma meta-análise de 38 estudos prospectivos e confirmaram que a hiperglicemia, em níveis considerados ainda não-diabéticos, associava-se a um aumento do risco de doença cardiovascular fatal e não fatal, existindo uma relação semelhante entre eventos cardiovasculares e a glicemia às 2 horas. Nessa meta-análise, 12 estudos que reportavam os níveis de glicemia de jejum e 6 estudos que reportavam os níveis de glicemia pós-sobrecarga permitiram fazer uma estimativa da curva de dose-resposta. Os eventos cardiovasculares aumentavam de forma linear, sem um limiar para a glicemia às 2 horas pós-sobrecarga, enquanto que a glicemia de jejum mostrava um possível efeito de limiar às 5.5 mmol/l (99 mg/dl).

De forma semelhante, no “Baltimore Longitudinal Study of Aging” ⁽²⁹⁾, que seguiu 1.263 homens, durante 13,4 anos (em média), para determinar a relação entre glicemia de jejum e glicemia pós-prandial às 2 horas e mortalidade total, a mortalidade total aumentou significativamente acima de um nível de glicemia de jejum de 6.1 mmol/l (110 mg/dl) mas não para níveis inferiores. No entanto, o risco aumentou significativamente para níveis de glicemia pós-prandial às 2 horas > 7.8 mmol/l (> 140 mg/dl).

Estas observações estendem-se às pessoas com diabetes, em que a glicemia pós-prandial constitui também um factor de previsão mais forte de eventos cardiovasculares do que a glicemia em jejum, em particular nas mulheres.

A hiperglicemia pós-prandial está associada a um risco aumentado de retinopatia (Evidência Nível 2+)

Embora seja bem conhecido que a hiperglicemia pós-sobrecarga e a hiperglicemia pós-prandial estão relacionadas com o desenvolvimento e progressão da doença macrovascular diabética ^(17,22), existem apenas dados limitados sobre a relação entre hiperglicemia pós-prandial e complicações microvasculares. Um recente estudo prospectivo observacional, realizado no Japão ⁽²¹⁾, demonstrou que a hiperglicemia pós-prandial é um melhor factor de previsão de retinopatia diabética do que a HbA1c. Os investigadores efectuaram um estudo transversal de 232 pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 que não estavam a ser tratadas com insulina. Uma análise de regressão múltipla mostrou que a hiperglicemia pós-prandial se correlacionava de forma independente com a incidência de retinopatia e neuropatia (diabéticas). Adicionalmente, a hiperglicemia pós-prandial estava também associada, embora não de forma independente, com a incidência de nefropatia diabética.

A hiperglicemia pós-prandial está associada a um aumento da espessura da íntima-média (EIM) da carótida (Evidência Nível 2+)

Foi demonstrada uma clara correlação entre as excursões da glicemia pós-prandial e a EIM carotídea em 403 pessoas não diabéticas ⁽²⁵⁾. Numa análise multivariada, a idade, o sexo masculino, o colesterol total e o colesterol HDL mostraram constituir factores de risco independentes de EIM carotídea aumentada.

A hiperglicemia pós-prandial causa “stress” oxidativo, inflamação e disfunção endotelial (Evidência Nível 2+)

Um estudo ⁽⁷⁰⁾ das flutuações agudas da glicemia mostrou que nas pessoas com diabetes tipo 2, e comparativamente aos não diabéticos, as flutuações da glicemia durante os períodos pós-prandiais tinham um efeito desencadeante mais específico sobre o “stress” oxidativo do que a hiperglicemia crónica mantida. Outro estudo ⁽⁷¹⁾ demonstrou que as pessoas com diabetes tipo 2 e hiperglicemia pós-prandial estavam expostas, durante o dia, a períodos de “stress” oxidativo induzidos pelas refeições.

Níveis elevados de moléculas de adesão, que desempenham um importante papel na iniciação da aterosclerose ⁽⁷²⁾, foram encontrados nas pessoas com diabetes ⁽⁴⁸⁾. Ceriello e col. ^(48, 62) estudaram os efeitos de três refeições diferentes (refeição com elevado teor de gorduras, refeição constituída apenas por 75 g de glucose, refeição com elevado teor de gorduras e 75 g de glucose) em 30 pessoas com diabetes tipo 2 e 20 pessoas não diabéticas; os resultados demonstraram um efeito independente e cumulativo da hipertrigliceridemia e hiperglicemia pós-prandiais sobre os níveis plasmáticos de ICAM-1, VCAM-1 e selectina-E.

Nas pessoas com tolerância normal à glucose (TNG), TDG ou diabetes tipo 2, a hiperglicemia aguda resultante da sobre-

carga oral com glucose suprime rapidamente a vasodilatação dependente do endotélio e prejudica a libertação endotelial de óxido nítrico⁽⁶³⁾. Outros estudos mostraram que, em pessoas normais, a hiperglicemia aguda prejudica a vasodilatação dependente do endotélio⁽⁵³⁾ e poderá activar a trombose, aumentar os níveis circulantes de moléculas de adesão solúveis e prolongar o intervalo QT⁽⁵²⁾.

A hiperglicemia pós-prandial está associada à diminuição de volume e do fluxo sanguíneo miocárdico (Evidência Nível 2+)

Um estudo avaliou os efeitos de uma refeição mista padronizada a nível da perfusão miocárdica em 20 pessoas não diabéticas e 20 pessoas com diabetes tipo 2 sem complicações macro ou microvasculares⁽⁷³⁾. Não se observaram diferenças entre o grupo de controlo e o das pessoas com diabetes relativamente à velocidade do fluxo miocárdico em jejum (MFV), ao volume de sangue miocárdico (MBV) e ao fluxo de sangue miocárdico (MBF). No entanto, no estado pós-prandial, o MBV e o MBF diminuíram significativamente nas pessoas com diabetes.

A hiperglicemia pós-prandial está associada a um risco aumentado de cancro (Evidência Nível 2+)

A hiperglicemia pós-prandial poderá estar implicada no desenvolvimento de cancro do pâncreas⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Um grande estudo prospectivo de coortes que incluiu 35.658 homens e mulheres adultos⁽⁶⁵⁾ encontrou uma forte correlação entre mortalidade por cancro do pâncreas e hiperglicemia pós-prandial. O risco relativo de desenvolver cancro do pâncreas era de 2.15 nas pessoas com níveis plasmáticos de glucose pós-prandial > 11.1 mol/l (> 200 mg/dl), comparativamente às pessoas que mantinham uma glicemia pós-prandial < 6.7 mmol/l (< 121 mg/dl); esta associação era mais forte nos homens do que nas mulheres. O risco aumentado de cancro do pâncreas associado à hiperglicemia pós-prandial foi também evidenciado noutros estudos^(66,67).

Num estudo efectuado no Norte da Suécia, que incluiu 33.293 mulheres e 31.304 homens e registou 2.478 casos de cancro, o risco relativo de cancro a 10 anos no sexo feminino aumentava de forma significativa no quartil superior em 1.26, relativamente ao jejum, e em 1.31, relativamente à glicemia pós-prandial, comparativamente ao quartil inferior⁽⁷⁴⁾. Não foi encontrada uma associação significativa no sexo masculino.

A hiperglicemia pós-prandial está associada a alterações negativas da função cognitiva nas pessoas idosas com diabetes tipo 2 (Evidência Nível 2+)

A hiperglicemia pós-prandial poderá também afectar de forma negativa a função cognitiva nas pessoas idosas com diabetes tipo 2. Um estudo⁽⁶⁴⁾ reportou que excursões glicémicas pós-prandiais significativamente elevadas - > 200 mg/dl (> 11.1 mmol/l) - se associavam a perturbações ao ní-

vel do funcionamento global, capacidade executiva e ao nível da atenção.

QUESTÃO 2: SERÁ O TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA PÓS-PRANDIAL BENÉFICO?

Resultados de grandes estudos clínicos randomizados demonstraram que o tratamento intensivo da glicemia, avaliado pela HbA1c, pode diminuir significativamente o desenvolvimento e/ou a progressão das complicações crónicas da diabetes^(2-4, 15). Mais ainda, parece não existir um limiar de glicemia para a redução dessas complicações⁽¹⁵⁾. Porque a HbA1c constitui uma medida da glicemia de jejum média e dos níveis pós-prandiais de glicemia durante os 120 dias precedentes, são necessários regimes terapêuticos que tenham como alvo em simultâneo a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial para conseguir obter um controlo glicémico óptimo.

O tratamento com agentes que têm como alvo a glicemia pós-prandial reduz os eventos vasculares (Evidência Nível 1-)

Até à data, nenhum dos estudos completados examinou especificamente o efeito do controlo da glicemia pós-prandial sobre a doença macrovascular. Contudo, existe alguma evidência que apoia o uso de terapêuticas que tenham como alvo a glicemia pós-prandial.

Uma meta-análise de Hannefeld e col.⁽²³⁾ revelou tendências positivas significativas na redução do risco de todas as categorias de eventos cardiovasculares seleccionadas relativamente ao tratamento com a acarbose, um inibidor das alfa-glucosidases que reduz de forma específica as excursões pós-prandiais da glicemia através do retardamento da partição dos dissacáridos e polissacáridos em glucose, na porção superior do intestino delgado. Em todos os 7 estudos, com pelo menos um ano de duração, incluídos nesta meta-análise, as pessoas tratadas com acarbose evidenciaram uma redução dos níveis pós-prandiais de glicemia, comparativamente aos controlos. O tratamento com acarbose associou-se, de forma significativa, a uma redução do risco de enfarte do miocárdio (EM) e de outros eventos cardiovasculares. Estes achados são consistentes com os do estudo STOP-NIDDM⁽⁷⁵⁾, que mostrou que tratar as pessoas com TDG com acarbose se associa a uma redução significativa do risco de doença cardiovascular e hipertensão arterial.

Um efeito positivo significativo a nível da EIM carotídea do controlo da glicemia pós-prandial foi também encontrado em pessoas com diabetes tipo 2 ainda não submetidas a tratamento farmacológico⁽⁷⁶⁾. O tratamento com a repaglinida, um secretagogo da insulina, de acção rápida, que tem como alvo a glicemia pós-prandial, e o tratamento com glibenclamida conseguiram obter níveis de HbA1c semelhantes; no entanto, após 12 meses, foi observada uma regressão da EIM da carótida, definida como uma diminuição de > 0.02 mm, em 52% das pessoas tratadas com repaglinida e em 18% das

tratadas com glibenclámid. No grupo da repaglinida, vs. grupo da glibenclámid, observaram-se também reduções significativas dos níveis de interleucina-6 e proteína-C reactiva. Um estudo de intervenção em pessoas com TDG mostrou também uma redução significativa na progressão da EIM carotídea em pessoas tratadas com acarbose, vs. placebo ⁽¹¹⁾. Existe também evidência indirecta do benefício da redução dos marcadores intermédios de risco cardiovascular. O tratamento com análogos da insulina de acção rápida, para controlar a glicemia pós-prandial, tem mostrado um efeito positivo sobre marcadores de risco cardiovascular como a nitrotirosina ⁽⁷⁷⁾, a função endotelial ⁽⁷⁸⁾, o metilgloxal (MG) e a 3-desoxiglucosona (3-DG) ⁽⁷⁹⁾. Melhorias semelhantes foram reportadas com o tratamento com acarbose ⁽⁸⁰⁾. Mais ainda, controlar apenas a hiperglicemia pós-prandial com a insulina de acção rápida aspart poderá aumentar o fluxo sanguíneo miocárdico, que na diabetes tipo 2 sofre uma redução após as refeições ⁽⁸¹⁾. Foi também demonstrada uma relação semelhante entre hiperglicemia pós-prandial e MG e 3-DG em pessoas com diabetes tipo 1 ⁽⁷⁹⁾. Na diabetes tipo 1, o tratamento com insulina lispro reduziu significativamente as excursões do MG e da 3-DG e essas reduções estavam altamente correlacionadas com menores excursões glicémicas pós-prandiais, comparativamente ao tratamento com insulina regular.

O estudo de Kumamoto ⁽³⁾, que utilizou múltiplas injeções diárias de insulina para controlar quer a glicemia de jejum, quer a glicemia pós-prandial, em pessoas com diabetes tipo 2, reportou uma relação curvilínea entre retinopatia e microalbuminúria, quer com o controlo da glicemia de jejum, quer com o controlo da glicemia pós-prandial. Este estudo não evidenciou desenvolvimento ou progressão da retinopatia ou da nefropatia com uma glicemia de jejum < 6.1 mmol/l (< 110 mg/dl) e uma glicemia pós-prandial < 10 mmol/l (< 180 mg/dl). O estudo de Kumamoto sugere que quer a redução da glicemia de jejum, quer a redução da glicemia pós-prandial, se associam fortemente a reduções da retinopatia e da nefropatia.

Ter como alvo em simultâneo a glicemia pós-prandial e a glicemia de jejum constitui uma estratégia importante para se atingir um controlo glicémico óptimo (Evidência Nível 2+)

Estudos recentes demonstraram que a contribuição relativa da glicemia pós-prandial para a glicemia total aumenta à medida que os níveis de HbA1c diminuem. Monnier e col. ⁽⁸²⁾ provaram que nas pessoas com níveis de HbA1c < 7,3% a contribuição da glicemia pós-prandial para a HbA1c era de aproximadamente 70%, enquanto que quando os níveis de HbA1c se encontravam acima de 9,3%, a contribuição da glicemia de jejum era de aproximadamente 40%. Por seu lado, os níveis de glicemia de jejum nocturno permanecem quase normais enquanto a HbA1c se mantiver < 8% ⁽³⁶⁾. Contudo, o controlo da glicemia pós-prandial deteriora-se mais cedo, logo quando os níveis de HbA1c sobem acima de 6,5%, o que indica que pessoas com valores de glicemia de jejum

normais podem ter elevações anormais da glicemia após as refeições. O mesmo estudo reportou também que a taxa de deterioração das excursões da glicemia pós-prandial após o pequeno-almoço, o almoço e o jantar difere, sendo a glicemia após o pequeno-almoço a primeira a ser negativamente afectada.

Estes achados são apoiados pelos estudos de intervenção que demonstram que atingir apenas o nível alvo de glicemia de jejum se associa ainda a níveis de HbA1c > 7% ^(24, 83). Woerle e col. ⁽²⁴⁾ avaliaram a contribuição relativa do controlo da glicemia em jejum e da glicemia pós-prandial em pessoas com diabetes tipo 2 com HbA1c ≥ 7,5 %. Apenas 64% das pessoas que alcançaram uma glicemia de jejum < 5.6 mmol/l (< 100 mg/dl) atingiram uma HbA1c < 7%, enquanto que 94 % das pessoas que alcançaram um nível de glicemia pós-prandial < 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl) o conseguiram; as reduções da glicemia pós-prandial foram responsáveis por quase o dobro do decréscimo da HbA1c relativamente às reduções da glicemia em jejum. A glicemia pós-prandial foi responsável por 80% da HbA1c, quando esta se encontrava acima dos 6,2%, e por cerca de 40% da mesma quando esta se encontrava acima dos 9,0%.

Estes estudos apoiam a visão de que o controlo da hiperglicemia de jejum é necessário mas, de uma forma geral, insuficiente para atingir os níveis alvo de HbA1c < 7% e que o controlo da hiperglicemia pós-prandial é essencial para atingir os níveis recomendados para a HbA1c.

Ter como alvo a glicemia pós-prandial não se associa a um risco aumentado de hipoglicemia. Todavia, o risco de hipoglicemia poderá ser aumentado pela tentativa de atingir níveis de HbA1c < 7% tendo como alvo apenas a glicemia de jejum. No estudo “treat-to-target” ⁽⁸⁴⁾ que utilizou insulinas de longa e intermédia duração de acção para controlar a glicemia de jejum, apenas 25% das pessoas tratadas uma vez por dia com insulina glargina alcançaram uma HbA1c < 7% sem hipoglicemia nocturna documentada. Da mesma maneira, Bastyr e col. ⁽⁸⁵⁾ demonstraram que ter como alvo a glicemia pós-prandial, vs. a glicemia de jejum, se associava a taxas semelhantes mais baixas de hipoglicemia. Também não se observou hipoglicemia grave no estudo de Woerle e col. em que foi conseguida uma redução da HbA1c média de 8,7% para 6,5%, incluindo como alvo a glicemia pós-prandial ⁽²⁴⁾.

QUESTÃO 3: QUE TERAPÊUTICAS SÃO EFICAZES PARA CONTROLAR A GLICEMIA PÓS-PRANDIAL?

As dietas com carga glucídica baixa são benéficas no controlo da glicemia pós-prandial (Evidência Nível 1+)

As intervenções nutricionais, a actividade física e o controlo do peso permanecem pedras angulares do controlo efectivo da diabetes. Embora poucos discutam a importância e os benefícios da actividade física regular na manutenção de um peso corporal desejável, existe, ainda, um considerável debate quanto à composição óptima da dieta. Algumas formas de hidratos de carbono poderão exacerbar a glicemia pós-

prandial. O índice glicémico (IG) constitui uma aproximação à classificação dos alimentos ricos em hidratos de carbono, comparando o efeito glicémico (expresso como a área aumentada debaixo da curva, após a refeição) do peso dos hidratos de carbono em alimentos individuais. Muitos dos modernos alimentos ricos em amido têm um IG relativamente elevado, incluindo as batatas, o pão branco e o pão escuro, o arroz e os cereais do pequeno-almoço ⁽⁸⁶⁾. Os alimentos com IG baixo (isto é, os legumes, as massas e a maioria dos frutos) contêm amidos e açúcares que são digeridos e absorvidos mais lentamente ou que são menos glicémicos por natureza (fructose, lactose). A carga glicémica da dieta (CG), ou seja o produto do conteúdo em hidratos de carbono da dieta e o seu IG médio, tem sido aplicada como estimativa “global” da glicemia pós-prandial e da necessidade de insulina. Apesar da controvérsia inicial, o IG e a CG dos alimentos individuais têm mostrado prever de forma fiável o “ranking” relativo das respostas glicémica pós-prandial e insulinémica a refeições mistas ^(87, 88). A utilização do IG pode providenciar um benefício adicional para o controlo da diabetes, para lá da habitual contagem de hidratos de carbono ⁽⁸⁹⁾.

Numa meta-análise de estudos controlados e randomizados, dietas com um baixo IG associaram-se a modestas melhorias da HbA1c ⁽⁹⁰⁾. Estudos observacionais em populações com diabetes sugerem que as dietas com um IG elevado se associam de forma independente a um risco aumentado de diabetes tipo 2 ^(91, 92), diabetes gestacional ⁽⁹³⁾ e doença cardiovascular ⁽⁹⁴⁾. A carga glicémica tem mostrado constituir um factor de risco independente de EM ⁽⁹⁴⁾.

Apesar das inconsistências dos dados disponíveis, achados positivos suficientes sugerem que planos nutricionais baseados na utilização judiciosa do IG influenciam de forma positiva as excursões glicémicas pós-prandiais e reduzem os factores de risco cardiovascular ⁽⁹⁵⁾.

Vários fármacos reduzem preferencialmente a glicemia pós-prandial (Evidência Nível I++)

Embora muitos agentes melhorem o controlo glicémico global, incluindo os níveis pós-prandiais de glicemia, várias terapêuticas farmacológicas têm especificamente como alvo a glicemia pós-prandial. Esta secção apresenta uma descrição dos mecanismos de acção das terapêuticas farmacológicas comercialmente disponíveis, listadas por ordem alfabética. Não se incluem neste resumo combinações específicas de terapêuticas farmacológicas.

As terapêuticas farmacológicas tradicionais incluem os inibidores da alfa-glucosidase, as glinidas (secretagogos da insulina de acção rápida) e a insulina - análogos de acção rápida, insulinas bifásicas (pré-misturadas), insulina inalada, insulina humana regular.

Adicionalmente, novas classes de terapêuticas farmacológicas para controlar a glicemia pós-prandial nas pessoas com diabetes – análogos da amilina, derivados do péptido -I glucagon-“like” (GLP-1), inibidores da dipeptidil peptidase-4 (inibidores DPP-4) – mostraram benefícios significativos na

redução das excursões glicémicas pós-prandiais e da HbA1c ⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾. Estas terapêuticas dirigem-se a deficiências das hormonas pancreáticas e intestinais que afectam a secreção de insulina e glucagon, a saciedade e o esvaziamento gástrico.

Inibidores da alfa-glucosidase

Os inibidores da alfa-glucosidase (IAGs) atrasam a absorção dos hidratos de carbono no tracto gastrointestinal limitando, em consequência, as excursões glicémicas pós-prandiais. Especificamente, inibem, a alfa-glucosidase, uma enzima localizada no epitélio do intestino delgado proximal que cinde os dissacáridos e hidratos de carbono mais complexos. Através da inibição competitiva desta enzima, os IAGs atrasam a absorção intestinal dos hidratos de carbono e atenuam as excursões pós-prandiais da glicemia ^(100, 101). A acarbose e o miglitol são os IAGs comercialmente disponíveis.

Análogos da Amilina

A amilina humana é um péptido glucorregulador com 37 aminoácidos que é normalmente co-segregado pelas células beta com a insulina ^(99, 102). O pramlintide, que está comercialmente disponível, é um análogo sintético da amilina humana que restaura os efeitos naturais da amilina sobre o metabolismo da glucose através da desaceleração do esvaziamento gástrico, da redução dos níveis plasmáticos de glucagon e do aumento da saciedade, reduzindo, em consequência, as excursões glicémicas pós-prandiais ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁸⁾.

Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)

Os inibidores da DPP-4 actuam através da inibição da enzima DPP-4, que degrada o GLP-1 aumentando, em consequência, a forma activa desta hormona ⁽⁹⁶⁾. Esta, por sua vez, estimula a secreção de insulina dependente da glucose, suprime a libertação de glucagon, atrasa o esvaziamento gástrico e aumenta a saciedade ⁽³⁴⁾. Actualmente, a sitagliptina fosfato é o único inibidor DPP-4 comercialmente disponível.

Glinidas

As glinidas têm um mecanismo de acção semelhante ao das sulfonilureias, mas a sua semi-vida metabólica é muito mais curta. Estimulam uma libertação rápida, mas de curta duração, de insulina por parte das células beta que dura uma a duas horas ⁽¹⁰⁹⁾. Quando tomados às refeições, estes fármacos atenuam as excursões pós-prandiais da glicemia e diminuem o risco de hipoglicemia durante a fase pós-prandial tardia, porque menos insulina é segregada várias horas após a refeição ^(110, 111). Dois fármacos estão disponíveis comercialmente: a nateglinida e a repaglinida.

Derivados do péptido-I glucagon-“like”(GLP-1)

O GLP-1 é uma hormona incretina segregada pelo intestino e que reduz a glicemia através da sua capacidade para esti-

mular a secreção de insulina; aumentar a neogénese das células beta e inibir a sua apoptose; inibir a secreção de glucagon; desacelerar o esvaziamento gástrico e induzir saciedade ⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾. Em pessoas com diabetes tipo 2 a secreção de GLP-1 está diminuída ⁽³⁴⁾. O exenatide, único agonista dos receptores GLP-1 disponível comercialmente, partilha uma homologia de sequência de 53% com o GLP-1 e mostrou ter muitos dos seus efeitos ⁽¹¹⁸⁾.

Insulinas

Análogos da insulina de acção rápida

Os análogos da insulina de acção rápida foram desenvolvidos para mimetizar a resposta fisiológica normal à insulina ⁽¹¹⁷⁾. As insulinas de acção rápida têm um início e um pico de acção rápidos e uma duração de acção curta ⁽¹¹⁷⁾.

Insulinas bifásicas

As insulinas bifásicas (pré-misturadas) combinam um análogo da insulina de acção rápida com uma insulina de acção intermédia para mimetizar a resposta fisiológica normal à insulina e reduzir os níveis glicémicos pós-prandiais ⁽¹¹⁸⁻¹²¹⁾. Actualmente existem várias formulações de insulina bifásica de acção rápida disponíveis comercialmente em todo o mundo.

Insulina inalada

A insulina inalada consiste num pó de inalação de insulina humana que é administrado utilizando um inalador. A preparação de insulina inalada tem um início de acção semelhante ao dos análogos de insulina de acção rápida e uma duração de actividade hipoglicemiante comparável à da insulina regular humana administrada por via sub-cutânea ⁽¹²²⁾.

QUESTÃO 4:

QUAIS SÃO OS ALVOS PARA O CONTROLO DA HIPERGLICEMIA PÓS-PRANDIAL E COMO DEVEM SER AVALIADOS?

Nas pessoas com tolerância normal à glucose (TNG), os níveis de glicemia pós-prandiais raramente sobem acima dos 7.8 mmol/l (140 mg/dl) e, tipicamente, retornam aos seus valores basais 2 a 3 horas após a ingestão alimentar (Evidência Nível 2++)

Como foi previamente discutido, nas pessoas com tolerância normal à glucose (TNG), os níveis de glicemia pós-prandiais raramente sobem acima dos 7.8 mmol/l (140 mg/dl) e, tipicamente, retornam aos seus valores basais 2 a 3 horas após a ingestão alimentar ^(26, 27).

A IDF e outras organizações definem TNG como uma glicemia < 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl) duas horas após a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glucose (Evidência Nível 4)

A IDF e outras organizações definem TNG (tolerância normal à glucose) como uma glicemia < 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl)

duas horas após a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glucose ^(1, 123, 124) e, portanto, um nível-alvo de glicemia pós-prandial às duas horas < 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl) é consistente com essa definição. Mais ainda, dado que a glicemia pós-prandial geralmente regressa ao nível basal duas a três horas após a ingestão de alimentos, um nível-alvo de < 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl) parece ser razoável e conservador. O Quadro II apresenta os objectivos recomendados para o controlo glicémico.

Quadro II - Objectivos glicémicos para o controlo clínico da diabetes*.

HbA1c	< 6.5%
Glicemia Pré –prandial (em jejum)	< 5.5 mmol/l (< 100 mg/dl)
Glicemia pós-prandial (às 2 horas)	< 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl)

* O objectivo principal no controlo da diabetes é reduzir todos os parâmetros glicémicos para valores tão perto do normal quanto for seguramente possível. Os valores-alvo acima providenciam um quadro de referência para iniciar e monitorizar o controlo clínico da glicemia, mas devem ser individualizados. Estes níveis-alvo não são apropriados para crianças e mulheres grávidas.

É recomendada a determinação das concentrações plasmáticas de glucose às 2 horas após sobrecarga, porque está conforme com as linhas de orientação publicadas pela maioria das organizações e sociedades médicas da área da diabetes (Evidência Nível 4)

Embora a determinação das concentrações plasmáticas de glucose entre 1 a 2 horas após sobrecarga se correlacione com a HbA1c ⁽¹²⁵⁾ é recomendada a determinação às 2 horas após sobrecarga porque está conforme com as linhas de orientação publicadas pela maioria das organizações e sociedades médicas da área da diabetes ^(124, 126, 127). Para além disso, a determinação às duas horas poderá constituir um intervalo temporal mais seguro para as pessoas tratadas com insulina, em particular naquelas inexperientes com a insulinoterapia ou que tenham recebido educação inadequada. Essas pessoas poderão tender a responder de forma inapropriada a níveis elevados de glicemia à uma hora injectando *bolus* adicionais de insulina antes que o *bolus* inicial tenha o seu efeito total. Este comportamento é com frequência referido como “empilhamento de insulina” e pode conduzir a hipoglicemia grave.

Deverá ser considerada a auto-monitorização da glicemia (AMG) porque é actualmente o método mais prático para monitorizar a glicemia pós-prandial (Evidência Nível I++)

A AMG permite às pessoas com diabetes obter e utilizar informação em “tempo real” sobre os níveis de glicemia. Isto facilita uma intervenção atempada para alcançar e manter uma glicemia quase normal e providencia “feed back” às pessoas com diabetes. Assim, muitas organizações da área da

diabetes e outras associações médicas advogam a utilização da AMG nas pessoas com diabetes ⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾.

Enquanto que muita literatura se tem focado primariamente na utilidade da AMG em pessoas tratadas com insulina ^(2, 129) um certo número de estudos demonstraram que os programas de tratamento que incluem AMG estruturada resultam numa maior redução da HbA1c nas pessoas com diabetes tipo 2 não requerendo insulino-terapia, vs. programas sem AMG ⁽¹³⁰⁻¹³⁴⁾.

Não obstante, o debate sobre os benefícios clínicos da AMG continua, particularmente na diabetes tipo 2 não tratada com insulina. Alguns estudos mostraram pequena ou nenhuma diferença comparativa a nível do controlo glicémico (HbA1c) entre AMG e auto-monitorização das glicosúrias ^(135, 136), enquanto que outros demonstraram que a AMG tem vantagens distintas em termos de controlo glicémico melhorado ⁽¹³³⁾. Uma meta-análise recente de Jansen e col. ⁽¹³³⁾ que analisou 13 estudos randomizados controlados que investigaram os efeitos da AMG, descobriu que as intervenções com AMG mostravam uma redução de 0.40% da HbA1c comparativamente às intervenções sem AMG. Para além disso, quando foi providenciado “feed back” médico regular às pessoas a redução da HbA1c mais que duplicou, enquanto que a auto-monitorização das glicosúrias mostrou resultados comparáveis ao das intervenções sem AMG ou auto-monitorização das glicosúrias. No entanto, o recentemente publicado estudo DIGEM falhou em mostrar que a AMG reduzia significativamente a HbA1c, que foi só 0.17% mais baixa no grupo da AMG intensiva comparativamente aos cuidados habituais sem AMG ⁽¹³⁷⁾.

A AMG é apenas uma das componentes do tratamento da diabetes; os seus benefícios potenciais requerem treino na sua realização, interpretação dos resultados e ajuste apropriado dos regimes terapêuticos para conseguir o controlo glicémico. Para além disso, os clínicos têm de ser versados em interpretar os dados da AMG, prescrever medicações apropriadas e monitorizar estreitamente as pessoas diabéticas para fazer ajustamentos temporizados dos seus regimes terapêuticos, conforme necessário.

É geralmente recomendado que as pessoas tratadas com insulina façam auto-monitorização da glicemia (AMG) pelo menos 3 vezes por dia; nas pessoas que não estão a ser tratadas com insulina a frequência da auto-monitorização deverá ser individualizada em função do regime de tratamento e do nível de controlo pretendido (Evidência Nível 4)

Devido à sua deficiência absoluta de insulina, muitas pessoas com diabetes tipo 1 requerem múltiplas injeções diárias de insulina para controlar a glicemia. Adicionalmente, muitas pessoas com diabetes tipo 2 utilizam a insulino-terapia para controlar a sua doença. Dado o potencial para hipoglicemia induzida pela insulina, muitas organizações médicas recomendam que as pessoas tratadas com insulina façam AMG pelo menos três vezes por dia ^(128, 138).

Como foi discutido previamente, existe um debate em curso relativamente à utilidade clínica da AMG na diabetes não

tratada com insulina. Todavia, apesar da falta de evidência relativa à temporização e à frequência da AMG a maioria das organizações médicas recomendam que a frequência desta na diabetes não tratada com insulina seja individualizada de acordo com o regime de tratamento e o nível de controlo glicémico de cada pessoa ^(128, 138).

TECNOLOGIAS EMERGENTES

Monitorização contínua da glucose

A monitorização contínua da glucose (MCG) é uma tecnologia emergente para monitorizar a diabetes ⁽¹³⁹⁻¹⁴²⁾. A MCG utiliza um sensor, um dispositivo de armazenamento de dados e um monitor. O sensor mede a glucose em cada 1 a 10 minutos e transmite essa leitura para o dispositivo de armazenamento de dados. Os resultados podem ser descarregados retrospectivamente pelo médico ou apresentados em “tempo real” no monitor. A MCG fornece informação sobre os níveis, padrões e tendências da glucose, reflectindo os efeitos da medicação, das refeições, do “stress”, do exercício e de outros factores que afectam os níveis de glucose. Dado que os aparelhos de MCG medem a glucose intersticial, os valores medidos estão atrasados vários minutos em relação às medições isoladas num determinado ponto temporal.

1,5-Anidroglicitol

O 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) plasmático, um poli-ol que surge naturalmente na dieta, tem sido proposto como marcador da hiperglicemia pós-prandial. Dado que o 1,5-AG é sensível e responde rapidamente a alterações séricas da glucose, reflecte com precisão as elevações transitórias da glicemia durante um período de poucos dias ^(143, 144). Um teste automático para o 1,5-AG tem sido usado no Japão durante mais de uma década ⁽¹⁴⁵⁾; um teste semelhante foi recentemente aprovado nos EUA ⁽¹⁴⁶⁾. Não existem estudos de “end-points” clínicos utilizando esta forma de avaliação do controlo glicémico.

CONCLUSÕES

Com uma prevalência estimada a nível mundial de 246 milhões de pessoas com diabetes ⁽¹⁾, esta epidemia constitui uma significativa e crescente preocupação global. A diabetes mal controlada é uma causa principal de morte na maioria dos países desenvolvidos e está associada com o desenvolvimento de complicações como neuropatia diabética, insuficiência renal, cegueira e doença macrovascular ^(5, 6). Nas pessoas com diabetes as complicações macrovasculares constituem a principal causa de morte ⁽⁷⁾.

Existe uma forte associação entre glicemia pós-prandial e pós-sobrecarga e risco cardiovascular/eventos cardiovasculares nas pessoas com tolerância normal à glucose (TNG), tolerância diminuída à glucose (TDG) e diabetes ^(17, 18, 20, 22, 61) bem como uma associação entre hiperglicemia pós-prandial e “stress” oxidativo, inflamação, EIM carotídea e disfunção

endotelial, todos os quais são marcadores conhecidos de doença cardiovascular ^(25, 52, 53, 63, 71, 73). Mais ainda, um crescente corpo de evidência mostra que a hiperglicemia pós-prandial está também ligada à retinopatia ⁽²¹⁾, à disfunção cognitiva nos idosos com diabetes tipo 2 ⁽⁶⁴⁾ e a certos câncros ⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾.

Porque parece não existir limiar glicémico para a redução das complicações ^(14, 15), o objectivo da terapêutica da diabetes deverá ser conseguir um *status* glicémico tão perto do normal quanto possível a nível das três medidas do controlo glicémico, nomeadamente da HbA1c, glicemia de jejum pré-prandial e glicemia pós-prandial. No contexto desses parâmetros, e sujeita à disponibilidade de terapêuticas e tecnologias para tratar e monitorizar a glicemia pós-prandial, um valor-alvo de glicemia pós-prandial < 7.8 mmol/l (< 140 mg/dl) não só razoável, como alcançável. São necessários regimes terapêuticos que tenham simultaneamente como alvo a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial para conseguir um controlo glicémico óptimo ^(36, 82, 83). Todavia, esse controlo glicémico óptimo não poderá ser alcançado sem um controlo adequado da glicemia pós-prandial ^(36, 82, 83). Em consequência, deve ser iniciado tratamento simultâneo da hiperglicemia de jejum e da hiperglicemia pós-prandial para qualquer nível de HbA1c. Embora o custo permaneça um importante factor na determinação das terapêuticas apropriadas, controlar a glicemia é, em última análise, muito menos dispendioso do que tratar as complicações da diabetes.

BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes Atlas, 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006.
2. Diabetes Control and Complications Trial (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(14):977-986.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Tsami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2):103-117.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.
5. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332(7533):73-78.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229-234.
7. Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1861-1869.
8. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005; 19(2):113-122.
9. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24(6):1069-1078.
10. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44(8): 968-983.
11. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 35(5):1073-1078.
12. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643-2653.
13. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152(1):27-38.
14. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45(10): 1289-1298.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405-412.
16. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322(7277):15-18.
17. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161(3):397-405.
18. Nakagami T, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Tajima N, Hu G, et al. Screen-detected diabetes, hypertension and hypercholesterolemia as predictors of cardiovascular mortality in five populations of Asian origin: the DECODA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13(4):555-561.
19. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1963-1972.
20. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005; 28(11): 2626-2632.

21. Shiraiwa T, Kaneto H, Miyatsuka T, Kato K, Yamamoto K, Kawashima A, et al. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336(1):339-345.
22. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164(19):2147-2155.
23. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25(1):10-16.
24. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007.
25. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 144(1):229-235.
26. Polonsky KS, Given BD, Van CE. Twenty-four hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81(2):442-448.
27. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001; 24(4):775-778.
28. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. 1-46. 2006. <http://www.who.int>.
29. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104(6):787-794.
30. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44(8):929-945.
31. Gerich JE. Pathogenesis and treatment of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus (NIDDM). *Horm Metab Res* 1996; 28(9):404-412.
32. Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, Strobel SA, Maggs DG, Weyer C, et al. The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* 2002; 51(5):636-641.
33. Koda JE, Fineman M, Rink TJ, Dailey GE, Muchmore DB, Linarelli LG. Amylin concentrations and glucose control. *Lancet* 1992; 339(8802):1179-1180.
34. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287(2):E199-E206.
35. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagonlike peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3717-3723.
36. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(2):263-269.
37. Akbar DH. Sub-optimal postprandial blood glucose level in diabetics attending the outpatient clinic of a University Hospital. *Saudi Med J* 2003; 24(10):1109-1112.
38. Erlinger TP, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(10):1734-1738.
39. Maia FF, Araujo LR. Efficacy of continuous glucose monitoring system (CGMS) to detect postprandial hyperglycemia and unrecognized hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006.
40. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49(5):846-854.
41. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39(12):1577-1583.
42. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* 2006; 23(6):609-616.
43. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22(2):233-240.
44. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354(9179):617-621.
45. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26(3):688-696.
46. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26(3):386-391.
47. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1):14-22.
48. Ceriello A, Falleti E, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Ezsol Z, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30(3):146-149.
49. Cominacini L, Fratta PA, Garbin U, Campagnola M, Davoli A, Rigoni A, et al. E-selectin plasma concentration is influenced by glycaemic control in NIDDM patients: possible role of oxidative stress. *Diabetologia* 1997; 40(5):584-589.
50. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy

- subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7):1145-1150.
51. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106(16):2067-2072.
 52. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001; 108(4):635-636.
 53. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97(17):1695-1701.
 54. Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI, et al. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 2004; 109(4):520-525.
 55. von Harsdorf R., Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 99(22):2934-2941.
 56. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865):813-820.
 57. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11):1306-1316.
 58. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5): E924-E930.
 59. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52(11):2795-2804.
 60. Piconi L, Quagliaro L, Da RR, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8):1453-1459.
 61. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):813-819.
 62. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da RR, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53(3):701-710.
 63. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):146-154.
 64. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006; 67(2):235-240.
 65. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283(19):2552-2558.
 66. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(5):1171-1176.
 67. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(17): 1293-1300.
 68. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1):138-147.
 69. Lajous M, Willett W, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Hernandez-Avila M, Romieu I. Glycemic load, glycemic index, and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2005; 16(10):1165-1169.
 70. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295(14):1681-1687.
 71. Hasegawa G, Yamamoto Y, Zhi JG, Tanino Y, Yamasaki M, Yano M, et al. Daily profile of plasma % CoQ10 level, a biomarker of oxidative stress, in patients with diabetes manifesting postprandial hyperglycaemia. *Acta Diabetol* 2005; 42(4):179-181.
 72. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362(6423):801-809.
 73. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 112(2): 179-184.
 74. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30(3):561-567.
 75. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM trial. *JAMA* 2003; 290(4):486-494.
 76. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110(2): 214-219.
 77. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B, et al. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002; 25(8):1439-1443.
 78. Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16(2):125-132.
 79. Beisswenger PJ, Howell SK, O'Dell RM, Wood ME, Touchette AD, Szwegold BS. Alpha-dicarbonyls increase in the postprandial period and reflect the degree of hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001; 24(4):726-732.
 80. Shimabukuro M, Higa N, Chinen I, Yamakawa K, Takasu N. Effects of a single administration of acarbose on postprandial

- glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):837-842.
81. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29(1):95-100.
 82. 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):881-885.
 83. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, Vahatalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49(3):442-451.
 84. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3080-3086.
 85. Bastyr EJ, III, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, et al. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}. IOEZ Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23(9):1236-1241.
 86. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1):5-56.
 87. McMillan-Price J, Petocz P, Atkinson F, O'Neill K, Samman S, Steinbeck K, et al. Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166(14):1466-1475.
 88. Wolever TM, Yang M, Zeng XY, Atkinson F, Brand-Miller JC. Food glycemic index, as given in glycemic index tables, is a significant determinant of glycemic responses elicited by composite breakfast meals. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6):1306-1312.
 89. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27(9):2266-2271.
 90. Brand-Miller JC, Petocz P, Colagiuri S. Meta-analysis of low-glycemic index diets in the management of diabetes: response to Franz. *Diabetes Care* 2003; 26(12):3363-3364.
 91. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277(6):472-477.
 92. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20(4):545-550.
 93. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29(10):2223-2230.
 94. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6):1455-1461.
 95. Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal planning. *Br J Nutr* 2004; 92(3):367-381.
 96. Ahren B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36(11-12):867-876.
 97. Briones M, Bajaj M. Exenatide: a GLP-1 receptor agonist as novel therapy for Type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(8):1055-1064.
 98. Ceriello A, Piconi L, Quagliaro L, Wang Y, Schnabel CA, Ruggles JA, et al. Effects of pramlintide on postprandial glucose excursions and measures of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3):632-637.
 99. Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des* 2001; 7(14):1353-1373.
 100. Goke B, Herrmann-Rinke C. The evolving role of alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14 Suppl 1:S31-S38.
 101. Lebovitz HE. alpha-Glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(3):539-551.
 102. Samsom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA. Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278(6):G946-G951.
 103. Fineman M, Weyer C, Maggs DG, Strobel S, Kolterman OG. The human amylin analog, pramlintide, reduces postprandial hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2002; 34(9):504-508.
 104. Thompson RG, Peterson J, Gottlieb A, Mullane J. Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM: results of a multicenter trial. *Diabetes* 1997; 46(4):632-636.
 105. Thompson RG, Gottlieb A, Organ K, Koda J, Kisicki J, Kolterman OG. Pramlintide: a human amylin analogue reduced postprandial plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1997; 14(7):547-555.
 106. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(4):724-730.
 107. Kruger DF, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus: rationale and review of clinical data. *Drugs* 2004; 64(13):1419-1432.
 108. Maggs DG, Fineman M, Kornstein J, Burrell T, Schwartz S, Wang Y, et al. Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to insulin lispro in subjects with type 2 diabetes: a dose-timing study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(1):55-60.
 109. Wolffenbittel BH, Nijst L, Sels JP, Menheere PP, Muller PG, Kruseman AC. Effects of a new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45(2):113-116.
 110. Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLeod JF. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000; 23(3):349-353.

111. Natrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of Type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 Suppl 3:S21-S31.
112. Flint A, Raben A, Ersboll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(6):781-792.
113. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7-36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers. Dose-responserelationships. *Diabetologia* 1995; 38(6):720-725.
114. Schirra J, Houck P, Wank U, Arnold R, Goke B, Katschinski M. Effects of glucagon-like peptide-1(7-36)amide on antro-pyloro-duodenal motility in the interdigestive state and with duodenal lipid perfusion in humans. *Gut* 2000; 46(5):622-631.
115. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology* 2003; 144(12):5145-5148.
116. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, Zulewski H, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology* 2002; 143(8):3152-3161.
117. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289(17):2254-2264.
118. Halimi S, Raskin P, Liebl A, Kawamori R, Fulcher G, Yan G. Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005; 27 Suppl 2:S57-S74.
119. Kazda C, Hulstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications* 2006; 20(3):145-152.
120. Scherthaner G, Kopp HP, Ristic S, Muzyka B, Peter L, Mitteregger G. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Horm Metab Res* 2004; 36(3):188-193.
121. Roach P, Malone JK. Comparison of insulin lispro mixture 25/75 with insulin glargine during a 24-h standardized test-meal period in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(7):743-749.
122. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD003890.
123. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:S42-S47.
124. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2003; 8:40-65.
125. El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, Gallina DL, Barnes CS, Phillips LS. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2004; 27(2):335-339.
126. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13(Suppl 1):5-68.
127. Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF Task Force on Clinical Guidelines, International Diabetes Federation, 2006. <http://www.idf.org>
128. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007: Standards of Medical Care in Diabetes - 2007. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:S4-41.
129. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003; 26(6):1759-1763.
130. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49(2):271-278.
131. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(11):1928-1932.
132. Moreland EC, Volkening LK, Lawlor MT, Chalmers KA, Anderson BJ, Laffel LM. Use of a blood glucose monitoring manual to enhance monitoring adherence in adults with diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166(6):689-695.
133. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4):671-681.
134. Sarol JN, Jr., Nicodemus NA, Jr., Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21(2):173-184.
135. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 2000; 17(11):755-761.
136. Allen BT, DeLong ER, Feussner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. Randomized controlled trial comparing blood and urine testing. *Diabetes Care* 1990; 13(10):1044-1050.
137. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335(7611):132.
138. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 27, S21. 2003.
139. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107(2):222-226.
140. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29(1):44-50.

141. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46(3):183-190.
142. Guerci B, Floriot M, Bohme P, Durain D, Benichou M, Jellimann S, et al. Clinical performance of CGMS in type I diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care* 2003; 26(3):582-589.
143. Yamanouchi T, Moromizato H, Shinohara T, Minoda S, Miyashita H, Akaoka I. Estimation of plasma glucose fluctuation with a combination test of hemoglobin A1c and 1,5-anhydroglucitol. *Metabolism* 1992; 41(8):862-867.
144. Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, Kawasaki T, Sekino N, Funato H, et al. Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control. *Lancet* 1996; 347(9014):1514-1518.
145. Fukumura Y, Tajima S, Oshitani S, Ushijima Y, Kobayashi I, Hara F, et al. Fully enzymatic method for determining 1,5-anhydro-D-glucitol in serum. *Clin Chem* 1994; 40(11 Pt 1):2013-2016.
146. McGill JB, Cole TG, Nowatzke W, Houghton S, Ammirati EB, Gautille T, et al. Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a U.S. trial of the GlycoMark assay. *Diabetes Care* 2004; 27(8):1859-1865.

