

DIRETRIZ PARA O GERENCIAMENTO DA GLICOSE PÓS- PRANDIAL



Site da Web

Este documento estará disponível em www.idf.org.

Correspondência e literatura relacionada da IDF

Correspondência para: Professor Stephen Colagiuri, Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, University of Sydney, Camperdown 2006, NSW, Australia.
scolagiuri@med.usyd.edu.au

Outras publicações IDF, inclusive Guia para Diretrizes (*Guide for Guidelines*), estão disponíveis em www.idf.org, ou no IDF Executive Office: International Diabetes Federation, Avenue Emile De Mot 19, B-1000 Brussels, Belgium.
communications@idf.org

Agradecimentos e dualidade de interesse dos patrocinadores

Esta atividade obteve suporte de concessões educacionais irrestritas de:

- Amylin Pharmaceuticals
- Eli Lilly and Company
- LifeScan, Inc.
- Merck & Co. Inc
- Novo Nordisk A/S
- Roche Diagnostics GmbH
- Roche Pharmaceuticals

Essas empresas não participaram do desenvolvimento desta diretriz. Entretanto, essas e outras organizações comerciais na lista de comunicações da IDF foram convidadas a fazer comentários sobre as minutas da diretriz (consulte *Metodologia*).

Este documento é a tradução da versão original em inglês intitulada «Guideline for Management of Postmeal Glucose». Agradecimentos à Eli Lilly & Company por patrocinar a tradução do documento original.

Direitos autorais

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução ou transmissão de qualquer parte desta publicação, de qualquer forma ou por qualquer meio, sem a permissão prévia por escrito da International Diabetes Federation (IDF). As solicitações para reproduzir ou traduzir as publicações da IDF devem ser endereçadas a IDF Communications, Avenue Emile De Mot 19, B-1000 Brussels, por fax para o +32-2-538-5114, ou por e-mail a communications@idf.org.

© International Diabetes Federation, 2007
ISBN 2-930229-58-6.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada no desenvolvimento desta diretriz não está descrita aqui em detalhes, uma vez que segue amplamente os princípios descritos no Guia para Diretrizes da IDF (*Guide for Guidelines*) (www.idf.org). Em resumo:

- O processo envolveu um amplo grupo de pessoas, inclusive pessoas com diabetes, profissionais de saúde de várias disciplinas e pessoas de organizações não-governamentais. O projeto foi supervisionado por um Comitê Diretor (consulte Comitê Diretor) e todo o Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes colaborou (consulte *Membros do Comitê de Desenvolvimento de Diretrizes*).
- O Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes incluiu pessoas com experiência considerável em desenvolvimento de diretrizes, em desenvolvimento e serviço de cuidados com a saúde, em viver com o diabetes.
- A representação geográfica incluiu todas as regiões e países da IDF em estados diferentes de desenvolvimento econômico (consulte *Membros do Comitê de Desenvolvimento de Diretrizes*).
- As evidências utilizadas no desenvolvimento desta diretriz incluíram relatórios de importantes meta-análises, avaliações baseadas em evidências, estudos clínicos, estudos de coorte, estudos epidemiológicos, estudos de animais e ciência básica, declarações de posição e diretrizes (somente na língua inglesa). Um autor científico com conhecimento do diabetes obteve relatórios relevantes através de uma pesquisa da literatura por computador utilizando PubMed e outros mecanismos de pesquisa; exploração de periódicos que chegavam à biblioteca médica e análise de referências em artigos de avaliações pertinentes, livros importantes e listas de cursos em congressos nacionais e internacionais, sobre os temas relevantes de títulos e texto (p.ex. pós-prandial, hiperglicemia, hora da refeição, automonitoração, estresse oxidativo, inflamação) como critérios de busca. As evidências relativas à glicemia pós-prandial e pós-teste de sobrecarga de glicose foram analisadas e citadas conforme adequado. Também se conduziu uma avaliação de diretrizes recentes, declarações de posição e artigos recentes não identificados na pesquisa universal para obter outras informações que fossem potencialmente aplicáveis às questões. Foi criada uma base de dados eletrônica para incluir informações de referências completas para cada relatório; ali foram incluídos resumos da maioria dos relatórios. Pediu-se aos Membros do Comitê Diretor para identificar qualquer

relatório ou publicação adicional relevante para as questões. No total, identificaram-se 1.659 relatórios.

- Relatórios importantes, aprovativos ou não, foram incluídos e resumidos com base em sua relevância para as questões a serem tratadas neste documento. As evidências foram classificadas de acordo com os critérios apresentados na Tabela 1. As evidências citadas para suporte das recomendações foram avaliadas por dois avaliadores externos independentes que não faziam parte do Comitê de Desenvolvimento de Diretrizes. Os comentários dos avaliadores externos foram então analisados pelo Comitê Diretor.
- As declarações de evidências foram compiladas com base na análise dos relatórios selecionados. Essas declarações e as evidências de suporte foram enviadas aos membros do Comitê Diretor para sua avaliação e comentário.
- O Comitê de Desenvolvimento de Diretrizes reuniu-se para discutir as declarações de evidências e os dados de sustentação, e para desenvolver as recomendações. Foi feita uma recomendação de acordo com o nível da comprovação científica com base nas classificações das evidências sempre que possível. Entretanto, quando houve falta de estudos de suporte, o Comitê Diretor formulou uma recomendação consensual.
- A minuta da diretriz foi enviada para uma avaliação externa mais ampla para associações-membro da IDF, representantes eleitos globais e regionais da IDF, profissionais interessados, indústria e outros nas listas de contatos da IDF, formando um total de 322 convites. Foram recebidos 38 comentários de 20 avaliadores externos de cinco das sete regiões da IDF (África, Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental, América do Norte, Europa). Esses comentários foram analisados pelo Comitê Diretor e considerados no desenvolvimento do documento final.
- A diretriz final está sendo disponibilizada em papel e no site da IDF. Os recursos de evidência utilizados (ou links para eles) também serão disponibilizados.
- A IDF considerará a necessidade de revisar e atualizar esta diretriz dentro de três anos.

Membros do Comitê de Desenvolvimento de Diretrizes

Comitê Diretor

- Antonio Ceriello, Presidente, Coventry, Reino Unido
- Stephen Colagiuri, Sydney, Austrália
- John Gerich, Rochester, Estados Unidos
- Jaakko Tuomilehto, Helsinki, Finlândia

Grupo de Desenvolvimento

- Monira Al Arouj, Kuwait
- Clive Cockram, Hong Kong, PR China
- Jaime Davidson, Dallas, Estados Unidos
- Colin Dexter, Oxford, Reino Unido
- Juan Jose Gagliardino, Buenos Aires, Argentina
- Stewart Harris, London, Canadá
- Markolf Hanefeld, Dresden, Alemanha
- Lawrence Leiter, Toronto, Canadá
- Jean-Claude Mbanya, Yaoundé, Camarões
- Louis Monnier, Montpellier, França
- David Owens, Cardiff, Reino Unido
- A Ramachandran, Chennai, Índia
- Linda Siminerio, Pittsburgh, Estados Unidos
- Naoko Tajima, Tóquio, Japão

Medical Writer

Christopher Parkin, MS, Indianápolis, EUA

Dualidade de interesses

Membros do Comitê de Desenvolvimento de Diretrizes declararam dualidades de interesses importantes no tópico e nos relacionamentos com empreendimentos comerciais, governos e organizações não-governamentais. Não foi paga qualquer remuneração para os membros do Comitê de Desenvolvimento de Diretrizes ligada à atividade atual.

Communications IDF

Anne Pierson

TABELA 1

Critérios de Classificação de Evidências *

NÍVEIS	TIPOS DE EVIDÊNCIA
1++	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-análises de alta qualidade, avaliações sistemáticas de estudos controlados randomizados (RCTs), ou RCTs com um risco de viés muito baixo
1+	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-análises bem conduzidas, avaliações sistemáticas de RCTs, ou RCTs com um baixo risco de viés
1-	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-análises, avaliações sistemáticas de RCTs, ou RCTs com um alto risco de viés
2++	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliações sistemáticas de alta qualidade de casos-controle ou estudos de coorte • Caso-controle de alta qualidade ou estudos de coorte com um risco muito baixo de confusão por viés e uma probabilidade alta de que a relação seja causal
2+	<ul style="list-style-type: none"> • Caso-controle bem conduzido ou estudos de coorte com um baixo risco de confusão por viés ou chance e uma probabilidade moderada de que a relação seja causal • Ciência básica bem conduzida com risco baixo de viés
2-	<ul style="list-style-type: none"> • Caso-controle ou estudos de coorte com um risco alto de confusão por viés ou chance e um risco significativo de que a relação não seja causal
3	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos não analíticos (por exemplo, relatórios de casos, série de casos)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Opinião de especialistas

* Da Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
Management of Diabetes: A national clinical guideline. Novembro de 2001.

The image features a dark red background with several overlapping, semi-transparent circles in various shades of red and pink. The circles are arranged in a way that creates a sense of depth and movement. In the center-right area, the number ".01" is displayed in a dark red, serif font, positioned within one of the overlapping circles.

.01

INTRODUÇÃO

Estima-se que 246 milhões de pessoas em todo o mundo têm diabetes.⁽¹⁾ O diabetes é uma das principais causas de morte na maioria dos países desenvolvidos e há uma grande evidência de que está alcançando proporções epidêmicas em muitas nações em desenvolvimento e recentemente industrializadas.⁽¹⁾ O diabetes mal controlado é associado ao desenvolvimento de complicações como a neuropatia, falência renal, perda de visão, doenças cardiovasculares e amputações.⁽²⁻⁶⁾ As complicações cardiovasculares são a principal causa de morte em pessoas com diabetes.⁽⁷⁾ Além disso, tem sido relatada uma forte ligação entre o diabetes mal controlado e a depressão,^(8,9) o que, por sua vez, pode criar obstáculos significativos para o gerenciamento efetivo do diabetes. Grandes estudos clínicos controlados têm demonstrado que o tratamento intensivo do diabetes pode diminuir significativamente o desenvolvimento e/ou a progressão de complicações microvasculares.^(2-4;10) Além disso, o controle glicêmico intensivo em pessoas com diabetes tipo 1 ou tolerância reduzida à glicose (IGT) reduz o risco de doença cardiovascular.^(11;12) Parece não haver nenhum limiar glicêmico para a redução de complicações microvasculares ou cardiovasculares; quanto mais baixa a hemoglobina glicada (HbA_{1c}), menor o risco.⁽¹³⁾ O relacionamento progressivo entre níveis de glicemia e o risco cardiovascular estende-se bem abaixo do limiar diabético.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ Além disso, uma meta-análise recente de Stettler e colegas⁽¹³⁾ demonstrou que a melhora no controle glicêmico reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares em pessoas com diabetes tipo 1 ou tipo 2. Até recentemente, o foco predominante da terapia era o de reduzir os níveis de HbA_{1c}, com uma forte ênfase na glicemia em jejum.⁽¹⁹⁾ Embora o controle da hiperglicemia em jejum seja necessário, ele normalmente é insuficiente para obter o controle glicêmico ótimo. Um conjunto crescente de evidências sugere que reduzir as excursões de glicemia pós-prandial é tão⁽²⁰⁾ ou talvez mais importante para atingir as metas de HbA_{1c}.^(3;21-25)

OBJECTIVO

A finalidade desta diretriz é apresentar dados de relatórios que descrevam o relacionamento entre a glicose pós-prandial e o desenvolvimento de complicações diabéticas. Com base nesses dados, foram desenvolvidas recomendações para o gerenciamento adequado da glicose pós-prandial nos diabetes tipo 1 e tipo 2. A administração da glicose pós-prandial na gravidez não foi tratada nesta diretriz. As recomendações pretendem auxiliar os médicos e as organizações a desenvolver estratégias para administrar efetivamente a glicose pós-prandial em pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2, levando em consideração as terapias e recursos disponíveis localmente. Embora a literatura forneça informações e evidências valiosas relativas a essa área do gerenciamento do diabetes, dadas as incertezas relativas à associação causal entre a glicemia pós-prandial e as complicações cardiovasculares, bem como a utilidade da automonitoração da glicose sanguínea (SMBG) em pessoas não tratadas com insulina com diabetes tipo 2, são necessárias pesquisas adicionais para esclarecer nossa compreensão dessas áreas. O julgamento lógico e clínico permanece um componente clínico dos cuidados com o diabetes e a implementação das recomendações da diretriz.

RECOMENDAÇÕES

Como uma base para o desenvolvimento das recomendações, o Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes tratou de quatro perguntas relevantes para o papel e a importância de hiperglicemia pós-prandial no gerenciamento do diabetes. As evidências que sustentam as recomendações são mostradas como declarações de evidência (com o nível de evidência indicado no final da declaração).

QUESTÕES 1

A hiperglicemia pós-prandial é nociva?

IMPORTANTE DECLARAÇÃO DE EVIDÊNCIA

- A hiperglicemia pós-prandial e pós-teste de sobrecarga de glicose são fatores de risco independentes para a doença macrovascular. [Nível 1+]

OUTRAS DECLARAÇÕES DE EVIDÊNCIA

- A hiperglicemia pós-prandial é associada a um maior risco de retinopatia. [Nível 2+]
- A hiperglicemia pós-prandial é associada ao maior espessamento da camada média-intima da carótida (IMT). [Nível 2+]
- A hiperglicemia pós-prandial provoca estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. [Nível 2+]
- A hiperglicemia pós-prandial é associada a menor volume sanguíneo do miocárdio e fluxo de sangue do miocárdio. [Nível 2+]
- A hiperglicemia pós-prandial é associada a um maior risco de câncer. [Nível 2+]
- A hiperglicemia pós-prandial é associada ao prejuízo da função cognitiva em pessoas mais velhas com o diabetes tipo 2. [Nível 2+]

RECOMENDAÇÃO

A hiperglicemia pós-prandial é nociva e deve ser tratada.

QUESTÕES 2

O tratamento da hiperglicemia pós-prandial é benéfico?

DECLARAÇÕES DE EVIDÊNCIA

- O tratamento com agentes que têm como alvo a glicemia pós-prandial reduz os eventos vasculares. [Nível 1-]
- Ter como alvo tanto a glicemia pós-prandial quanto a de jejum é uma estratégia importante para obter um controle glicêmico ideal. [Nível 2+]

RECOMENDAÇÃO

Implementar estratégias de tratamento para baixar a glicemia pós-prandial em pessoas com hiperglicemia pós-prandial.

QUESTÕES 3

Quais terapias são eficazes no controle da glicemia pós-prandial?

DECLARAÇÕES DE EVIDÊNCIA

- Dietas com uma baixa carga glicêmica são benéficas no controle da glicemia pós-prandial. [Nível 1+]
- Vários agentes farmacológicos reduzem preferencialmente a glicemia pós-prandial. [Nível 1++]

RECOMENDAÇÃO

Devem ser consideradas várias terapias não farmacológicas e farmacológicas para atingir a glicemia pós-prandial.

QUESTÕES 4

Quais são os alvos para o controle glicêmico pós-prandial e como eles devem ser medidos?

DECLARAÇÕES DE EVIDÊNCIA

- Os níveis plasmáticos de glicose pós-prandial raramente ultrapassam 7,8 mmol/l (140 mg/dl) em pessoas com tolerância normal à glicose e tipicamente retornam aos níveis basais duas a três horas após a ingestão do alimento. [Nível 2++]
- A IDF e outras organizações definem a tolerância normal à glicose como <7,8 mmol/l (140 mg/dl) duas horas após a ingestão de uma carga de 75 g de glicose. [Nível 4]
- O intervalo de duas horas para medição da concentração de glicose é recomendado por estar de acordo com as diretrizes publicadas pela maioria das principais organizações em diabetes e associações médicas. [Nível 4]
- O automonitoramento da glicose sanguínea (SMBG) é atualmente o método ótimo para a avaliação dos níveis plasmáticos de glicose. [Nível 1++]
- Geralmente recomenda-se que as pessoas tratadas com insulina realizem o SMBG pelo menos três vezes ao dia; a frequência do SMBG para pessoas que não são tratadas com insulina deve ser individualizada para o regime de tratamento de cada pessoa e seu nível de controle. [Nível 4]

RECOMENDAÇÕES

- **A glicemia duas horas pós-prandial não deve exceder 7,8 mmol/l (140 mg/dl) contanto que se evite a hipoglicemia.**
- **O automonitoramento da glicose sanguínea (SMBG) deve ser considerado porque ele é atualmente o método mais prático para o monitoramento da glicemia pós-prandial.**
- **A eficácia dos regimes de tratamento deve ser monitorada com a frequência que for necessária para orientar a terapia, a fim de que se atinja o alvo de glicemia pós-refeição.**

The image features a dark red background with several overlapping circles in lighter shades of red and pink. The circles are arranged in a way that creates a sense of depth and movement. In the center-right area, the number ".02" is displayed in a dark red, serif font, positioned within one of the overlapping circles.

.02

FUNDAMENTOS

Glicemia pós-prandial em pessoas com tolerância normal à glicose

Em pessoas com tolerância normal à glicose, a glicemia geralmente não sobe além de 7,8 mmol/l (140 mg/dl) em resposta às refeições e tipicamente volta aos níveis anteriores à refeição dentro de duas a três horas.^(26;27) A Organização Mundial de Saúde define a tolerância normal à glicose como <7,8 mmol/l (140 mg/dl) duas horas após a ingestão de uma carga de 75g de glicose no contexto de um teste de tolerância oral.⁽²⁸⁾ Nesta diretriz, a hiperglicemia pós-prandial é definida como um nível de glicemia >7,8 mmol/l (140 mg/dl) duas horas após a ingestão de alimento.

Hiperglicemia pós-prandial começa antes do diabetes tipo 2

O desenvolvimento do diabetes tipo 2 está caracterizado por um declínio progressivo na ação da insulina e deterioração implacável da função da célula β e, conseqüentemente, da secreção de insulina.^(29;30) Antes do diabetes clínico, estas anormalidades metabólicas são evidentes primeiro como elevações na glicemia pós-prandial, em função da perda de secreção de insulina de primeira fase, da diminuição sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos e conseqüente supressão diminuída da sárda de glicose hepática após as refeições por causa da deficiência de insulina.⁽²⁹⁻³¹⁾ As evidências que emergem mostram que os níveis de glicemia pós-prandial são elevados por deficiências nas seguintes substâncias: amilina, um peptídeo glicoregulador que é normalmente secretado conjuntamente pelas células β com a insulina,^(32;33) e peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e peptídeo inibidor gástrico dependente de glicose (GIP), hormônios incretina secretados pelo intestino.^(34;35) Há evidências de que a perda gradual no controle glicêmico pós-prandial durante o dia preceda uma deterioração gradual nos períodos de jejum noturnos com a piora do diabetes.⁽³⁶⁾

Hiperglicemia pós-prandial é comum em diabetes

A hiperglicemia pós-prandial é um fenômeno muito freqüente em pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ e pode ocorrer até mesmo quando o controle metabólico geral parece estar adequado conforme avaliado por HbA_{1c} .^(38;40) Em um estudo transversal de 443 indivíduos com diabetes tipo 2, 71% daqueles estudados tinham uma glicemia média de 2 horas pós-prandial >14 mmol/l (252 mg/dl).⁽³⁷⁾ Um estudo⁽⁴⁰⁾ observando os perfis de glicemia diários de 3.284 pessoas com diabetes tipo 2 não tratada com insulina compilado durante um período de mais de uma sema-

na, demonstrou que o valor de glicemia pós-prandial > 8,9 mmol (160 mg/dl) foi registrado pelo menos uma vez em 84% daqueles estudados.

Pessoas com diabetes têm maior risco de doenças cardiovasculares

A doença cardiovascular é uma complicação diabética comum⁽⁴¹⁾ e a principal causa de morte entre as pessoas com diabetes tipo 2.⁽⁷⁾ Uma meta-análise recente⁽⁴²⁾ relatou que o risco relativo para infarto do miocárdio (MI) e acidente vascular cerebral aumentou em quase 40% nas pessoas com diabetes tipo 2 comparadas às pessoas sem diabetes. Uma análise de meta-regressão por Coutinho e colegas⁽⁴³⁾ mostrou que a relação progressiva entre os níveis glicêmicos e o risco cardiovascular vai além do limiar diabético. O risco aumentado em pessoas com IGT é aproximadamente um terço daquele observado em pessoas com diabetes tipo 2.^(17;18;42;44;45) Os primeiros estudos demonstraram que ambos IMT (espessamento de íntima média) de carótida e de poplítea estavam diretamente relacionados com a doença cardiovascular que se manifesta clinicamente afetando os sistemas vasculares de artérias cerebrais, periféricas e coronárias e que estavam associados com um risco aumentado de MI e acidente vascular cerebral.^(46;47)

Vários mecanismos estão relacionados ao dano vascular

Vários estudos sustentam a hipótese de uma relação causal entre a hiperglicemia e o estresse oxidativo.⁽⁴⁸⁻⁵³⁾ O estresse oxidativo tem sido implicado como a causa subjacente para ambas as complicações cardiovasculares e microvasculares associadas com o diabetes tipo 2.⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ O pensamento atual propõe que a hiperglicemia, os ácidos graxos livres e a resistência à insulina alimentam o estresse oxidativo, a ativação da proteína C-quinase (PKC) e a ativação do receptor do produto final glicosilado avançado (RAGE), levando à vasoconstrição, inflamação e trombose.⁽⁵⁷⁾

A hiperglicemia aguda e a variabilidade glicêmica parecem desempenhar papéis importantes neste mecanismo. Um estudo⁽⁵⁸⁾ examinou a apoptose nas células endoteliais de veias umbilicais humanas na cultura de células que estavam sujeitas ao estado estável e concentrações de glicose alternantes.

O estudo demonstrou que a variabilidade nos níveis de glicose pode ser mais prejudicial que uma alta concentração constante de glicose.

A mesma relação entre a glicose em estado estável e a glicose alternante foi observada com a atividade de PKC- β em

células endoteliais de veias umbilicais humanas na cultura de células. A atividade de PKC- β foi significativamente maior nas células expostas às concentrações alternantes de glicose comparada com as concentrações de glicose de estado estável (baixa ou alta).⁽⁵⁹⁾ Este efeito também se aplica à formação de nitrotirosina (um marcador de estresse nitrosativo) e a geração de várias moléculas de adesão, incluindo Eselectin, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) e interleucina-6 (IL-6).⁽⁶⁰⁾

QUESTÃO 1: A HIPERGLICEMIA PÓS-PRANDIAL É NOCIVA?

Os estudos epidemiológicos mostram uma forte associação entre a glicemia pós-prandial e a glicemia após teste de sobrecarga de glicose e o risco cardiovascular e seus prognósticos.^(17;20;22;61) Além disso, um grande e crescente número de evidências mostra claramente uma relação causal entre a hiperglicemia pós-prandial e o estresse oxidativo,⁽⁶²⁾ IMT de carótida⁽²⁵⁾ e disfunção endotelial,^(53;63) todos sendo conhecidos marcadores de doença cardiovascular. A hiperglicemia pós-prandial também está ligada à retinopatia,⁽²¹⁾ disfunção cognitiva em pessoas idosas,⁽⁶⁴⁾ e certos cânceres.⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾

A hiperglicemia pós-prandial e após o teste de sobrecarga de glicose são fatores de risco independentes para a doença macrovascular [Nível 1+]

Os estudos “*Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*” (DECODE) (Análise Colaborativa de Epidemiologia de Diabetes dos Critérios Diagnósticos na Europa) e a “*Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia*” (DECODA) (Análise Colaborativa de Epidemiologia de Diabetes de Critérios Diagnósticos na Ásia),^(17;18) que analisaram os dados de glicemia de linha de base e duas horas após o teste de sobrecarga de glicose de estudos de coorte de perspectiva incluindo um grande número de homens e mulheres de origem europeia e asiática, encontraram a glicemia de duas horas como sendo um melhor preditor de doença cardiovascular e de mortalidade, por todas as causas, que a glicemia de jejum.

Levitan e colaboradores⁽²²⁾ realizaram uma meta-análise de 38 estudos de perspectiva e confirmaram que a hiperglicemia na faixa não diabética estava associada a um risco aumentado de doença cardiovascular fatal e não fatal, com uma relação similar entre os eventos e a glicemia de jejum

ou de duas horas. Na análise, 12 estudos que relatavam os níveis de glicemia de jejum e seis estudos que relatavam a glicose após o teste de sobrecarga de glicose permitiram a estimativa de uma curva de dose resposta. Os eventos cardiovasculares aumentaram de maneira linear sem um limiar para uma glicemia pós-prandial de duas horas, enquanto a glicemia de jejum mostrou um possível efeito de limiar em 5,5 mmol/l (99 mg/dl).

Da mesma maneira, no Estudo de Envelhecimento Longitudinal de Baltimore,⁽²⁰⁾ que acompanhou 1.236 homens por uma média de 13,4 anos para determinar a relação entre a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial de duas horas e a mortalidade por todas as causas, a mortalidade por todas as causas aumentou significativamente além da glicemia de jejum de 6,1 mmol/l (110 mg/dl) mas não nos níveis de glicemia de jejum menores. Todavia, o risco aumentou significativamente em níveis de glicemia pós-prandial de duas horas acima de 7,8 mmol/l (140 mg/dl).

As observações também se estendem a pessoas com diabetes com a glicemia pós-prandial sendo um preditor mais forte de eventos cardiovasculares que a glicemia de jejum no diabetes tipo 2, particularmente em mulheres.

A hiperglicemia pós-prandial está associada com o risco aumentado de retinopatia [Nível 2+]

Embora se saiba bem que a hiperglicemia após o teste de sobrecarga de glicose e a hiperglicemia pós-prandial estão relacionadas com o desenvolvimento e a progressão de doença macrovascular diabética,^(17;22) há dados limitados sobre a relação entre a hiperglicemia pós-prandial e as complicações microvasculares. Um estudo observacional prospectivo recente no Japão⁽²¹⁾ demonstrou que a hiperglicemia pós-prandial é um melhor preditor de retinopatia diabética do que HbA_{1c}. Os investigadores realizaram um estudo transversal de 232 pessoas com diabetes mellitus tipo 2 que não estavam sendo tratadas com injeções de insulina. Uma análise de regressão múltipla revelou que a hiperglicemia pós-prandial se correlacionava independentemente com a incidência de retinopatia diabética e neuropatia. Além disso, a hiperglicemia pós-prandial também estava associada, apesar de não independentemente, com a incidência de nefropatia diabética.

A hiperglicemia pós-prandial é associada ao maior espessamento da camada média-intima da carótida (IMT) [Nível 2+]

Foi demonstrada uma correlação clara entre as excursões de glicemia pós-prandial e a IMT de carótida em 403 pessoas

sem diabetes.⁽²⁵⁾ Em análises multivariadas, encontrou-se que a idade, o gênero masculino, a glicemia pós-prandial, o colesterol total e o colesterol HDL eram fatores de risco independentes para a IMT aumentada de carótida.

A hiperglicemia pós-prandial provoca estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial [Nível 2+]

Um estudo⁽⁷⁰⁾ de flutuações agudas de glicose mostrou que as flutuações de glicose durante os períodos pós-prandial exibiram um efeito de gatilho mais específico sobre o estresse oxidativo que a hiperglicemia crônica mantida em pessoas com diabetes tipo 2 comparadas a pessoas sem diabetes. Um outro estudo⁽⁷¹⁾ demonstrou que as pessoas com diabetes tipo 2 e hiperglicemia pós-prandial eram expostas a períodos de estresse oxidativo induzidos pela refeição durante o dia.

Os níveis elevados de moléculas de adesão, que desempenham um papel importante na iniciação da aterosclerose,⁽⁷²⁾ foram relatados em pessoas com diabetes.⁽⁴⁸⁾ Ceriello e colaboradores^(48;62) estudaram os efeitos de três refeições diferentes (refeição de alto teor de gordura, 75 g de glicose apenas, refeição de alto teor de gordura mais 75 g de glicose) em 30 pessoas com diabetes tipo 2 e 20 pessoas sem diabetes; os resultados demonstraram um efeito independente e cumulativo de hipertrigliceridemia pós-prandial sobre os níveis plasmáticos de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectin.

A hiperglicemia aguda em resposta à carga de glicose oral em pessoas com tolerância normal à glicose, IGT, ou diabetes tipo 2, rapidamente suprimiu a vasodilatação endotélio dependente e prejudicou a liberação de óxido nítrico endotelial.⁽⁶³⁾ Outros estudos mostraram que a hiperglicemia aguda em pessoas normais prejudica a vasodilatação dependente do epitélio,⁽⁵³⁾ e pode ativar a trombose, aumentar os níveis circulantes de moléculas de adesão solúveis e prolongar o intervalo QT.⁽⁵²⁾

A hiperglicemia pós-prandial é associada à diminuição do volume sanguíneo do miocárdio e do fluxo de sangue do miocárdio [Nível 2+]

Um estudo avaliou os efeitos de uma refeição mista padronizada sobre a perfusão miocárdica em 20 pessoas sem diabetes e 20 pessoas com diabetes tipo 2 sem complicações macrovasculares ou microvasculares.⁽⁷³⁾ Não foi observada em jejum nenhuma diferença na velocidade de fluxo do miocárdio (MFV), no volume de sangue do miocárdio (MBV) e no fluxo sanguíneo do miocárdio (MBF) entre o grupo controle e as pessoas com diabetes. Todavia, no estado após refeição,

MBV e MBF diminuíram significativamente em pessoas com diabetes.

A hiperglicemia pós-prandial é associada a um maior risco de câncer [Nível 2++]

A hiperglicemia pós-prandial pode estar implicada no desenvolvimento de câncer pancreático.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ Um grande estudo de coorte prospectivo de 35.658 adultos, homens e mulheres,⁽⁶⁵⁾ encontrou uma forte correlação entre a mortalidade por câncer pancreático e os níveis de glicemia após a carga. O risco relativo para desenvolver o câncer pancreático foi de 2,15 em pessoas com níveis de glicemia após a carga de >11,1 mmol/l (200 mg/dl) comparados com pessoas que mantiveram a glicemia após a carga <6,7 mmol/l (121 mg/dl). Esta associação foi mais forte para os homens que para as mulheres. O risco aumentado para câncer pancreático associado com elevada glicemia pós-prandial também foi mostrado em outros estudos.^(66;67)

Em um estudo no norte da Suécia, que incluiu 33.293 mulheres e 31.304 homens e 2.478 casos de incidência de câncer, o risco relativo de câncer durante 10 anos em mulheres aumentou significativamente em 1,26 no quartil mais elevado para a glicose de jejum e 1,31 para a glicose após a carga comparada com o quartil mais baixo.⁽⁷⁴⁾ Não foi encontrada nenhuma associação significante nos homens.

A hiperglicemia pós-prandial está associada com a função cognitiva prejudicada em pessoas idosas com diabetes tipo 2 [Nível 2+]

A hiperglicemia pós-prandial também pode afetar negativamente a função cognitiva em pessoas idosas com diabetes tipo 2. Um estudo⁽⁶⁴⁾ relatou que as excursões de glicemia pós-prandial significativamente elevadas (>200 mg/dl [11,1 mmol]) estavam associadas com um distúrbio de funcionamento de atenção, executivo e global.

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

Alguns dados de estudos clínicos grandes e randomizados demonstram que o monitoramento intensivo da glicemia, através da hemoglobina glicada (HbA_{1c}), pode diminuir significativamente o desenvolvimento e/ou progressão das complicações crônicas do diabetes^(2-4,15). Além disto, não parece haver um limite glicêmico para a redução das complicações.⁽¹⁵⁾ por a HbA_{1c} ser uma medida da média dos níveis plasmáticos de glicose de jejum e pós-prandial de um período de 60-90 dias anteriores ao teste, os regimes de tratamento que têm como alvo tanto a glicemia de jejum quanto a pós-prandial são necessários para se conseguir um controle ideal da glicemia.

Tratamento com agentes que têm como alvo a glicose pós-prandial reduz os eventos vasculares [Nível 1-]

Até agora, nenhum estudo completo examinou especificamente o efeito do controle da glicemia pós-prandial na doença macrovascular. No entanto, existem algumas evidências a favor desse efeito usando terapias que têm como alvo a glicemia pós-prandial.

Uma meta-análise realizada por Hanefeld e colaboradores⁽²³⁾ revelou uma tendência positiva significativa para a redução do risco para todas as categorias de eventos cardiovasculares após o tratamento com acarbose, um inibidor da alfa-glicosidase que reduz especificamente as variações da glicemia pós-prandial pelo retardo na quebra de dissacárides e polisacárides (amido) em glicose no intestino delgado proximal. Em todos os sete estudos com um mínimo de 1 ano de duração, as pessoas tratadas com acarbose mostraram níveis reduzidos de glicose após duas horas da refeição quando comparados com os controles. O tratamento com acarbose foi significativamente associado a uma redução do risco de infarto do miocárdio (MI) e outros eventos cardiovasculares. Esses achados são consistentes com dados do estudo clínico STOP-NIDDM⁽⁷⁵⁾ que mostrou que o tratamento de pessoas portadoras de IGT (defeito na tolerância à glicose) com acarbose está associado a uma redução significativa no risco de doença cardiovascular e hipertensão.

Um efeito significativo positivo do controle da glicemia pós-prandial na IMT da carótida tem sido relatado em pessoas

portadoras de diabetes tipo 2 que nunca receberam medicação⁽⁷⁶⁾. O tratamento com repaglinida, um secretagogo de insulina de efeito rápido que tem como alvo a glicemia pós-prandial e o tratamento com gliburide conseguiram níveis similares de HbA_{1c}; após 12 meses, foi observada regressão da IMT da carótida, definido como uma redução > 0,02 mm, em 52% das pessoas que tomaram repaglinida e em 18% das que receberam gliburide. Uma redução significativamente maior na interleucina-6 e na proteína C reativa foi observada também no grupo que recebeu repaglinida quando comparado com o grupo que recebeu gliburide.

Um estudo de intervenção em pessoas com IGT também mostrou uma redução significativa na progressão da IMT da carótida em pessoas tratadas com acarbose versus placebo.⁽¹¹⁾

Há também evidências indiretas do benefício em reduzir marcadores substitutos de risco cardiovascular. O tratamento com análogos de ação rápida da insulina para controlar a glicemia pós-prandial tem mostrado um efeito positivo nos marcadores de risco cardiovascular tais como nitrotirosina,⁽⁷⁷⁾ função endotelial,⁽⁷⁸⁾ e metilgloxal (MG) e 3-desoxiglicosona (3-DG).⁽⁷⁹⁾ Melhora similar tem sido relatada com a terapia com acarbose.⁽⁸⁰⁾ Além disto, o controle apenas da hiperglicemia pós-prandial usando insulina asparte de ação rápida pode aumentar o fluxo sanguíneo no miocárdio, que está reduzido pós-prandial no diabetes tipo 2.⁽⁸¹⁾ Uma relação semelhante entre hiperglicemia pós-prandial e MG e 3-DG em pessoas com diabetes tipo 1 tem sido mostrada.⁽⁷⁹⁾ Em pessoas com diabetes tipo 1, o tratamento com insulina lispro reduziu significativamente as variações de MG e 3-DG e essa redução foi altamente correlacionada com variações menores da glicemia pós-prandial quando comparada com aquela alcançada com o tratamento utilizando a insulina comum.

O estudo de Kumamoto⁽³⁾ utilizando injeções diárias múltiplas de insulina para controlar tanto a glicemia de jejum como a pós-prandial em pessoas com diabetes tipo 2 mostrou uma relação curvilínea entre a retinopatia e microalbuminúria durante o controle da glicemia de jejum e da glicemia após 2 horas da refeição. O estudo mostrou que não houve nenhum desenvolvimento ou progressão da retinopatia ou nefropatia em pessoas com a glicemia de jejum <6,1 mmol/l (110 mg/dl) e a glicose após 2 horas da refeição <10 mmol/l (180 mg/dl). O estudo de Kumamoto sugere que tanto a redução da glicemia de jejum quanto a redução da glicemia pós-prandial estão fortemente associadas com a redução de retinopatia e nefropatia.

Ter como alvo tanto a glicemia pós-prandial quanto a de jejum é uma estratégia importante para obter um controle glicêmico ideal [Nível 2+]

Estudos recentes têm relatado que a contribuição relativa da glicemia pós-prandial para a glicemia total aumenta com a diminuição dos níveis de HbA_{1c}. Monnier e colaboradores⁽⁶²⁾ mostraram que, em pessoas com níveis de HbA_{1c} <7,3%, a contribuição da glicemia pós-prandial para a HbA_{1c} foi de ≈ 70%, enquanto que a contribuição da glicose pós-prandial foi de ≈ 40% quando os níveis de HbA_{1c} estavam acima de 9,3%. A glicemia noturna de jejum também permanece em níveis próximos aos normais desde que os níveis de HbA_{1c} permaneçam <8%.⁽⁶⁶⁾ No entanto, o controle da glicemia pós-prandial deteriora cedo, ocorrendo quando os níveis de HbA_{1c} aumentam acima de 6,5%, indicando que pessoas com valores relativamente normais de glicemia de jejum podem mostrar elevações dos níveis de glicose depois das refeições. O mesmo estudo também relatou que o índice de deterioração das variações da glicemia pós-prandial depois do café da manhã, almoço e jantar diferem sendo a glicose pós-café-da-manhã negativamente afetada primeiro. Esses achados são reforçados pelos estudos clínicos de intervenção demonstrando que tratar a glicemia de jejum ainda está associado a níveis de HbA_{1c} > 7%.^(24, 83) Woerle e colaboradores⁽²⁴⁾ investigaram a contribuição relativa do controle da glicemia de jejum e pós-prandial em pessoas com diabetes tipo 2 e HbA_{1c} >7.5%. Apenas 64% das pessoas com níveis de glicemia de jejum <5,6 mmol/l (100 mg/dl) conseguiram níveis de HbA_{1c} <7%, enquanto que 94% daqueles com níveis de glicose pós-prandial <7,8 mmol/l (140 mg/dl) alcançaram o mesmo nível de HbA_{1c}. A redução na glicemia pós-prandial foi responsável por quase o dobro da redução na HbA_{1c} quando comparada com diminuições na glicemia de jejum. A glicemia pós-prandial foi responsável por 80% da HbA_{1c} quando a HbA_{1c} estava acima de 9%.

Esses estudos reforçam a visão de que o controle da hiperglicemia de jejum é necessário mas normalmente insuficiente para se alcançar o nível de HbA_{1c} <7% e que o controle da hiperglicemia pós-prandial é essencial para se alcançar os níveis recomendados de HbA_{1c}.

Buscar o controle da glicemia pós-prandial não está associado a um risco aumentado de hipoglicemia. No entanto, o risco de hipoglicemia pode aumentar com as tentativas de se reduzir os níveis de HbA_{1c} para valores <7% pela manipulação apenas da glicemia de jejum. No estudo “tratar-para-alvo”⁽⁸⁴⁾, utilizando insulinas de longa ação e de ação intermediária para controlar a glicemia de jejum, apenas 25% das pessoas tratadas uma vez ao dia com glargina conseguiram um HbA_{1c} <7% sem hipoglicemia noturna. Por outro lado, Bastyr e colaboradores⁽⁸⁵⁾ demonstraram que buscando o controle da glicemia pós-prandial versus a da glicose de jejum estava associada a índices similares e bai-

xos de hipoglicemia. No estudo de Woerle e colaboradores tampouco foi observada hipoglicemia grave após a redução da média de HbA_{1c} de 8,7% para 6,5% mesmo quando a glicemia pós-prandial foi buscada.⁽²⁴⁾

QUESTÃO 3: QUAIS TERAPIAS SÃO EFICAZES NO CONTROLE DA GLICEMIA PÓS-PRANDIAL?

Dietas com uma baixa carga glicêmica são benéficas no controle da glicemia pós-prandial [Nível 1+]

Intervenções nutricionais, atividade física e controle de peso permanecem as pedras angulares de um controle eficaz do diabetes. Embora poucos discutam a importância e os benefícios da atividade física regular e da manutenção de um peso corporal desejável, há um debate considerável em relação à composição ideal da dieta. Algumas formas de carboidratos podem exacerbar a glicemia pós-prandial. O índice glicêmico (GI) é uma estratégia para classificar os carboidratos dos alimentos pela comparação do efeito glicêmico (expresso como o acréscimo na área abaixo da curva glicêmica pós-prandial) dos tipos de carboidratos nos alimentos individuais. A maioria dos alimentos que contêm amido tem um GI relativamente alto incluindo batatas, pão branco e marrom, arroz e cereais matinais.⁽⁸⁶⁾ Alimentos com um GI mais baixo (p.ex. legumes, massa e a maioria das frutas) contêm amido e açúcares que são mais lentamente digeridos e absorvidos, ou que são menos glicêmicos por natureza (p.ex. frutose, lactose). O conteúdo glicêmico da dieta (GL), o produto do conteúdo de carboidratos da dieta e seu GI médio, têm sido aplicados como uma estimativa “global” da glicemia pós-prandial e da demanda de insulina. Apesar de controvérsias anteriores, o GI e GL de alimentos isolados têm se mostrado preditores confiáveis da classificação relativa das respostas glicêmicas e insulinêmicas pós-prandiais para refeições mistas.^(87, 88) O uso do GI pode fornecer um benefício adicional para o controle do diabetes além daquele obtido pela contagem de carboidratos.⁽⁸⁹⁾ Em uma meta-análise de estudos clínicos randomizados, dietas com um GI mais baixo estavam associadas a melhoras modestas no HbA_{1c}.⁽⁹⁰⁾ Estudos observacionais em populações sem diabetes sugerem que dietas com um alto GI estão independentemente associadas a um risco aumentado de diabetes tipo 2,^(91, 92) diabetes gestacional⁽⁹³⁾ e doença car-

diovascular.⁽⁹⁴⁾ O conteúdo glicêmico tem sido demonstrado como um fator de risco independente para MI.⁽⁹⁴⁾

Apesar das inconsistências nos dados, um número suficiente de achados sugere que os planejamentos nutricionais baseados no uso judicioso do GI afetam positivamente as variações da glicemia pós-prandial e reduzem os fatores de risco cardiovasculares.⁽⁹⁵⁾

Vários agentes farmacológicos reduzem preferencialmente a glicemia pós-prandial [Nível 1++]

Embora muitos agentes melhorem o controle global da glicemia, incluindo níveis de glicemia pós-prandial, várias terapias farmacológicas têm como alvo específico a glicemia pós-prandial. Esta seção apresenta a descrição do(s) mecanismo(s) de ação das terapias comercialmente disponíveis, listadas em ordem alfabética. Combinações específicas de terapias não estão incluídas neste sumário. Terapias tradicionais incluem os inibidores da alfa-glicosidase, glinidas (secretagogos rápidos de insulina) e insulina (análogas de ação rápida, insulinas bifásicas [pré-misturadas], insulina inalada, insulina humana normal).

Além disto, novas classes de terapias para o controle da glicemia pós-prandial em pessoas com diabetes (análogos de amilina, derivados do peptídeo semelhante ao glucagon [GLP-1], inibidores da dipeptidil peptidase-4 [DPP-4]) têm mostrado benefícios significativos na redução das variações da glicemia pós-prandial e na redução da HbA_{1c}.⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾ Essas terapias se direcionam a deficiências nos hormônios pancreáticos e intestinais que afetam a secreção de insulina e glucagon, a saciedade e o esvaziamento gástrico.

Inibidores da alfa-glicosidase

Os inibidores da alfa-glicosidase (AGIs) retardam a absorção dos carboidratos no trato gastrointestinal, limitando assim as variações na glicemia pós-prandial. Especificamente, eles inibem a alfa-glicosidase, uma enzima localizada no epitélio da região proximal do intestino delgado que quebra dissacarídeos e carboidratos mais complexos. Por inibição competitiva dessa enzima, os AGIs retardam a absorção intestinal dos carboidratos e atenuam as variações da glicemia pós-prandial.^(100, 101) Acarbose e miglitol são os AGIs comercialmente disponíveis.

Análogos da Amilina

A amilina humana é um peptídeo de 37 aminoácidos glico-regulador que é normalmente co-secretado pelas células beta

juntamente com a insulina.^(99, 102) O Pramlintide, que é disponível comercialmente, é um análogo sintético da amilina humana que restaura os efeitos naturais da amilina no metabolismo da glicose pela desaceleração do esvaziamento gástrico, redução do glucagon plasmático e aumento da saciedade, impedindo assim as variações da glicose pós-prandial.

Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)

Os inibidores da DPP-4 agem inibindo a enzima DPP-4 que degrada GLP-1, estendendo assim a ação da forma ativa do hormônio.⁽⁹⁶⁾ Isto estimula, por sua vez, a secreção de insulina dependente de glicose, suprime a liberação de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e aumenta a saciedade.⁽³⁴⁾ Atualmente, o fosfato de sitagliptina é o único inibidor da DPP-4 disponível comercialmente.

Glinidas

As glinidas têm um mecanismo de ação semelhante ao das sulfoniluréias, mas apresentam uma meia vida metabólica muito mais curta. Elas estimulam uma liberação rápida, mas pouco duradoura de insulina pelas células beta do pâncreas que dura de uma a duas horas.⁽¹⁰⁹⁾ Quando ingeridas no horário das refeições, esses agentes atenuam as variações da glicemia pós-prandial e diminuem o risco de hipoglicemia durante a fase pós-prandial tardia porque menos insulina é secretada várias horas depois da refeição.^(110, 111) Dois agentes estão disponíveis comercialmente: nateglinida e repaglinida.

Derivados do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1)

O GLP-1 é um hormônio estimulador secretado pelo intestino que reduz a glicose pela sua capacidade de estimular a secreção de insulina, aumenta a neogênese de células beta, inibe a apoptose dessas células, inibe a secreção de glucagon, desacelera o esvaziamento gástrico e aumenta a saciedade^(112, 115). Em pessoas com diabetes tipo 2, a secreção de GLP-1 é diminuída.⁽³⁴⁾ Exenatida, o único agonista do receptor de GLP-1 comercialmente disponível, compartilha 53% de homologia com GLP-1 e tem sido descrito como portador de muitos dos seus efeitos.⁽¹¹⁶⁾

Insulinas

• Análogos de ação rápida da insulina

Os análogos de ação rápida da insulina foram desenvolvidos para imitar a resposta fisiológica normal de insulina.⁽¹¹⁷⁾ Eles têm um início e pico de atividade rápidos e uma duração de resposta curta.⁽¹¹⁷⁾

• Insulinas bifásicas

As insulinas bifásicas (pré-misturadas) combinam um análogo de insulina de ação rápida com uma insulina de ação intermediária para imitar a resposta fisiológica normal da insulina e reduzir os níveis plasmáticos da glicose pós-prandial.⁽¹¹⁸⁻¹²¹⁾ Atualmente, há várias formulações bifásicas de insulina de ação rápida disponíveis comercialmente ao redor do mundo.

• Insulina inalada

A insulina inalada consiste em pó de insulina humana que é administrado usando um inalador. A preparação inalada da insulina tem um início de ação semelhante aos análogos de ação rápida da insulina e uma duração da atividade redutora da glicose comparável à insulina humana administrada subcutaneamente.⁽¹²²⁾

QUESTÃO 4 QUAIS SÃO OS ALVOS PARA O CONTROLO DA GLICÊMICO PÓS-PRANDIAL E COMO DEVEM SER AVALIADOS?

Os níveis plasmáticos de glicose pós-prandial raramente ultrapassam 7,8 mmol/l (140 mg/dl) em pessoas com tolerância normal à glicose e tipicamente retornam aos níveis basais duas a três horas após a ingestão do alimento [Nível 2++]

Como já discutido previamente, os níveis plasmáticos de glicose pós-prandial dificilmente aumentam acima de 7,8 mmol/l (140 mg/dl) em pessoas saudáveis com tolerância normal à glicose e tipicamente retornam a níveis basais duas a três horas após a ingestão do alimento.^(26, 27)

A IDF e outras organizações definem a tolerância normal à glicose como <7,8 mmol/l (140 mg/dl) duas horas após a ingestão de 75 g de glicose [Nível 4]

A IDF e outras organizações definem a tolerância normal à glicose como <7,8 mmol/l (140 mg/dl) duas horas após a ingestão de 75 g de glicose,^(1, 123, 124) assim, o objetivo de atingir níveis <7,8 mmol/l (140 mg/dl) é consistente com essa definição. Além disto, por a glicemia pós-prandial normalmente retornar a níveis basais duas a três horas após a ingestão de alimento, o objetivo de um nível <7,8mmol/l (140 mg/dl) parece um alvo

razoável e conservador. A tabela 2 apresenta os patamares recomendados para o controle glicêmico.

O intervalo de duas horas para medição da concentração de glicose é recomendado por estar de acordo com as diretrizes publicadas pela maioria das principais organizações em diabetes e associações médicas [Nível 4]

Embora os períodos de teste que variam de uma a quatro horas pós-prandial correlacionem com a concentração de HbA_{1c},⁽¹²⁵⁾ o tempo de duas horas para a medida da glicose é recomendado por estar de acordo com as diretrizes publicadas pela maioria das organizações líderes em diabetes e pelas associações médicas.^(124, 126, 127) Além disto, a medida de duas horas pode ser um período mais seguro para pessoas tratadas com insulina, particularmente aquelas sem experiência anterior de tratamento com insulina ou que receberam uma educação inadequada. Essas pessoas tendem a responder inadequadamente à elevação dos níveis de glicose uma hora pós-prandial tomando doses de insulina adicionais sem esperar que a dose inicial de insulina exerça seu efeito pleno. Esse comportamento é freqüentemente chamado de “acúmulo de insulina” e pode levar a hipoglicemia séria.

O auto-monitoramento da glicemia (SMBG) é atualmente o método ideal para avaliar os níveis de glicemia [Nível 1++]

O SMBG permite às pessoas com diabetes obter e usar a informação sobre os níveis de glicose “em tempo real”. Isto facilita a intervenção em diferentes momentos para alcançar e manter níveis quase normais de glicose além de fornecer um retorno às pessoas com diabetes. Assim, a maioria das organizações em diabetes e outras associações médicas recomendam o uso de SMBG em pessoas com diabetes.⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾

Enquanto a maior parte da literatura focaliza primariamente a utilidade da SMBG em pessoas tratadas com insulina,^(2, 129) diversos estudos têm demonstrado que programas de monitoramento terapêutico que incluem SMBG resultam em reduções maiores da HbA_{1c} em pessoas com diabetes tipo 2 que não necessitam de insulina quando comparados com programas sem SMBG.⁽¹³⁰⁻¹³⁴⁾

No entanto, o debate continua sobre os benefícios clínicos da SMBG, particularmente em pacientes com diabetes tipo 2 não tratados com insulina. Alguns estudos têm demonstrado pouca ou nenhuma diferença no controle da glicemia (HbA_{1c}) quando comparam o uso da SMBG com o teste de glicemia na urina,^(135, 136) enquanto que outros relatos têm

demonstrado que a SMBG tem vantagens distintas em termos da melhora do controle da glicemia.⁽¹³³⁾ Uma meta-análise recente realizada por Jansen e colaboradores⁽¹³³⁾, que examinou 13 estudos clínicos randomizados que investigaram os efeitos da SMBG mostrou que as intervenções com SMBG se acompanhavam de redução na HbA_{1c} de 0,40% quando comparada com intervenções sem SMBG. Além disso, quando o retorno o dobro, enquanto que o auto-monitoramento da glicose na urina mostrou resultados comparáveis com intervenções sem auto-monitoramento de glicose no sangue ou na urina. No entanto, um estudo DiGEM recentemente publicado não mostrou efeito redutor da SMBG sobre HbA_{1c} que foi 0,17% menor no grupo utilizando SMBG intensivo, comparado ao grupo que utilizou cuidados convencionais sem SMBG.⁽¹³⁷⁾

A SMBG é apenas um componente do controle do diabetes. Seu benefício potencial requer treinamento das pessoas que realizarão a SMBG, que interpretarão seus resultados e que ajustarão adequadamente o regime de tratamento para alcançar o controle da glicemia. Além disso, os clínicos devem ser versados na interpretação dos dados da SMBG, prescrevendo medicamentos apropriados e monitorando de perto as pessoas para fazer ajustes em tempo nos seus regimes terapêuticos quando necessário.

Geralmente recomenda-se que as pessoas tratadas com insulina realizem SMBG no mínimo três vezes ao dia; a frequência do SMBG para pessoas não tratadas com insulina deve ser individualizada para cada tratamento e nível de controle desejado [Nível4]

Devido à sua deficiência absoluta de insulina, a maioria das pessoas com diabetes tipo 1 requer múltiplas injeções diárias de insulina para controlar a glicemia. Além disso, muitas pessoas com diabetes tipo 2 usam terapia com insulina para controlar sua doença. Dado o potencial da terapia com insulina em induzir hipoglicemia, a maioria das organizações médicas recomenda que pessoas tratadas com insulina realizem SMBG pelo menos três vezes ao dia.^(128, 138)

Como discutido anteriormente, existe um debate em andamento sobre a utilidade clínica da SMBG no diabetes não tratado com insulina. No entanto, apesar da ausência de evidências sobre o momento e frequência da SMBG, a maioria das organizações médicas recomenda que a frequência da SMBG em pessoas com diabetes não tratadas com insulina seja individualizada para cada regime de tratamento pessoal e para cada nível de controle de glicemia desejado.^(128, 138)

TECNOLOGIAS EMERGENTES

Monitoramento contínuo da glicose

O monitoramento contínuo da glicose (CGM) é uma tecnologia emergente para monitoramento do diabetes.⁽¹³⁹⁻¹⁴²⁾ O CGM emprega um sensor, um dispositivo de armazenamento de dados e um monitor. O sensor mede a glicose a cada 1 a 10 minutos e transmite essa leitura ao dispositivo de armazenamento de dados. Os resultados podem ser acessados retrospectivamente pelo médico ou mostrados em “tempo real” no monitor. O CGM fornece informações sobre os níveis de glicose, padrões e tendências, refletindo, dessa maneira, os efeitos da medicação, das refeições, do estresse, do exercício e de outros fatores que afetam os níveis de glicose. Por os dispositivos de CGM medirem a glicose intersticial, os valores do teste mostram medidas pontuais atrasadas em vários minutos.

1,5-Anidroglicitol

O 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) plasmático, um poliol dietético natural, tem sido proposto como um marcador para a hiperglicemia pós-prandial. Por o 1,5-AG ser sensível e responder rapidamente a variações séricas da glicose, ele reflete com precisão elevações transitórias da glicose ao longo de poucos dias.^(143, 144) Um teste automatizado de 1,5-AG tem sido usado no Japão por mais de uma década;⁽¹⁴⁵⁾ um teste semelhante foi recentemente aprovado nos Estados Unidos.⁽¹⁴⁶⁾ Não existe ainda um estudo sobre os resultados da utilização desse tipo de medida no controle da glicemia.



.03

CONCLUSÕES

Com uma estimativa de 246 milhões de pessoas em todo mundo com diabetes,⁽¹⁾ essa epidemia é uma preocupação global significativa e crescente. O diabetes mal controlado é uma das maiores causas de morte na maioria dos países e está associado ao desenvolvimento de complicações diabéticas tais como nefropatia, insuficiência renal, cegueira e doença macrovascular.^(5, 6) As complicações macrovasculares são a maior causa de morte em pessoas com diabetes.⁽⁷⁾

Há uma associação forte entre glicemia pós-prandial e pós-teste de sobrecarga de glicose e risco cardiovascular e conseqüências em pessoas com tolerância normal à glicose, IGT e diabetes^(17, 18, 20, 22, 61) assim como uma associação entre hiperglicemia pós-prandial e estresse oxidativo, espessamento das camadas íntima-média (IMT) da carótida e disfunção endotelial, todos estes sabidamente marcadores de doença cardiovascular.^(25, 52, 53, 63, 71, 73) Além disto, um número crescente de evidências mostra que a hiperglicemia pós-prandial pode estar associada à retinopatia,⁽²¹⁾ disfunção cognitiva em pessoas idosas com diabetes tipo 2,⁽⁶⁴⁾ e certos tipos de câncer.⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾

Por, aparentemente, não haver nenhum tipo de limite na redução da glicose para a redução das complicações,^(14, 15) o objetivo da terapia do diabetes deve ser alcançar o estado glicêmico mais próximo do normal que seja possível com segurança em todas as três medidas de controle glicêmico que são HbA_{1c}, glicemia pré e pós-prandial. Dentro desses parâmetros e sujeito a disponibilidade de terapias e tecnologias para o tratamento e monitoramento da glicemia, um patamar de glicemia pós-prandial <7,8 mmol/l (140 mg/dl) é razoável e alcançável.

Regimes que tratam tanto a glicemia de jejum como a pós-prandial são necessários para alcançar um controle ideal da glicose. No entanto, o controle glicêmico ideal não pode ser atingido sem o tratamento da glicose plasmática pós-prandial.^(36, 82, 83) Portanto, o tratamento da hiperglicemia de jejum e pós-prandial deve ser iniciado simultaneamente em qualquer nível de HbA_{1c} encontrado. Embora o custo ainda permaneça um fator importante para se determinar o tratamento mais apropriado, o controle da glicemia é, em última análise, menos oneroso que o tratamento das complicações do diabetes.

TABELA 2

Alvos glicêmicos para o controle clínico do diabetes*

HbA _{1c}	<6.5%
Pré-refeição (jejum)	5.5 mmol/l (<100 mg/dl)
2 horas pós-prandial	7.8 mmol/l (<140 mg/dl)

* O objetivo máximo no controle do diabetes é reduzir todos os parâmetros de glicose para valores o mais próximo possível dos normais. Os patamares acima fornecem uma referência para a iniciação e monitoramento do controle clínico da glicemia mas os alvos glicêmicos devem ser individualizados. Esses alvos não são apropriados para crianças e mulheres grávidas.



.04

LISTA DE REFERÊNCIAS

- (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, Isami 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, Ronnemaa 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 (HbA_{1c}) 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 HbA_{1c} 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 glucagon-like 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 metaregression 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, Falletti E, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Ezzol 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, Quagliari 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 STOP-NIDDM 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 HbA1c. 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 glycaemic 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) Wolffenbuttel 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-response-relationships. *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, Helsberg 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) Schernthaner 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, Murfeldt 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 1 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.

Printed in January 2008
by Paperland printers, Belgium

Production manager: Luc Vandensteene
Cover design and layout: Ex Nihilo

© International Diabetes Federation 2007
Avenue Emile De Mot, 19
B-1000 Brussels



International Diabetes Federation

International Diabetes Federation (IDF)

Avenue Emile De Mot 19 • B-1000 Brussels • Belgium • Phone: +32-2-5385511 • Fax: +32-2-5385114
www.idf.org • communications@idf.org