

**PANDUAN  
UNTUK  
MANAJEMEN  
GLUKOSA  
PASCA-MAKAN**



## Situs Web

Dokumen ini tersedia di [www.idf.org](http://www.idf.org)

## Korespondensi dan literatur terkait dari IDF

Korespondensi ke: Professor Stephen Colagiuri, Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, University of Sydney, Camperdown 2006, NSW, Australia.  
[scolagiuri@med.usyd.edu.au](mailto:scolagiuri@med.usyd.edu.au)

Publikasi IDF lainnya, termasuk Guide for Guidelines, tersedia dari [www.idf.org](http://www.idf.org), atau dari kantor Eksekutif IDF: International Diabetes Federation, Avenue Emile de Mot 19, B-1000 Brussels, Belgium.  
[communications@idf.org](mailto:communications@idf.org)

## Pernyataan dan dualitas kepentingan dari sponsor

Aktivitas ini didukung oleh grants edukasi tak terikat dari:

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

Perusahaan ini tidak berperan dalam perkembangan panduan ini. Namun, perusahaan tsb dan organisasi komersial lainnya yang tercantum pada daftar komunikasi IDF diundang untuk menyampaikan komentar atas versi naskah dari panduan ini. ( lihat Metodologi )

## Hak Cipta

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang mereproduksi atau mentransmisi bagian dari publikasi ini dalam bentuk atau cara apa pun tanpa ijin tertulis di muka dari International Diabetes federation ( IDF ) . permohonan untuk reproduksi atau menterjemahkan publikasi IDF harus dialamatkan ke IDF Communications, avenue Emile de Mot 19, B-1000 brussels, via fax ke +32-2-538-5114, atau via e-mail ke [communications@idf.org](mailto:communications@idf.org)

© International Diabetes Federation , 2007  
ISBN 2-930229-70-5

## Penterjemah

Dr. Benny Kurniawan – PT Roche Indonesia  
atas ijin tertulis dari IDF

## METODOLOGI

Metodologi yang dipakai dalam pengembangan panduan ini tidak dirinci di sini, karena umumnya mengikuti prinsip yang dijelaskan dalam IDF Guide for Guideline (www.idf.org). Secara ringkas sbb:

- Proses tsb melibatkan grup orang yang berbasis luas, termasuk diabetisi, petugas profesional kesehatan dari berbagai disiplin dan orang dari LSM (lembaga swadaya masyarakat). Proyek tsb diawasi oleh Komite Pengendalian (lihat *Steering Committee*) dan masukan disediakan oleh keseluruhan Grup Pengembangan Panduan (lihat *Members of the Guideline Development Group*)
- Grup Pengembangan Panduan termasuk orang dengan pengalaman terkait dalam pengembangan panduan dan pengembangan layanan kesehatan dan penerapan serta hidup menghadapi diabetes.
- Perwakilan geografis termasuk semua wilayah IDF dan negara dalam berbagai status dari perkembangan ekonomi (lihat *Members of the Guideline Development Group*).
- Bukti-temuan yang dipakai dalam mengembangkan panduan ini termasuk laporan dari meta-analisa kunci, tinjauan berbasis bukti-temuan, studi penelitian klinis, studi kohort, studi epidemiologis, studi hewan dan ilmu pengetahuan dasar, pernyataan sikap posisi, dan panduan (hanya bahasa Inggris). Seorang penulis ilmiah dengan pengetahuan diabetes mendapat laporan terkait melalui pencarian komputerisasi dari literatur yang memakai PubMed dan mesin pencari lainnya; pemindaian dari jurnal yang masuk dalam perpustakaan medis dan tinjauan dari referensi dalam artikel tinjauan terkait, buku teks utama, dan kurikulum dari rapat nasional dan internasional, tentang topik diabetes, yang memakai judul dan teks terkait (eg post-prandial, pasca-makan, hiperglikemia, saat-makan, swa-monitor, stres oksidatif, inflamasi) sebagai kriteria pencarian. Bukti-temuan yang terkait dengan pasca-makan maupun glukosa plasma pasca-glukosa oral ditinjau dan dikutip seperlunya. Suatu tinjauan dari panduan terkini, pernyataan sikap posisi dan artikel terkini yang tak teridentifikasi dalam pencarian universal juga dilakukan untuk mendapat informasi tambahan yang secara potensial dapat diterapkan atas pertanyaan tsb. Basis-data elektronik dibuat untuk memasukkan informasi referensi lengkap untuk tiap laporan; abstrak untuk kebanyakan laporan tsb dimasukkan dalam basis-data. Anggota dari Komite Pengendalian ditanya untuk mengidentifikasi laporan tambahan atau publikasi terkait atas pertanyaan tsb. Secara total, 1 659 laporan sudah teridentifikasi.
- Laporan kunci, apakah yang suportif atau tidak, dimasukkan dan diringkas berdasarkan relevansinya atas pertanyaan tsb untuk disampaikan oleh dokumen ini. Bukti-temuan dikelompokkan gradasi berdasarkan atas kriteria yang disajikan pada tabel 1. Bukti-temuan

yang dikutip untuk mendukung rekomendasi tsb ditinjau oleh dua peninjau eksternal independen yang bukan bagian dari Komite Pengembangan Panduan. Komentar dari peninjau eksternal ditinjau oleh Komite Pengendali (*Steering Committee*).

- Pernyataan bukti-temuan dihimpun berdasarkan tinjauan dari laporan selektif. Pernyataan tsb dan bukti-temuan dikirim ke anggota Komite Pengendali untuk tinjauan dan komentar mereka.
- Komite Pengembangan Panduan bertemu untuk mendiskusikan pernyataan bukti-temuan dan data pendukung serta untuk mengembangkan rekomendasi tsb. Suatu rekomendasi dibuat merujuk ke level dari materi ilmiah berdasarkan skala bukti-temuan jika memungkinkan. Namun, jika kekurangan studi penelitian pendukung, Komite Pengendali memformulasikan rekomendasi konsensus.
- Naskah panduan dikirim untuk tinjauan eksternal yang lebih lebar ke asosiasi anggota IDF, perwakilan elektif dari IDF global dan regional, profesional yang berminat, kalangan industri, dan lain-lain yang tercantum pada daftar kontak IDF, secara total ada 322 undangan. Ada 38 komentar yang diterima dari 20 peninjau eksternal dari 5 di antara 7 wilayah IDF (Afrika, Asia Tenggara, Pasifik Barat, Amerika Utara, Eropa). Komentar tsb ditinjau oleh Komite Pengendali dan dipertimbangkan dalam pengembangan dokumen akhir.
- Panduan akhir dibuat tersedia dalam bentuk kertas dan pada situs web IDF. Sumber daya dari bukti-temuan yang dipakai (atau yang dihubungkan) juga disediakan.
- IDF akan mempertimbangkan kebutuhan untuk meninjau dan memutakhirkan panduan ini dalam 3 tahun.

## Anggota dari Komite Pengembangan Panduan

### Komite Pengendali

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

### Grup Pengembangan

- Monira AlArouj, Kuwait
- Clive Cockram, Hong Kong, PR Cina
- Jaime Davidson, Dallas, Amerika Serikat
- Colin Dexter, Oxford, Inggris
- Juan Jose Gagliardino, Buenos Aires, Argentina
- Stewart Harris, London, Kanada
- Markolf Hanefeld, Dresden, Jerman
- Lawrence Leiter, Toronto, Kanada
- Jean-Claude Mbanya, Yaounde, Kamerun
- Louis Monnier, Montpellier, Perancis
- David Owens, Cardiff, Inggris
- A Ramachandran, Chennai, India
- Linda Siminerio, Pittsburgh, Amerika Serikat
- Naoko Tajima, Tokyo, Japan

### Penulis Medis

Christopher Parkin, MS, Indianapolis, Amerika Serikat

## Dualitas Kepentingan

Anggota dari Komite Pengembangan Panduan telah membuat deklarasi dualitas kepentingan dalam topik dan dalam hubungan dengan badan usaha komersial, pemerintah dan LSM ( lembaga swadaya masyarakat ). Tak ada fee yang dibayar ke Komite Pengembangan Panduan terkait kegiatan yang sedang berlangsung.

### Kantor Eksekutif IDF

Anne Pierson

TABEL 1

## Kriteria Klasifikasi Grade berdasarkan Bukti-Temuan\*

LEVEL	JENIS BUKTI-TEMUAN
1++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analisa berkualitas-tinggi, tinjauan sistematis dari Studi Penelitian Terkontrol Acak ( RCT ) , atau RCT dengan bias yang berisiko sangat rendah</li> </ul>
1+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analisa, tinjauan sistematis dari studi Penelitian Terkontrol Acak ( RCT ) , atau RCT dengan bias yang berisiko rendah</li> </ul>
1-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-analisa, tinjauan sistematis dari studi Penelitian Terkontrol Acak ( RCT ) , atau RCT dengan bias yang berisiko tinggi</li> </ul>
2++	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tinjauan sistematis berkualitas tinggi dari studi kasus-kontrol atau kohort</li> <li>• Studi kasus-kontrol atau kohort berkualitas tinggi dengan risiko sangat rendah dari bias campuran dan probabilitas tinggi dari hubungan kausal</li> </ul>
2+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi kasus-kontrol atau kohort yang terselenggara baik dengan risiko rendah dari bias campuran dan probabilitas moderat dari hubungan kausal</li> </ul>
2-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi kasus-kontrol atau kohort dengan risiko rendah dari bias campuran atau risiko signifikan dari hubungan non kausal</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi penelitian non-analitis ( mis. Laporan kasus , serial kasus )</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opini pakar</li> </ul>

\*Dari the Scottish Intercollegiate Guideline Network.  
Management of Diabetes: A national clinical guideline, November, 2001

The image features a dark red background with several overlapping circles of varying shades of red and white. The circles are arranged in a way that creates a sense of depth and movement. The number ".01" is prominently displayed in the center of one of the circles.

.01

INTRODUKSI

Diperkirakan 246 juta orang di dunia menyandang diabetes. <sup>(1)</sup> Diabetes merupakan kausa utama kematian di sebagian besar negara maju, dan ada bukti-temuan yang substansial bahwa hal ini mencapai proporsi epidemik di banyak negara yang sedang berkembang dan negara industri baru. <sup>(1)</sup>

Diabetes yang terkendali buruk terkait dengan perkembangan komplikasi seperti neuropati, gagal ginjal, kebutaan, penyakit makrovaskular dan amputasi. <sup>(2-6)</sup> Komplikasi makrovaskular merupakan kausa utama dari kematian diabetisi. <sup>(7)</sup> Lebih lanjut, pernah dilaporkan ada hubungan kuat antara diabetes terkendali buruk dan depresi, <sup>(8,9)</sup> yang selanjutnya dapat membuat kendala signifikan atas manajemen diabetes yang efektif.

Studi penelitian terkontrol yang besar telah menunjukkan bahwa terapi intensif dari diabetes dapat secara signifikan menurunkan perkembangan dan / atau progresivitas dari komplikasi makrovaskular diabetes. <sup>(2-4;10)</sup> Lebih lanjut, kontrol glikemik intensif pada diabetisi tipe 1 atau toleransi glukosa terganggu (IGT) menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. <sup>(11;12)</sup> Nampaknya tak ada batas ambang glikemik untuk reduksi komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular; semakin rendah hemoglobin terglikasi (HbA1c), semakin rendah risikonya. <sup>(13)</sup>

Hubungan progresif antara level glukosa plasma dan risiko kardiovaskular meluas di bawah batas ambang diabetik. <sup>(14-18)</sup> lebih lanjut, meta-analisa terkini oleh Stettler dan kolega <sup>(13)</sup> menunjukkan bahwa perbaikan kendali glikemik secara signifikan mereduksi insiden makrovaskular pada diabetisi tipe 1 atau 2.

Hingga akhir-akhir ini, fokus utama dari terapi adalah menurunkan level HbA1c, dengan tekanan kuat pada glukosa plasma puasa. <sup>(19)</sup> Meskipun kendali dari hiperglikemia puasa itu perlu, biasanya tidak cukup untuk mencapai kendali glikemik yang optimal. Sejumlah bukti-temuan yang terus bertambah memberi kesan bahwa mereduksi fluktuasi glukosa plasma pasca-makan sama pentingnya, <sup>(20)</sup> atau dapat lebih penting dibandingkan mencapai goal HbA1c. <sup>(3;21-25)</sup>

## OBJEKTIF

Maksud dari panduan ini adalah untuk menyajikan data dari berbagai laporan yang menjelaskan hubungan antara glukosa-pasca makan dan perkembangan dari komplikasi diabetik. Berdasarkan data, rekomendasi untuk manajemen yang cocok dari glukosa pasca-makan pada diabetes tipe 1 dan 2 telah dikembangkan. Manajemen dari glukosa plasma pada kehamilan belum dibahas dalam panduan ini.

Rekomendasi ini dimaksudkan untuk membantu klinisi dan organisasi dalam mengembangkan strategi untuk mengelola glukosa pasca-makan secara efektif pada diabetisi tipe 1 dan 2, dengan mempertimbangkan terapi dan sumber daya yang tersedia secara lokal. Meskipun literatur menyediakan informasi dan bukti-temuan yang berharga mengenai topik

manajemen diabetes ini, namun memberikan ketidakpastian mengenai hubungan kausal antara glukosa plasma pasca-makan dan komplikasi makrovaskular, sebagaimana pemanfaatan dari swa-monitor glukosa darah (SMGD) pada diabetisi tipe 2 yang diterapi non-insulin, penelitian tambahan diperlukan untuk klarifikasi pemahaman kita pada topik tsb. Nalar logis dan klinis tetap merupakan komponen kritis dari perawatan kesehatan diabetes.

## REKOMENDASI

Sebagai basis untuk mengembangkan rekomendasi tsb, Grup Pengembangan Panduan menyampaikan empat pertanyaan terkait peran dan pentingnya hiperglikemia pasca-makan dalam manajemen diabetes. Bukti-temuan yang mendukung rekomendasi tsb ditunjukkan sebagai pernyataan bukti-temuan (dengan level dari bukti-temuan ditunjukkan pada akhir dari pernyataan).

## PERTANYAAN 1

Apakah hiperglikemia pasca-makan merugikan?

### PERNYATAAN BUKTI-TEMUAN UTAMA

- Hiperglikemia pasca-makan dan pasca-glukosa oral merupakan faktor risiko independen untuk penyakit makrovaskular. [Level 1+]

### PERNYATAAN BUKTI-TEMUAN LAINNYA

- Hiperglikemia pasca-makan dihubungkan dengan meningkatnya risiko retinopati. [Level 2+]
- Hiperglikemia pasca-makan dihubungkan dengan meningkatnya ketebalan karotid intima-media (IMT). [Level 2+]
- Hiperglikemia pasca-makan menyebabkan stres oksidatif, inflamasi dan disfungsi endotel. [level 2+]
- Hiperglikemia pasca-makan dihubungkan dengan menurunnya volume darah miokardial dan aliran darah miokardial. [Level 2+]
- Hiperglikemia pasca-makan dihubungkan dengan meningkatnya risiko kanker. [Level 2+]
- Hiperglikemia pasca-makan dihubungkan dengan gangguan fungsi kognitif pada orang lanjut usia dengan diabetes tipe 2. [Level 2+]

### REKOMENDASI

Hiperglikemia pasca-makan itu destruktif dan perlu dibahas .

## PERTANYAAN 2

Apakah terapi hiperglikemia pasca-makan bermanfaat ?

### PERNYATAAN BUKTI-TEMUAN

- Terapi dengan obat yang menargetkan glukosa plasma pasca-makan mereduksi kejadian vaskular. [Level 1-]
- Menargetkan kedua-duanya baik glukosa plasma pasca-makan dan puasa merupakan strategi yang penting untuk mencapai kendali glikemik yang optimal. [level 2+]

### REKOMENDASI

Mengimplementasi strategi terapi untuk menurunkan glukosa plasma pasca-makan pada orang dengan hiperglikemia pasca-makan

### PERTANYAAN 3

Terapi mana yang efektif dalam mengendalikan glukosa plasma pasca-makan?

#### PERNYATAAN BUKTI-TEMUAN

- Diet dengan beban glikemik rendah bermanfaat dalam mengendalikan glukosa plasma pasca-makan. [Level 1+]
- Beberapa obat farmakologis cenderung menurunkan glukosa plasma pasca-makan . [Level 1++]

#### REKOMENDASI

Variasi dari baik terapi non-farmakologis maupun farmakologis perlu dipertimbangkan untuk menargetkan glukosa plasma pasca-makan

### PERTANYAAN 4

Apa target untuk kendali glikemik pasca-makan dan bagaimana menilainya ?

#### PERNYATAAN BUKTI-TEMUAN

- Level glukosa plasma pasca-makan jarang naik di atas 7.8 mmol/l (140 mg/dl) pada orang dengan toleransi glukosa normal dan secara karakteristik kembali ke level dasar ( basal ) dua hingga tiga jam setelah asupan makanan. [Level 2++]
- IDF dan organisasi lainnya mendefinisikan toleransi glukosa normal sebagai < 7.8 mmol/l (140 mg/dl) dua jam setelah asupan beban glukosa 75 g [Level 4]
- Format waktu 2 jam tsb untuk pengukuran dari kadar glukosa plasma direkomendasikan karena hal ini memenuhi panduan yang dipublikasi oleh kebanyakan organisasi diabetes dan asosiasi medis utama . [Level 4]
- Swa-monitor glukosa darah (SMGD) saat ini merupakan metoda optimal untuk menilai level glukosa plasma. [Level 1++]
- Umumnya direkomendasikan bahwa orang yang diterapi dengan insulin menjalankan SMGD minimum tiga kali per hari ; frekuensi SMGD untuk orang yang tidak diterapi dengan insulin perlu Individual sesuai masing-masing rejimen terapi dan level kendali. [Level 4]

#### REKOMENDASI

- Glukosa plasma pasca-makan dua-jam tidak boleh melampaui 7.8 mmol/l (140 mg/dl) sepanjang hipoglikemia dihindari.
- Swa-monitor glukosa darah (SMGD) perlu di-pertimbangkan karena saat ini hal ini merupakan metoda paling praktis untuk monitor glikemia pasca-makan.
- Efikasi dari rejimen terapi perlu dimonitor sesering yang dibutuhkan untuk memandu terapi ke arah

The image features a dark red background with several overlapping, semi-transparent circles in various shades of red and white. The circles are arranged in a way that creates a sense of depth and movement. The number ".02" is prominently displayed in a dark red font within one of the white circles.

.02

LATAR BELAKANG

### Glukosa plasma pasca-makan pada orang dengan toleransi glukosa normal

Pada orang dengan toleransi glukosa normal, glukosa plasma umumnya naik tidak lebih dari 7.8 mmol/l (140 mg/dl) pada respon atas makanan dan secara karakteristik kembali ke level pra-makan dalam dua hingga tiga jam.<sup>(26;27)</sup> World Health Organization mendefinisikan toleransi glukosa normal sebagai <7.8 mmol/l (140 mg/dl) dua jam setelah asupan dari beban glukosa 75 g pada konteks tes toleransi glukosa oral.<sup>(28)</sup> Pada panduan ini, hiperglikemia pasca-makan didefinisikan sebagai level glukosa plasma >7.8 mmol/l (140 mg/dl) dua jam setelah asupan makanan.

### Hiperglikemia pasca-makan sudah mulai terjadi sebelum menjadi diabetes tipe 2

Perkembangan diabetes tipe 2 dicirikan oleh penurunan progresif dari kerja insulin dan gangguan serius dari fungsi sel Beta dan selanjutnya sekresi insulin.<sup>(29;30)</sup> Sebelum manifestasi diabetes klinis, abnormalitas metabolik ini muncul sebagai kenaikan glukosa plasma pasca-makan, karena hilangnya sekresi insulin fase pertama, menurunnya sensitivitas insulin pada jaringan perifer dan selanjutnya menurunnya supresi dari keluaran glukosa hepatic setelah makan akibat defisiensi insulin.<sup>(29-31)</sup> Bukti-temuan yang bermunculan menunjukkan bahwa level glukosa plasma pasca-makan naik akibat defisiensi dari substansi berikut ini: amylin, suatu peptida glukoregulatori yang secara normal di-ko-sekresi oleh sel Beta bersama insulin;<sup>(32;33)</sup> dan peptida-1 mirip glukagon (GLP-1) dan peptida inhibitori gastrik dependen-glukosa (GIP), hormon inkretin yang disekresi oleh lambung.<sup>(34;35)</sup> Ada bukti-temuan bahwa kehilangan bertahap pada kendali glikemik pasca-makan siang hari mendahului gangguan bertahap pada periode puasa nokturnal dengan pemburukan diabetes.<sup>(36)</sup>

### Hiperglikemia pasca-makan umum terjadi pada diabetes

Hiperglikemia pasca-makan merupakan fenomena yang sangat sering pada orang diabetisi tipe 1 dan 2<sup>(37-40)</sup> dan dapat terjadi bahkan jika kendali metabolik keseluruhan nampak adekuat saat dinilai dengan HbA1c.<sup>(38;40)</sup> Pada suatu studi penelitian silang dari 443 individu dengan diabetes tipe 2, 71% dari studi tsb mempunyai glukosa plasma pasca-makan dua jam rerata >14 mmol/l (252 mg/dl).<sup>(37)</sup> Suatu studi<sup>(40)</sup> yang fokus ke profil glukosa plasma harian dari 3 284 orang dengan diabetes tipe 2 terapi non-insulin yang merangkum periode satu minggu, menunjukkan bahwa nilai glukosa plasma >8.9 mmol/l (160 mg/dl) direkam minimum sekali pada 84% dari pasien studi.

### Diabetisi berisiko tinggi untuk penyakit makrovaskular

Penyakit makrovaskular merupakan komplikasi diabetik yang umum<sup>(41)</sup> Dan kausa utama dari kematian di antara diabetisi tipe 2.<sup>(7)</sup> Suatu meta-analisa terkini<sup>(42)</sup> melaporkan bahwa risiko relatif untuk infark miokard (MI) dan stroke meningkat hampir 40% pada diabetisi tipe 2 dibandingkan dengan non-diabetisi. Suatu analisa meta-regresi oleh Coutinho dan kolega<sup>(43)</sup> menunjukkan bahwa hubungan progresif antara level glukosa dan risiko kardiovaskular meluas ke bawah batas ambang diabetik. Peningkatan risiko pada orang dengan Toleransi Glukosa Terganggu sekitar sepertiga dari jumlah yang diobservasi pada diabetisi tipe 2.<sup>(17;18;42;44;45)</sup> Studi penelitian yang lebih awal menunjukkan bahwa kedua IMT karotid maupun popliteal secara langsung terkait dengan penyakit kardiovaskular yang manifes secara klinis, dan berdampak pada sistem vaskular dari serebral, perifer, maupun koroner, serta terkait dengan kenaikan risiko dari MI dan stroke.<sup>(46;47)</sup>

### Beberapa mekanisme terkait kerusakan vaskular

Banyak studi penelitian mendukung hipotesa dari hubungan kausal antara hiperglikemia dan stres oksidatif.<sup>(48-53)</sup> Stres oksidatif telah menjadi kausa dasar dari kedua komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular terkait diabetes tipe 2.<sup>(54-56)</sup> Pemikiran saat ini mengusulkan bahwa hiperglikemia, asam lemak bebas dan resistensi insulin mengalir ke jalur stres oksidatif, aktivasi protein kinase-C (PKC) dan aktivasi reseptor dari produk akhir terglykasi lanjut (RAGE), sehingga mengarah ke vasokonstriksi, inflamasi dan trombosis.<sup>(57)</sup>

Hiperglikemia akut dan variabilitas glikemik nampak berperan penting pada mekanisme ini. Satu studi penelitian<sup>(58)</sup> mengkaji apoptosis pada sel endotel dari vena umbilikal manusia dalam kultur sel yang tergantung kadar glukosa yang berstatus stabil dan yang berubah-ubah. Studi penelitian tsb menunjukkan bahwa variabilitas dari level glukosa dapat lebih merusak dibandingkan kadar glukosa yang tinggi konstan.

Hubungan yang sama antara glukosa berstatus stabil dan glukosa berubah-ubah telah diobservasi dengan aktivitas PKC-Beta pada sel endotel dari

vena umbilikal manusia dalam kultur sel. Aktivitas PKC-Beta lebih besar secara signifikan pada sel yang terpapar ke kadar glukosa yang berubah-ubah dibandingkan dengan kadar glukosa berstatus stabil (rendah atau tinggi).<sup>(59)</sup> Efek ini juga berlaku untuk pembentukan nitrotirosin (suatu marka dari stres nitrosatif) dan pembentukan dari berbagai molekul adhesi, termasuk E-selektin, molekul-1 adhesi interselektin (ICAM-1), molekul-1 adhesi sel vaskular (VCAM-1) dan interleukin-6 (IL-6).<sup>(60)</sup>

## PERTANYAAN 1 APAKAH HIPERGLIKEMIA PASCA-MAKAN ITU DESTRUKTIF ?

Studi penelitian epidemiologis menunjukkan hubungan kuat antara glikemia pasca-makan dan pasca-glukosa oral serta risiko kardiovaskular dan hasil (outcome).<sup>(17,20,22;61)</sup> Lebih lanjut, sekumpulan bukti-temuan yang besar dan terus bertambah, secara jelas menunjukkan hubungan kausal antara hiperglikemia pasca-makan dan stres oksidatif,<sup>(62)</sup> IMT karotid<sup>(25)</sup> dan disfungsi endotel,<sup>(53,63)</sup> yang semuanya diketahui merupakan marka dari penyakit kardiovaskular. Hiperglikemia pasca-makan juga terkait dengan retinopati,<sup>(21)</sup> disfungsi kognitif pada orang lanjut usia,<sup>(64)</sup> dan kanker tertentu.<sup>(65-69)</sup>

Hiperglikemia pasca-makan dan pasca-glukosa oral merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular [Level 1+]

Studi penelitian DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) dan DECODA (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia),<sup>(17;18)</sup> yang menganalisa garis batas dasar (baseline) dan data glukosa dua-jam pasca-glukosa oral dari studi penelitian kohort prospektif termasuk sejumlah besar pria dan wanita asal Eropa dan Asia, ternyata glukosa plasma dua-jam merupakan prediktor yang lebih baik dari penyakit kardiovaskular dan mortalitas semua-kausa daripada glukosa plasma puasa.

Levitan dan kolega<sup>(22)</sup> melakukan meta-analisa dari 38 studi penelitian prospektif dan mengkonfirmasi bahwa hiperglikemia pada rentang non-diabetik terkait dengan meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular yang fatal dan non-fatal, dengan hubungan serupa antara kejadian dan glukosa plasma puasa atau dua jam. Pada analisa itu, 12 studi penelitian yang melaporkan level glukosa plasma puasa dan enam studi yang melaporkan pasca-glukosa oral menunjukkan estimasi

kurva respon-dosis. Kejadian kardiovaskular meningkat secara linear tanpa batas ambang untuk glukosa plasma dua-jam pasca-makan, sedangkan glukosa plasma puasa menunjukkan kepadatan efek batas ambang pada 5.5 mmol/l (99 mg/dl).

Hal serupa, pada Studi Longitudinal Baltimore dari Penuaan,<sup>(20)</sup> yang menindak-lanjuti 1 236 pria selama rerata 13,4 tahun untuk menentukan hubungan antara glukosa plasma puasa dan glukosa plasma dua-jam pasca-makan dan mortalitas semua-kausa, ternyata mortalitas semua-kausa meningkat secara signifikan di atas glukosa plasma puasa 6.1 mmol/l (110 mg/dl) tapi tidak pada level glukosa plasma puasa yang lebih rendah. Namun, risiko meningkat secara signifikan pada level glukosa plasma pasca-makan dua jam di atas 7.8 mmol/l (140 mg/dl).

Observasi itu juga meluas ke diabetisi dengan glukosa plasma pasca-makan yang ternyata merupakan prediktor yang lebih kuat dari kejadian kardiovaskular daripada glukosa plasma puasa pada diabetes tipe 2, khususnya pada wanita.

### Hiperglikemia pasca-makan terkait dengan meningkatnya risiko retinopati [Level2+]

Selagi diketahui bahwa hiperglikemia pasca-glukosa oral dan pasca makan terkait dengan perkembangan dan progresivitas dari penyakit makrovaskular diabetik,<sup>(17,22)</sup> ternyata masih terbatasnya data atas hubungan antara hiperglikemia pasca-makan dan komplikasi mikrovaskular. Suatu studi penelitian prospektif observasi terkini dari Jepang<sup>(21)</sup> menunjukkan bahwa hiperglikemia pasca-makan merupakan prediktor yang lebih baik dari retinopati diabetik daripada HbA1c. Investigator melakukan studi penelitian silang dari 232 orang dengan diabetes melitus tipe 2 yang tidak diterapi dengan injeksi insulin. Suatu analisa regresi multipel menunjukkan bahwa hiperglikemia pasca-makan berkorelasi secara independen dengan insiden retinopati diabetik dan neuropati diabetik. Sebagai tambahan, hiperglikemia post-prandial juga terkait, meskipun tidak independen, dengan insiden nefropati diabetik.

### Hiperglikemi pasca-makan terkait dengan meningkatnya ketebalan intima-media karotid (IMT) [Level 2+]

Korelasi yang jelas telah didemonstrasikan antara dinamika glukosa plasma pasca-makan dan IMT

karotid pada 403 orang non-diabetisi.<sup>(25)</sup> Pada analisa multivariat, usia, gender pria, glukosa plasma pasca-makan, kolesterol total, dan kolesterol-HDL ditemukan merupakan faktor risiko independen untuk meningkatnya IMT karotid.

### **Hiperglikemia pasca-makan menyebabkan stres oksidatif, inflamasi dan disfungsi endotelial [Level 2+]**

Suatu studi penelitian<sup>(70)</sup> dari fluktuasi glukosa akut menunjukkan bahwa fluktuasi glukosa selama periode pasca-makan menunjukkan efek pencetus yang lebih spesifik pada stres oksidatif daripada hiperglikemia kronik menetap pada diabetisi tipe 2 dibandingkan dengan non-diabetisi. Suatu studi penelitian lainnya<sup>(71)</sup> mendemonstrasikan bahwa diabetisi tipe 2 dan hiperglikemia pasca-makan terpapar ke periode terinduksi-makanan dari stres oksidatif sepanjang hari.

Naiknya level dari molekul adhesi, yang memainkan peran penting pada inisiasi dari aterosklerosis,<sup>(72)</sup> telah dilaporkan terjadi pada diabetisi.<sup>(48)</sup> Ceriello dan kolega<sup>(48;62)</sup> meneliti efek dari tiga ragam makanan (makanan tinggi-lemak, 75 g glukosa tunggal, makana tinggi-lemak plus 75 g glukosa) pada 30 diabetisi tipe 2 dan 20 non-diabetisi; hasilnya mendemonstrasikan suatu efek independen dan kumulatif dari hipertrigliseridemia pasca-makan dan hiperglikemia atas level ICAM-1, VCAM-1 dan E-selektin plasma.

Hiperglikemia akut pada respon atas pembebanan glukosa oral pada orang dengan toleransi glukosa normal, IGT, atau diabetes tipe 2, menekan secara cepat vasodilatasi dependen-endotel dan mengganggu pelepasan nitrat oksida endotel.<sup>(53)</sup> dan dapat mengaktivasi trombosis, meningkatkan level molekul adhesi terlarut yang bersirkulasi serta memperpanjang interval QT.<sup>(52)</sup>

### **Hiperglikemia pasca-makan terkait dengan menurunnya volume darah miokard dan aliran darah miokard [Level 2+]**

Satu studi penelitian mengevaluasi efek dari makanan campuran terstandar atas perfusi miokard pada 20 non-diabetisi dan 20 diabetisi tipe 2 tanpa komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.<sup>(73)</sup> Tak ada perbedaan pada kecepatan aliran miokard puasa (MFV), volume darah miokard (MBV) dan aliran darah miokard (MBF) antara grup kontrol dan diabetisi yang diobservasi. Namun, pada status pasca-makan MBV dan MBF menurun secara signifikan pada diabetisi.

### **Hiperglikemia pasca-makan terkait dengan meningkatnya faktor risiko dari kanker [Level 2++]**

Hiperglikemia pasca-makan dapat berimplikasi pada perkembangan kanker pankreas.<sup>(65-67)</sup> Suatu studi penelitian kohort prospektif, yang besar, dari 35 658 pria dan wanita dewasa<sup>(65)</sup> ternyata ada korelasi kuat antara mortalitas kanker pankreas dan level glukosa plasma pasca-glukosa oral. Risiko relatif untuk berkembangnya kanker pankreas adalah 2,15 pada orang dengan level glukosa plasma pasca-glukosa oral >11.1 mmol/l (200 mg/dl) dibandingkan dengan orang yang menjaga glukosa plasma pasca-glukosa oral <6,7 mmol/l (121 mg/dl). Hubungan ini lebih kuat pada pria daripada wanita. Meningkatnya risiko kanker pankreas terkait dengan naiknya glukosa plasma pasca-makan telah ditunjukkan pada studi penelitian lainnya.<sup>(66;67)</sup>

Pada studi penelitian di Swedia utara yang mencakup 33 293 wanita dan 31 304 pria serta 2 478 kasus kanker insiden, risiko relatif dari kanker sepanjang 10 tahun pada wanita meningkat secara signifikan 1,26 kali pada kuartil tertinggi puasa dan 1,31 kali untuk glukosa pasca-glukosa oral dibandingkan dengan kuartil terendah.<sup>(74)</sup> Tak ada hubungan signifikan yang dijumpai pada pria.

### **Hiperglikemia pasca-makan terkait dengan fungsi kognitif terganggu pada orang lanjut usia dengan diabetes tipe 2 [Level 2+]**

Hiperglikemia pasca-makan dapat juga berdampak negatif ke fungsi kognitif pada diabetisi tipe 2 yang lebih tua. Satu studi penelitian<sup>(64)</sup> telah melaporkan bahwa perjalanan glukosa plasma pasca-makan yang naik secara signifikan (>200 mg/dl atau 11,1 mmol/l) terkait dengan terganggunya fungsi perhatian, keputusan, dan global.

## PERTANYAAN 2 APAKAH TERAPI HIPERGLIKEMIA PASCA-MAKAN ITU BERMANFAAT?

Temuan dari penelitian klinis, acak, yang besar, mendemonstrasikan bahwa manajemen glikemia yang intensif, sebagaimana dinilai dengan HbA1c, dapat secara signifikan menurunkan perkembangan dan / atau progresivitas dari komplikasi kronik diabetes.<sup>(2-4;15)</sup> Lebih jauh, nampaknya tak ada batas ambang untuk reduksi komplikasi.<sup>(15)</sup> Karena HbA1c merupakan parameter dari level glukosa plasma puasa rata-rata dan glukosa plasma post-prandial sepanjang 60-90 hari sebelumnya, rejimen terapi yang menargetkan kedua glukosa plasma pasca-makan maupun puasa dibutuhkan untuk mencapai kendali glikemik optimal.

### Terapi dengan obat yang menargetkan glukosa plasma pasca-makan mereduksi kejadian vaskular [Level 1-]

Hingga kini, belum ada studi penelitian yang secara spesifik mengkaji efek dari mengendalikan glikemia pasca-makan atas penyakit kardiovaskular. Namun ada beberapa bukti-temuan yang mendukung pemakaian terapi yang menargetkan glukosa plasma pasca-makan.

Suatu meta-analisa oleh Hanefeld dan kolega<sup>(23)</sup> membuka tren positif yang signifikan dalam reduksi risiko untuk semua kategori kejadian kardiovaskular yang selektif dengan terapi acarbose, suatu inhibitor alpha-glukosidase yang secara spesifik mereduksi fluktuasi glukosa plasma pasca-makan dengan cara menunda pemecahan disakarida dan polisakarida (tepung) menjadi glukosa di bagian atas usus halus. Pada semua tujuh studi penelitian dari jangka waktu minimum satu tahun, orang yang diterapi acarbose menunjukkan turunnya level pasca-makan dua jam dibandingkan dengan kontrol. Terapi acarbose secara signifikan terkait turunnya risiko MI dan kejadian kardiovaskular lainnya. Temuan ini konsisten dengan temuan dari studi penelitian STOP-NIDDM,<sup>(75)</sup> yang menunjukkan bahwa terapi orang dengan TGT memakai acarbose terkait reduksi signifikan dari risiko penyakit kardiovaskular dan hipertensi.

Suatu efek positif yang signifikan dari kendali glukosa plasma pasca-makan atas IMT karotid juga telah dilaporkan pada diabetisi tipe 2 yang awam obat.<sup>(76)</sup> Terapi dengan repaglinide, suatu sekretagoga insulin kerja-cepat yang menargetkan glukosa plasma pasca-makan dan terapi dengan glyburide mencapai level

HbA1c yang serupa; setelah 12 bulan, regresi IMT karotid, terdefinisi sebagai penurunan > 0,02 mm, terobservasi pada 52% dari orang yang memakai repaglinide dan pada 18% dari mereka yang menerima glyburide. Secara signifikan penurunan yang lebih besar dari interleukin-6 dan C-reactive protein juga terlihat pada grup repaglinide dibandingkan dengan grup glyburide.

Suatu studi penelitian intervensi pada orang dengan TGT juga menunjukkan reduksi signifikan pada progresivitas dari IMT karotid pada orang yang diterapi dengan acarbose versus plasebo.<sup>(11)</sup>

Juga ada bukti-temuan dari manfaat mereduksi marka pengganti dari risiko kardiovaskular. Terapi dengan analog insulin kerja-cepat untuk mengendalikan glukosa plasma pasca-makan telah menunjukkan efek positif atas marka risiko kardiovaskular seperti nitrotirosin,<sup>(77)</sup> fungsi endotel,<sup>(78)</sup> dan metilgliksal (MG) dan 3-deoksiglukoson (3-DG).<sup>(79)</sup> Perbaikan serupa telah dilaporkan dengan terapi acarbose.<sup>(80)</sup> Lebih lanjut, mengendalikan hiperglikemia pasca-makan saja memakai insulin aspart kerja-cepat dapat meningkatkan aliran darah miokard, yang berkurang pada diabetes tipe 2 setelah makan.<sup>(81)</sup> Suatu hubungan serupa antara hiperglikemia pasca-makan dan MG dan 3-DG pada orang dengan diabetes tipe 1 juga telah diperlihatkan.<sup>(79)</sup> Pada diabetisi tipe 1, terapi dengan insulin lispro secara signifikan mereduksi fluktuasi MG dan 3-DG, dan reduksi ini sangat terkait dengan lebih berkurangnya fluktuasi glukosa plasma pasca-makan dibandingkan dengan terapi insulin regular.

Studi penelitian Kumamoto,<sup>(3)</sup> yang memakai injeksi insulin harian multipel untuk mengendalikan kedua glikemia pasca-makan dan puasa pada diabetisi tipe 2, melaporkan hubungan kurva-linear antara retinopati dan mikroalbuminuria dengan kendali glukosa plasma puasa dan pasca-makan dua jam. Studi penelitian menunjukkan tak ada perkembangan atau progresivitas retinopati atau nefropati dengan glukosa plasma darah puasa <6.1 mmol/l (110 mg/dl) dan glukosa plasma pasca-makan dua jam <10 mmol/l (180 mg/dl). Studi penelitian Kumamoto menyarankan bahwa kedua turunnya glukosa plasma pasca-makan maupun turunnya glukosa plasma puasa terkait secara kuat dengan reduksi retinopati dan nefropati.

### **Menargetkan kedua glukosa plasma pasca-makan dan glukosa plasma puasa merupakan strategi penting untuk mencapai kendali glikemik optimal [Level 2+]**

Studi penelitian terkini melaporkan bahwa kontribusi relatif dari glukosa plasma pasca-makan atas keseluruhan glikemia meningkat sebagaimana level HbA1c menurun. Monnier dan kolega<sup>(82)</sup> menunjukkan bahwa pada orang dengan level HbA1c <7.3%, kontribusi glukosa plasma pasca-makan atas HbA1c sekitar 70%, sedangkan kontribusi pasca-makan sekitar 40% jika level HbA1c di atas 9.3%. Juga level glukosa plasma puasa nokturnal menetap pada level mendekati normal sepanjang level HbA1c menetap <8%.<sup>(86)</sup> Namun, kendali glukosa plasma pasca-makan terganggu lebih awal, terjadi jika level HbA1c naik di atas 6,5%, mengindikasikan bahwa orang dengan nilai glukosa plasma puasa yang relatif normal dapat menunjukkan kenaikan abnormal dari level glukosa setelah makan. Studi penelitian yang sama juga melaporkan bahwa laju gangguan fluktuasi glukosa plasma pasca-makan setelah sarapan, makan siang, dan makan malam berbeda-beda dengan glukosa plasma pasca-sarapan yang pertama terkena dampak negatif.

Temuan tsb didukung penelitian intervensi yang mendemonstrasikan bahwa pencapaian target glukosa plasma puasa saja, masih terkait dengan level HbA1c >7%.<sup>(24;83)</sup> Woerle dan kolega<sup>(24)</sup> menilai kontribusi relatif dari pengendalian glukosa plasma puasa dan pasca-makan pada diabetisi tipe 2 dan HbA1c  $\geq 7,5\%$ . Hanya 64% dari orang yang mencapai glukosa plasma puasa <5,6 mmol/l (100 mg/dl) berhasil mencapai HbA1c <7% sedangkan 94% orang yang mencapai target pasca-makan <7,8 mmol/l (140 mg/dl) berhasil mencapai HbA1c tsb. Penurunan dalam glukosa plasma pasca-makan berefek untuk hampir dua kali penurunan HbA1c dibandingkan dengan glukosa plasma puasa. Glukosa plasma pasca-makan berefek atas 80% HbA1c jika HbA1c itu <6,2% dan sekitar 40% jika HbA1c di atas 9,0 %.

Studi-studi penelitian tsb mendukung pandangan bahwa mengendalikan hiperglikemia puasa itu perlu namun biasanya tidak cukup untuk mencapai goal HbA1c <7% dan kendali hiperglikemia pasca-makan itu esensial untuk mencapai goal HbA1c yang direkomendasikan.

Menargetkan glukosa plasma pasca-makan tidak terkait dengan meningkatnya risiko hipoglikemia. Namun risiko hipoglikemia dapat meningkat oleh upaya menurunkan level HbA1c ke <7% dengan menargetkan hanya glukosa plasma puasa. Pada studi penelitian

“terapi ke target”,<sup>(84)</sup> yang memakai insulin kerja-panjang dan kerja-sedang untuk mengendalikan glukosa plasma puasa, hanya 25 % dari orang yang diterapi glargine satu kali per hari yang mencapai HbA1c <7% tanpa dokumentasi hipoglikemia nokturnal. Sebaliknya, Bastyr dan kolega,<sup>(85)</sup> mendemonstrasikan bahwa menargetkan glukosa plasma pasca-makan versus glukosa plasma puasa terkait dengan hipoglikemia serupa dan laju kasus yang lebih rendah. Juga tak ada hipoglikemia parah yang terobservasi pada studi penelitian oleh Woerle dan kolega yang mana reuksi

### **PERTANYAAN 3 TERAPI MANA YANG EFEKTIF DALAM MENGENDALIKAN GLUKOSA PLASMA PASCA-MAKAN ?**

#### **Diet dengan beban glikemik rendah bermanfaat dalam mengendalikan glukosa plasma pasca-makan [Level 1+]**

Intervensi nutrisi, aktivitas fisik dan kendali berat badan tetap merupakan acuan dari manajemen diabetes yang efektif. Meskipun sebagian kecil pihak akan berargumentasi pentingnya dan bermanfaatnya aktivitas fisik yang reguler dan menjaga berat badan yang diidamkan, ada debat yang dapat dipertimbangkan tentang komposisi diet optimum. Beberapa bentuk karbohidrat dapat menimbulkan eksaserbasi glikemia pasca-makan. Indeks glikemik ( GI ) merupakan pendekatan untuk mengklasifikasi makanan berkarbohidrat dengan cara membandingkan efek glikemik ( diekspresikan sebagai area kenaikan pasca-makan di bawah kurva ) dari bobot karbohidrat pada masing-masing makanan. Kebanyakan makanan berpati modern mempunyai GI tinggi, termasuk kentang, roti putih/ halus dan coklat/ berserat, beras dan sereal sarapan.<sup>(86)</sup> Makanan dengan GI lebih rendah ( mis. Polong-polongan, pasta, dan kebanyakan buah ) mengandung pati dan gula yang lebih lambat dicerna dan diabsorpsi, atau kurang glikemik secara alamiah ( mis. Fruktosa, laktosa ). Beban glikemik dietetik ( GL ), parameter dari isi karbohidrat dari diet dan GI rata-ratanya, telah diterapkan sebagai estimasi “global” dari glikemia pasca-makan dan kebutuhan insulin. Meskipun ada kontroversi awal, GI dan GL dari makanan tunggal telah ditunjukkan handal memprediksi ranking relatif dari glikemik pasca-makan dan respon insulinemik atas makanan

campuran.<sup>(87,88)</sup> Pemakaian GI dapat menyediakan manfaat tambahan untuk kendali diabetes di atas metoda hitung karbohidrat.<sup>(89)</sup>

Pada meta-analisa dari penelitian terkontrol acak, diet dengan GI lebih rendah terkait dengan perbaikan moderat dari HbA1c.<sup>(90)</sup> Studi penelitian observasional pada populasi tanpa diabetes menganjurkan bahwa diet dengan GI tinggi itu secara independen terkait dengan meningkatnya risiko diabetes tipe 2,<sup>(91;92)</sup> diabetes gestasional<sup>(93)</sup> dan penyakit kardiovaskular.<sup>(94)</sup> Beban glikemik telah ditunjukkan merupakan faktor risiko independen untuk MI.<sup>(94)</sup>

Meskipun ada inkonsistensi data, ada temuan positif yang cukup yang menganjurkan bahwa rencana nutrisi berdasarkan pemakaian yang berhati-hati dari GI berdampak positif atas fluktuasi glukosa plasma pasca-makan dan mereduksi faktor risiko kardiovaskular.<sup>(95)</sup>

### **Beberapa obat farmakologis cenderung menurunkan glukosa plasma pasca-makan [Level 1++]**

Meskipun banyak obat memperbaiki kendali glikemik keseluruhan, termasuk level glukosa plasma pasca-makan, beberapa terapi farmakologis secara spesifik menargetkan glukosa plasma pasca-makan. Bagian bab ini menyajikan uraian mekanisme kerja dari beberapa terapi yang tersedia secara komersial, terurut secara abjad. Kombinasi spesifik dari terapi tidak termasuk ringkasan ini.

Terapi tradisional termasuk inhibitor alpha-glukosidase, glinida (sekretagoga insulin kerja-cepat) dan insulin (analog insulin kerja-cepat, insulin bifasik [premix], insulin inhalasi, insulin regular manusia).

Sebagai tambahan, kelas terapi baru untuk mengelola glukosa plasma pasca-makan pada diabetisi ( analog amylin, derivat peptida-1 glucagon-like (GLP-1), inhibitor peptidase dipeptidil [DPP-4], telah menunjukkan manfaat signifikan dalam mereduksi fluktuasi glukosa plasma pasca-makan dan menurunkan HbA1c.<sup>(96-99)</sup> Terapi tsb mengarah ke defisiensi hormon pankreatik dan lambung yang mempengaruhi sekresi insulin dan glukagon, rasa kenyang dan pengosongan lambung.

#### **Inhibitor alpha-glukosidase**

Inhibitor alpha-glukosidase (AGI) memperlambat absorpsi karbohidrat dari saluran gastrointestinal, sehingga membatasi fluktuasi glukosa plasma pasca-

makan. Secara spesifik, hal ini menghambat alpha-glukosidase, suatu enzim yang berlokasi di bagian proksimal dari epitel usus kecil yang memecah disakarida dan karbohidrat yang lebih kompleks. Melalui inhibisi kompetitif dari enzim ini, AGI menunda absorpsi karbohidrat intestinal dan melandaikan fluktuasi glukosa plasma pasca-makan.<sup>(100;101)</sup> Acarbose dan miglitol merupakan AGI yang tersedia secara komersial.

#### **Analog Amylin**

Amylin manusia merupakan peptida glukoregulatorik dengan 37 asam amino yang secara normal dikosekresi oleh sel beta bersama insulin.<sup>(99;102)</sup> Pramlintida, yang tersedia secara komersial, merupakan analog sintetik dari amylin manusia yang memulihkan efek alami dari amylin atas metabolisme glukosa melalui perlambatan pengosongan lambung, menurunkan glukagon plasma dan meningkatkan rasa kenyang, sehingga mendaratkan fluktuasi glikemik pasca-makan.<sup>(103;108)</sup>

#### **Inhibitor peptidase-4 dipeptidyl (DPP-4)**

Inhibitor DPP-4 bekerja melalui inhibisi enzim DPP-4 yang mendegradasi GLP-1, sehingga memperpanjang bentuk aktif dari hormon itu.<sup>(96)</sup> Hal ini sebaliknya merangsang sekresi insulin tergantung-glukosa, menekan pelepasan glukagon, menunda pengosongan lambung dan meningkatkan rasa kenyang.<sup>(34)</sup> Akhirnya ini, sitagliptin fosfat merupakan satu-satunya inhibitor DPP-4 yang tersedia secara komersial.

#### **Glinida**

Glinida mempunyai mekanisme kerja yang mirip dengan sulfonilurea, namun mempunyai waktu-paruh metabolik yang lebih pendek. Ini merangsang pelepasan insulin yang cepat namun berumur-pendek dari sel beta pankreatik yang berakhir satu hingga dua jam.<sup>(109)</sup> Jika diminum saat makan, obat ini melandaikan fluktuasi glukosa plasma pasca-makan dan menurunkan risiko hipoglikemia selama fase akhir pasca-makan karena lebih sedikit insulin yang disekresi beberapa jam setelah makan.<sup>(110;111)</sup> Dua jenis obat tersedia secara komersial: nateglinida dan repaglinida.

#### **Derivat Peptida-1 Glucagon-like (GLP-1)**

GLP-1 merupakan hormone inkretin yang disekresi dari lambung yang menurunkan glukosa melalui kemampuannya merangsang sekresi insulin, meningkatkan neogenesis sel beta, inhibisi apoptosis sel beta, inhibisi sekresi glukagon,

memperlambat pengosongan lambung dan menginduksi rasa kenyang.<sup>(112-115)</sup> Pada diabetisi tipe 2, sekresi GLP-1 berkurang.<sup>(34)</sup> Eksenatida, satu-satunya agonis reseptor GLP-1 yang tersedia secara komersial, mempunyai homologi serial 53% dengan GLP-1 dan telah menunjukkan banyak efek yang sama.<sup>(116)</sup>

## Insulin

### • Analog insulin kerja-cepat

Analog insulin kerja cepat dikembangkan untuk mirip dengan respon insulin fisiologik.<sup>(117)</sup> Insulin kerja-cepat mempunyai onset yang cepat dan aktivitas puncak dan durasi kerja yang pendek.<sup>(117)</sup>

### • Insulin bifasik

Insulin bifasik (premix) mengkombinasikan analog insulin kerja-cepat dengan insulin kerja-sedang untuk mirip dengan respon insulin fisiologis normal dan mereduksi level glukosa plasma pasca-makan.<sup>(118-121)</sup> Akhir-akhir ini, ada beberapa formulasi insulin bifasik kerja-cepat yang tersedia secara komersial di seluruh dunia.

### • Insulin inhalasi

Insulin inhalasi mengandung bubuk inhalasi insulin manusia, yang cara pakainya menggunakan inhaler. Preparat insulin inhalasi mempunyai onset kerja yang mirip analog insulin kerja-cepat dan durasidari aktivitas menurunkan glukosa sebanding dengan pemberian insulin manusia regular secara subkutan.<sup>(122)</sup>

## PERTANYAAN 4 APA TARGET DARI KENDALI GLIKEMIK PASCA-MAKAN DAN BAGAIMANA CARA MENILAINYA ?

**Level glukosa plasma pasca-makan jarang naik di atas 7.8 mmol/L (140 mg/dL) pada orang dengan toleransi glukosa normal dan secara tipikal kembali ke level basal dua hingga tiga jam setelah konsumsi makanan [Level 2++]**

Sebagaimana dibahas sebelumnya, level glukosa plasma pasca-makan jarang naik di atas 7.8 mmol/L (140 mg/dL) pada orang sehat dengan toleransi glukosa normal dan tipikal kembali ke level basal dua hingga tiga jam setelah asupan makanan<sup>(26;27)</sup>

**IDF dan organisasi lain mendefinisikan toleransi glukosa normal sebagai <7.8 mmol/L (140 mg/dL) dua jam setelah asupan 75 g beban glukosa [Level 4]**

IDF dan organisasi lain mendefinisikan toleransi glukosa normal sebagai <7.8 mmol/L (140 mg/dL) dua jam setelah asupan 75 g beban glukosa,<sup>(1;123;124)</sup> maka goal glukosa plasma pasca-makan dua jam dari <7,8 mmol/L (140 mg/dL) konsisten dengan definisi ini. Lebih lanjut, karena glukosa plasma pasca-makan biasanya kembali ke level basal dua hingga tiga jam setelah asupan makanan, goal glukosa plasma <7,8 mmol/L (140 mg/dL) nampaknya menjadi target yang cukup beralasan dan konservatif. Tabel 2 menyajikan goal rekomendasi untuk kendali glikemik.

**Format waktu dua jam untuk pengukuran kadar glukosa plasma direkomendasikan karena ini cocok dengan panduan yang dipublikasi oleh kebanyakan organisasi diabetes utama dan asosiasi medis [Level 4]**

Meskipun format waktu dari tes glukosa dari satu hingga empat jam pasca-makan berkorelasi dengan HbA1c,<sup>(125)</sup> format waktu dua jam untuk pengukuran direkomendasikan karena ini cocok dengan panduan yang dipublikasi oleh kebanyakan organisasi diabetes utama dan asosiasi medis<sup>(124;126;127)</sup> Lebih lanjut, pengukuran dua jam mungkin merupakan format waktu yang lebih aman untuk orang yang diterapi dengan insulin, khususnya yang tak berpengalaman dengan terapi insulin atau yang menerima edukasi tak adekuat. Orang-orang tsb cenderung kurang tanggap atas naiknya level glukosa plasma satu jam dengan bolus insulin tambahan tanpa menunggu insulin bolus initial mencapai efek penuh. Perilaku ini sering mengacu ke "penimbunan insulin", dan bisa mengarah ke hipoglikemia berat.

**Swa-monitor glukosa darah (SMGD) akhir-akhir ini merupakan metoda optimal untuk menilai level glukosa plasma [Level 1++]**

SMGD memberdayakan diabetisi untuk mendapatkan dan menggunakan informasi tentang level glukosa plasma tayangan langsung di tempat (*real-time*). Hal ini memfasilitasi intervensi langsung untuk mencapai dan menjaga glikemia mendekati senormal mungkin dan menyediakan umpan balik untuk diabetisi. Jadi, kebanyakan organisasi diabetes dan asosiasi medis lainnya menganjurkan pemakaian SMGD pada diabetisi.<sup>(126;128)</sup>

Sementara banyak literatur telah berfokus terutama pada pemakaian SMGD pada orang yang diterapi insulin,<sup>(2;129)</sup> sejumlah studi penelitian telah mendemonstrasikan bahwa program manajemen terapeutik yang termasuk SMGD terstruktur menghasilkan reduksi HbA1c yang lebih besar pada diabetisi yang membutuhkan non-insulin dibandingkan dengan program tanpa SMGD.<sup>(130-134)</sup>

Namun, debat berlanjut pada manfaat klinis dari SMGD, khususnya pada diabetisi tipe 2 terapi-non-insulin. Beberapa studi penelitian telah menunjukkan sedikit atau tak ada perbedaan pada kendali glikemik (HbA1c) bila membandingkan pemakaian SMGD dan tes glukosa urin,<sup>(135;136)</sup> sedangkan laporan lainnya mendemonstrasikan bahwa SMGD mempunyai manfaat berbeda dalam hal membaiknya kendali glikemik.<sup>(133)</sup>

Suatu studi meta-analisa terkini oleh Jansen dan kolega,<sup>(133)</sup> yang mengkaji 13 penelitian terkontrol acak yang menginvestigasi efek SMGD, menemukan bahwa intervensi dengan SMGD menunjukkan reduksi HbA1c sebesar 0,40% dibandingkan dengan intervensi tanpa SMGD. Lebih jauh, bila komunikasi umpan balik medis reguler disediakan untuk orang tsb, reduksi HbA1c lebih dari ganda, juga swa-monitor glukosa urin menunjukkan hasil serupa dibandingkan intervensi tanpa swa-monitor glukosa darah atau glukosa urin. Namun, studi DiGEM yang baru dipublikasi gagal menunjukkan bahwa SMGD secara signifikan mereduksi HbA1c yang ternyata hanya 0,17% lebih rendah pada grup yang memakai SMGD intensif dibandingkan dengan upaya rawat-kesehatan biasa tanpa SMGD.<sup>(137)</sup>

SMGD hanya merupakan satu komponen manajemen diabetes. Manfaat potensialnya membutuhkan pelatihan untuk orang menjalankan SMGD, menginterpretasi hasil tes-nya dan secara pas mencocokkan (*adjust*) rejimen terapi untuk mencapai kendali glikemik. Lebih lanjut, klinisi harus dibiasakan untuk interpretasi data SMGD, meresepkan medikasi yang cocok dan secara mendalam monitor orang tsb untuk melakukan pencocokan (*adjustment*) langsung atas rejimen mereka sesuai kebutuhan.

**Umumnya direkomendasikan bahwa orang yang diterapi insulin menjalankan SMGD minimum tiga kali sehari; frekuensi SMGD untuk orang yang tidak diterapi insulin perlu secara individual untuk tiap rejimen terapi masing-masing orang dan tiap level kendali [level 4]**

Karena defisiensi insulin absolut, kebanyakan diabetisi tipe 1 membutuhkan injeksi insulin multipel untuk mengelola glikemia. Sebagai tambahan, banyak diabetisi tipe 2 memakai terapi insulin untuk mengelola penyakit mereka. Menghadapi potensi hipoglikemia terinduksi-insulin, kebanyakan organisasi medis merekomendasikan orang yang diterapi insulin menjalankan SMGD minimum tiga kali per hari.<sup>(128;138)</sup>

Sebagaimana dibahas sebelumnya, ada debat yang masih berlangsung tentang pemakaian klinis dari SMGD pada diabetes dengan terapi non-insulin. Namun, meskipun kekurangan bukti-temuan tentang waktu jadwal dan frekuensi SMGD, kebanyakan organisasi medis merekomendasikan bahwa frekuensi SMGD pada diabetes dengan terapi non-insulin perlu secara individual untuk tiap rejimen terapi orang tsb dan level kendali glikemik.<sup>(128;138)</sup>

## MUNCULNYA TEKNOLOGI YANG BARU

### Monitor glukosa kontinu

Monitor glukosa kontinu (CGM) merupakan teknologi baru untuk monitor diabetes.<sup>(139-142)</sup> CGM memakai sensor, alat simpan data, dan monitor. Sensor tsb mengukur glukosa tiap 1 hingga 10 menit dan mentransmisi hasil pembacaan ini ke alat simpan data. Hasil tsb dapat di-download secara retrospektif oleh dokter, atau ditayangkan secara tayangan langsung (*real time*) pada monitor. CGM menyajikan informasi tentang level, pola dan tren glukosa, sehingga mencerminkan efek pengobatan, makanan, stres, aktivitas fisik, dan faktor lainnya yang mempengaruhi level glukosa. Karena CGM mengukur glukosa interstitial, maka nilai hasil tes terlambat satu "point" waktu beberapa menit.

### 1,5-Anhidroglukitol

Zat 1,5-anhidroglukitol plasma (1,5-AG), suatu zat poliol dietetik alami, telah diusulkan sebagai marka hiperglikemia pasca-makan. Karena 1,5-AG itu sensitif dan berespon secara cepat atas perubahan glukosa serum, maka zat ini secara akurat mencerminkan kenaikan sementara dari glukosa dalam beberapa hari.<sup>(143-144)</sup> Suatu tes assay laboratorium untuk 1,5-AG telah digunakan di Jepang selama lebih dari satu dekade,<sup>(145)</sup> suatu tes assay serupa telah lulus registrasi



.03

KESIMPULAN

Dengan estimasi 246 juta orang diabetisi di seluruh dunia, <sup>(1)</sup> epidemi ini merupakan problem global yang signifikan dan sedang berkembang. Diabetes yang terkendali buruk merupakan kausa utama dari kematian di kebanyakan negara maju dan terkait dengan perkembangan komplikasi seperti neuropati diabetik, gagal ginjal, kebutaan, dan penyakit kardiovaskular. <sup>(5,6)</sup> Komplikasi makrovaskular merupakan kausa utama dari kematian pada diabetisi. <sup>(7)</sup>

Ada asosiasi kuat antara glikemia pasca-makan dan pasca-glukosa oral dengan risiko kardiovaskular dan hasil pada orang dengan toleransi glukosa normal, IGT dan diabetes, <sup>(17-18;20;22;61)</sup> juga sebagaimana asosiasi antara hiperglikemia pasca-makan dan stresoksidatif, inflamasi, IMT karotid, dan disfungsi endotel, yang semuanya diketahui merupakan marka penyakit kardiovaskular. <sup>(25;52;53;63;71;73)</sup> Lebih lanjut, sejumlah bukti-temuan menunjukkan bahwa hiperglikemia pasca-makan dapat juga terkait ke retinopati, <sup>(21)</sup> disfungsi kognitif pada diabetisi tipe 2 yang lanjut usia, <sup>(64)</sup> dan kanker tertentu. <sup>(65-69)</sup>

Karena nampaknya tak ada ambang glikemik untuk reduksi komplikasi, <sup>(14;15)</sup> goal dari terapi diabetes seharusnya adalah mencapai status glikemik sedekat mungkin ke batas normal yang masih aman pada keseluruhan tiga parameter dari kendali glikemik, yaitu HbA1c, glukosa plasma pra-makan puasa, dan pasca-makan. Dalam parameter tsb, dan tergantung ketersediaan terapi dan teknologi untuk mengobati dan monitor glukosa plasma pasca-makan, goal dari glukosa plasma pasca-makan dua jam <7,8 mmol/L (140 mg/dL) cukup layak dan dapat tercapai.

Rejimen yang menargetkan baik glikemia puasa maupun pasca-makan dibutuhkan untuk mencapai kendali glukosa yang optimal. Namun, kendali glikemik yang optimal tak dapat tercapai tanpa manajemen yang adekuat dari glukosa plasma pasca-makan. <sup>(36;82;83)</sup> Jadi, terapi hiperglikemia puasa dan pasca-makan perlu dimulai secara simultan pada tiap level dari HbA1c. Meskipun biaya tetap menjadi faktor penting dalam memutuskan terapi yang cocok, kendali glikemia sudah pasti lebih murah dari terapi komplikasi diabetes.

## TABEL 2

### Goal glikemik untuk manajemen klinis dari diabetes\*

HbA <sub>1c</sub>	<6.5%
Pra-makan (puasa)	5.5 mmol/l (<100 mg/dl)
Dua jam pasca-makan	7.8 mmol/l (<140 mg/dl)

\*Goal utama dari manajemen diabetes adalah menurunkan semua parameter glukosa se normal mungkin juga seaman mungkin. Goal di atas menyediakan kerangka kerja untuk mengawasi dan monitor manajemen klinis dari glikemia, namun target glikemik perlu diatur secara individual. Goal tsb tidak cocok untuk anak-anak dan wanita hamil.



.04

# DAFTAR RUJUKAN

- (1) *Diabetes Atlas*, 3rd edition. International Diabetes Federation, 2006.
- (2) Diabetes Control and Complication 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 Propective 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 Complication 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 subject 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 diagnostics 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

- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) Levitar 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
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Ternelkova-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.
- (8) 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.
- (9) American Diabetes Association. Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001; 24(4): 775-778
- (10) 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>.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) Gerich JE. Pathogenesis and treatment of type 2 (non-insulin-dependent ) diabetes mellitus (NIDDM). *Horm Metab Res* 1996; 28 (9): 404-412.
- (14) Fnenan 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.
- (15) Koda JE, Fineman M, Rink TJ, Dailey GE, Muchmore DB, Linarelli LG. Amylin concentrations and glucose control. *Lancet* 1992; 339 (8802): 1179-1180.
- (16) Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and non-diabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287 (2): E199-E206.
- (17) 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.
- (18) 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.
- (19) 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.

- (1) 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
- (2) 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.
- (3) Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49 (5): 846-854.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 688-696.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) Ceriello A, Falletti 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.
- (12) Cominacini L, Fratta PA, Garbin U, Campagnola M, Davoli A, Rigoni A et al. E-selectin plasma concentration is influenced by glycemic control in NIDDM patients: possible role of oxidative stress. *Diabetologia* 1997; 40 (5): 584-589.
- (13) Nappo F, Esposito K, Cloffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolosso 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.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.
- (18) Von Harsdorf R., Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 99 (22): 2934-2941.

- (1) 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(ADPribose) 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 regimens 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, Tiiikkainen 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 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 mealplanning. *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-responderelationships. *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 isletderived 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, Ludwig 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. Mealrelated 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 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.

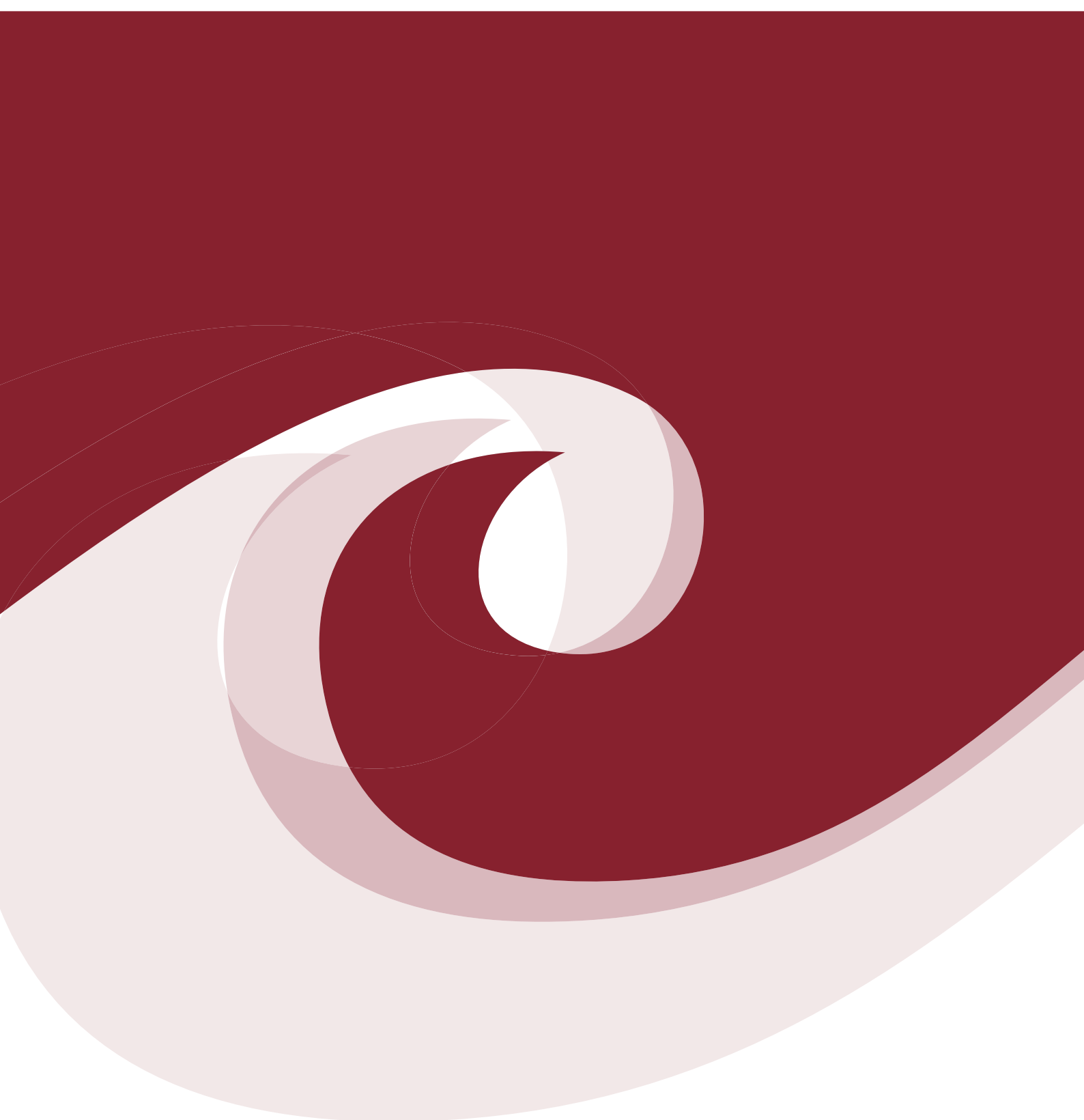
(145) Fukumura Y, Tajima S, Oshitani S, Ushijima Y, Kobayashi I, Hara F et al. Fully enzymatic method for determining 1,5-anhydro-D-glucitol in serum. *Clin Chem* 1994; 40(11 Pt 1):2013-2016.

(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.

Manager produksi: Luc Vandesteene  
Desain sampul dan tata-letak: Ex Nihilo

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





**International Diabetes Federation**

International Diabetes Federation  
Avenue Emile de Mot 19 • B-1000 Brussels • Belgia • Tel : +32-2-5385511 • Fax : +32-2-5385114  
[www.idf.org](http://www.idf.org) • [communications@idf.org](mailto:communications@idf.org)