

SMERNICE ZA OBVLADOVANJE KONCENTRACIJE GLUKOZE PO OBROKIH



Spletno mesto

Dokument bo dostopen na www.idf.org.

Naslov za dopisovanje in podobno literaturo IDF

Naslov za dopisovanje: Prof. Stephen Colagiuri,
Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise,
University of Sydney, Camperdown 2006, NSW,
Australia (scolagiuri@med.usyd.edu.au)

Druge publikacije IDF, tudi Vodnik za smernice, so na voljo na spletni strani www.idf.org ali pri izvršnem uradu IDF: International Diabetes Federation, Avenue Emile de Mot 19, B-1000 Bruselj, Belgija (communications@idf.org).

Zahvale in dvojnost interesa sponzorjev

To dejavnost so z neomejenimi sredstvi za izobraževanje podprle naslednje družbe:

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

Naštete družbe niso sodelovale pri pripravi smernic, ampak so bile kot še druge komercialne organizacije na kontaktnem seznamu IDF povabljene, da komentirajo osnutke teh smernic (glejte razdelek Metodologija).

Avtorske pravice

Vse pravice pridržane. Nobenega dela te publikacije ni dovoljeno reproducirati ali prenašati v kakršni koli obliki in s kakršnimi koli sredstvi brez pisnega dovoljenja International Diabetes Federation (IDF). Prošnje za reproduciranje ali prevajanje publikacij IDF naslovite na IDF Communications, Avenue Emile de Mot 19, B-1000 Bruselj, ali pošljite po faksu na +32-2-538-5114 ali elektronski pošti na naslov communications@idf.org.

METODOLOGIJA

Metodologije priprave smernic pričujoča publikacija ne opisuje podrobno, ker sledi predvsem načelom v Vodniku za smernice IDF (*IDF Guide for Guidelines*; www.idf.org). Povzamemo pa lahko naslednje:

- Postopek je zajel široko skupino oseb, tudi bolnikov s sladkorno boleznijo, zdravnikov različnih strok in članov nevladnih organizacij. Projekt je nadzoroval organizacijski odbor (glejte razdelek *Organizacijski odbor*), sodelovala pa je celotna skupina za razvoj smernic (glejte razdelek *Člani skupine za razvoj smernic*).
- V skupini za razvoj smernic so bili člani z obsežnimi izkušnjami na področju razvoja smernic, razvoja in udeležanja zdravstvene oskrbe ter življenja s sladkorno boleznijo.
- Geografsko so bile zajete vse regije IDF in različno ekonomsko razvite države (glejte razdelek *Člani skupine za razvoj smernic*).
- Dokazno gradivo, uporabljeno pri oblikovanju teh smernic, obsega poročila ključnih metaanaliz, z dokazi podprte pregledne članke, klinična preskušanja, kohortne raziskave, epidemiološke raziskave, raziskave na živalih in temeljne znanstvene raziskave, stališča in smernice (samo v angleškem jeziku). Strokovni pisec, ki pozna področje sladkorne bolezni, je zbral pomembna poročila z računalniškim pregledovanjem literature s PubMed in drugimi iskalniki, pregledovanjem prihajajočih revij v medicinski knjižnici in s pregledom literature v ustreznih preglednih člankih, pomembnih učbenikih in silabusih nacionalnih in mednarodnih srečanj na temo sladkorne bolezni ter z iskanjem in pregledovanjem relevantnih naslovov in besed v besedilu (npr. postprandialen, po obroku, hiperglikemija, čas obroka, samokontrola, oksidativni stres, vnetje) kot iskalnih kriterijev. Pregledani in ustrezno citirani so bili viri v zvezi s postprandialno in poobremenitveno koncentracijo glukoze v plazmi. Za dodatne informacije, ki bi se lahko nanašale na obravnavana vprašanja, je bil opravljen tudi pregled novejših smernic, stališč in novejših člankov, neodkritih pri splošnem iskanju. Zasnovana je bila elektronska podatkovna baza z bibliografskimi podatki za vsako poročilo; v bazo so vključeni tudi povzetki večine poročil. Člani organizacijskega odbora so bili povabljeni, da poiščejo vsa morebitna dodatna poročila ali objave,

pomembne za obravnavana vprašanja. Zbranih je bilo 1.659 poročil.

- Ključna poročila (naj so bila v podporo ali ne) so bila vključena in povzeta na podlagi pomembnosti za vprašanja, ki jih ta dokument mora obravnavati. Dokazi so bili razvrščeni glede na merila, prikazana v Tabeli 1. Dokaze, citirane za podkrepitev priporočil, sta pregledala dva neodvisna zunanja recenzenta, ki nista bila člana odbora za razvoj smernic. Komentarje zunanjih recenzentov je pregledal organizacijski odbor.
- Na podlagi pregleda izbranih poročil so bile pripravljene ugotovitve. Te ugotovitve in podkrepitve so bile poslane članom organizacijskega odbora v pregled.
- Odbor za pripravo smernic se je sestel za obravnavo ugotovitev in podkrepitev ter za oblikovanje priporočil. Kadar je bilo le mogoče, so bila priporočila narejena glede na raven znanstvene utemeljitve na podlagi ocene dokaznega gradiva. Kjer podpornih raziskav ni bilo dovolj, je organizacijski odbor oblikoval soglasna priporočila.
- Osnutek smernic je bil poslan v širši zunanji pregled združenjem članom IDF, izbranim globalnim in regionalnim predstavnikom IDF, zainteresiranim strokovnjakom, industriji in drugim s kontaktnih seznamov IDF, tako da je bilo skupaj razposlanih 322 povabil za pregled. Prejetih je bilo 38 komentarjev 20 zunanjih recenzentov iz petih od sedmih regij IDF (Afrika, Jugovzhodna Azija, Zahodni Pacifik, Severna Amerika, Evropa). Komentarje je pregledal organizacijski odbor in jih upošteval pri oblikovanju končnega dokumenta.
- Končne smernice so na voljo v tiskani obliki in na spletni strani IDF. Dosegljivi bodo tudi uporabljeni viri (ali povezave nanje).
- IDF bo v treh letih ocenil potrebo po pregledu in posodobitvi teh smernic.

Člani odbora za pripravo smernic

Pripravljalni odbor

- Antonio Ceriello, predsednik, Coventry, Velika Britanija
- Stephen Colagiuri, Sydney, Avstralija
- John Gerich, Rochester, ZDA
- Jaakko Tuomilehto, Helsinki, Finska

Razvojna skupina

- Monira Al Arouj, Kuvajt
- Clive Cockram, Hongkong, LR Kitajska
- Jaime Davidson, Dallas, ZDA
- Colin Dexter, Oxford, Velika Britanija
- Juan Jose Gagliardino, Buenos Aires, Argentina
- Stewart Harris, London, Kanada
- Markolf Hanefeld, Dresden, Nemčija
- Lawrence Leiter, Toronto, Kanada
- Jean-Claude Mbanya, Yaoundé, Kamerun
- Louis Monnier, Montpellier, Francija
- David Owens, Cardiff, Velika Britanija
- A Ramachandran, Chennai, Indija
- Linda Siminerio, Pittsburgh, ZDA
- Naoko Tajima, Tokio, Japonska

Medicinski pisec

Christopher Parkin, MS, Indianapolis, ZDA

Dvojnost interesa

Člani odbora za pripravo smernic so prijaviili relevantne dvojnosti interesov na tem področju ter povezave s podjetji, vladami in nevladnimi organizacijami. Za to delo člani odbora za pripravo smernic niso prejeli nobenega plačila.

Izvršni urad IDF

Anne Pierson

TABELA 1

Merila za razvrščanje dokazov*

RAVEN	VRSTA
1++	<ul style="list-style-type: none"> • Visokokakovostne metaanalize, sistematični pregledi randomiziranih kontroliranih preskušanj ali randomizirana kontrolirana preskušanja z zelo majhnim tveganjem pristranosti
1+	<ul style="list-style-type: none"> • Dobro izvedene metaanalize, sistematični pregledi randomiziranih kontroliranih preskušanj ali randomizirana kontrolirana preskušanja z majhnim tveganjem pristranosti
1-	<ul style="list-style-type: none"> • Metaanalize, sistematični pregledi randomiziranih kontroliranih preskušanj ali randomizirana kontrolirana preskušanja z velikim tveganjem pristranosti
2++	<ul style="list-style-type: none"> • Visokokakovostni sistematični pregledi študij primerov s kontrolami ali kohortnih raziskav • Visokokakovostne študije primerov s kontrolami ali kohortnih raziskav z zelo majhnim tveganjem pristranosti zaradi motečih dejavnikov ("confounding bias") in veliko verjetnostjo vzročne povezanosti
2+	<ul style="list-style-type: none"> • Dobro izvedene študije primerov s kontrolami ali kohortnih raziskav z zelo majhnim tveganjem pristranosti zaradi motečih dejavnikov ali naključij ter zmerno verjetnostjo vzročne povezanosti • Dobro izvedene temeljne znanstvene raziskave z majhnim tveganjem pristranosti
2-	<ul style="list-style-type: none"> • Študije primerov s kontrolami ali kohortnih raziskav z velikim tveganjem pristranosti zaradi motečih dejavnikov ali naključij ter pomembnim tveganjem, da povezanost ni vzročna
3	<ul style="list-style-type: none"> • Neanalitične raziskave (npr. poročila o primerih, serije primerov)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Strokovna mnenja

* Iz: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
 Vodenje sladkorne bolezni: nacionalne klinične smernice, november 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, sans-serif font.

.01

UVOD

Ocenjujejo, da je na svetu 246 milijonov sladkornih bolnikov.⁽¹⁾ Sladkorna bolezen je v večini razvitih držav med vodilnimi vzroki smrti, dokazano pa je tudi, da v številnih razvijajočih se in novoindustrializiranih državah dosega epidemične razsežnosti.⁽¹⁾

Slabo urejena sladkorna bolezen je povezana z nastankom zapletov, kot so nevropatija, odpoved ledvic, izguba vida, makrovaskularne bolezni in amputacije.⁽²⁻⁶⁾ Makrovaskularni zapleti so glavni vzrok smrti pri sladkornih bolnikih.⁽⁷⁾ Poleg tega viri navajajo tudi tesno povezanost med slabo urejeno sladkorno boleznijo in depresijo,^(8:9) ki lahko zelo ovira učinkovito vodenje sladkorne bolezni.

Velika kontrolirana klinična preskušanja so dokazala, da lahko intenzivno zdravljenje sladkorne bolezni bistveno zmanjša razvoj in/ali napredovanje mikrovaskularnih zapletov sladkorne bolezni.^(2-4, 10) Poleg tega intenzivno urejanje glikemije pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 ali moteno toleranco za glukozo (MTG) zmanjša tveganje za srčno-žilne bolezni.^(11, 12) Kaže, da ni praga glikemije za zmanjšanje mikro- ali makrovaskularnih zapletov: kolikor nižja je vrednost glikiranega hemoglobina (HbA_{1c}), toliko manjše je tveganje.⁽¹³⁾

Progresivno razmerje med koncentracijo glukoze v plazmi in srčno-žilnim tveganjem sega precej pod diabetični prag.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ Poleg tega je novejša metaanaliza Stettlerja in sodelavcev⁽¹³⁾ pokazala, da izboljšanje urejenosti glikemije bistveno zmanjša incidenco makrovaskularnih dogodkov pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2.

Še pred kratkim je bilo zdravljenje osredotočeno predvsem na zniževanje vrednosti HbA_{1c} z močnim poudarkom na koncentraciji glukoze v plazmi na tešče.⁽¹⁹⁾ Čeprav je urejanje hiperglikemije na tešče potrebno, po navadi ne zadošča za doseganje optimalne urejenosti glikemije. Vse več je dokazov, da je za doseganje ciljnih vrednosti HbA_{1c} zmanjševanje postprandialnih porastov koncentracij glukoze enako ali morda še bolj pomembno.⁽²⁰⁾^(3, 21-25)

CILJ

Namen teh smernic je predstaviti podatke iz poročil, ki opisujejo razmerje med postprandialno koncentracijo glukoze in nastankom zapletov sladkorne bolezni. Na podlagi teh podatkov so bila oblikovana priporočila za ustrezno obvladovanje postprandialne koncentracije glukoze pri sladkorni bolezni tipa 1 in tipa 2. Smernice ne obravnavajo obvladovanja postprandialne koncentracije glukoze med nosečnostjo.

Priporočila so namenjena zdravnikom in organizacijam pri oblikovanju strategij za učinkovito obvladovanje postprandialne koncentracije glukoze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2, upoštevaje lokalno dostopne načine zdravljenja in vire. Literatura sicer vsebuje dragocene informacije in dokaze v zvezi s tem področjem vodenja sladkorne bolezni. Glede na negotovosti v zvezi z vzročno povezanostjo med postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi in makrovaskularnimi zapleti, pa tudi glede koristi samokontrole koncentracije glukoze v krvi (SKGK) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se ne zdravijo z insulinom, so za razjasnitev našega razumevanja na teh področjih potrebne dodatne raziskave. Ključna elementa pri oskrbi sladkornih bolnikov in udejanjanju priporočil iz teh smernic ostajata logičen pristop in klinična presoja.

PRIPOROČILA

Skupina za razvoj smernic je pri pripravi priporočil izhajala iz obravnave štirih vprašanj, bistvenih za vlogo in pomen postprandialne hiperglikemije pri vodenju sladkorne bolezni. Dejstva, ki podpirajo priporočila, so prikazana kot ugotovitve (pri čemer je raven dokazov navedena na koncu ugotovitve).

VPRAŠANJE 1

Ali je postprandialna hiperglikemija škodljiva?

GLAVNA UGOTOVITEV

- Postprandialna in poobremenitvena hiperglikemija sta neodvisen dejavnik tveganja za makrovaskularno bolezen. [raven 1+]

DRUGE UGOTOVITVE

- Postprandialna hiperglikemija je povezana z večjim tveganjem retinopatije. [raven 2+]
- Postprandialna hiperglikemija je povezana z večjo debelino karotidne intime-medije. [raven 2+]
- Postprandialna hiperglikemija povzroča oksidativni stres, vnetje in disfunkcijo endotelija. [raven 2+]
- Postprandialna hiperglikemija je povezana z manjšo miokardno količino krvi in manjšim miokardnim pretokom krvi. [raven 2+]
- Postprandialna hiperglikemija je povezana z večjim tveganjem raka. [raven 2+]
- Postprandialna hiperglikemija je pri starejših ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2 povezana s slabšim kognitivnim delovanjem. [raven 2+]

PRIPOROČILO

Postprandialna hiperglikemija je škodljiva, zato jo je treba obravnavati.

VPRAŠANJE 2

Ali zdravljenje postprandialne hiperglikemije koristi?

UGOTOVITVI

- Zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na koncentracijo glukoze v plazmi po obrokih, zmanjša žilne zaplete. [raven 1-]
- Ciljano zdravljenje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi in glukoze v plazmi na tešče je pomembna strategija za doseganje optimalne urejenosti glikemije. [raven 2+]

PRIPOROČILO

Kateri načini zdravljenja učinkovito uravnavajo postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi?

VPRAŠANJE 3

Kateri načini zdravljenja učinkovito uravnavajo postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi?

UGOTOVITVI

- Diete z nizko glikemično obremenitvijo so koristne za uravnavanje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi. [raven 1+]
- Več farmakoloških sredstev zmanjšuje predvsem postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. [raven 1++]

PRIPOROČILO

Za obvladovanje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi so primerna različna nefarmakološka in farmakološka zdravljenja.

VPRAŠANJE 4

Kateri so cilji obvladovanja postprandialne glikemije in kako jih je treba ovrednotiti?

UGOTOVITVE

- Postprandialna koncentracija glukoze v plazmi se pri osebah z normalno toleranco za glukozo redko zveča na več kot 7,8 mmol/l (140 mg/dl) in se navadno vrne na izhodiščno raven v dveh ali treh urah po zaužitju hrane. [raven 2++]
- IDF in druge organizacije opredeljujejo normalno toleranco za glukozo manj kot 7,8 mmol/l (140 mg/dl) dve uri po 75-gramski peroralni obremenitvi z glukozo. [raven 4]
- Dvourni časovni okvir za merjenje koncentracije glukoze v plazmi je priporočen, ker se ujema s smernicami, ki jih je objavila večina vodilnih organizacij in medicinskih združenj za sladkorno bolezen. [raven 4]
- Samokontrola koncentracije glukoze v krvi (SKGK) je trenutno optimalen način za ocenjevanje koncentracije glukoze v plazmi. [raven 1++]
- Na splošno je priporočljivo, da si z insulinom zdravljeni bolniki vsaj trikrat na dan izmerijo koncentracijo glukoze v krvi; pogostnost samokontrole koncentracije glukoze v krvi pri bolnikih, ki se ne zdravijo z insulinom, pa je treba individualno prilagoditi terapevtski shemi in

PRIPOROČILA

- **Dvourni postprandialna koncentracija glukoze v plazmi ne sme preseči 7,8 mmol/l (140 mg/dl), če je to le mogoče doseči brez hipoglikemij.**
- **Razmisliti je treba o samokontroli koncentracije glukoze v krvi (SKGK), ker je to trenutno najbolj praktičen način za nadzorovanje postprandialne glikemije.**
- **Učinkovitost terapevtskih shem je treba spremljati, kolikor pogosto je to potrebno, da se zdravljenje usmeri k doseganju ciljne postprandialne koncentracije glukoze v plazmi.**

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 ".02" is displayed in a dark red, sans-serif font, positioned within one of the overlapping circles.

.02

IZHODIŠČA

Postprandialna koncentracija glukoze v plazmi pri osebah z normalno toleranco za glukozo

Pri osebah z normalno toleranco za glukozo se koncentracija glukoze v plazmi po obroku navadno ne zveča nad 7,8 mmol/l (140 mg/dl) in se po navadi v dveh do treh urah vrne na koncentracijo pred obrokom.^(26, 27) Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje normalno toleranco za glukozo manj kot 7,8 mmol/l (140 mg/dl) dve uri po 75-gramski peroralni obremenitvi z glukozo v okviru peroralnega glukozotolerančnega testa.⁽²⁸⁾ V teh smernicah je postprandialna hiperglikemija opredeljena kot koncentracija glukoze v plazmi, večja od 7,8 mmol/l (140 mg/dl) dve uri po zaužitju hrane.

Postprandialna hiperglikemija se pojavi pred sladkorno boleznijo tipa 2

Za razvoj sladkorne boleznijo tipa 2 je značilno progresivno zmanjševanje delovanja insulina ter nenehno slabšanje delovanja celic beta in s tem izločanja insulina.^(29, 30) Pred klinično izraženo sladkorno boleznijo so te presnovne nepravilnosti najprej opazne kot zvečanje koncentracije glukoze v plazmi po obrokih zaradi izgube prve faze izločanja insulina, zmanjšane občutljivosti za insulin v perifernih tkivih in posledičnega zmanjšanja supresije jetrnega sproščanja glukoze po obrokih zaradi pomanjkanja insulina.⁽²⁹⁻³¹⁾ Novi dokazi kažejo, da se zvečanje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi pojavi zaradi pomanjkanja naslednjih snovi: amilina, glukoregulacijskega peptida, ki se po navadi izloča iz celic beta hkrati z insulinom,^(32, 33) ter glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in od glukoze odvisnega gastričnega inhibicijskega peptida (GIP), inkretinskih hormonov, ki se izločata v črevesu.^(34,35) Dokazano je, da se z napredovanjem sladkorne boleznijo postopno slabšanje dnevne urejenosti postprandialne glikemije pojavi pred stopenjskim slabšanjem nočnih teščaj obdobj.⁽³⁶⁾

Postprandialna hiperglikemija je pri sladkorni boleznijo pogosta

Postprandialna hiperglikemija je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2 zelo pogosta⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ in se lahko pojavi celo, ko se zdi celotna presnovna urejenost glede na vrednost HbA_{1c} ustrezna.^(38, 40) V presečni raziskavi 443 oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 je imelo 71 odstotkov preiskovancev povprečno postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi večjo od 14 mmol/l (252 mg/dl).⁽³⁷⁾ Raziskava⁽⁴⁰⁾ enotedenskega spremljanja dnevni profila koncentracije glukoze v plazmi pri 3.284 oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso bile zdravljene z insulinom, je postprandialno koncentracijo glukoze, večjo od 8,9 mmol/l (160 mg/dl), vsaj enkrat ugotovila pri 84 odstotkih preiskovancev.

Pri sladkornih bolnikih je večje tveganje za makrovaskularno bolezen

Makrovaskularna bolezen je pogost zaplet sladkorne boleznijo⁽⁴¹⁾ in vodilni vzrok smrti med osebami s sladkorno boleznijo tipa 2.⁽⁴¹⁾ Novejša metaanaliza⁽⁴²⁾ kaže, da je relativno tveganje miokardnega infarkta in možganske kapi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 za skoraj 40 odstotkov večje kot pri osebah brez sladkorne boleznijo. Metaregresijska analiza Coutinha in sodelavcev⁽⁴³⁾ je pokazala, da progresivna povezanost med koncentracijo glukoze in srčno-žilnim tveganjem sega pod diabetični prag. Tveganje pri osebah z moteno toleranco za glukozo je približno ena tretjina tveganja pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2.^(17, 18, 42, 44, 45) Zgodnejše raziskave so pokazale, da sta debelina karotidne in poplitealne intime-medije v neposredni zvezi s klinično manifestno srčno-žilno boleznijo z vplivom na možganski, periferni in koronarni arterijski žilni sistem ter povezani z večjim tveganjem miokardnega infarkta in možganske kapi.^(46, 47)

Z žilno okvaro je povezanih več mehanizmov

Številne raziskave podpirajo hipotezo o vzročni povezanosti hiperglikemije in oksidativnega stresa.⁽⁴⁸⁻⁵³⁾ Domnevajo, da je oksidativni stres med osnovnimi vzroki makro- in mikrovaskularnih zapletov pri sladkorni boleznijo tipa 2.⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ Trenutno velja, da se hiperglikemija, proste maščobne kisline in odpornost proti insulinu vključujejo v oksidativni stres, aktiviranje proteinkinaze C (PKC) in aktiviranje receptorja RAGE (receptor of advanced glyated endproducts – receptorja nadaljnjih glikiranih končnih produktov). Posledice so vazokonstrikcija, vnetje in tromboza.⁽⁵⁷⁾

Kaže, da sta v tem mehanizmu pomembni akutna hiperglikemija in variabilnost glikemije. Neka raziskava⁽⁵⁸⁾ je raziskala apoptozo v kulturi endotelijskih celic človeške umbilikalne vene, izpostavljenih ravnotežnim in spreminjajočim se koncentracijam glukoze. Pokazala je, da lahko variabilnost koncentracije glukoze škoduje bolj kot stalna visoka koncentracija glukoze.

Enako razmerje med ravnotežno in spreminjajočo se koncentracijo glukoze so opazili v zvezi z aktivnostjo proteinkinaze C-β v kulturi endotelijskih celic človeške umbilikalne vene. Aktivnost proteinkinaze C-β je bila bistveno večja v celicah, izpostavljenih spreminjajoči se koncentraciji glukoze, kot v celicah, izpostavljenih uravnoteženi koncentraciji glukoze (majhni ali veliki).⁽⁵⁹⁾ Ta učinek je prisoten tudi pri nastajanju nitrotirozina (ki je označevalec nitrozativnega stresa) in tvorbi različnih adhezijskih molekul, med njimi E-selektina, intercelularne adhezijske molekule 1 (ICAM-1), vaskularnocelične adhezijske molekule 1 (VCAM-1) in interleukina 6 (IL-6).⁽⁶⁰⁾

VPRAŠANJE 1: ALI JE POSTPRANDIALNA HIPERGLIKEMIJA ŠKODLJIVA?

Epidemiološke raziskave kažejo močno povezanost med postprandialno in poobremenitveno glikemijo ter srčno-žilnim tveganjem in izidi.^(17, 20, 22, 61) Poleg tega je veliko jasnih dokazov – in njihovo število še narašča – o vzročni povezanosti postprandialne hiperglikemije in oksidativnega stresa,⁽⁶²⁾ debeline karotidne intime-medije⁽²⁵⁾ in disfunkcije endotelija^(53;63), ki so vsi znani označevalci srčno-žilne bolezni. Postprandialna hiperglikemija je prav tako povezana z retinopatijo,⁽²¹⁾ kognitivno disfunkcijo pri starejših osebah⁽⁶⁴⁾ in nekaterimi vrstami raka.⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾

Postprandialna in poobremenitvena hiperglikemija staneodvisne dejavnike tveganja za makrovaskularno bolezen [raven 1+]

Raziskavi DECODE (*The Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) in DECODA (*Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia*)^(17, 18) sta analizirali podatke o izhodiščni koncentraciji glukoze in koncentraciji glukoze dve uri po obremenitvi iz prospektivnih kohortnih raziskav z vključenim velikim številom moških in žensk evropskega in azijskega porekla. Pokazali sta, da je koncentracija glukoze v plazmi po dveh urah boljši napovednik srčno-žilne bolezni in umrljivosti zaradi vseh vzrokov kot koncentracija glukoze v plazmi na tešče.

Levitan in sodelavci⁽²²⁾ so opravili metaanalizo 38 prospektivnih raziskav in potrdili, da je bila hiperglikemija v nediabetičnem območju povezana z večjim tveganjem usodne in neusodne srčno-žilne bolezni, s podobnim odnosom med dogodki in koncentracijo glukoze v plazmi na tešče ali koncentracijo glukoze v plazmi po dveh urah. V analizi je ocene krivulje odmerka in odziva omogočalo 12 raziskav, ki so navajale koncentracijo glukoze v plazmi na tešče, in šest raziskav, ki so navajale poobremenitveno koncentracijo glukoze. Srčno-žilni dogodki so linearno in brez praga naraščali pri koncentraciji glukoze v plazmi dve uri po obroku, pri koncentraciji glukoze v plazmi na tešče pa se je pokazal možen učinek praga pri 5,5 mmol/l (99 mg/dl).

Podobne so ugotovitve raziskave Baltimore Longitudinal Study of Aging,⁽²⁰⁾ ki je spremljala 1.236 moških povprečno 13,4 leta, da bi ugotovili odnos med koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in dvourno postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi ter umrljivostjo zaradi vseh vzrokov. Umrljivost zaradi vseh vzrokov se je bistveno povečala pri koncentraciji glukoze v plazmi na tešče, večji od 6,1 mmol/l (110 mg/dl), ne pa pri manjših koncentracijah glukoze v plazmi na tešče. Vendar se je tveganje bistveno povečalo z dvourno postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi, večjo od 7,8 mmol/l (140 mg/dl).

Ugotovitve veljajo tudi za osebe s sladkorno boleznijo. Postprandialna koncentracija glukoze v plazmi je pri sladkorni bolezni tipa 2 močnejši napovednik srčno-žilnih dogodkov kot koncentracija glukoze v plazmi na tešče, zlasti pri ženskah.

Postprandialna hiperglikemija je povezana z večjim tveganjem retinopatije [raven 2+]

Dobro je znano, da sta poobremenitvena in postprandialna hiperglikemija povezani z nastankom in napredovanjem diabetične makrovaskularne bolezni.^(17, 22) Le malo pa je podatkov o odnosu med postprandialno hiperglikemijo in mikrovaskularnimi zapleti. Novejša japonska opazovalna prospektivna raziskava⁽²¹⁾ je pokazala, da je postprandialna hiperglikemija boljši napovednik diabetične retinopatije kot vrednost HbA_{1c}. Raziskovalci so opravili presečno raziskavo 232 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki niso bili zdravljeni z injekcijami insulina. Multipla regresijska analiza je pokazala, da postprandialna hiperglikemija neodvisno korelira z incidenco diabetične retinopatije in nevropatije. Poleg tega je bila postprandialna hiperglikemija povezana, čeprav ne neodvisno, tudi z incidenco diabetične nefropatije.

Postprandialna hiperglikemija je povezana z večjo debelino karotidne intime-medije [raven 2+]

Pri 403 osebah brez sladkorne bolezni je bila dokazana jasna korelacija med zvečanjem postprandialne koncentracije glukoze v plazmi in debelino karotidne intime-medije.⁽²⁵⁾ V multivariantni analizi so se kot neodvisni dejavniki tveganja za večjo debelino karotidne intime-medije izkazali starost, moški spol, postprandialna koncentracija glukoze v plazmi, koncentracija celotnega holesterola in holesterola HDL.

Postprandialna hiperglikemija povzroča oksidativni stres, vnetje in disfunkcijo endotelija [raven 2+]

Raziskava⁽⁷⁰⁾ akutnih nihanj koncentracije glukoze je pokazala, da imajo nihanja po obrokih pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v primerjavi z osebami brez sladkorne bolezni bolj specifičen sprožilni učinek na oksidativni stres kot kronična stalna hiperglikemija. Druga raziskava⁽⁷¹⁾ je pokazala, da so bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 in postprandialno hiperglikemijo podnevi izpostavljeni obdobjem oksidativnega stresa, izzvanim z obroki.

Pri osebah s sladkorno boleznijo so poročali o zvečani koncentraciji adhezijskih molekul, ki imajo pomembno vlogo pri začetnem nastajanju ateroskleroze.^(72, 48) Ceriello in sodelavci^(48, 62) so raziskali učinke treh različnih obrokov (zelo masten obrok, 75 g same glukoze, zelo masten obrok in 75 g glukoze) pri 30 osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in 20 osebah brez sladkorne bolezni. Rezultati so pokazali neodvisen in kumulativen učinek postprandialne hipertrigliceridemije in hiperglikemije na koncentracijo ICAM-1, VCAM-1 in E-selektina v plazmi.

Akutna hiperglikemija v odziv na peroralno obremenitev z glukozo je pri osebah z normalno toleranco za glukozo, moteno toleranco za glukozo ali sladkorno boleznijo tipa 2 hitro zavrla od endotelija odvisno vazodilatacijo in okvarila endotelijsko sproščanje dušikovega oksida.⁽⁶³⁾ Druge raziskave so pokazale, da akutna hiperglikemija pri zdravih osebah okvari od endotelija odvisno vazodilatacijo⁽⁵³⁾ in lahko aktivira trombozo, zveča koncentracijo topnih adhezijskih molekul v obtoku in podaljša interval QT.⁽⁵²⁾

Postprandialna hiperglikemija je povezana z manjšo miokardno količino krvi in miokardnim pretokom krvi [raven 2+]

Neka raziskava je ocenila učinke standardiziranega mešanega obroka na perfuzijo miokarda pri 20 osebah brez sladkorne bolezni in 20 osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 brez makro- ali mikrovaskularnih zapletov.⁽⁷³⁾ Med osebami brez sladkorne bolezni in osebami z njo niso opazili razlik v hitrosti miokardnega pretoka (myocardial flow velocity – MFV) na tešče, miokardni količini krvi (myocardial blood volume – MBV) ali v miokardnem pretoku krvi (myocardial blood flow – MBF). Po obroku pa sta se miokardna količina krvi in miokardni pretok krvi pri osebah s sladkorno boleznijo bistveno zmanjšala.

Postprandialna hiperglikemija je povezana z večjim tveganjem raka [raven 2++]

Postprandialna hiperglikemija naj bi bila domnevno lahko vpletena v razvoj raka trebušne slinavke.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ Velika prospektivna kohortna raziskava 35.658 odraslih moških in žensk⁽⁶⁵⁾ je ugotovila močno korelacijo

med umrljivostjo zaradi raka trebušne slinavke in poobremenitveno koncentracijo glukoze v plazmi. Relativno tveganje za pojav raka trebušne slinavke je bilo 2,15 pri osebah s poobremenitveno koncentracijo glukoze v plazmi, večjo od 11,1 mmol/l (200 mg/dl), v primerjavi s tistimi, pri katerih je poobremenitvena glukoza ostala v koncentraciji, manjši od 6,7 mmol/l (121 mg/dl). Ta povezanost je bila pri moških močnejša kot pri ženskah. Večje tveganje za raka trebušne slinavke so v povezavi z zvišano postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi pokazale tudi druge raziskave.^(66, 67)

Na severnem Švedskem opravljena raziskava je zajela 33.293 žensk in 31.304 moške ter med njimi 2.478 primerov raka. Relativno tveganje raka v 10-letnem obdobju je bilo pri ženskah za 1,26 večje v najvišjem kvartilu koncentracije glukoze na tešče in 1,31 v najvišjem kvartilu poobremenitvene koncentracije glukoze kot pri tistih v najnižjem kvartilu.⁽⁷⁴⁾ Pri moških niso ugotovili bistvene povezave.

Postprandialna hiperglikemija je pri starejših ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2 povezana s slabšim kognitivnim delovanjem [raven 2+]

Postprandialna hiperglikemija lahko tudi negativno vpliva na kognitivno delovanje starejših oseb s sladkorno boleznijo tipa 2. Neka raziskava⁽⁶⁴⁾ je ugotovila, da so bistveno večja zvečanja postprandialne koncentracije glukoze v plazmi (nad 200 mg/dl [11,1 mmol/l]) povezana z motenim globalnim in izvršilnim delovanjem ter pozornostjo.

VPRAŠANJE 2: ALI ZDRAVLJENJE POSTPRANDIALNE HIPERGLIKEMIJE KORISTI?

Izsledki velikih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanj kažejo, da lahko intenzivno obvladovanje glikemije, ocenjene z vrednostjo HbA_{1c}, bistveno zmanjša razvoj in/ali napredovanje kroničnih zapletov sladkorne bolezni.^(2-4, 15) Poleg tega kaže, da za zmanjšanje zapletov ni nobenega praga glikemije.⁽¹⁵⁾ Ker je vrednost HbA_{1c} mera povprečne koncentracije glukoze v plazmi na tešče in postprandialne koncentracije glukoze v plazmi zadnjih 120 dni, so za doseganje optimalne urejenosti glikemije potrebne terapevtske sheme, ki vplivajo na koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obrokih.

Zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na koncentracijo glukoze v plazmi po obrokih, zmanjša žilne incidente [raven 1-]

Do zdaj še nobena dokončana raziskava ni specifično raziskala učinka obvladovanja postprandialne hiperglikemije na makrovaskularno bolezen. Nekateri dokazi pa podpirajo zdravljenja, usmerjena na postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi.

Metaanaliza Hanefeld in sodelavcev⁽²³⁾ je pokazala bistveno pozitivne trende pri zmanjševanju tveganja za vse izbrane kategorije srčno-žilnih dogodkov med uporabo akarboze. Akarboza zavira α -glukozidazo, ki specifično zmanjšuje zvečanja postprandialne koncentracije glukoze v plazmi, ker upočasni razgradnjo disaharidov in polisaharidov (škrobov) v glukozo v zgornjem delu tankega črevesa. V vseh sedmih enoletnih raziskavah je bila postprandialna koncentracija glukoze med uporabniki akarboze manjša kot med primerjalnimi osebami. Zdravljenje z akarbozo je bilo povezano z bistveno manjšim tveganjem miokardnega infarkta in drugih srčno-žilnih dogodkov. Ti izsledki se skladajo z izsledki preskušanja STOP-NIDDM,⁽⁷⁵⁾ ki je pokazalo, da je uporaba akarboze pri osebah z moteno toleranco za glukozo povezana z bistvenim zmanjšanjem tveganja za srčno-žilno bolezen in hipertenzijo.

Bistven pozitiven učinek obvladovanja postprandialne koncentracije glukoze v plazmi na debelino karotidne intime-medije je bil opisan tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki še niso dobivali zdravil.⁽⁷⁶⁾ Zdravljenje z repaglinidom, hitro delujočim sekretagogom insulina, usmerjenim na postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi, in zdravljenje z gliburidom sta dosegli podobno vrednost HbA_{1c}. Po 12 mesecih so zmanjšanje debeline karotidne intime-medije (opredeljeno kot zmanjšanje za več kot 0,02 mm) ugotovili pri 52 odstotkih bolnikov, ki so jemali repaglinid, in pri 18 odstotkih tistih, ki so dobivali gliburid. V skupini z repaglinidom so zabeležili tudi bistveno večje zmanjšanje koncentracije interleukina-6 in C-reaktivnega proteina kot v skupini z gliburidom.

Tudi intervencijska raziskava pri osebah z moteno toleranco za glukozo je pokazala bistveno zmanjšano napredovanje debeline karotidne intime-medije pri tistih, ki so dobivali akarbozo, kot pri tistih, ki so dobivali placebo.⁽¹¹⁾

Posredno so dokazane tudi koristi pri zmanjšanju nadomestnih označevalcev srčno-žilnega tveganja. Zdravljenje s hitro delujočimi insulinskimi analogi za obvladovanje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi je pozitivno vplivalo na označevalce srčno-žilnega tveganja, kot so nitrotirozin,⁽⁷⁷⁾ endotelijska funkcija⁽⁷⁸⁾ ter metilglioksal (MG) in 3-deoksigliukozon (3-DG).

⁽⁷⁹⁾ Podobno izboljšanje je bilo opisano pri zdravljenju z akarbozo.⁽⁸⁰⁾ Poleg tega lahko obvladovanje zgolj postprandialne hiperglikemije s hitro delujočim insulinom aspart poveča miokardni pretok krvi, ki je pri sladkorni bolezni tipa 2 po obroku zmanjšan.⁽⁸¹⁾ Podobno razmerje je bilo ugotovljeno za postprandialno hiperglikemijo in metilglioksal ter 3-deoksigliukozon pri sladkorni bolezni tipa 1.⁽⁷⁹⁾ Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 je zdravljenje z insulinom lispro bistveno zmanjšalo zvečanja koncentracije metilglioksala in 3-deoksigliukozona, kar je izrazito koreliralo z manjšimi postprandialnimi porasti koncentracije glukoze v primerjavi z zdravljenjem z navadnim insulinom.

Raziskava Kumamoto,⁽³⁾ v kateri so bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 za obvladovanje glikemije na tešče in postprandialne glikemije uporabljali več injekcij insulina na dan, je pokazala krivuljasto povezanost retinopatije in mikroalbuminurije tako z urejenostjo koncentracije glukoze v plazmi na tešče kot dve uri po obroku. Raziskava ni pokazala nastanka ali napredovanja retinopatije ali nefropatije pri koncentraciji glukoze v krvi na tešče, manjši od 6,1 mmol/l (110 mg/dl), in koncentraciji glukoze v plazmi dve uri po obroku, manjši od 10 mmol/l (180 mg/dl). Raziskava Kumamoto kaže, da sta tako zmanjšanje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi kot koncentracije glukoze v plazmi na tešče zelo povezani z zmanjšanjem retinopatije in nefropatije.

Ciljano zdravljenje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi in koncentracije glukoze v plazmi na tešče je pomembna strategija za doseganje optimalne urejenosti glikemije [raven 2+]

Novejše raziskave poročajo, da je relativni prispevek postprandialne koncentracije glukoze v plazmi k skupnim porastom glikemije vedno večji, ko se vrednost HbA_{1c} znižuje. Monnier in sodelavci⁽⁸²⁾ so pokazali, da je pri osebah z vrednostjo HbA_{1c}, manjšo od 7,3 odstotka, prispevek postprandialne koncentracije glukoze v plazmi k vrednosti HbA_{1c} približno 70-odstoten, pri osebah z vrednostjo HbA_{1c} nad 9,3 odstotka pa približno 40-odstoten. Tudi nočna koncentracija glukoze v plazmi na tešče ostaja na skoraj normalni ravni, dokler je vrednost HbA_{1c} manjša od 8 odstotkov.⁽³⁶⁾ Postprandialne koncentracije glukoze v plazmi pa se poslabšajo bolj zgodaj, že ko vrednost HbA_{1c} preseže 6,5 odstotka, kar kaže, da imajo lahko osebe z razmeroma normalnimi koncentracijami glukoze v plazmi na tešče nenormalna zvečanja koncentracije glukoze po obrokih.

Ista raziskava tudi navaja, da se stopnje poslabšanja postprandialnih koncentracij glukoze v plazmi po zajtrku, kosilu in večerji med seboj razlikujejo, pri čemer je koncentracija glukoze v plazmi po zajtrku prva neugodno prizadeta.

To potrjujejo intervencijska preskušanja, ki kažejo, da lahko doseženo ciljno koncentracijo glukoze v plazmi na tešče še vedno spremlja vrednost HbA_{1c}, večja od 7 odstotkov.^(24, 83) Woerle in sodelavci⁽²⁴⁾ so ocenili relativni prispevek obvladovanja koncentracije glukoze v plazmi na tešče in postprandialne koncentracije glukoze v plazmi pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 z vrednostmi HbA_{1c}, večjimi ali enakimi 7,5 odstotka. Samo 64 odstotkov bolnikov, ki so dosegli koncentracijo glukoze v plazmi na tešče, manjšo od 5,6 mmol/l (100 mg/dl), je doseglo vrednost HbA_{1c}, manjšo od 7 odstotkov, medtem, ko jo je doseglo kar 94 odstotkov tistih, ki so dosegli postprandialno ciljno vrednost, manjšo od 7,8 mmol/l (140 mg/dl). Na račun zmanjšanja postprandialne koncentracije glukoze v plazmi je šlo skoraj dvakrat toliko zmanjšanja vrednosti HbA_{1c} kot na račun zmanjšanja koncentracije glukoze v plazmi na tešče. Postprandialna koncentracija glukoze v plazmi je prispevala 80 odstotkov k vrednosti HbA_{1c}, če je bila vrednost HbA_{1c} manjša od 6,2 odstotkov, in približno 40 odstotkov, če je bila vrednost HbA_{1c} več kot 9,0 odstotkov.

Te raziskave potrjujejo, da je urejanje hiperglikemije na tešče potrebno, vendar po navadi ne dovolj za doseganje ciljne vrednosti HbA_{1c} (manj kot 7 odstotkov), in da je urejanje postprandialne hiperglikemije nujno za doseganje priporočenih ciljnih vrednosti HbA_{1c}.

Usmerjenost na postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi ni povezana z večjim tveganjem hipoglikemije. Vendar se tveganje hipoglikemije lahko poveča s prizadevanji, da bi vrednost HbA_{1c} znižali na vrednost, nižjo od 7 odstotkov, samo z zniževanjem koncentracije glukoze v plazmi na tešče. V raziskavi ciljno usmerjenega zdravljenja (»treat-to-target«),⁽⁸⁴⁾ v kateri so za uravnavanje koncentracije glukoze v plazmi na tešče uporabljali dolgodelujoče in srednjedolgodelujoče insuline, je vrednost HbA_{1c}, nižjo od 7 odstotkov, brez dokumentirane nočne hipoglikemije doseglo samo 25 odstotkov bolnikov, ki so uporabljali insulin glargin enkrat na dan. Nasprotno so Bastyr in sodelavci⁽⁸⁵⁾ ugotovili, da je bilo zniževanje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi v primerjavi z zniževanjem koncentracije glukoze v plazmi na tešče povezano s podobnimi in manjšimi pogostnostmi hipoglikemije. Prav tako niso zabeležili nobene hude hipoglikemije v raziskavi Woerla in sodelavcev, v kateri so dosegli znižanje vrednosti HbA_{1c} z 8,7 odstotka na 6,5 odstotka, vključno z zniževanjem postprandialne koncentracije glukoze v plazmi.⁽²⁴⁾

VPRAŠANJE 3: KATERI NAČINI ZDRAVLJENJA UČINKOVITO URAVNAVAJO POSTPRANDIALNO KONCENTRACIJO

Diete z majhno glikemično obremenitvijo pripomorejo k uravnavanju postprandialne koncentracije glukoze v plazmi [raven 1+]

Osnovni elementi učinkovitega vodenja sladkorne bolezni so še vedno prehranski ukrepi, telesna dejavnost in uravnavanje telesne mase. Le malo ljudi bi oporekalo pomenu in koristim redne telesne dejavnosti in vzdrževanja zelene telesne mase, precej pa se še razpravlja o najustreznejši sestavi prehrane. Nekatere vrste ogljikovih hidratov lahko poslabšajo postprandialno glikemijo. Glikemični indeks (GI) je metoda razvrščanja živil z ogljikovimi hidrati s primerjavo glikemičnih učinkov (izraženih kot postprandialno povečanje površine pod krivuljo) mase ogljikovih hidratov v posameznih živilih. Večina sodobnih škrobnatih živil ima razmeroma visok glikemični indeks, kar velja tudi za krompir, bel in črn kruh, riž in žitne izdelke za zajtrk.⁽⁸⁶⁾ Živila z nižjim glikemičnim indeksom (npr. stročnice, testenine in večina sadja) vsebujejo škrobe in sladkorje, ki se počasneje prebavijo in absorbirajo ali so manj glikemični po naravi (npr. fruktoza, laktoza). Prehranska glikemična obremenitev (»glycaemic load«; GL) je zmnožek vsebnosti ogljikovih hidratov prehrane in njenega povprečnega glikemičnega indeksa. Glikemična obremenitev je uporabljena kot »globalna« ocena postprandialne glikemije in potrebe po insulinu. Kljub začetnim polemičnim razpravam je potrjeno, da glikemični indeks in glikemična obremenitev posameznih živil zanesljivo napovesta relativno rangiranje postprandialnega glikemičnega in insulinemičnega odziva na mešane obroke.^(87, 88) Poleg štetja ogljikovih hidratov je pri vodenju sladkorne bolezni priporočljivo tudi upoštevanje glikemičnega indeksa.⁽⁸⁹⁾

V metaanalizi randomiziranih kontroliranih preskušanj je uživanje hrane z nizkim glikemičnim indeksom povezano z zmernim izboljšanjem vrednosti HbA_{1c}.⁽⁹⁰⁾ Opazovalne raziskave v populacijah brez sladkorne bolezni kažejo, da je uživanje hrane z visokim glikemičnim indeksom neodvisno povezano z večjim tveganjem sladkorne bolezni tipa 2,^(91, 92) nosečnostne sladkorne bolezni⁽⁹³⁾ in srčno-žilnih bolezni.⁽⁹⁴⁾ Ugotovili so tudi, da je glikemična

obremenitev neodvisen dejavnik tveganja za miokardni infarkt.⁽⁹⁴⁾

Kljub nekonsistentnostim v podatkih je dovolj pozitivnih izsledkov o tem, da prehranski načrti, ki temeljijo na preudarnem upoštevanju glikemičnega indeksa, ugodno vplivajo na postprandialna zvečanja koncentracije glukoze v plazmi in zmanjšajo srčno-žilne dejavnike tveganja.⁽⁹⁵⁾

Več farmakoloških sredstev preferenčno zmanjšuje postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi [raven 1++]

Čeprav številna zdravila izboljšajo celotno urejenost glikemije, vključno s koncentracijo postprandialne glukoze v plazmi, je nekaj farmakoterapij specifično usmerjenih na postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Pričujoči razdelek opisuje mehanizem/mehanizme delovanja komercialno dostopnih zdravil, razvrščenih po abecedi. Specifične kombinacije zdravljenj niso vključene v ta povzetek.

Tradicionalna zdravila obsegajo zaviralce alfa-glukozidaze, glinide (hitro delujoče sekretagoge insulina) in insuline (hitro delujoče insulinske analoge, dvofazne [mešane] insuline, inhalirani insulin, navadni humani insulin).

Poleg tega so bistvene koristi pri zmanjševanju postprandialnih zvečanj koncentracije glukoze v plazmi in pri zniževanju vrednosti HbA_{1c} pokazale nove skupine zdravil za obvladovanje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi pri osebah s sladkorno boleznijo (amilinski analogi, derivati glukagonu podobnega peptida 1 [GLP-1], zaviralci dipeptidilpeptidaze 4 [DPP-4]).⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾ Ta zdravila delujejo na pomanjkanje pankreasnih in črevesnih hormonov, ki vplivajo na izločanje insulina in glukagona, sitost in praznjenje želodca.

Zaviralci alfa-glukozidaze

Zaviralci -glukozidaze upočasnijo absorpcijo ogljikovih hidratov iz prebavil in tako omejijo postprandialna zvečanja koncentracije glukoze v plazmi. Specifično zavrejo encim -glukozidazo, ki je v epiteliju proksimalnega tankega črevesa ter razgrajuje disaharide in bolj kompleksne ogljikove hidrate. S kompetitivnim zavrtjem tega encima zaviralci -glukozidaze upočasnijo absorpcijo ogljikovih hidratov v črevesu in zmanjšajo postprandialne poraste koncentracije glukoze v plazmi.^(100, 101) Na trgu sta dostopna zaviralca -glukozidaze sta akarboza in miglitol.

Amilinski analogi

Humani amilin je glukoregulacijski peptid iz 37 aminokislin, ki se po navadi izloča iz celic beta hkrati z insulinom.^(99, 102) Pramlintid, ki je na trgu, je sintetični analog humanega amilina, ki obnovi naravne učinke amilina na presnovo glukoze z upočasnitvijo praznjenja želodca, zmanjšanjem koncentracije glukagona v plazmi in povečanjem sitosti, kar zmanjša postprandialne poraste glikemije.⁽¹⁰³⁻¹⁰⁸⁾

Zaviralci dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4)

Zaviralci DPP-4 zavrejo encim DPP-4, ki razgrajuje GLP-1, in tako podaljšajo delovanje aktivne oblike hormona.⁽⁹⁶⁾ Tako spodbudijo od glukoze odvisno izločanje insulina, zavrejo sproščanje glukagona, upočasnijo praznjenje želodca in povečajo sitost.⁽³⁴⁾ Edini trenutno dostopen zaviralec DPP-4 je sitagliptinfosfat.

Glinidi

Mehanizem delovanja glinidov je podoben mehanizmu delovanja sulfonilsečnin, vendar imajo glinidi veliko krajši presnovni razpolovni čas. Spodbujajo hitro, vendar kratkotrajno sproščanje insulina iz pankreasnih celic beta, ki traja le uro ali dve.⁽¹⁰⁹⁾ Če so uporabljeni ob obrokih, ublažijo postprandialna zvečanja koncentracije glukoze v plazmi in zmanjšajo tveganje hipoglikemije med pozno postprandialno fazo, ker se manj insulina izloča več ur po obroku.^(110, 111) V prodaji sta dve zdravili: nateglinid in repaglinid.

Derivati glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1)

GLP-1 je inkretinski hormon, ki se izloča v črevesu in zmanjšuje koncentracijo glukoze, ker lahko spodbudi izločanje insulina, poveča neogenezo celic beta, zavre apoptozo celic beta in izločanje glukagona, upočasnijo praznjenje želodca ter povzroči sitost.⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾ Izločanje GLP-1 je pri sladkorni bolezni tipa 2 zmanjšano.⁽³⁴⁾ Edini trenutno na trgu dostopen agonist receptorjev GLP-1 eksenatid ima 53-odstotno homolognost zaporedja z GLP-1 in dokazano številne enake učinke.⁽¹¹⁶⁾

Insulini

• Hitro delujoči insulinski analogi

Hitro delujoči insulinski analogi so bili razviti za posnemanje normalnega fiziološkega odziva insulina.⁽¹¹⁷⁾ Hitro dosežejo začetek in vrh delovanja ter delujejo kratkotrajno.⁽¹¹⁷⁾

• Dvofazni insulini

Dvofazni (mešani) insulini združujejo hitro delujoči insulinski analog in srednjedelujoči insulin, da bi

posnemali normalen fiziološki odziv insulina in zmanjšali postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi.⁽¹¹⁸⁻¹²¹⁾ Trenutno je po vsem svetu na trgu na voljo več hitro delujočih dvofaznih pripravkov insulina.

• Inhalirani insulin

Inhalirani insulin vsebuje humani insulin v prašku za inhaliranje, ki ga bolnik uporabi z inhalatorjem. Pripravek inhaliranega insulina začne delovati podobno hitro kot hitro delujoči insulinski analogi, koncentracijo glukoze pa zmanjšuje primerljivo dolgo kot subkutano uporabljeni navadni humani insulin.⁽¹²²⁾

VPRAŠANJE 4: KATERI SO CILJI OBVLADOVANJA POSTPRANDIALNE KONCENTRACIJE GLUKOZE IN KAKO JIH JE TREBA OVREDNOTITI?

Postprandialna koncentracija glukoze v plazmi se pri osebah z normalno toleranco za glukozo redko zveča na več kot 7,8 mmol/l (140 mg/dl) in se navadno vrne na izhodiščno koncentracijo v dveh do treh urah po zaužitju hrane [raven 2++]

Kot je bilo že omenjeno, se postprandialna koncentracija glukoze v plazmi pri osebah z normalno toleranco za glukozo redko zveča nad 7,8 mmol/l (140 mg/dl) in se navadno vrne na izhodiščno koncentracijo v dveh do treh urah po zaužitju hrane.^(26, 27)

IDF in druge organizacije opredeljujejo normalno toleranco za glukozo: manj kot 7,8 mmol/l (140 mg/dl) dve uri po 75-gramski peroralni obremenitvi z glukozo [raven 4]

IDF in druge organizacije opredeljujejo normalno toleranco za glukozo, manjšo od 7,8 mmol/l (140 mg/dl) dve uri po 75-gramski peroralni obremenitvi z glukozo^(1, 123, 124). Tako se ciljna koncentracija glukoze v plazmi dve uri po obroku (manj kot 7,8 mmol/l [140 mg/dl]) sklada s to opredelitvijo. Ker se poleg tega postprandialna koncentracija glukoze v plazmi vrne na bazalno raven v dveh do treh urah po zaužitju hrane, se zdi ciljna koncentracija glukoze v plazmi manj kot 7,8 mmol/l (140 mg/dl) smiselna in konzervativna cilj. Tabela 2 prikazuje priporočene cilje za urejenost glikemije.

Dvourni časovni okvir za merjenje koncentracije glukoze v plazmi je priporočen, ker se ujema s smernicami, ki jih je objavila večina vodilnih organizacij in medicinskih združenj za sladkorno bolezen [raven 4]

Čeprav merjenje v časovnem okviru od ene do štirih ur po obroku korelira z vrednostjo HbA_{1c},⁽¹²⁵⁾ je dvourni okvir za merjenje priporočen, ker se ujema s smernicami za koncentracijo glukoze, ki jih je objavila večina vodilnih organizacij in medicinskih združenj za sladkorno bolezen.^(124, 126, 127) Poleg tega je lahko merjenje po dveh urah varnejši časovni okvir za bolnike, ki uporabljajo insulin, zlasti za tiste, ki nimajo izkušenj z insulinskim zdravljenjem ali niso bili deležni ustrezne edukacije. Ti bolniki so lahko nagnjeni k temu, da se na zvečano koncentracijo glukoze v plazmi po eni uri neustrezno odzovejo z dodatnimi bolusi insulina, ne da bi počakali na poln učinek uporabljenega začetnega bolusa insulina. Takemu ravnanju v žargonu pravimo nalaganje insulina in lahko povzroči hudo hipoglikemijo.

Samokontrola koncentracije glukoze v krvi (SKGK) je trenutno optimalen način za ocenjevanje koncentracije glukoze v plazmi [raven 1++]

Samokontrola koncentracije glukoze v krvi omogoča sladkornim bolnikom pridobivanje in uporabo informacij o koncentraciji glukoze v plazmi v realnem času. To olajšuje pravočasno ukrepanje za doseganje in vzdrževanje skoraj normalne glikemije ter bolniku zagotavlja povratne informacije. Zato večina organizacij za sladkorno bolezen in drugih medicinskih združenj zagovarja samokontrolo koncentracije glukoze v krvi pri osebah s sladkorno boleznijo.⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾

Veliko literature se osredinja predvsem na koristi samokontrole koncentracije glukoze v krvi pri bolnikih, zdravljenih z insulinom.^(2, 129) Številne raziskave pa so pokazale, da dosegajo terapevtski programi vodenja, ki vključujejo strukturirano samokontrolo koncentracije glukoze v krvi, večje znižanje vrednosti HbA_{1c} kakor programi brez samokontrole koncentracije glukoze v krvi tudi pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, ki ne potrebujejo insulina.⁽¹³⁰⁻¹³⁴⁾

Razprava o kliničnih koristih samokontrole koncentracije glukoze v krvi, zlasti pri sladkorni bolezni tipa 2, ki ni zdravljena z insulinom, se nadaljuje. Nekatere raziskave so pokazale le malo ali sploh nobenih razlik v urejenosti glikemije (HbA_{1c}) ob samokontroli koncentracije glukoze v krvi in določanju koncentracije glukoze v seču,^(135, 136) nekatera druga poročila pa potrjujejo izrazite prednosti samokontrole koncentracije glukoze v krvi, predvsem v smislu boljše urejenosti glikemije.⁽¹³³⁾

Novejšo metaanalizo so opravili Jansen in sodelavci⁽¹³³⁾ s pregledom 13 randomiziranih kontroliranih preskušanj, ki

so raziskovala učinke samokontrole koncentracije glukoze v krvi. Ugotovili so, da so intervencije s samokontrolo koncentracije glukoze v krvi prinesle znižanje vrednosti HbA_{1c} za 0,40 odstotka v primerjavi z intervencijami brez samokontrole koncentracije glukoze v krvi. Poleg tega se je znižanje vrednosti HbA_{1c} več kot podvojilo, če so bili bolniki deležni rednih zdravstvenih povratnih informacij, samokontrola koncentracije glukoze v seču pa je pokazala podobne rezultate kot intervencije brez samokontrole koncentracije glukoze v krvi ali seču. Vendar nedavno objavljena raziskava DiGEM ni uspela pokazati, da samokontrola koncentracije glukoze v krvi bistveno zniža vrednost HbA_{1c}: ta je bila v skupini, ki je uporabljala intenzivno samokontrolo koncentracije glukoze v krvi, samo 0,17 odstotka nižja kot v skupini, ki je bila deležna običajne oskrbe, brez samokontrole koncentracije glukoze v krvi.⁽¹³⁷⁾

Samokontrola koncentracije glukoze v krvi je samo del vodenja sladkorne bolezni. Za doseganje njenih možnih koristi je treba bolnike usposobiti za izvajanje samokontrole koncentracije glukoze v krvi, interpretiranje rezultatov meritev in ustrezno prilagajanje terapevtskih shem, da bi dosegli urejenost glikemije. Poleg tega morajo biti zdravniki izurjeni v interpretiranju podatkov samokontrole koncentracije glukoze v krvi, predpisovanju ustreznih zdravil in natančnem kontroliranju bolnikov, da bi pravočasno prilagodili njihove sheme, kot je potrebno.

Na splošno je priporočljivo, da si z insulinom zdravljeni bolniki koncentracijo glukoze v krvi izmerijo vsaj trikrat na dan; pogostnost samokontrole koncentracije glukoze v krvi pri bolnikih, ki se ne zdravijo z insulinom, je treba individualno prilagoditi terapevtski shemi in ravni urejenosti vsakega posameznika [raven 4]

Zaradi absolutnega pomanjkanja insulina potrebuje večina bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 za obvladovanje glikemije več injekcij insulina na dan. Poleg tega uporabljajo insulin za obvladovanje bolezni tudi številni bolniki z boleznijo tipa 2. Glede na možnost hipoglikemije zaradi insulina večina medicinskih organizacij priporoča, naj si z insulinom zdravljeni bolniki koncentracijo glukoze v krvi izmerijo vsaj trikrat na dan.^(128, 138)

Kot je že omenjeno, razprava o klinični koristi samokontrole koncentracije glukoze v krvi pri bolnikih, ki za zdravljenje sladkorne bolezni ne uporabljajo insulina, še ni končana. Kljub pomanjkanju dokazov o časovnem razporedu in pogostnosti samokontrole koncentracije glukoze v krvi pa večina medicinskih organizacij pri sladkorni bolezni, ki ni zdravljena z insulinom, priporoča individualno prilagoditev pogostnosti samokontrole koncentracije glukoze v krvi

bolnikovi terapevtski shemi in ravni urejenosti glikemije.^(128, 138)

RAZVIJAJOČE SE TEHNOLOGIJE

Kontinuirano spremljanje koncentracije glukoze

Kontinuirano spremljanje koncentracije glukoze je razvijajoča se tehnologija za spremljanje sladkorne bolezni.⁽¹³⁹⁻¹⁴²⁾ Za kontinuirano spremljanje koncentracije glukoze so potrebni senzor, naprava za shranjevanje podatkov in zaslon. Senzor v presledkih od 1 do 10 minut meri koncentracijo glukoze in odčitke prenese v napravo za shranjevanje podatkov. Rezultate lahko zdravnik bere z naprave retrospektivno, bolnik pa jih lahko spremlja ves čas na zaslonu. Kontinuirano spremljanje koncentracije glukoze daje informacije o koncentraciji, vzorcih in gibanjih koncentracije glukoze ter tako izraža učinke zdravil, obrokov, stresa, telesne dejavnosti in drugih dejavnikov, ki vplivajo na koncentracijo glukoze. Ker naprava za kontinuirano spremljanje koncentracije glukoze meri v intersticiju, so testne vrednosti nekaj minut za meritvami v realnem času.

1,5-anhidroglucitol

Plazemsko raven 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG), naravnega prehranskega poliola, so predlagali kot označevalec postprandialne hiperglikemije. Ker je 1,5-AG občutljiv in se hitro odzove na spremembe glukoze v serumu, natančno izraža prehodna zvečanja koncentracije glukoze v nekaj dneh.^(143, 144) Avtomatični test 1,5-AG na Japonskem uporabljajo že več kot desetletje,⁽¹⁴⁵⁾ podoben test pa je bil pred kratkim odobren tudi v ZDA.⁽¹⁴⁶⁾ Raziskav z uporabo te metode kot merila urejenosti glikemije ni.

The image features a dark red background with a series of 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, with some circles appearing to be in front of others. The overall composition is abstract and modern.

.03

SKLEPI

Ocenjujejo, da je na svetu 246 milijonov sladkornih bolnikov,⁽¹⁾ tako da je ta bolezen že prerasla v epidemijo in vse pomembnejši problem svetovnih razsežnosti. Slabo urejena sladkorna bolezen je v večini razvitih držav eden od vodilnih vzrokov smrti in povezana z nastankom zapletov, kot so diabetična nevropatija, odpoved ledvic, slepota in makrovaskularne bolezni.^(5, 6) Glavni vzrok smrti pri sladkornih bolnikih so makrovaskularni zapleti.⁽⁷⁾

Pri osebah z normalno toleranco za glukozo, moteno toleranco za glukozo in sladkorno boleznijo je močna povezava med postprandialno in poobremenitveno glikemijo ter srčno-žilnim tveganjem in izidi,^(17, 18, 20, 22, 61) pa tudi povezava med postprandialno hiperglikemijo in oksidativnim stresom, vnetjem, debelino karotidne intime-medije in disfunkcijo endotelija, kar so znani označevalci srčno-žilne bolezni.^(25, 52, 53, 63, 71, 73) Poleg tega je vse več dokazov, da je postprandialna hiperglikemija lahko povezana tudi z retinopatijo,⁽²¹⁾ kognitivno disfunkcijo pri starejših osebah s sladkorno boleznijo tipa 2⁽⁶⁴⁾ in nekaterimi vrstami raka.⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾

Kaže, da za zmanjšanje zapletov ni praga glikemije,^(14, 15) zato mora biti cilj zdravljenja sladkorne bolezni doseči glikemično stanje, ki je tako blizu normalnemu, kot je to varno mogoče, in sicer po vseh treh merilih urejenosti glikemije, torej glede na vrednost HbA_{1c}, koncentracijo glukoze v plazmi pred obroki in postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Glede na te parametre ter dostopnost zdravljenja in tehnologij za zdravljenje in nadziranje postprandialne koncentracije glukoze v plazmi je ciljna dvournna postprandialna koncentracija glukoze v plazmi manjša od 7,8 mmol/l (140 mg/dl) smiselna in dosegljiva.

Za doseganje optimalne urejenosti koncentracije glukoze so potrebne sheme, ki vplivajo na koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obrokih. Optimalne urejenosti glikemije pa ni mogoče doseči brez ustreznega obvladovanja postprandialne koncentracije glukoze v plazmi.^(36, 82, 83) Zato je treba zdravljenje hiperglikemije na tešče in postprandialne hiperglikemije uvesti hkrati ne glede na vrednost HbA_{1c}. Čeprav bo cena ostala pomemben dejavnik pri določanju ustreznih zdravljenj, je uravnavanje glikemije navsezadnje veliko cenejše kot zdravljenje zapletov sladkorne bolezni.

TABELA 2

Ciljne koncentracije glukoze za klinično vodenje sladkorne bolezni*

HbA_{1c}	<6,5%
Pred obrokom (na tešče)	5,5 mmol/l (<100 mg/dl)
2 uri po obroku	7,8 mmol/l (<140 mg/dl)

* Prednostni cilj pri vodenju sladkorne bolezni je znižanje vseh parametrov glukoze tako blizu normalnim vrednostim, kot je to varno mogoče. Zgornji cilji dajejo okvir za uvedbo in kontroliranje kliničnega vodenja glikemije, vendar je glikemične cilje treba individualizirati. Ti cilji niso primerni za otroke in nosečnice.

The image features a dark red background with a series of 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, with some appearing to be in front of others. The overall composition is abstract and modern.

.04

LITERATURA

- (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, 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.

Urednik: Luc Vandensteene
Oprema in oblikovanje: Ex Nihilo
© International Diabetes Federation 2007
Avenue Emile de Mot, 19
B-1000 Bruselj

International Diabetes Federation (IDF)

Avenue Emile de Mot 19 • B-1000 Bruselj • Belgija • telefon: + 32 – 2 - 5385511 • faks: + 32 - 2 - 5385114
www.idf.org • communications@idf.org



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