

WYTYCZNE DOTYCZĄCE KONTROLI POPOSIŁKOWEGO STĘŻENIA GLUKOZY



Strona internetowa

Dokument ten będzie dostępny na stronie www.idf.org.

Korespondencja i literatura związana z IDF

Korespondencję kierować do: Profesor Stephen Colagiuri,
Boden Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, University
of Sydney, Camperdown 2006, NSW, Australia
scolaguri@med.usyd.edu.au

Inne publikacje IDF, włącznie z Przewodnikiem do
Wytycznych, są dostępne na stronie www.idf.org lub Biurze
Wykonawczym w IDF: International Diabetes Federation,
Avenue Emile De Mot 19, B-1000, Bruksela, Belgia.
communications@idf.org

Podziękowania i dwoistość korzyści sponsora

Działania te były wspierane przez nieograniczone granty
edukacyjne z:

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

Firmy te nie brały udziału w opracowaniu wytycznych.
O skomentowanie wersji projektu wytycznych (patrz
Metodologia) poproszone były zarówno te jak i inne orga-
nizacje komercyjne utrzymujące kontakty z IDF.

Prawa autorskie

Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część tej publikacji
nie może być powielana lub przekazywana w jakiegokolwiek
postaci lub jakimkolwiek sposobem bez uprzedniej zgody
na piśmie International Diabetes Federation (IDF). Prośby
o powielenie lub przetłumaczenie publikacji IDF powinny
być przesyłane do IDF Communications, Avenue Emile De
Mot, 19, B-1000 Bruksela faksem +32-2-538-5114 lub przez
e-mail na adres communications@idf.org.

© International Diabetes Federation, 2007

ISBN 2-930229-55-1.

METODOLOGIA

Metodologia stosowana przy opracowywaniu niniejszych wytycznych nie jest szczegółowo opisana w tymże dokumencie, gdyż w dużym stopniu opiera się na zasadach które podaje Przewodnik do Wytycznych IDF (www.idf.org) Podsumowując:

- W proces ten zaangażowana była duża grupa osób, włącznie z chorymi na cukrzycę, przedstawicielami służby zdrowia różnych specjalizacji i osób z organizacji pozarządowych. Projekt był nadzorowany przez Komitet Zarządzający (patrz Komitet Zarządzający) a swój wkład wniosła cała Grupa Opracowująca Wytyczne (patrz Członkowie Grupy Opracowującej Wytyczne).
- Grupa Opracowująca Wytyczne obejmowała osoby z dużym doświadczeniem w opracowywaniu wytycznych, przyczyniających się do rozwoju służby zdrowia i świadczenia usług medycznych oraz osoby chore na cukrzycę.
- Reprezentacja geograficzna obejmowała wszystkie regiony i kraje o różnym stopniu rozwoju ekonomicznego (patrz Członkowie Grupy Opracowującej Wytyczne).
- Dane używane do opracowania wytycznych obejmowały raporty z kluczowych meta-analiz, przeglądów opartych na dowodach, badań klinicznych, badań kohortowych, badań epidemiologicznych, badań na zwierzętach i badań podstawowych, oświadczeń i wytycznych sytuacyjnych (tylko w języku angielskim). Autor z przygotowaniem naukowym, posiadający wiedzę o cukrzycy, przy użyciu odpowiednich tytułów i słów kluczowych (np. poposiłkowy, hiperglikemia, czas posiłku, samokontrola, stres oksydacyjny, zapalenie) jako kryteriów wyszukiwania uzyskiwał odpowiednie raporty poprzez komputerowe przeszukiwanie literatury przy użyciu bazy PubMed lub innych baz danych; przegląd czasopism nadchodzących do bibliotek medycznych i przegląd piśmiennictwa odpowiednich artykułów przeglądowych, głównych podręczników i doniesień z konferencji krajowych i międzynarodowych na temat cukrzycy. Przeglądano i odpowiednio przytaczano dane dotyczące zarówno poposiłkowego stężenia glukozy, jak i stężenia glukozy w teście prowokacyjnym. W celu uzyskania dodatkowych informacji, potencjalnie dotyczących tematu dokonywano również przeglądu ostatnich wytycznych, oświadczeń sytuacyjnych oraz ostatnich artykułów nie uzyskanych przy ogólnym wyszukiwaniu. Utworzono elektroniczną bazę danych, w celu zebrania pełnych danych referencyjnych dla każdego raportu. Streszczenia większości raportów zostały umieszczone w tej bazie danych.

Członkowie Komitetu Zarządzającego zostali poproszeni o wyszukanie dodatkowych raportów lub publikacji dotyczących tematu. Ogólnie wyszukano 1659 raportów.

- Kluczowe raporty, pomocne lub nie, zostały włączone i podsumowane w oparciu o ich związek z tematem tego dokumentu. Dane zostały pogrupowane zgodnie z kryteriami zamieszczonymi w Tabeli 1. Dane cytowane w celu poparcia zaleceń były analizowane przez dwóch niezależnych autorów zewnętrznych, którzy nie należeli do Komitetu Opracowującego Wytyczne. Komentarze niezależnych autorów były następnie przeglądane przez Komitet Zarządzający.
- Zasadniczy komunikat opracowywany był w oparciu o przegląd wybranych raportów, które były przysyłane do członków Komitetu Zarządzającego w celu dokonania przeglądu i ich skomentowania.
- Komitet Opracowujący Wytyczne spotkał się w celu przedyskutowania komunikatu zasadniczego oraz danych dodatkowych a także w celu opracowania zaleceń. Zalecenia były wydawane zgodnie z poziomem naukowego uzasadnienia w oparciu o ocenę danych tam, gdzie było to możliwe. Jednakże w przypadku braku odpowiednich badań, Komitet Zarządzający formułował zalecenie oparte na zgodnej opinii.
- Projekt wytycznych został przesłany w celu szerszej zewnętrznej oceny do stowarzyszeń będących członkiem IDF, do światowych i regionalnych wybranych przedstawicieli IDF, zainteresowanych profesjonalistów, przemysłowców i innych osób z listy kontaktów IDF, w sumie wysłano 322 zaproszenia. Otrzymano trzydzieści osiem komentarzy od 20 zewnętrznych autorów z pięciu spośród siedmiu regionalnych przedstawicielstw IDF (Afryka, Azja Południowo-Wschodnia, Zachodni Pacyfik, Ameryka Północna, Europa), które zostały przejrane przez Komitet Zarządzający i uwzględnione przy opracowywaniu ostatecznego dokumentu.
- Ostateczne wytyczne są dostępne w formie pisemnej lub na stronie internetowej IDF. Dostępne będą również źródła danych (lub linki do nich).
- IDF weźmie pod uwagę przegląd i uaktualnienie wytycznych w ciągu trzech lat.

Patrz Członkowie Grupy Opracowującej Wytyczne

Komitet Zarządzający

- Antonio Ceriello, Chair, Coventry, Wielka Brytania
- Stephen Colagiuri, Sydney, Australia
- John Gerich, Rochester, Stany Zjednoczone
- Jaakko Tuomilehto, Helsinki, Finlandia

Grupa Opracowująca

- Monira Al Arouj, Kuwejt
- Clive Cockram, Hong Kong, Chiny
- Jaime Davidson, Dallas, Stany Zjednoczone
- Colin Dexter, Oxford, Wielka Brytania
- Juan Jose Gagliardino, Buenos Aires, Argentyna
- Stewart Harris, London, Kanada
- Markolf Hanefeld, Drezno, Niemcy
- Lawrence Leiter, Toronto, Kanada
- Jean-Claude Mbanya, Yaoundé, Kamerun
- Louis Monnier, Montpellier, Francja
- David Owens, Cardiff, Wielka Brytania
- A Ramachandran, Chennai, Indie
- Linda Siminerio, Pittsburgh, Stany Zjednoczone
- Naoko Tajima, Tokyo, Japonia

Medical Writer

Christopher Parkin, MS, Indianapolis, Stany Zjednoczone

Dwoistość korzyści

Członkowie Komitetu Opracowującego Wytyczne zadeklarowali odpowiednią dwoistość korzyści odnośnie tematu i w stosunkach z przedsiębiorstwami komercyjnymi, rządami i organizacjami pozarządowymi. Członkom Komitetu Opracowującego Wytyczne nie wypłacono wynagrodzenia w związku z obecną działalnością.

Biuro Wykonawcze IDF


Anne Pierson

TABELA 1

Kryteria oceny danych*

POZIOM	RODZAJ DANYCH
1++	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCTs) lub RCTs o bardzo małym ryzyku błędu
1+	<ul style="list-style-type: none"> • Dobrze przeprowadzone meta-analizy, przeglądy systematyczne RCTs lub RCTs o bardzo małym ryzyku błędu
1-	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analizy, przeglądy systematyczne RCTs lub RCTs o bardzo dużym ryzyku błędu
2++	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne wysokiej jakości badań kontrolowanych lub kohortowych • Wysokiej jakości badania kontrolowane lub kohortowe o bardzo małym ryzyku błędu udowadniającego nieprawdziwość i wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowego
2+	<ul style="list-style-type: none"> • Dobrze przeprowadzone badania kontrolowane lub kohortowe o bardzo małym ryzyku błędu udowadniającego nieprawdziwość lub przypadek i umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowego • Dobrze przeprowadzone badanie podstawowe o małym ryzyku błędu
2-	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kontrolowane lub kohortowe o wysokim ryzyku błędu udowadniającego nieprawdziwość i znaczącym ryzyku braku związku przyczynowego
3	<ul style="list-style-type: none"> • Badania nieanalityczne (na przykład opisy przypadków, serii przypadków)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Opinia specjalisty

* Na podstawie Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Leczenie cukrzycy: Narodowe Wytyczne Kliniczne, listopad 2001

The image features a dark red background with several overlapping 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 ".01" is prominently displayed in a dark red font within one of the overlapping circles.

.01

WSTEP

Na cukrzycę choruje około 246 milionów ludzi na świecie.⁽¹⁾ Cukrzyca jest wiodącą przyczyną zgonów w krajach wysoko rozwiniętych i liczne dane wskazują na to, że osiąga ona rozmiary epidemii w wielu krajach rozwijających się oraz niedawno uprzemysłowionych.⁽¹⁾

Źle kontrolowana cukrzyca jest związana z rozwojem takich powikłań, jak neuropatia, niewydolność nerek, utrata wzroku, choroby dużych naczyń (makroangiopatia) i amputacjami.⁽²⁻⁶⁾ Powikłania o typie makroangiopatii są główną przyczyną zgonów osób chorych na cukrzycę.⁽⁷⁾ Ponadto, zauważono silny związek między źle kontrolowaną cukrzycą a depresją^(8,9), co z kolei może stwarzać znaczące trudności w skutecznym leczeniu cukrzycy.

Kontrolowane badania kliniczne na dużą skalę wykazały, że intensywne leczenie cukrzycy może znacząco zmniejszyć rozwój i/lub progresję powikłań o charakterze mikroangiopatii.^(2-4; 10) Ponadto, intensywna kontrola glikemii u osób z cukrzycą typu 1 lub nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT) obniża ryzyko choroby układu krążenia.^(11; 12) Wydaje się, że nie można ustalić proggu glikemii, poniżej którego następuje redukcja powikłań o typie mikroangiopatii lub makroangiopatii; im niższy jest poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), tym mniejsze jest ryzyko rozwoju powikłań.⁽¹³⁾

Progresywny związek między stężeniem glukozy w osoczu a ryzykiem sercowo-naczyniowym występuje znacznie poniżej wartości uznawanej za progową dla rozpoznania cukrzycy⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ Ponadto, niedawno dokonana przez Stettlera i współpracowników meta-analiza⁽¹³⁾ wykazała, że poprawa kontroli glikemii znacznie obniża występowanie zdarzeń spowodowanych makroangiopatią u osób z cukrzycą typu 1 lub z cukrzycą typu 2.

Do niedawna terapia skupiała się głównie na obniżaniu poziomu HbA_{1c} z silnym naciskiem na stężenie glukozy na czczo.⁽¹⁹⁾ Pomimo tego, że kontrola hiperglikemii na czczo jest konieczna, zazwyczaj nie jest ona wystarczająca, aby uzyskać całodobową optymalną kontrolę glikemii. Coraz więcej danych sugeruje, że redukcja wahań stężenia glukozy po posiłkach jest równie ważna,⁽²⁰⁾ lub być może ważniejsza do osiągnięcia docelowych wartości HbA_{1c} .^(3; 21-25)

CEL

Celem tych wytycznych jest przedstawienie danych z raportów, które opisują związek między poposiłkowym stężeniem glukozy, a rozwojem powikłań cukrzycy. W oparciu o te dane opracowano zalecenia odpowiedniego kontrolowania poposiłkowego stężenia glukozy w cukrzycy typu 1 i w cukrzycy typu 2. W tych wytycznych nie uwzględniono kontroli stężenia glukozy po posiłkach w okresie ciąży.

Biorąc pod uwagę dostępne lokalne rodzaje terapii oraz zasady, zalecenia te mają pomóc klinycystom i organizacjom w rozwoju strategii skutecznej kontroli stężenia glukozy po posiłkach u osób z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2. Mimo, że literatura specjalistyczna dostarcza wartościowych informacji i danych dotyczących tego zagadnienia, biorąc pod uwagę niepewność co do związku przyczynowego między stężeniem glukozy po posiłkach i powikłaniami o typie makroangiopatii, jak również co do przydatności samokontroli stężenia glukozy we krwi (SMBG) u osób nie leczonych insuliną z cukrzycą typu 2, konieczne są dodatkowe badania, aby wyjaśnić te problemy. Logika i ocena kliniczna pozostają krytycznymi składowymi leczenia cukrzycy i wprowadzania zaleceń w formie wytycznych.

ZALECENIA

Podstawą do opracowania tych wytycznych były cztery pytania, na które odpowiedziała Grupa Opracowująca Wytyczne dotyczące roli i znaczenia hiperglikemii poposiłkowej w leczeniu cukrzycy. Dane popierające zalecenia są przedstawione w postaci stwierdzeń opartych na dowodach (poziom znaczenia dowodu jest przedstawiony na końcu stwierdzenia).

PYTANIE 1

Czy hiperglikemia poposiłkowa jest szkodliwa ?

GŁÓWNE TWIERDZENIE OPARTE NA DOWODACH

- Hiperglikemia poposiłkowa a także po teście provokacji to niezależne czynniki ryzyka choroby dużych naczyń. [Poziom 1+]

INNE TWIERDZENIA OPARTE NA DOWODACH

- Hiperglikemia poposiłkowa jest związana ze zwiększonym ryzykiem retinopatii. [Poziom 2+]
- Hiperglikemia poposiłkowa jest związana ze zwiększoną grubością blaszki wewnętrznej błony środkowej tętnicy szyjnej (IMT). [Poziom 2+]
- Hiperglikemia poposiłkowa powoduje stres oksydacyjny, zapalenie i dysfunkcję śróbłonka. [Poziom 2+]
- Hiperglikemia poposiłkowa jest związana ze zmniejszoną objętością krwi w obrębie miokardium i zmniejszonym przepływem wieńcowym. [Poziom 2+]
- Hiperglikemia poposiłkowa jest związana ze zwiększonym ryzykiem raka. [Poziom 2+]
- Hiperglikemia poposiłkowa jest związana ze zaburzeniami funkcji poznawczych u osób w wieku podeszłym chorych na cukrzycę typu 2. [Poziom 2+]

ZALECENIE

Poposiłkowa hiperglikemia jest szkodliwa i powinna być leczona.

PYTANIE 2

Czy leczenie hiperglikemii poposiłkowej jest korzystne ?

TWIERDZENIA OPARTE NA DOWODACH

- Leczenie środkami, których celem jest obniżenie stężenia glukozy po posiłku zmniejsza częstość występowania zdarzeń naczyniowych. [Poziom 1-]
- Ukierunkowanie postępowania zarówno na stężenie glukozy po posiłku, jak i na stężenie glukozy na czczo jest ważną strategią osiągnięcia optymalnej kontroli glikemii. [Poziom 2+]

ZALECENIE

Wprowadzić strategie leczenia w celu obniżenia stężenia glukozy po posiłku u osób z hiperglikemią poposiłkową.

PYTANIE 3

Które terapie są skuteczne w kontrolowaniu poposiłkowego stężenia glukozy ?

TWIERDZENIA OPARTE NA DOWODACH

- Diety o małym ładunku glikemicznym są korzystne w kontrolowaniu poposiłkowego stężenia glukozy. [Poziom 1+]
- Kilka środków farmakologicznych preferencyjnie obniża poposiłkowe stężenie glukozy. [Poziom 1++]

ZALECENIE

Należy brać pod uwagę różne rodzaje terapii, zarówno nefarmakologiczne, jak i farmakologiczne, ukierunkowane na poposiłkowe stężenie glukozy.

PYTANIE 4

Jakie są cele kontroli glikemii poposiłkowej i jak powinny być osiągnane ?

TWIERDZENIA OPARTE NA DOWODACH

- Poposiłkowe stężenie glukozy rzadko wzrasta powyżej 7,8 mmol/l (140 mg/dl) u osób z prawidłową tolerancją glukozy i typowo powraca do poziomu podstawowego w dwie do trzech godzin po spożyciu pokarmu. [Poziom 2++]
- IDF i inne organizacje definiują prawidłową tolerancję glukozy jako < 7,8 mmol/l (140 mg/dl) w dwie godziny po spożyciu 75 g glukozy. [Poziom 4]
- Zalecany jest 2-godzinny przedział czasowy przy mierzeniu stężenia glukozy w osoczu, ponieważ jest to zgodne z wytycznymi opublikowanymi przez większość wiodących organizacji i stowarzyszeń medycznych zajmujących się cukrzycą. [Poziom 4]
- Samokontrola stężenia glukozy we krwi (SMBG) jest obecnie optymalną metodą oceny poziomu glukozy w osoczu. [Poziom 1++]
- Ogólnie zaleca się, aby osoby leczone insuliną wykonywały samokontrolę stężenia glukozy (SMBG) co najmniej trzy razy dziennie; częstość SMBG u osób, które nie są leczone insuliną powinna być dostosowana do indywidualnego schematu leczenia i poziomu kontroli. [Poziom 4]

ZALECENIE

- **Stężenie glukozy dwie godziny po posiłku nie powinno przekraczać 7,8 mmol/l (140 mg/dl) tak długo, jak można uniknąć hipoglikemii.**
- **Samokontrola stężenia glukozy we krwi (SMBG) powinna być brana pod uwagę, ponieważ obecnie jest to najbardziej praktyczna metoda monitorowania glikemii poposiłkowej.**
- **Skuteczność schematów leczenia powinna być monitorowana tak często, jak to konieczne, aby ukierunkować terapię na osiągnięcie docelowego stężenia glukozy po posiłku.**

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, with some circles appearing to be in front of others. The overall composition is abstract and modern.

.02

PODSTAWY TEORETYCZNE

Stężenie glukozy w osoczu po posiłku u osób z prawidłową tolerancją glukozy

U osób z prawidłową tolerancją glukozy stężenie glukozy w odpowiedzi na posiłki wzrasta nie więcej niż do 7,8 mmol/l (140 mg/dl) i powraca typowo do poziomu sprzed posiłku w ciągu dwóch do trzech godzin.^(26; 27) Światowa Organizacja Zdrowia definiuje prawidłową tolerancję glukozy jako < 7,8 mmol/l (140 mg/dl) w dwie godziny po spożyciu 75 g glukozy w teście doustnej tolerancji glukozy.⁽²⁸⁾ W tych wytycznych poposiłkowa hiperglikemia jest definiowana jako stężenie glukozy w osoczu > 7,8 mmol/l (140 mg/dl) w dwie godziny po spożyciu pokarmu.

Hiperglikemia poposiłkowa zaczyna się przed rozpoznaniem cukrzycy typu 2

Rozwój cukrzycy typu 2 charakteryzuje się progresywnym zmniejszeniem działania insuliny oraz trwałym pogorszeniem czynności komórek β i wynikającym stąd zmniejszeniem wydzielania insuliny.^(29; 30) Te anomalie metaboliczne uwidaczniają się, jeszcze przed wystąpieniem klinicznie jawnej cukrzycy, jako wzrost poposiłkowego stężenia glukozy z powodu zahamowania pierwszej fazy wydzielania insuliny, zmniejszenia wrażliwości na insulinę w tkankach obwodowych i w konsekwencji, zmniejszenia metabolizmu wątrobowego glukozy po posiłkach z powodu niedoboru insuliny.⁽²⁹⁻³¹⁾ Coraz więcej danych wskazuje na to, że stężenie glukozy po posiłkach jest zwiększone z powodu niedoboru następujących substancji: amyliny, peptydu regulującego glikemię, który jest wydzielany w warunkach fizjologicznych przez komórki β razem z insuliną,⁽³²⁻³³⁾ oraz peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) a także zależnego od glukozy żołądkowego peptydu hamującego (GIP) - inkretyn wydzielanych w jelicie.^(34; 35) Istnieją dowody na to, że stopniowa utrata kontroli glikemii po posiłkach w ciągu dnia poprzedza stopniowe pogorszenie kontroli glikemii w ciągu nocy i powoduje progresję cukrzycy.⁽³⁶⁾

Hiperglikemia poposiłkowa jest powszechnym zjawiskiem w przypadku cukrzycy

Hiperglikemia poposiłkowa jest bardzo częstym zjawiskiem u osób z cukrzycą typu 1 oraz z cukrzycą typu 2⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ i może wystąpić nawet wtedy, gdy na podstawie oceny HbA_{1c} ogólna kontrola metaboliczna wydaje się właściwa.^(38; 40) W badaniu przekrojowym 443 osób z cukrzycą typu 2, 71% osób badanych miało poziom glukozy 2 godziny po posiłku > 14 mmol/l (252 mg/dl).⁽³⁷⁾ Badanie⁽⁴⁰⁾ oceniające dzienne profile glukozy w osoczu u 3284 osób

z cukrzycą nie leczoną insuliną uzyskane w ciągu tygodnia wykazało, że wartość stężenia glukozy po posiłku wynosiła > 8,9 mmol/l (160 mg/dl) i występowała u co najmniej 84% osób badanych.

U osób chorych na cukrzycę występuje zwiększone ryzyko choroby dużych naczyń krwionośnych (makroangiopatii).

Choroba dużych naczyń krwionośnych jest częstym powikłaniem cukrzycy⁽⁴¹⁾ a także wiodącą przyczyną zgonów osób chorych na cukrzycę.⁽⁷⁾ Niedawna meta-analiza wykazała, że względne ryzyko zawału mięśnia sercowego (MI) i udaru mózgu wzrastało o prawie 40% u osób z cukrzycą typu 2 w porównaniu do osób bez cukrzycy. Meta – analiza wykonana metodą regresji dokonana przez Coutinho i wsp.⁽⁴³⁾ wykazała, że progresywny związek między stężeniem glukozy a ryzykiem sercowo-naczyniowym występuje już poniżej wartości glikemii warunkujących rozpoznanie cukrzycy. Zwiększone ryzyko u osób z IGT (nieprawidłową tolerancją glukozy) stanowi około 1/3 ryzyka u osób z cukrzycą typu 2.^(17; 18; 43; 44; 45) Wcześniejsze badania wykazały, że IMT (grubość blaszki wewnętrznej błony środkowej tętnicy) zarówno w naczyniach szyjnych, jak i podkolanowych było związane z klinicznie jawną chorobą naczyniową dotyczącą naczyń mózgowych, obwodowych i wieńcowych oraz było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca i udaru mózgu.^(46;47)

Z uszkodzeniem naczyń związanych jest kilka mechanizmów

Wiele badań potwierdza hipotezę na temat związku przyczynowego pomiędzy hiperglikemią i stresem oksydacyjnym.⁽⁴⁸⁻⁵³⁾ Uważa się, że stres oksydacyjny leży u podłoża powikłań o typie mikro jak i makroangiopatii związanych z cukrzycą typu 2.⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ Obecnie lansowany jest pogląd, że hiperglikemia, wolne kwasy tłuszczowe i oporność na insulinę przyczyniają się do nasilenia stresu oksydacyjnego, aktywacji kinazy białkowej C (PKC) i aktywacji receptora dla zaawansowanych końcowych produktów glikacji (RAGE), co prowadzi do skurczu naczyń, zapalenia i zakrzepicy.⁽⁵⁷⁾

Ostra hiperglikemia oraz wahania glikemii wydają się odgrywać ważną rolę w tym mechanizmie. Jedno z badań⁽⁵⁸⁾ oceniało apoptozę w ludzkich komórkach śródbłonna żyły pępowinowej w hodowli poddanej działaniu stałego lub

zmiennych stężeń glukozy. Badanie to wykazało, że wahania stężeń glukozy mogą w większym stopniu uszkadzać ścianę naczyniową niż utrzymujące się stałe wysokie stężenie glukozy.

Obserwowano taką samą zależność wpływu stałego stężenia glukozy oraz zmiennych stężeń glukozy na aktywnością PKC- β w ludzkich komórkach żyły pępowinowej w hodowli komórkowej. Znacznie większa aktywność PKC- β była obserwowana w komórkach poddanych działaniu zmiennych stężeń glukozy w porównaniu z wpływem stałego stężenia glukozy (niskiego lub wysokiego).⁽⁵⁹⁾ Ten efekt odnosi się również do tworzenia nitrotyrozyny (marker stresu nitrozowego) oraz tworzenia różnych cząsteczek adhezyjnych włącznie z E - selektyną, międzykomórkową cząsteczką adhezyjną-1 (ICAM-1), cząsteczką adhezyjną komórek naczyniowych 1 (VCAM-1) i interleukiną 6 (IL-6).⁽⁶⁰⁾

PYTANIE 1: CZY HIPERGLIKEMIA POPOSIŁKOWA JEST SZKODLIWA ?

Badania epidemiologiczne wykazały silny związek między glikemią poposiłkową a także stężeniem glikemii po teście prowokacji, a ryzykiem sercowo-naczyniowym i wynikami leczenia.^(17; 20; 22; 61) Ponadto, coraz więcej dowodów jasno wskazuje na związek przyczynowy między hiperglikemią poposiłkową a stresem oksydacyjnym,⁽⁶²⁾ IMT (grubością blaszki wewnętrznej błony środkowej) naczyń szyjnych⁽²⁵⁾ i dysfunkcją śródbłonna,^(53; 63) które są znanymi markerami choroby sercowo-naczyniowej. Hiperglikemia poposiłkowa związana jest również z retinopatią,⁽²¹⁾ dysfunkcją funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku,⁽⁶⁴⁾ oraz pewnymi rodzajami raka.⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾

Hiperglikemia poposiłkowa oraz glikemia po teście prowokacji są niezależnymi czynnikami ryzyka choroby dużych naczyń krwionośnych [Poziom 1+]

Badania *The Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE)* i *The Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia (DECODA)*,^(17; 18) które analizowały dane z prospektywnych badań kohortowych obejmujących dużą liczbę

mężczyzn i kobiet z Europy i Azji, odnośnie stężenia glukozy w dwie godziny po teście prowokacji, wykazały, że stężenie glukozy po dwóch godzinach jest lepszym czynnikiem prognostycznym choroby sercowo-naczyniowej i umieralności ze wszystkich przyczyn niż stężenie glukozy na czczo.

Levitan i wsp.⁽²²⁾ przeprowadzili meta-analizę 38 badań prospektywnych i potwierdzili, że hiperglikemia w zakresie niecukrzycowym była związana ze zwiększonym ryzykiem zakończonej zgonem i nie zakończonej zgonem choroby sercowo-naczyniowej a także wykazali oni podobny związek między zdarzeniami a stężeniem glukozy na czczo i po dwóch godzinach. Analiza 12 badań opisujących stężenie glukozy na czczo i sześciu badań opisujących stężenie glukozy w teście prowokacji umożliwiła wykreślenie krzywych zależności między stężeniem glukozy a częstością zdarzeń. Ilość zdarzeń sercowo-naczyniowych rosła liniowo bez prognozy dla stężenia glukozy 2 godziny po posiłku, podczas gdy stężenie glukozy na czczo wykazywało możliwy efekt progowy przy glikemii 5,5 mmol/l (99 mg/dl).

Podobnie, w badaniu *Baltimore Longitudinal Study of Aging*,⁽²⁰⁾ w którym obserwowano 1236 mężczyzn przez średnio 13,4 lat w celu określenia związku między stężeniem glukozy na czczo i dwie godziny po posiłku oraz umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralność ze wszystkich przyczyn wzrosła znacząco przy stężeniu glukozy na czczo wynoszącego powyżej 6,1 mmol/l (110 mg/dl), lecz nie wykazano tego efektu przy niższych stężeniach glukozy na czczo. Jednakże ryzyko wzrastało znacząco przy stężeniu glukozy po dwóch godzinach wynoszącym powyżej 7,8 mmol/l (140 mg/dl).

Obserwacje wykazały także, że u osób z cukrzycą stężenie glukozy po posiłku jest silniejszym czynnikiem prognostycznym zdarzeń sercowo-naczyniowych niż stężenie glukozy na czczo przy cukrzycy typu 2, szczególnie u kobiet.

Hiperglikemia poposiłkowa jest związana ze zwiększonym ryzykiem retinopatii [Poziom 2+]

Podczas, gdy powszechnie wiadomo, że hiperglikemia po posiłku i po teście prowokacji jest związana z rozwojem i progresją cukrzycowej choroby dużych naczyń krwionośnych,^(17; 22) istnieją ograniczone dane na temat związku między hiperglikemią po posiłku a powikłaniami o typie mikroangiopatii. Niedawno wykonane obserwacyjne badanie prospektywne w Japonii⁽²¹⁾ wykazało, że hiperglike-

nia po posiłku jest lepszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia retinopatii cukrzycowej niż stężenie HbA_{1c}. Badacze przeprowadzili przekrojowe badanie 232 osób z cukrzycą typu 2, które nie były leczone wstrzyknięciami insuliny. Analiza regresji wielowymiarowej wykazała, że hipergliemia poposiłkowa związana jest niezależnie z występowaniem retinopatii i neuropatii cukrzycowej. Dodatkowo, hiperglikemia poposiłkowa była również związana, chociaż nie niezależnie, z występowaniem nefropatii cukrzycowej.

Hiperglikemia poposiłkowa jest związana ze zwiększeniem grubości blaszki wewnętrznej błony środkowej tętnicy szyjnej (IMT) [Poziom 2+]

Wykazano wyraźny związek między wahaniami stężenia glukozy po posiłkach a IMT naczyń szyjnych u 403 osób nie chorujących na cukrzycę.⁽²⁵⁾ W analizie wielowymiarowej wykazano, że wiek, płeć męska, stężenia glukozy w osoczu po posiłku, stężenie cholesterolu całkowitego i HDL - cholesterolu są niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększenia IMT.

Hiperglikemia poposiłkowa powoduje stres oksydacyjny, zapalenie i dysfunkcję śródbłonna [Poziom 2+]

Badanie⁽⁷⁰⁾ nagłych wahań stężenia glukozy wykazało, że wahania stężenia glukozy w okresie po posiłkach wykazują bardziej specyficzny efekt wywołujący stres oksydacyjny niż przewlekła stała hiperglikemia u osób z cukrzycą typu 2 w porównaniu z osobami nie chorującymi na cukrzycę. Inne badanie⁽⁷¹⁾ wykazało, że osoby z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią po posiłkach były narażone w ciągu dnia na wywołane posiłkiem okresy stresu oksydacyjnego.

U osób z cukrzycą⁽⁴⁸⁾ opisywano podwyższone stężenie cząsteczek adhezyjnych, które odgrywają ważną rolę w zapoczątkowaniu zmian o typie miażdżycowym.⁽⁷²⁾ Ceriello i wsp.^(48, 52) badali efekty działania trzech różnych posiłków (posiłek o dużej zawartości tłuszczu, posiłek zawierający tylko 75 g glukozy, posiłek o dużej zawartości tłuszczu z dodatkiem 75 g glukozy) u 30 osób z cukrzycą typu 2 i 20 osób nie chorujących na cukrzycę; wyniki wykazały niezależny i kumulacyjny efekt hipertriglicydemii i hiperglikemii na stężenia ICAM-1, VCAM-1 i selektyny E w osoczu.

Ostra hiperglikemia w odpowiedzi na doustne podanie glukozy u osób z prawidłową tolerancją glukozy, IGT

(nieprawidłową tolerancją glukozy) lub z cukrzycą typu 2 szybko hamowała zależne od śródbłonna rozszerzenie naczyń i zaburzała uwalnianie śródbłonkowego tlenu azotu.⁽⁶³⁾ Inne badania wykazały, że ostra hiperglikemia u zdrowych osób zaburza zależne od śródbłonna rozszerzenie naczyń⁽⁵³⁾ i może aktywować krzepnięcie, zwiększać stężenie krążących cząsteczek adhezyjnych i wydłużać odcięk QT.⁽⁵²⁾

Hiperglikemia poposiłkowa jest związana ze zmniejszeniem objętości krwi w mięśniu sercowym oraz przepływem wieńcowym [Poziom 2+]

Jedno z badań oceniało wpływ standaryzowanych mieszanych posiłków na perfuzję mięśnia sercowego u 20 osób nie chorujących na cukrzycę i u 20 osób z cukrzycą bez powikłań o typie makro i mikroangiopatii.⁽⁷³⁾ Nie obserwowano różnic w szybkości przepływu krwi w mięśniu sercowym na czczo (MFV), objętości krwi w mięśniu sercowym (MBV) i przepływie krwi przez mięsień sercowy (MBF) pomiędzy grupą kontrolną a osobami chorymi na cukrzycę. Jednakże w stanie po posiłku, MBV i MBF znacząco obniżały się u chorych na cukrzycę.

Poposiłkowa hiperglikemia jest związana ze zwiększonym ryzykiem raka [Poziom 2++]

Poposiłkowa hiperglikemia może być związana z rozwojem raka trzustki.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ Duże, prospektywne badanie kohortowe z udziałem 35658 dorosłych mężczyzn i kobiet wykazało silną korelację pomiędzy umieralnością na raka trzustki a stężeniem glukozy po posiłku. Względne ryzyko rozwoju raka trzustki wynosiło 2,15 u osób ze stężeniem glukozy po posiłku wynoszącym > 11,1 mmol/l (200 mg/dl) w porównaniu z osobami, u których stężenie glukozy po posiłku wynosiło < 6,7 mmol/l (121 mg/dl). Ten związek był silniejszy w przypadku mężczyzn niż w przypadku kobiet. Również w innych badaniach^(66; 67) wykazano zwiększone ryzyko raka trzustki związane z podwyższonym stężeniem glukozy po posiłku.

W badaniu przeprowadzonym w północnej Szwecji z udziałem 33293 kobiet i 31304 mężczyzn, w którym obserwowano 2478 przypadków raka, względne ryzyko wystąpienia raka w ciągu 10 lat u kobiet wzrosło znacząco o 1,26 w najwyższym kwartylu na czczo i o 1,31 po spożyciu glukozy w porównaniu z najniższym kwartylem.⁽⁷⁴⁾ Nie stwierdzono takiego znamiennej statystycznego związku u mężczyzn.

Poposiłkowa hiperglikemia jest związana z zaburzeniami funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2 [Poziom 2+]

Poposiłkowa hiperglikemia może również negatywnie wpływać na funkcje poznawcze u osób w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. Jedno z badań⁽⁶⁴⁾ wykazało, że znacząco podwyższone wahania stężenia glukozy po posiłku (> 200 mg/dl [11,1 mmol]) były związane z ogólnymi zaburzeniami funkcjonowania, zaburzeniami funkcjonowania wykonawczego i związanego z koncentracją uwagi.

PYTANIE 2: CZY LECZENIE HIPERGLIKEMII POPOSIŁKOWEJ PRZYNOSI KORZYŚCI ?

Wyniki dużych, randomizowanych badań klinicznych wykazują, że intensywne leczenie glikemii, oceniane według stężenia HbA_{1c}, może znacząco zmniejszyć rozwój i/lub progresję przewlekłych powikłań cukrzycy.^(2-4; 15) Ponadto wydaje się, że nie istnieje próg glikemiczny, przy którym występuje redukcja powikłań. Ponieważ HbA_{1c} jest miarą średniego stężenia glukozy w osoczu na czczo i stężenia glukozy w osoczu po posiłku w okresie ostatnich 60-90 dni, schematy leczenia ukierunkowane zarówno na stężenie glukozy na czczo, jak i po posiłku są konieczne do uzyskania optymalnej kontroli glikemii.

Leczenie środkami działającymi docelowo na stężenie glukozy w osoczu po posiłku zmniejsza liczbę zdarzeń naczyniowych [Poziom 1-]

Jak do tej pory, żadne ukończone badanie nie oceniało specyficznie wpływu kontroli glikemii po posiłku na chorobę dużych naczyń. Jednakże istnieją pewne dane popierające stosowanie terapii ukierunkowanych na stężenie glukozy w osoczu po posiłkach.

Meta-analiza dokonana przez Hanefeld i wsp.⁽²³⁾ wykazała znacząco pozytywne trendy odnośnie redukcji ryzyka we wszystkich kategoriach zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku leczenia akarbozą, inhibitorem α -glukozydazy, który specyficznie redukuje wahania stężenia glukozy po posiłku poprzez opóźnianie rozkładu disacharydów i polisacharydów (skrobi) do glukozy w jelicie cienkim. We

wszystkich siedmiu badaniach trwających co najmniej rok, osoby leczone akarbozą wykazywały zmniejszone stężenie glukozy w dwie godziny po posiłku w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Wykazano istotnie statystycznie znamienne obniżeniem ryzyka MI (zawału serca) i innych zdarzeń sercowo-naczyniowych przy leczeniu akarbożą. Te wyniki są zgodne z wynikami badania STOP-NIDDM,⁽⁷⁵⁾ które wykazało, że leczenie osób z IGT (nieprawidłową tolerancją glukozy) akarbożą jest związane z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i nadciśnienia tętniczego.

W przypadku osób z cukrzycą nie leczonych farmakologicznie, opisano również istotny statystycznie pozytywny wpływ kontroli stężenia glukozy w osoczu po posiłkach na IMT (grubość blaszki wewnętrznej błony środkowej tętnicy szyjnej).⁽⁷⁶⁾ Leczenie repaglinidem, szybko działającym lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny ukierunkowanym na stężenie glukozy w osoczu po posiłku i leczenie gliburydem powodowało osiągnięcie podobnego stężenia HbA_{1c}; po 12 miesiącach, regresja IMT (grubość blaszki wewnętrznej błony środkowej) tętnicy szyjnej definiowana jako zmniejszenie o > 0,02 mm, obserwowane było u 52% osób przyjmujących repaglinid i u 18% przyjmujących gliburyd. Znamienne statystycznie większy spadek stężenia interleukiny-6 i białka C-reaktywnego obserwowany był w grupie repaglinidu niż w grupie gliburydu.

Badanie interwencyjne z udziałem osób z IGT (nieprawidłową tolerancją glukozy) wykazało znamienne statystycznie redukcję progresji IMT (grubość blaszki wewnętrznej błony środkowej) tętnicy szyjnej wewnętrznej) u osób leczonych akarbożą w porównaniu z placebo.⁽¹¹⁾

Istnieją pośrednie dowody dotyczące korzyści z obniżania zastępczych markerów ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie szybko działającymi analogami insuliny w celu kontrolowania stężenia glukozy po posiłkach dawało pozytywny efekt odnośnie markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nitrotyrozyna,⁽⁷⁷⁾ funkcje śród-błonka,⁽⁷⁸⁾ i metyloglioksal (MG) oraz 3-deoksyglukozon (3-DG).⁽⁷⁹⁾ Podobna poprawa została opisana w przypadku leczenia akarbożą.⁽⁸⁰⁾ Ponadto, kontrolowanie jedynie poposiłkowej hiperglikemii przy zastosowaniu szybko działającej insuliny aspart może zwiększać przepływ krwi przez mięsień sercowy, który jest zmniejszony w przebiegu cukrzycy typu 2 po posiłku.⁽⁸¹⁾ Podobny związek wykazano pomiędzy poposiłkową hiperglikemią, a stężeniem MG (metyloglioksałem) i 3-DG (3 – deoksyglukozonem) u osób z cukrzycą typu 1.⁽⁷⁹⁾ U osób z cukrzycą typu 1 le-

czenie insuliną lispro znacząco zmniejszało wahania stężenia MG (metyloglioksalu) i 3-DG (3 – detoksyglukozonu) i zmniejszenie to było wysoce skorelowane z mniejszymi wahaniami stężenia glukozy po posiłku w porównaniu z leczeniem insuliną krótkodziałającą.

Badanie Kumamoto,⁽³⁾ w którym stosowano wielokrotne codzienne wstrzyknięcia insuliny w celu kontrolowania glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku u osób z cukrzycą typu 2 wykazało krzywoliniowy (paraboliczny) związek między retinopatią jak i mikroalbuminurią przy kontrolowaniu stężenia glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i dwie godziny po posiłku. Badanie wykazało brak rozwoju lub progresji retinopatii oraz nefropatii przy stężeniu glukozy we krwi na czczo < 6,1 mmol/l (110 mg/dl) i dwie godziny po posiłku < 10 mmol/l (180 mg/dl). Badanie Kumamoto sugeruje, że zarówno zmniejszone stężenie glukozy w osoczu po posiłku, jak i na czczo ma silny związek ze zmniejszeniem częstości występowania retinopatii i nefropatii.

Ukierunkowanie na kontrolę stężenia glukozy w osoczu zarówno po posiłku, jak i na czczo jest ważną strategią uzyskiwania optymalnej kontroli glikemii [Poziom 2+]

Niedawne badania wykazały, że względny udział stężenia glukozy w osoczu po posiłku w glikemii całkowitej wzrasta w miarę, jak obniża się stężenie HbA_{1c}. Monnier i wsp.⁽⁸²⁾ wykazali, że u osób ze stężeniem HbA_{1c} < 7,3% udział stężenia glukozy w osoczu po posiłku w HbA_{1c} wyniósł ≈ 70%, podczas gdy stężenie HbA_{1c} wynosiło powyżej 9,3% udział ten wyniósł ≈ 40%. Stężenie glukozy w osoczu w nocy również pozostaje prawie w normie tak długo, jak długo stężenie HbA_{1c} wynosi < 8%.⁽³⁶⁾ Jednakże kontrola glukozy w osoczu po posiłku pogarsza się wcześniej, co ma miejsce, gdy stężenie HbA_{1c} wzrasta powyżej 6,5% wskazując, że osoby ze względnie prawidłowym stężeniem glukozy w osoczu mogą wykazywać nieprawidłowy wzrost stężenia glukozy po posiłkach. To samo badanie również wykazało, że tempo pogarszania się wahań stężenia glukozy po śniadaniu, obiedzie i kolacji różni się, przy czym najpierw występuje negatywny wpływ na stężenie glukozy po śniadaniu.

Te wyniki poparte są wynikami badań interwencyjnych wykazującymi, że samo uzyskanie docelowego stężenia glukozy na czczo w dalszym ciągu związane jest ze stężeniem HbA_{1c} > 7%.^(24; 83) Woerle i wsp.⁽²⁴⁾ oceniali względny udział kontroli stężenia glukozy w osoczu na czczo i po posiłku u osób z cukrzycą typu 2 i HbA_{1c} ≥ 7,5%. Tylko 64%

osób osiągających stężenie glukozy w osoczu na czczo < 5,6 mmol/l (100 mg/dl) uzyskało HbA_{1c} < 7%, podczas gdy nastąpiło to u 94% osób, które uzyskały docelowe stężenie glukozy po posiłku < 7,8 mmol/l (140 mg/dl). Obniżenie stężenia glukozy w osoczu po posiłku przyczyniało się do prawie dwukrotnego obniżenia stężenia HbA_{1c} w porównaniu obniżeniem stężenia glukozy w osoczu na czczo. Stężenie glukozy w osoczu po posiłku miało 80% udziału w stężeniu HbA_{1c}, gdy stężenie HbA_{1c} wynosiło < 6,2% i około 40% udziału, gdy stężenie HbA_{1c} wynosiło powyżej 9,0%.

Te badania dowodzą, że kontrola hiperglikemii na czczo jest konieczna, lecz zazwyczaj niewystarczająca, aby osiągnąć stężenia HbA_{1c} < 7% jak również, że kontrola hiperglikemii po posiłku jest istotna dla osiągnięcia zalecanego stężenia HbA_{1c}.

Docelowe leczenie ukierunkowane na stężenie glukozy w osoczu na czczo nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii. Jednakże ryzyko hipoglikemii może być zwiększone przy usiłowaniu obniżenia stężenia HbA_{1c} do 7% poprzez ukierunkowanie leczenia tylko na stężenie glukozy w osoczu na czczo. W badaniu „treat-to-target”,⁽⁸⁴⁾ w którym stosowano insuliny długo działające oraz insuliny o pośrednim czasie działania w celu kontrolowania stężenia glukozy na czczo, jedynie 25% osób leczonych raz dziennie insuliną glargine osiągnęło stężenie HbA_{1c} < 7% bez towarzyszącej udokumentowanej nocnej hipoglikemii. Odwrotnie, Bastyr i wsp.,⁽⁶⁵⁾ wykazali, że stężenie glukozy w osoczu po posiłku w porównaniu ze stężeniem glukozy w osoczu na czczo było związane z podobnie lub rzadziej występującą hipoglikemią. Nie obserwowano też ciężkiej hipoglikemii w badaniu Woerle i wsp., w którym obniżenie średniego stężenia HbA_{1c} z 8,7% do 6,5% zostało osiągnięte włącznie z ukierunkowaniem leczenia na stężenie glukozy w osoczu po posiłku.⁽²⁴⁾

PYTANIE 3: KTÓRE TERAPIE SĄ SKUTECZNE W KONTROLOWANIU STĘŻENIA GLUKOZY W OSOCZU PO POSIŁKU ?

Diety o małym ładunku glikemicznym są korzystne w kontrolowaniu stężenia glukozy w osoczu po posiłku [Poziom 1+]

Interwencje żywieniowe, aktywność fizyczna i kontrola masy ciała pozostają głównymi czynnikami skutecznego leczenia cukrzycy. Mimo, że w zasadzie rola i korzyści z regularnej aktywności fizycznej i utrzymywania pożądanej masy ciała nie są poddawane w wątpliwość, dyskutowany jest optymalny skład diety. Niektóre postacie węglowodanów mogą pogorszyć poposiłkową glikemii. Indeks glikemiczny (IG) jest używany do sklasyfikowania pokarmów węglowodanowych przez porównanie działania glikemicznego (wyrażonego jako przyrost poposiłkowego pola powierzchni pod krzywą) węglowodanów zawartych w poszczególnych pokarmach. Większość współczesnych pokarmów skrobiowych ma względnie wysoki IG, włącznie z ziemniakami, białym i ciemnymi pieczywem, ryżem i płatkami owsianymi.⁽⁸⁶⁾ Pokarmy o niższym IG (np. rośliny strączkowe, makaron i większość owoców) zawierają skrobię i cukry, które są wolniej trawione i wchłaniane lub z natury mniej glikemiczne (np. fruktoza, laktoza). Pokarmowy ładunek glikemiczny (ŁG), zawartość węglowodanów w diecie i ich średnie IG, stosowane są jako „globalna” ocena poposiłkowej glikemii i zapotrzebowania na insulinę. Mimo wcześniejszych kontrowersji, wykazano, że IG (indeks glikemiczny) i ŁG (ładunek glikemiczny) pojedynczych pokarmów może w sposób wiarygodny służyć do przewidywania względnej oceny poposiłkowej odpowiedzi glikemicznej i insulino-micznej na pokarmy mieszane.^(87; 88) Stosowanie IG (indeksu glikemicznego) może zapewnić dodatkową korzyść w kontroli cukrzycy poza obliczaniem zawartości węglowodanów.⁽⁸⁹⁾

W meta-analizie randomizowanych badań kontrolowanych, diety o niższym IG (indeksie glikemicznym) są związane z niewielką poprawą w zakresie HbA_{1c}.⁽⁹⁰⁾ Badania obserwacyjne w populacjach nie chorujących na cukrzycę sugerują, że diety o wysokim IG (indeksie glikemicznym) są niezależnie związane ze zwiększonym ryzykiem cukrzy-

cy typu 2,^(91; 92) cukrzycy w okresie ciąży⁽⁹³⁾ i choroby sercowo-naczyniowej.⁽⁹⁴⁾ Wykazano, że ładunek glikemiczny jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca.⁽⁹⁴⁾

Mimo niezgodności danych, dostateczna liczba pozytywnych wyników sugeruje, że plany żywieniowe oparte na rozsądnym stosowaniu IG (indeksu glikemicznego) wpływają pozytywnie na wahania stężenia glukozy po posiłku i wpływają na redukcję sercowo-naczyniowych czynników ryzyka.⁽⁹⁵⁾

Kilka środków farmakologicznych preferencyjnie obniża stężenie glukozy w osoczu po posiłku [Poziom 1++]

Mimo, że wiele środków poprawia ogólną kontrolę glikemii, włącznie ze stężeniem glukozy w osoczu po posiłku, kilka rodzajów terapii farmakologicznej specyficzniej oddziałuje na stężenie glukozy w osoczu po posiłku. Ten rozdział zawiera opis mechanizmów działania leków dostępnych na rynku, wymienionych w kolejności alfabetycznej. W podsumowaniu tym nie są wymienione specyficzne skojarzenia leków.

Tradycyjne rodzaje terapii obejmują inhibitory α -glukozydazy, glinidy (szybko działające środki zwiększające wydzielanie insuliny) oraz insulinę (szybkodziałające analogi insuliny, insuliny dwufazowe [mieszanki insuliny] insulinę wziewną, krótkodziałającą insulinę ludzką).

Dodatkowo nowe klasy leków ukierunkowanych na stężenie glukozy w osoczu po posiłku u osób z cukrzycą (analogi amyliny, pochodne peptydu glukagonopodobnego-1 [GLP-1], inhibitory dipeptydylo-peptydazy-4 [DPP-4] powodują znaczące korzyści w obniżaniu poposiłkowych wahań stężenia glukozy w osoczu i obniżaniu stężenia HbA_{1c}.⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾ Działania tych leków skierowane są na uzupełnienie niedoborów hormonów wydzielanych przez trzustkę i komórki jelit, które wpływają na wydzielanie insuliny i glukagonu, uczucie sytości oraz opróżnianie żołądka.

Inhibitory α -glukozydazy

Inhibitory α -glukozydazy (AGIs) opóźniają wchłanianie węglowodanów z przewodu pokarmowego, przez co ograniczają wahania stężenia glukozy w osoczu po posiłku. Hamują one specyficznie α -glukozydazę, enzym występujący w śróbłonku bliższego odcinka jelita cienkiego, który rozkłada disacharydy i węglowodany bardziej złożone. Poprzez konkurencyjne hamowanie tego enzymu,

AGIs opóźniają wchłanianie węglowodanów w jelitach i łagodzą wahania glukozy w osoczu po posiłkach. ^(100; 101) Dostępny na rynku AGIs są akarboza i miglitol. (W Polsce tylko akarboza. przyp. tłum.).

Analogi amyliny

Ludzka amylina jest peptydem glukoregulacyjnym złożonym z 37 aminokwasów, który w warunkach fizjologicznych wydzielany jest przez komórki β wraz z insuliną. Pramlintyd, który jest dostępny na rynku (w Polsce – niedostępny.przyp. tłum.), jest syntetycznym analogiem ludzkiej amyliny, który przywraca naturalne oddziaływanie amyliny na metabolizm glukozy poprzez spowalnianie opróżniania żołądka, obniżanie stężenia glukagonu w osoczu i zwiększanie uczucia sytości, wskutek czego zmniejsza poposiłkowe wahania stężenia glukozy. ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁸⁾

Inhibitory dipeptydylo-peptydazy-4 (DPP-4)

Inhibitory DPP-4 działają poprzez hamowanie enzymu DPP-4, który rozkłada GLP-1, dzięki czemu zwiększa ilość aktywnej postaci hormonu. ⁽⁹⁶⁾ To z kolei stymuluje zależne od glukozy wydzielanie insuliny, hamuje uwalnianie glukagonu, opóźnia opróżnianie żołądka i zwiększa uczucie sytości. ⁽³⁴⁾ Obecnie jedynym dostępnym na rynku inhibitorem DPP-4 jest fosforan sitagliptyny (w Polsce – niedostępny.przyp. tłum.).

Glinidy

Mechanizm działania glinidów jest podobny do mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika ale wykazują one krótszy okres półtrwania. Stymulują one szybkie, lecz krótkotrwałe wydzielanie insuliny z komórek β trzustki, które trwa jedną do dwóch godzin. ⁽¹⁰⁹⁾ Jeżeli przyjmowane są one w porze posiłków, zmniejszają poposiłkowe wahania stężenia glukozy jak również zmniejszają ryzyko wystąpienia hipoglikemii w czasie późnej fazy poposiłkowej, ponieważ wydzielana jest mniejsza ilość insuliny w kilka godzin po posiłku. ^(110; 111) Na rynku dostępne są dwa środki: nateglinid i repaglinid.

Pochodne peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1)

GLP-1 jest hormonem inkretynowym wydzielanym w jelicie, który obniża stężenie glukozy wskutek swojej zdolności do stymulowania wydzielania insuliny, zwiększa neogenezę komórek β , hamuje apoptozę komórek β , hamuje

wydzielanie glukagonu, spowalnia opróżnianie żołądka i wywołuje uczucie sytości. ⁽¹¹²⁻¹¹⁵⁾ U osób z cukrzycą typu 2 wydzielanie GLP-1 jest zmniejszone. ⁽³⁴⁾ Egzenatyd, jedyny obecnie dostępny na rynku agonista receptora GLP-1 wykazuje 53% homologię sekwencji z GLP-1. Wykazano, że posiada on wiele takich samych cech jak peptyd ludzki. ⁽¹¹⁶⁾ (w Polsce – niedostępny.przyp. tłum.). ⁽¹¹⁶⁾

Insuliny

• Szybko działające analogi insuliny

Szybko działające analogi insuliny opracowano po to, aby naśladowały prawidłowe, fizjologiczne działanie insuliny. ⁽¹¹⁷⁾ Szybko działające insuliny wykazują szybki początek i szczyt działania oraz krótki czas działania. ⁽¹¹⁷⁾

• Insuliny dwufazowe

Insuliny dwufazowe (mieszanki insuliny) są kombinacją szybko działającego analogu z insuliną o pośrednim czasie działania w celu naśladowania prawidłowego fizjologicznego działania insuliny i obniżania stężenia glukozy w osoczu po posiłku. ⁽¹¹⁸⁻¹²¹⁾ Obecnie na rynku światowym jest kilka szybko działających preparatów insuliny dwufazowych.

• Insulina wziewna

Insulina wziewna składa się z insuliny ludzkiej w postaci proszku do inhalacji, który podawany jest za pomocą inhalatora. Preparat inhalacyjny insuliny ma początek działania podobny do szybko działającego analogu insuliny i czas działania porównywalny z podskórnie podawaną krótkodziałającą insuliną ludzką. ⁽¹²²⁾

PYTANIE 4: JAKIE SĄ CELE KONTROLI GLIKEMII POPOSIŁKOWEJ I JAK POWINY BYĆ OCENIANE?

Poposiłkowe stężenie glukozy w osoczu rzadko wzrasta powyżej 7,8 mmol/l (140 mg/dl) u osób z prawidłową tolerancją glukozy i typowo powraca do poziomu podstawowego w dwie do trzech godzin po spożyciu pokarmu [Poziom 2++]

Jak już wspomniano, stężenie glukozy rzadko wzrasta powyżej 7,8 mmol/l (140 mg/dl) u osób zdrowych z prawidłową tolerancją glukozy i typowo powraca do poziomu podstawowego w dwie do trzech godzin po spożyciu pokarmu.^(26;27)

IDF i inne organizacje definiują prawidłową tolerancję glukozy jako glikemię < 7,8 mmol/l (140 mg/dl) w dwie godziny po spożyciu 75 g glukozy [Poziom 4]

IDF i inne organizacje definiują prawidłową tolerancję glukozy jako < 7,8 mmol/l (140 mg/dl) w dwie godziny po spożyciu 75 g glukozy,^(1; 123; 124) tak więc docelowe stężenie glukozy w osoczu po posiłku wynoszące < 7,8 mmol/l (140 mg/dl) jest zgodne z tą definicją. Ponadto, ponieważ stężenie glukozy w osoczu zazwyczaj powraca do poziomu podstawowego w dwie do trzech godzin po spożyciu pokarmu, docelowe stężenie glukozy w osoczu wynoszące < 7,8 mmol/l (140 mg/dl) wydaje się rozsądnym i zachowawczym celem. Tabela 2 ukazuje zalecane cele kontroli glikemii.

Zaleca się dokonywanie pomiarów stężenia glukozy w osoczu w dwugodzinnym przedziale czasowym, ponieważ jest to zgodne z wytycznymi opublikowanymi przez większość wiodących organizacji i stowarzyszeń medycznych zajmujących się cukrzycą [Poziom 4]

Mimo, że przedziały czasowe badania wynoszące od jednej do dwóch godzin po posiłku są skorelowane z HbA_{1c},⁽¹²⁵⁾ zaleca się dokonywanie pomiarów stężenia glukozy w osoczu w dwugodzinnym przedziale czasowym, ponieważ jest to zgodne z wytycznymi dotyczącymi pomiarów glikemii opublikowanymi przez większość

wiodących organizacji i stowarzyszeń medycznych.^(124; 126; 127) Ponadto, mierzenie po dwóch godzinach może być bezpieczniejsze dla osób leczonych insuliną, szczególnie osób niedoświadczonych w terapii insuliną lub które nie zostały właściwie wyszkolone. Te osoby mogą wykazywać tendencję do niewłaściwej reakcji na stężenie glukozy w osoczu po 1 godzinie stosując dodatkowe bolusy insuliny, bez oczekiwania na osiągnięcie pełnego efektu terapeutycznego pierwszego podanego bolusa insuliny. To zachowanie jest często określane jako „nakładanie się szczytów działania insuliny” i może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii.

Samokontrola stężenia glukozy we krwi (SMBG) jest obecnie optymalną metodą oceny stężenia glukozy w osoczu [Poziom 1++]

SMBG umożliwia osobom chorym na cukrzycę uzyskanie i używanie informacji na temat stężenia glukozy w osoczu w „czasie rzeczywistym”. To ułatwia chorym na cukrzycę interwencję we właściwym czasie, tak aby uzyskać i utrzymać prawie normoglikemię jak również pozwala na odpowiednią reakcję. Tak więc, większość organizacji zajmujących się cukrzycą i innych stowarzyszeń medycznych zaleca stosowanie SMBG osobom z cukrzycą.⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾

Podczas, gdy wiele publikacji skupia się głównie na użyteczności SMBG u osób leczonych insuliną,^(2; 129) wiele badań wykazało, że programy leczenia obejmujące zorganizowane SMBG powoduje większą redukcję HbA_{1c} u osób z cukrzycą typu 2 nie wymagającą stosowania insuliny w porównaniu z programami bez SMBG.⁽¹³⁰⁻¹³⁴⁾

Jednakże trwa dyskusja na temat klinicznych korzyści SMBG, szczególnie w cukrzycy nie leczonej insuliną. Pewne badania wykazały niewielką lub brak różnicy w kontroli glikemii (HbA_{1c}) przy porównaniu stosowania SMBG i badania stężenia glukozy w moczu,^(135; 136) podczas gdy inne doniesienia wykazały, że SMBG powoduje inne korzyści w kategoriach poprawy kontroli glikemii.⁽¹³³⁾

Niedawna meta-analiza dokonana przez Jansena i wsp.,⁽¹³³⁾ która obejmowała 13 randomizowanych badań kontrolowanych oceniających efekty SMBG, wykazała, że interwencja w postaci SMBG powoduje redukcję HbA_{1c} o 0,40% w porównaniu z interwencjami bez SMBG. Ponadto, gdy pacjenci otrzymują regularne medyczne informacje zwrotne, redukcja HbA_{1c} jest ponad dwukrotnie większa, podczas gdy samokontrola stężenia glukozy w moczu powoduje porównywalne efekty do interwencji bez

samokontroli stężenia glukozy we krwi lub w moczu. Jednakże ostatnio opublikowane badanie DiGEM nie wykazało, że SMBG znacząco redukuje HbA_{1c}, które było tylko o 0,17% niższe w grupie stosującej intensywnie SMBG w porównaniu ze zwykłym postępowaniem bez stosowania SMBG.⁽¹³⁷⁾

SMBG jest jedynie jednym z elementów leczenia cukrzycy. Jego potencjalne korzyści wymagają szkolenia pacjentów w zakresie wykonywania SMBG, interpretacji wyników testów i odpowiedniego dostosowania schematu leczenia w celu uzyskania kontroli glikemii. Ponadto, klinicyści muszą być dobrze zorientowani w interpretacji danych SMBG, przepisywać właściwe leki i ściśle monitorować pacjentów w celu dostosowywania schematów leczenia we właściwym czasie i w miarę potrzeby.

Ogólnie zaleca się, aby pacjenci leczeni insuliną wykonywali SMBG co najmniej trzy razy dziennie; częstość SMBG w przypadku pacjentów, którzy nie są leczeni insuliną powinna być zindywidualizowana stosownie do schematu leczenia każdego pacjenta i poziomu kontroli glikemii [Poziom 4]

Z uwagi na bezwzględny niedobór insuliny, większość pacjentów z cukrzycą typu 1 wymaga wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu dnia w celu kontroli glikemii. Dodatkowo, wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosuje insulinę do leczenia ich choroby. Biorąc pod uwagę, potencjalnie wywołaną insuliną, hipoglikemię, większość organizacji medycznych zaleca, aby pacjenci leczeni insuliną wykonywali SMBG co najmniej trzy razy dziennie.^(128;138)

Jak omówiono wcześniej, trwa dyskusja dotycząca klinicznego znaczenia SMBG w cukrzycy nie leczonej insuliną. Jednakże, mimo braku dowodów odnośnie czasu i częstości SMBG, większość organizacji medycznych zaleca, aby częstość SMBG w cukrzycy nie leczonej insuliną była zindywidualizowana stosownie do schematu leczenia każdego pacjenta i kontroli glikemii.^(128;138)

OPRACOWYWANE TECHNOLOGIE

Stale monitorowanie stężenia glukozy

Stale monitorowanie stężenia glukozy (CGM) jest nowo powstałą technologią służącą do monitorowania cukrzycy.⁽¹³⁹⁻¹⁴²⁾ Zestaw do CGM składa się z czujnika, urządzenia przechowującego dane i monitora. Czujnik mierzy stężenie glukozy co 1 do 10 minut i przesyła odczyt do urządzenia przechowującego dane. Wyniki mogą być odczytane retrospektywnie przez lekarza lub wyświetlone w „czasie rzeczywistym” na monitorze. CGM dostarcza informacji o stężeniu glukozy, wzorcach i trendach, przez co odzwierciedla efekty działania leków, posiłków, stresu, ćwiczeń fizycznych i innych czynników, które wpływają na stężenie glukozy. Ponieważ urządzenia CGM mierzą stężenie glukozy śródmiąższowej płynie śródtkankowym, wartości wykazują opóźnienie w stosunku do wartości pojedynczego „punktu czasowego” o kilka minut.

1,5-Anhydroglucitol

Osoczowy 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG), naturalny polioli występujący w diecie, został zaproponowany jako marker hiperglikemii poposiłkowej. 1,5-AG jest wrażliwy i reaguje szybko na zmiany stężenia glukozy w surowicy, dokładnie odzwierciedla przemijający wzrost stężenia glukozy w ciągu kilku dni.^(143, 144) Automatyczny test dla 1,5-AG był stosowany w Japonii przez ponad dekadę;⁽¹⁴⁵⁾ podobny test został ostatnio zatwierdzony w USA.⁽¹⁴⁶⁾ Nie ma wyników badań, w których zastosowano ten parametr kontroli glikemii.



.03

WNIOSKI

Z uwagi na to, że 246 milionów ludzi na świecie choruje na cukrzycę,⁽¹⁾ epidemia cukrzycy jest znaczącym i rosnącym problemem globalnym. Źle kontrolowana cukrzyca jest wiodącą przyczyną zgonów w większości krajów rozwiniętych i wiąże się z takimi powikłaniami, jak neuropatia cukrzycowa, niewydolność nerek, utrata wzroku i choroba dużych naczyń krwionośnych.^(5; 6) Powikłania o typie makroangiopatii są główną przyczyną zgonów osób chorych na cukrzycę.⁽⁷⁾

Istnieje silny związek pomiędzy glikemią po posiłku i oznaczaną w teście prowokacji, a ryzykiem sercowo-naczyniowym u osób z prawidłową tolerancją glukozy, nieprawidłową tolerancją glukozy - IGT i cukrzycą,^(17; 18; 20; 22; 61) jak również związek pomiędzy hiperglikemią poposiłkową, a stresem oksydacyjnym, zapaleniem, grubością blaszki wewnętrznej błony środkowej tętnicy szyjnej - IMT i dysfunkcją śródbłonna, wszystkie te czynniki są znanymi czynnikami choroby sercowo-naczyniowej.^(25; 52; 53; 63; 71; 73) Ponadto coraz więcej dowodów wykazuje, że hiperglikemia poposiłkowa może być również związana z retinopatią,⁽²¹⁾ dysfunkcją funkcji poznawczych u osób w wieku podeszłym z cukrzycą typu 2,⁽⁶⁴⁾ oraz niektórymi rodzajami raka.⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾

Ponieważ wydaje się, że nie ma progę glikemicznego, przy którym występuje redukcja powikłań,^(14; 15) celem leczenia cukrzycy powinno być osiągnięcie statusu gli-

kemicznego tak bliskiego prawidłowym wartościom glikemii, jak tylko pozostaje to bezpieczne i jest to możliwe w odniesieniu do wszystkich trzech miar kontroli glikemii, to znaczy HbA_{1c}, stężenia glukozy w osoczu na czczo i po posiłku. W obrębie tych parametrów i w odniesieniu do dostępnych terapii oraz technologii leczenia i monitorowania stężenia glukozy po posiłku, docelowe stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po posiłku wynoszące < 7,8 mmol/l (140 mg/dl) wydaje się zarówno właściwe, jak i możliwe do osiągnięcia.

Schematy leczenia ukierunkowane zarówno na glikemię na czczo, jak i po posiłku są konieczne do uzyskania optymalnej kontroli stężenia glukozy. Jednakże optymalna kontrola glikemii nie może być osiągnięta bez odpowiedniego oddziaływania na stężenie glukozy w osoczu po posiłku.^(36; 82; 83) Dlatego leczenie hiperglikemii na czczo i po posiłku powinno być rozpoczynane jednocześnie przy dowolnym stężeniu HbA_{1c}. Pomimo tego, że koszt pozostanie ważnym czynnikiem determinującym odpowiednie leczenie, kontrolowanie glikemii jest ostatecznie znacznie mniej kosztowne niż leczenie powikłań cukrzycy.

TABELA 2

Docelowe wartości glikemii w klinicznym leczeniu cukrzycy*

HbA_{1c}	<6.5%
Przed posiłkiem (na czczo)	5.5 mmol/l (<100 mg/dl)
2 godziny po posiłku	7.8 mmol/l (<140 mg/dl)

* Nadrzędnym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie wszystkich parametrów kontroli glikemii do poziomu tak bliskiego poziomowi prawidłowego, jak tylko jest to możliwe i pozostaje to bezpieczne. Powyższe cele dostarczają podstaw do zapoczątkowania i monitorowania klinicznego leczenia glikemii, lecz docelowe wartości glikemii powinny być zindywidualizowane. Te cele nie są właściwe w przypadku dzieci i kobiet w ciąży.



.04

**WYKAZ
PIŚMIENNICTWA**

- (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) Sorokin 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, Ezsol Z et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30(3):146-149.
- (49) Cominacini L, Fratta PA, Garbin U, Campagnola M, Davoli A, Rigoni A et al. E-selectin plasma concentration is influenced by glycaemic control in NIDDM patients: possible role of oxidative stress. *Diabetologia* 1997; 40(5):584-589.
- (50) Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7):1145-1150.
- (51) Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106(16):2067-2072.
- (52) Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001; 108(4):635-636.
- (53) Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97(17):1695-1701.
- (54) Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI et al. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 2004; 109(4):520-525.
- (55) von Harsdorf R, Li PF, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species-induced cardiomyocyte apoptosis. *Circulation* 1999; 99(22):2934-2941.
- (56) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865):813-820.
- (57) Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11):1306-1316.
- (58) Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5):E924-E930.
- (59) Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52(11):2795-2804.
- (60) Piconi L, Quagliaro L, Da RR, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8):1453-1459.
- (61) Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):813-819.
- (62) Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da RR, Maier A et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53(3):701-710.
- (63) Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1):146-154.
- (64) Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006; 67(2):235-240.
- (65) Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000; 283(19):2552-2558.
- (66) Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(5):1171-1176.

- (67) Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(17):1293-1300.
- (68) Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1):138-147.
- (69) Lajous M, Willett W, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Hernandez-Avila M, Romieu I. Glycemic load, glycemic index, and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2005; 16(10):1165-1169.
- (70) Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295(14):1681-1687.
- (71) Hasegawa G, Yamamoto Y, Zhi JG, Tanino Y, Yamasaki M, Yano M et al. Daily profile of plasma %CoQ10 level, a biomarker of oxidative stress, in patients with diabetes manifesting postprandial hyperglycaemia. *Acta Diabetol* 2005; 42(4):179-181.
- (72) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362(6423):801-809.
- (73) Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 112(2):179-184.
- (74) Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007; 30(3):561-567.
- (75) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the 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 glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6):1455-1461.
- (95)** Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr* 2004; 92(3):367-381.
- (96)** Ahren B, Schmitz O. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36(11-12):867-876.
- (97)** Briones M, Bajaj M. Exenatide: a GLP-1 receptor agonist as novel therapy for Type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(8):1055-1064.
- (98)** Ceriello A, Piconi L, Quagliaro L, Wang Y, Schnabel CA, Ruggles JA et al. Effects of pramlintide on postprandial glucose excursions and measures of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3):632-637.
- (99)** Weyer C, Maggs DG, Young AA, Kolterman OG. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a physiological approach toward improved metabolic control. *Curr Pharm Des* 2001; 7(14):1353-1373.
- (100)** Goke B, Herrmann-Rinke C. The evolving role of alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14 Suppl 1:S31-S38.
- (101)** Lebovitz HE. alpha-Glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(3):539-551.
- (102)** Samsom M, Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Zinsmeister AR, Rizza RA. Pramlintide, an amylin analog, selectively delays gastric emptying: potential role of vagal inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278(6):G946-G951.
- (103)** Fineman M, Weyer C, Maggs DG, Strobel S, Kolterman OG. The human amylin analog, pramlintide, reduces postprandial hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2002; 34(9):504-508.
- (104)** Thompson RG, Peterson J, Gottlieb A, Mullane J. Effects of pramlintide, an analog of human amylin, on plasma glucose profiles in patients with IDDM: results of a multicenter trial. *Diabetes* 1997; 46(4):632-636.
- (105)** Thompson RG, Gottlieb A, Organ K, Koda J, Kisicki J, Kolterman OG. Pramlintide: a human amylin analogue reduced postprandial plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1997; 14(7):547-555.
- (106)** Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, Shen L, Ruggles JA, Maggs DG et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(4):724-730.
- (107)** Kruger DF, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus: rationale and review of clinical data. *Drugs* 2004; 64(13):1419-1432.
- (108)** Maggs DG, Fineman M, Kornstein J, Burrell T, Schwartz S, Wang Y et al. Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to insulin lispro in subjects with type 2 diabetes: a dose-timing study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(1):55-60.
- (109)** 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)** Nattrass 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) Scherthaner G, Kopp HP, Ristic S, Muzyka B, Peter L, Mitteregger G. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Horm Metab Res* 2004; 36(3):188-193.
- (121) Roach P, Malone JK. Comparison of insulin lispro mixture 25/75 with insulin glargine during a 24-h standardized test-meal period in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(7):743-749.
- (122) Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003890.
- (123) American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:S42-S47.
- (124) American Association of Clinical Endocrinologists. Medical guidelines for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2003; 8:40-65.
- (125) El-Kebbi IM, Ziemer DC, Cook CB, Gallina DL, Barnes CS, Phillips LS. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2004; 27(2):335-339.
- (126) AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocr Pract* 2007; 13(Suppl 1):5-68.
- (127) *Global Guideline for Type 2 Diabetes*. IDF Task Force on Clinical Guidelines, International Diabetes Federation, 2006. <http://www.idf.org>
- (128) American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007: Standards of Medical Care in Diabetes -- 2007. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 1:S4-41.
- (129) Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003; 26(6):1759-1763.
- (130) Martin S, Schneider B, Heinemann L, 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. 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.

Printed in march 2008
by Paperland printers, Belgium

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

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



International Diabetes Federation

International Diabetes Federation (IDF)

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