

Jorge Luiz Gross
Sandra R.G. Ferreira
José Egídio de Oliveira

Sociedade Brasileira de Diabetes

RESUMO

A hiperglicemia pós-prandial (HPP) decorre da diminuição da primeira fase de secreção insulínica e não tanto da resistência à insulina. Embora marcador da glicemia pós-prandial (GPP), a glicemia de 2h (G2h) pós-sobrecarga oral de glicose tem baixa reprodutibilidade. A HPP é importante fator de risco cardiovascular (CV), particularmente no DM, por ser a primeira causa de morte. Em não-diabéticos, tanto a glicemia de jejum (GJ) como a G2h elevam tal risco, que segue um *continuum* mesmo dentro da faixa normal (disglicemia). Lesões ateroscleróticas são mais acentuadas nos distúrbios do metabolismo glicídico, existindo associação de dano arterial com G2h. Em populações com GJ normal, à medida que se eleva a G2h, também aumenta o risco de morte. Glicação não-enzimática de componentes da parede arterial e oxidação de lipoproteínas aceleram o processo aterosclerótico. Associa-se a HPP a distúrbio de condução, facilitador da ocorrência de morte súbita. Disfunção endotelial também predispõe à vasoconstrição e isquemia miocárdica pós-refeição. A ADA recomenda que a GPP seja monitorada, especialmente quando GJ e A1c não forem proporcionais. Inibidores de alfa-glicosidase, glinidas e análogos de insulina de ação ultra-rápida são eficazes em reduzir a GPP, restando saber se diminuem complicações crônicas diabéticas. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/6:728-738)

Descritores: Glicemia de jejum; Glicemia pós-prandial; Risco cardiovascular; Mortalidade; Intolerância à glicose

ABSTRACT

Post-prandial Glycemia.

Post-prandial hyperglycemia (PPH) is mainly attributed to a reduced first phase insulin secretion and lesser to insulin resistance. Although a marker of post-prandial glycemia (PPG), 2-hour post glucose load glycemic level (2hG) has low reproducibility. PPH is an important cardiovascular (CV) risk factor, particularly in DM in which CV diseases are the main cause of death. In non-diabetics, fasting and/or 2hG increase such risk, which occurs in a *continuum* within the normal range (dysglycemia). Atherosclerotic lesions are more pronounced in glucose metabolism disturbances; an association of arterial injury and 2hG was verified. In populations with normal fasting glycemia the risk of death increases along with 2hG. Non-enzymatic glycation of arterial wall components and lipoprotein oxidation accelerate atherosclerotic process. PPH is associated with conduction disturbances, which facilitate the occurrence of sudden

Recebido em 28/07/03
Revisado em 19/10/03
Aceito em 22/10/03

Reunião: Discussão de Consensos da Sociedade Brasileira de Diabetes

Data e local: 26 de outubro de 2002, Rio de Janeiro, RJ

Apresentação e discussão: Jorge Luiz Gross

Coordenação: José Egídio de Oliveira

Edição: Sandra R.G. Ferreira

death. Endothelial dysfunction could also predispose to vasoconstriction and post-prandial myocardial ischemia. ADA recommends that PPG should be monitored, especially when fasting glycemia and A1c are not proportional. While the efficacy of alpha-glucosidase inhibitors, glynides and ultra-short action insulin analogues are proved to reduce PPG it is still necessary to ascertain whether they are able to reduce long-term diabetic complications. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/6:728-738)

Keywords: Post-prandial hyperglycemia; Cardiovascular risk; Mortality; Glucose intolerance

NOS ÚLTIMOS ANOS ACUMULARAM-SE evidências apontando a hiperglicemia como fator de risco para complicações micro- e macrovasculares no diabetes mellitus (DM). O aumento no risco das complicações é contínuo, mais comumente expresso através da relação com a hemoglobina glicada (A1c), que reflete as contribuições relativas da glicemia de jejum e pós-prandial (GPP). O papel da hiperglicemia pós-prandial para o risco cardiovascular tem sido alvo de grande discussão e ainda permanece incerto. Este será o principal foco de discussão neste documento, baseando-se nos principais estudos disponíveis na atualidade. A importância da GPP para a morbi-mortalidade no DM tipo 2 foi recentemente revisada pela Associação Americana de Diabetes (ADA) (1). Questões extraídas desta revisão e outras aqui levantadas pela SBD serão abordadas a seguir.

Alguns dos principais pontos que este tema da GPP suscita são:

Qual o mecanismo fisiopatológico de controle da glicemia no período pós-prandial?

Qual é a relação da GPP com a glicemia de 2 horas do testes de tolerância à glicose?

Quais são as contribuições relativas da glicemia jejum e GPP para a A1c e risco de complicações?

Qual é a real importância clínica da glicemia ou hiperglicemia pós-prandial?

Quando a GPP deve ser medida?

Qual o seu tratamento e se este traz benefícios em termos das possíveis complicações associadas?

Inicialmente, cabe ressaltar as recomendações da ADA para orientar a prática clínica (2). Esta Associação propõe que as atividades clínicas devam ser "baseadas em evidências" e qualifica estas evidências em 4 níveis:

No primeiro nível, denominado "A", estão incluídos resultados ou evidências oriundas de grandes ensaios clínicos randomizados controlados, com poder adequado e bem conduzidos, geralmente multicêntri-

cos envolvendo diferentes populações; também neste nível estão as análises de vários estudos randomizados de rigor científico comprovado (metanálise), desde que estas incluam critérios de qualidade para as publicações a serem avaliadas; ou, então forte evidência não-experimental do fenômeno tudo-ou-nada, como, por exemplo, o uso de insulina na cetoacidose diabética, cuja eficácia é indiscutível, dispensando a realização de ensaio clínico randomizado com placebo.

Evidências nível "B" originam-se dos estudos de coorte, onde pacientes são acompanhados por determinado tempo (prospectivos), metodologicamente adequados, que foram feitos em uma ou poucas instituições. À metanálise de estudos de coorte também atribui-se nível B de evidência, assim como os registros sistemáticos, que são bastante importantes, por exemplo, na análise dos pacientes com insuficiência renal crônica. O registro americano de falência renal representa uma das mais importantes fontes de evidência nessa área.

Evidências nível "C" são provenientes de estudos caso-controle, mais facilmente realizáveis do ponto de vista metodológico, os quais caracterizam-se por fornecer relação entre um fato e o desfecho muito menos definitiva do que a obtida através dos estudos randomizados e de coorte. Neste nível encontram-se os estudos mal conduzidos, com problemas metodológicos, ou aqueles que tiveram algum vício de comparação – por exemplo, usaram controles históricos; também neste nível estão as evidências baseadas em séries de casos ou relatos de casos que não deixam de ser importantes, pois muito do que sabe sobre efeitos de certos medicamentos começou com relato de casos e, por fim, aquelas não são concordantes entre os estudos.

Finalmente, evidência nível "D" é aquela extraída de uma reunião de especialistas ou baseadas na experiência clínica ("reunião de consenso").

Fisiopatologia do Controle da Glicemia e Parâmetros de Avaliação

O grau de controle glicêmico no paciente diabético tem sido comumente avaliado através de medidas da glicemia de jejum, glicemia após sobrecarga oral de glicose e/ou GPP e através da determinação da A1c. A glicemia de jejum é a mais utilizada na avaliação do controle glicêmico; reflete os valores mais baixos de glicemia do dia, sofre a menor variabilidade e é considerada método pouco sensível para avaliação do perfil da glicose plasmática durante o dia (3). Uma de suas principais limitações como parâmetro de controle é que esta não aumenta com a idade e, por isso, torna-se menos sensível ainda para detectar alterações do metabolismo glicídico em indivíduos com mais de 65 anos.

A glicemia 2 horas pós-sobrecarga e a GPP medem os picos atingidos em resposta ao teste com 75 g de glicose oral (TOTG) ou à refeição e têm sido consideradas equivalentes no que diz respeito ao seu significado fisiopatológico. Ambas tendem a aumentar com a idade, de tal modo que este comportamento pode ter implicações diagnósticas em indivíduos com faixa etária mais avançada (3).

Estudo em população não-obesa verificou que cerca de 4% dos indivíduos têm glicemia de jejum alterada segundo os critérios diagnósticos vigentes. No entanto, a proporção de indivíduos com TOTG compatível com tolerância à glicose diminuída seria superior a 12%, em decorrência desta tendência da glicemia pós-sobrecarga (e GPP) se elevar com a idade (4). A diferença na ocorrência de distúrbio da tolerância à glicose chegaria, portanto, a ser quatro vezes maior ao se considerar o valor de corte para glicemia de 2 horas ao invés da glicemia de jejum, especialmente em indivíduos magros.

A A1c é outro índice amplamente empregado, que nos dá uma idéia da glicemia nos dois a três meses prévios à sua determinação. É de grande utilidade clínica e em pesquisas.

Estes três parâmetros – glicemia em jejum, glicemia pós-estímulo e A1c – correlacionam-se entre si, embora sejam independentes, cada qual com seu valor próprio (3). Na prática clínica devem ser utilizados isoladamente e trazem informações complementares. Não cabe indicar qual dos exames seria o melhor, uma vez que os três são adequados, medindo condições fisiopatológicas diferentes no paciente que devem ser consideradas em conjunto. A A1c é o indicador mais aceito que reflete o controle glicêmico a longo prazo, sobre o qual estão baseados grandes estudos epidemiológicos como o DCCT e o UKPDS. Revendo amplamente as publicações que abordaram o papel da controle glicêmico no risco de complicações crônicas, a A1c aparece como o único parâmetro capaz de prever as complicações neurológicas e vasculares do diabetes. Considerando a glicemia média, ou seja, aquela obtida de um perfil de sete pontos, esta apresenta excelente correlação com a A1c, que varia de 0,81 a 0,95 (5). A partir destes dados, pode-se extrair uma importante informação para a prática clínica: a cada ponto percentual da A1c acima do seu valor normal corresponde um aumento da glicemia média de 35 mg/dl. Desse modo, é possível através da A1c estimar a glicemia média de dado paciente. Apesar de elevada a correlação com os valores da glicemia média de 24 horas, quando se considera os valores glicêmicos de diferentes momentos do dia, os coeficientes são bas-

tante variáveis. Em estudo recente que analisou 26 mil perfis glicêmicos e de medida de A1c de pacientes diabéticos tipo 1, observou-se que o nível de correlação da hemoglobina com os valores de glicemia variava de acordo com o horário em que esta era medida (4). A glicemia capilar antes do café da manhã apresentava a menor correlação com a A1c enquanto a glicemia capilar pré-jantar foi a que apresentou a maior correlação. Os coeficientes de correlação melhoram quando são considerados os valores pós-prandiais, sendo que após o almoço e jantar, apresentam as melhores correlações. Estes resultados indicam que tais valores devam ser os mais adequados para relacionar-se glicemia à A1c. Esta informação é de suma importância pois nos dá idéia de quanto a GPP interfere ou impacta na medida da A1c, a qual é, na verdade, o nosso principal indicador do risco de complicações.

O nível de correspondência entre a GPP e a glicemia de 2 horas após o TOTG é motivo de grande discussão. A glicemia de 2 horas pós-sobrecarga pode ser encarada como marcador da GPP, embora este teste seja criticado por apresentar variabilidade alta e reprodutibilidade baixa. A GPP, por sua vez, depende de uma interrelação entre a secreção de insulina e glucagon, a quantidade e o tipo de carboidratos ingeridos. O nível da glicemia começa a aumentar dez minutos após a ingestão de alimentos, atinge os seus valores máximos aos 60 minutos após ingestão alimentar e habitualmente ocorre aproximação aos níveis basais em duas a três horas. O pico glicêmico depende da quantidade de carboidratos, tipo e composição da refeição e, ainda, do horário do dia em que a refeição é realizada. Sabe-se, por exemplo, que após o café da manhã o pico é maior do que em outros momentos do dia (3). Supõe-se que pacientes diabéticos ocorra comportamento semelhante ao dos indivíduos normais, e, desse modo, recomendar-se-ia a mensuração da glicemia 2 horas após esta refeição quando se procura avaliar o controle pós-prandial. É possível que durante a gestação, a GPP deva ser controlada com valores de uma hora (6).

Os mecanismos da hiperglicemia pós-prandial têm sido considerados fundamentalmente como dependentes da resistência insulínica. No entanto, estudo recente realizado na Finlândia, envolvendo cerca de 5.400 pacientes submetidos a TOTG sugere um componente de deficiência na secreção de insulina pelas células beta (7). Calculou-se a razão entre o incremento dos níveis de insulina sobre o incremento da glicose aos 30 minutos pós-sobrecarga, índice esse que exprime a capacidade secretória da célula beta. Indivíduos com tolerância à glicose normal e com glicemia

de jejum alterada apresentaram reserva da célula beta comparáveis, enquanto aqueles com tolerância à glicose diminuída já mostraram comprometimento de sua reserva, caracterizando uma condição pré-diabética. Estes achados sugerem que na tolerância à glicose diminuída a deficiência de secreção é o principal fator que caracteriza o aumento da glicemia após o teste. A medida da resistência insulínica nestes mesmos pacientes foi estimada através do índice HOMA-R (produto da glicemia e insulinemia de jejum, dividido pelo fator 22,5), que é bastante aceito na literatura devido à sua alta correlação com o *clamp* euglicêmico (8). A resistência insulínica nos indivíduos com tolerância à glicose diminuída se mostrou normal, passando a se elevar na condição de diabetes. Este conceito contrasta com o de vários pesquisadores e clínicos que consideravam que a resistência insulínica estava precocemente presente no indivíduo não-hiperglicêmico, e que a elevação da glicemia ocorreria quando da diminuição da capacidade secretória de insulina (9). É, então, provável que a secreção de insulina comece a diminuir muito antes do que se imaginava que acontecesse. Desse modo, na sequência fisiopatológica ocorreria precocemente a redução da fase rápida da secreção de insulina, determinando o desaparecimento do pico inicial de liberação insulínica em resposta ao estímulo da glicose. Fisiologicamente, este pico precoce sensibiliza os órgãos-alvos, especialmente o fígado. Havendo diminuição deste pico, há um aumento da produção hepática de glicose. Além do aumento da produção de glicose, a ausência do pico também determina efeitos em outros órgãos-alvos, tais como a redução na captação de glicose pelos tecidos muscular e adiposo. Esses dois fatores, diminuição no pico de insulina e das ações sobre os órgãos-alvos, são potencializados na presença da resistência insulínica (9).

Importância Clínica da Medida da Glicemia Pós-prandial. Quando Medi-la?

Uma vez revisados os conceitos fisiopatológicos básicos, pode-se discutir a importância clínica dos distúrbios da glicemia no período pós-prandial. O papel desta passou a ser levantado especialmente nos últimos anos, quando a indústria farmacêutica começou a delinear agentes terapêuticos que atuavam particularmente neste período. Este fato desencadeou análises detalhadas de uma série de trabalhos nesta linha, permitindo a interpretação conjunta dos resultados, em particular no que se refere às associações com doença cardiovascular. Tais análises basearam-se em estudos populacionais de indivíduos normais ou naqueles envolvendo grupos específicos de pacientes. O conjun-

to destes resultados, oriundos de estudos randomizados, controlados e de metanálises, fornece evidência nível A de que a hiperglicemia pós-prandial ou pós-teste representa um dos principais fatores de risco cardiovascular. Isso é particularmente importante no DM, considerando que a primeira causa de morte nestes pacientes são as doenças cardiovasculares, em especial o infarto do miocárdio e AVC (10).

O UKPDS revelou que, no seu início, a prevalência de doença macrovascular no paciente diabético tipo 2 era bastante elevada, chegando a quase 20%, e ainda que esta taxa elevava-se de uma forma menos brusca do que as complicações microvasculares à medida que a A1c aumentava (11). Conclui-se, assim, que já há um número elevado de indivíduos com doença macrovascular ao diagnóstico do DM, talvez devido a outros fatores de risco prévios ao diagnóstico de DM, possivelmente relacionados à resistência insulínica e à diminuição da função da célula beta, que já levam à maior ocorrência de doença cardiovascular.

Também é importante considerar outros estudos de base populacional que analisaram esse fenômeno. A partir de 1998, diversos estudos avaliaram um número apreciável de indivíduos não-diabéticos e diabéticos (12-15). Em todos eles o risco de morte por doença cardiovascular e mesmo de mortes por outras causas, está aumentado naqueles indivíduos com alteração na glicemia de 2 horas, quer seja portadores de tolerância à glicose diminuída, quer de DM, e que, ao mesmo tempo, apresentam glicemia de jejum normal. O primeiro estudo a chamar a atenção para este fato foi o de Rancho Bernardo, em San Diego, EUA (12). Especialmente nas mulheres com glicemia de jejum inferior a 126 mg/dl no TOTG, porém com glicemia pós-sobrecarga aumentada, mostrou que quando acompanhadas por sete anos, tiveram aumento de duas a três vezes no risco de apresentar doença cardiovascular, em particular cardiopatia isquêmica. Resultados concordantes foram obtidos em estudos de asiáticos das Ilhas Maurício (13) que também mostraram que os indivíduos com glicemia de jejum normal e hiperglicemia pós-sobrecarga apresentavam risco de morte quase igual aos pacientes diabéticos já conhecidos. Desse modo, consistentemente demonstrou-se que a alteração na glicemia de 2 horas após o teste é muito mais importante do que a glicemia de jejum na predição da macroangiopatia. Ainda neste estudo observa crescente incremento na mortalidade à medida que os testes se deterioram até a condição francamente diabética. Não menos importante foi a observação de a glicemia de 2 horas elevada está associada ao aumento na incidência de câncer (13), em especial

o pancreático, posteriormente comprovada em outros estudos. Além dos dados em americanos e asiáticos, também em japoneses um estudo prospectivo de sete anos de 2.539 pacientes submetidos a TOTG, confirmou-se a importância da glicemia pós-sobrecarga (14). Aqueles que apresentavam tolerância à glicose diminuída, o risco cardiovascular foi praticamente igual ao de pacientes diabéticos, enquanto que os portadores de glicemia de jejum alterada se comportaram de modo semelhante ao do grupo controle. Mais uma vez, reforçou-se em uma outra população, o papel deletério da glicemia de 2 horas. E, por fim, o estudo europeu DECODE (15) também analisou os riscos de doença e mortalidade cardiovascular de um grande número de pacientes acompanhados por dez anos, que haviam se submetido a TOTG. Indivíduos normoglicêmicos ao jejum, porém com glicemia de 2 horas aumentada, apresentavam nítido gradiente de elevação na mortalidade, mostrando que a glicemia pós-sobrecarga tem impacto mais significativo no risco cardiovascular. Portanto, os autores concluíram que em paciente de risco com glicemia de jejum normal é obrigatória a investigação da tolerância à glicose através do TOTG.

Outro estudo americano (16) utilizou possivelmente a população de maior risco – os indivíduos de mais de 65 anos – pois é nesse paciente que a glicemia de jejum é mais frequentemente normal e as glicemias durante o teste (2 horas após) são mais elevadas. Neste estudo, 4.515 indivíduos foram acompanhados por oito anos e comparando as frequências de alterações da glicose segundo critérios da Organização Mundial de Saúde e os da ADA, estas eram muito maiores com os primeiros que se baseiam no TOTG. A ocorrência de doença cardiovascular foi bastante superior quando se definia indivíduos de risco de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, mostrando que neste grupo, com mais de 65 anos, é extremamente importante a avaliação da glicemia de 2 horas ou a GPP.

Por fim, levando em consideração os achados destes e outros estudos, Coutinho e cols (17) fizeram uma análise que envolve um raciocínio matemático complexo, totalizando quase 100 mil indivíduos não-diabéticos, para os quais havia um seguimento de pelo menos doze anos. Nesta sua análise mostraram que tanto a glicemia de jejum como a de 2 horas têm efeito no risco de doença cardiovascular. Achado ainda mais importante foi o de que, partindo-se do valor de referência (“ponto 1”) para a glicemia de jejum (75 mg/dl), aqueles indivíduos com níveis de 110 mg/dl já teriam risco cardiovascular aumentado em 33%. Este risco é ainda maior quando a glicemia de 2 horas pós-

sobrecarga é maior do que 140 mg/dl. Estas observações reforçam que o risco atribuído à glicemia se distribui em um *continuum*, mesmo dentro da faixa considerada normal (não de risco), ou seja entre 75 e 110 mg/dl, condição esta que vem sendo denominada de disglucemia, e que se eleva ainda mais à medida que essa disglucemia, se expressa no valor pós-sobrecarga e/ou GPP. Portanto, a glicose plasmática é fator de risco para a doença cardiovascular mesmo abaixo dos limites considerados diagnósticos para o DM.

A importância da GPP também é reforçada em outro estudo, onde vários parâmetros dentre eles medidas da glicemia após refeição (café da manhã) foram colhidos de pacientes diabéticos recém-diagnosticados (18). Estes valores glicêmicos mas não os de jejum apareceram como fator de risco para doença e mortalidade cardiovascular.

Diante da consistência dos achados apontando efeitos deletérios da glicemia, especialmente pós-estímulo, sobre a morbi-mortalidade cardiovascular, cabe investigar quais seriam os mecanismos e as evidências que ligam a alteração da glicemia à ocorrência de doença aterosclerótica. Nesta linha, foram comparados indivíduos japoneses e americanos que tinham níveis glicêmicos normais em jejum e TOTG anormal, ou seja, apresentarem tolerância de glicose diminuída ou DM com base na glicemia de 2 horas, apesar de glicemia de jejum normal (19). Analisando-se esses pacientes, observou-se que o grupo de tolerância à glicose diminuída apresentava vários fatores de risco, tais como hipertrigliceridemia, acúmulo abdominal de gordura e nível mais elevado de pressão arterial sistólica, que são os componentes clássicos da síndrome metabólica, fortemente associados à doença cardiovascular.

Estudo envolvendo indivíduos com DM, tolerância à glicose diminuída e com glicemia de jejum menor que 140 mg/dl avaliou a presença de lesões ateroscleróticas por cinecoronariografia (20). Distúrbios do metabolismo da glicose se associaram a lesões mais acentuadas. À medida que o número de vasos comprometidos aumentava, crescia a frequência de indivíduos diabéticos e caía a de indivíduos com glicemia menor que 140 mg/dl. Comportamento semelhante ao dos pacientes diabéticos é observado entre aqueles com tolerância à glicose diminuída. Este estudo fornece a primeira evidência importante da lesão anatômica na artéria, associada ao aumento da glicemia 2 horas após a refeição. Outra evidência recente de que alterações ateroscleróticas ocorrem preponderantemente em indivíduos com glicemia de 2 horas pós-teste ou GPP alterada foi obtida em um grupo de indivíduos diabéticos entre 40 e 70 anos,

submetidos à medida da espessura da camada íntima da artéria carótida - índice inequívoco de aterosclerose (21). Nesses indivíduos verificou-se que havia aumento da espessura da carótida especialmente com a GPP de 2 horas, sendo muito mais fraca a associação com a glicemia de jejum. A GPP foi o principal fator na relação de risco com a espessura da camada íntima desta artéria.

Recentemente, foram publicados outros resultados do *Paris Prospective Study*, envolvendo policiais submetidos a TOTG no início do seguimento há 17 anos (22). De acordo com a categoria de tolerância à glicose, a mortalidade destes indivíduos foi sendo reportada. Considerando os indivíduos com glicemia de jejum normal (<110mg/dl), à medida que se elevavam os níveis glicêmicos de 2 horas pós-sobrecarga, o risco de morte aumentava. Este comportamento se tornava bem nítido quando a glicemia pós-teste era maior que 200 mg/dl, mesmo com glicemia de jejum normal. Essas alterações foram menos evidentes no grupo de indivíduos com glicemia de jejum alterada e inexistentes no grupo de DM. Mais uma vez, reforçou-se o valor da glicemia de 2 horas na predição de evento e morte cardiovascular, independente do nível glicêmico em jejum. O aumento de mortalidade associada à glicemia pós-estímulo foi por todas as causas, cardiovasculares, morte súbita e câncer.

Em revisão abordando por que a aterosclerose e morte cardiovascular seriam mais freqüentes em indivíduos com hiperglicemia pós-prandial, os autores consideram uma série de fatores básicos potencialmente envolvidos (23). O primeiro deles seria a glicação não-enzimática de componentes da parede arterial, que levaria progressivamente à lesão e endurecimento da artéria. O estresse oxidativo sobre as ilhotas poderia determinar diminuição das células beta, predispondo à hiperglicemia e piorando o controle glicêmico. Mais importante seria o efeito da hiperglicemia de provocar aumento da oxidação das lipoproteínas, acelerando o processo aterosclerótico. Foi proposto, ainda, que a hiperglicemia pós-prandial estaria associada a um distúrbio cardíaco de condução, de tal maneira que o espaço QT diminuído favoreceria a ocorrência de arritmias e de morte súbita. Além disso, uma disfunção endotelial, caracterizada por redução na disponibilidade de óxido nítrico, poderia favorecer a vasoconstrição, isquemia, angina ou infarto após as refeições.

Uma vez estabelecido que a hiperglicemia pós-prandial é fator de risco cardiovascular, com base em estudos populacionais, e que isso se deve à aceleração do processo aterosclerótico, detectado através de cinecoronariografia, *eco-doppler* de carótidas, faz-se

necessário analisar em que momento a GPP deve ser medida. Este é um questionamento cuja resposta não é encontrada na literatura. Apesar da inexistência de evidências baseadas em ensaio clínico adequado, existe a recomendação por parte dos *experts* da ADA de que a GPP deva ser controlada. Portanto, o nível de evidência é oriunda de consenso (nível D), que recomenda que a GPP deva ser medida quando a glicemia de jejum e a A1c não são proporcionais. Por exemplo, deve-se avaliar a GPP em um indivíduo com uma glicemia de jejum de 110 mg/dl e uma A1c de 7,5%. Além disso, quando são utilizados medicamentos que atuam especificamente sobre a GPP, ou quando se objetiva uma intensificação do tratamento do DM é essencial que este parâmetro seja monitorado. Hipoglicemias freqüentes após as refeições também estão entre as indicações da ADA, baseadas apenas em reunião de consenso, sem evidências experimentais (1). Por outro lado, há estudos que comprovam que o monitoramento da GPP é importante na gravidez (6).

Tratamento da Hiperglicemia Pós-prandial e Seus Potenciais Benéficos

Existem hoje alguns tratamentos com eficácia comprovada em reduzir a GPP. Entre eles, está a prescrição de alimentos com baixos índices glicêmicos e que têm menor efeito sobre o nível de GPP. Não estão disponíveis estudos randomizados, controlados, que apoiem tal nível de evidência. Estudos bem conduzidos, randomizados e controlados, mostram a eficácia de análogos de insulina de ação ultra-rápida (insulina lispro) e de inibidores da alfa-glicosidase intestinal na redução da GPP. Um importante estudo mostrou que o controle da GPP tem impacto também sobre a glicemia de jejum (24). Um grupo de 131 pacientes diabéticos do tipo 2 não-controlados com glibenclamida foram randomizados para combinação com insulina NPH ao deitar, lispro antes das refeições ou metformina, duas vezes ao dia. Os pacientes foram avaliados quanto à glicemia de jejum, pós-prandial e A1c. A glicemia de jejum foi menor entre aqueles que receberam a combinação com a insulina NPH ao deitar, intermediária com a metformina e é mais alta quando a lispro foi utilizada nas refeições. No que se refere à GPP, esta foi menor quando se utilizou lispro, sendo semelhantes quando se utilizou a insulina NPH ou metformina. Porém, a A1c foi menor no grupo que usou a lispro. Estes achados mostram como a GPP influencia significativamente o resultado final da A1c.

Três são os grupos de agentes orais dirigidos ao tratamento da GPP: nateglinida, repaglinida e a acarbose. Quanto à redução da glicemia de jejum e GPP

com estes agentes, a nateglinida determina uma diminuição média de 20 a 30 mg/dl e de 40 e 50 mg/dl, respectivamente (25). O efeito da acarbose é mais ou menos semelhante (26). A repaglinida é o agente mais potente determinando uma diminuição em torno de 40 mg/dl em jejum, podendo chegar até 99 mg/dl na GPP, dependendo do horário do dia e do tipo de refeição utilizado (27). Em termos de efeitos sobre a A1c, a nateglinida e a acarbose são semelhantes (25,26), sendo a repaglinida a mais potente delas (27). Portanto, existem evidências de que esses agentes, de fato, reduzam especialmente a GPP. Resta responder se são capazes de, a longo prazo, diminuir as complicações. Ainda não estão disponíveis na literatura estudos que fornecem evidência de nível A com a utilização destes agentes para controle da GPP, uma vez que são relativamente recentes. Existe apenas a evidência, recentemente publicada, do uso da acarbose em relação a prevenção do DM e das complicações cardiovasculares (28). Neste estudo, a acarbose determinou uma diminuição em 25% da incidência de casos novos de DM. É uma diferença menor do que a obtida nos estudos americanos, porém o que parece mais interessante é a diminuição dos eventos cardiovasculares, em que infarto do miocárdio e doenças cardiovasculares foram as mais importantes reduzidas com este medicamento, o que mostra que a redução da GPP pode realmente trazer uma diminuição de eventos cardiovasculares se tratada desde o início.

Em resumo, a elevação da GPP já está presente precocemente no processo de disglucemia, que representa uma fase da evolução para o DM e que antecede a tolerância à glicose diminuída. A hiperglicemia pós-prandial é decorrente fundamentalmente da diminuição da primeira fase de secreção da insulina e não tanto devido à resistência à insulina. Contribui de modo significativo para o resultado da A1c, maior do que a contribuição da glicemia de jejum. É importante fator de risco para a doença cardiovascular, e, hoje, estão disponíveis alternativas eficazes para seu tratamento.

Comentários Selecionados dos Debatedores e Platéia Composta por Associados da SBD

Considerações Iniciais

Quando DM do tipo 2 é diagnosticado, em média de dez anos de doença já se passaram. Em se tratando de uma doença de progressão inexorável, cujas complicações podem ser minimizadas com controle intensivo da glicemia, métodos para diagnóstico precoce são altamente desejáveis. A orientação de basear-se espe-

cialmente na glicemia de jejum, em geral medida no paciente 45 anos ou mais, a cada três anos, é uma prática que merece ser revista com base nos conhecimentos atuais. A elevação da GPP antecede em muito a hiperglicemia de jejum na história natural do DM. Portanto, é essencial que métodos diagnósticos possibilitem identificar precocemente o distúrbio da tolerância à glicose, uma vez que estão comprovados os benefícios de certas medidas – não-farmacológicas e farmacológicas – na prevenção do DM. Uma utilização mais ampla do TOTG no rastreamento de intolerância à glicose e de risco cardiovascular deve ser firmemente considerada.

Três principais níveis de discussão poderiam ser aqui apontados. O primeiro deles retoma o debate sobre indicação de TOTG para diagnóstico de distúrbios do metabolismo da glicose. À medida que a GPP ganha mais importância na predição de doença cardiovascular – principal causa de mortalidade entre pacientes diabéticos – este debate que envolve o diagnóstico mais precoce e preciso do grau de intolerância à glicose, volta à tona. A simples glicemia de jejum, preconizada pela ADA em 1997, limita o diagnóstico da condição de hiperglicemia pós-prandial isolada. A quem e com que frequência o TOTG deveria ser solicitado? Em particular para pacientes idosos que frequentemente apresentam glicemia de jejum normal com GPP ou de 2 horas alterada, a indicação do TOTG para diagnóstico desta condição seja especialmente importante. Um segundo nível de discussão relaciona-se à sobrecarga a ser empregada no teste de estímulo: 75g de glicose ou GPP, ou seja após uma refeição padrão. Este último conceito não está estabelecido na literatura. É necessário conhecer qual melhor sobrecarga e quanto tempo depois desta seria o momento ideal para mensurá-la. E o último nível diz respeito à GPP propriamente dita. São convincentes os grandes estudos randomizados que fornecem evidências compatíveis com o nível A, no que se refere à associação entre hiperglicemia pós-sobrecarga e risco para doenças cardiovasculares. Apesar dos inúmeros estudos recentemente publicados, a ADA ainda insiste na falta dados definitivos para se determinar as contribuições relativas da glicemia de jejum e da glicemia de 2 horas para os valores de hemoglobina glicosilada, que tem sido o padrão-ouro para avaliar o controle glicêmico dos pacientes diabéticos a longo prazo. Esta opinião da ADA de que a literatura carece de evidência A sobre a relação de GPP com risco cardiovascular é bastante contestada pelos pesquisadores europeus. A ADA argumenta que ensaios bem conduzidos, empregando antidiabéticos orais específicos, com ação anti-

hiperglicemia pós-prandial, é que poderão definitivamente comprovar essa relação e o quanto são as contribuições relativas da glicemia de jejum, da pós-prandial para os níveis de A1c. Estudos desenhados para se obter níveis adequados de A1c às custas de um controle mais específico sobre a GPP poderão trazer subsídios para o esclarecimento deste ponto.

O Pós-UKPDS

Um dos resultados mais comentados do UKPDS refere-se ao aumento progressivo da A1c com o passar do tempo, apesar da intervenção intensiva. Este comportamento tem sido interpretado como a evolução natural do DM, mas o papel da GPP não foi devidamente explorado. A maioria dos clínicos ainda focaliza na glicemia de jejum e/ou A1c suas metas de controle. No entanto, o conhecimento atual permite supor que níveis anormais de A1c se devam, em grande parte, aos valores glicêmicos elevados no período pós-prandial.

O estudo prospectivo de Paris mostrou que a maior mortalidade foi observada exatamente no grupo de indivíduos com glicemia de jejum normal mas alteração da GPP. Já se documentou que, dentre os indivíduos com glicemia de jejum alterada, menos da metade tem tolerância à glicose diminuída e que entre aqueles com tolerância à glicose diminuída, cerca de 20% a 30% têm glicemia de jejum alterada. Conhecendo que glicemia de jejum não permite identificar adequadamente os indivíduos com GPP aumentada e que estes apresentam alto risco cardiovascular, justifica-se investir no conhecimento profundo dessas alterações glicêmicas.

Endocrinologia Cardiovascular

A importância do controle glicêmico para o risco de complicações microangiopáticas está muito clara na literatura. Em se tratando das complicações macrovasculares, é provável que sua instalação se inicie a partir de alterações mais discretas do perfil glicêmico. Em paralelo aos endocrinologistas, os cardiologistas também têm investido no estudo da hiperglicemia pós-prandial. Nos recentes eventos de cardiologia, falando sobre conceito de DM, esta vem sendo colocada como sendo uma doença cardiovascular associada a hiperglicemia. Também a *Endocrine Society* propôs recentemente um novo ramo da endocrinologia, que é a *cardiovascular endocrinology*, em decorrência do fato de reconhecer o DM como uma doença vascular, de grande importância em termos de morbidade e mortalidade.

Com base nas convincentes evidências sobre o papel da GPP para o risco cardiovascular, inclusive em pacientes pré-diabéticos, justifica-se a medida da GPP

como um “controle mais fino” dos níveis glicêmicos. Na prática clínica, busca-se inicialmente a normalização da glicemia de jejum que, uma vez atingida, implica em uma otimização do controle metabólico, baseado nos níveis da GPP, com vistas à normalização da A1c. A relação da A1c com os níveis glicêmicos de jejum e pós-prandiais merece ser mais explorada. Parece de interesse um estudo sobre esta relação com a A1c dentro da faixa da normalidade (<6%). Considerando que a GPP é que mais se associa à complicação macrovascular, é possível que associações da A1c com incidência de eventos cardiovasculares ocorram mesmo numa faixa hoje considerada normal.

A avaliação domiciliar da GPP poderá vir a ser um grande auxílio para avaliação do controle do paciente diabético. Enquanto não houver um valor de referência para a GPP, as indicações de monitoramento e controle mais rigoroso talvez devam ser mais limitadas, por exemplo, na situação de glicemia em jejum normal com A1c alterada. Também na concomitância com outros fatores de risco de risco cardiovascular, entre estes as dislipidemias, um controle mais rigoroso que inclua a GPP deve ser recomendado. É necessário, no entanto, que se pondere os prós e contras da universalização da dosagem da GPP. Certamente, o diagnóstico da hiperglicemia pós-prandial implicará em tratar um considerável número de indivíduos não-diabéticos.

Vale lembrar que, no entanto, a hiperglicemia apenas é um dos fatores que concorrem para a macroangiopatia. Na gênese da doença cardiovascular também participam outras anormalidades tais como a hipertrigliceridemia pós-prandial e a hipertensão arterial que devem ser paralelamente controladas para de modo efetivo minimizar o risco desta complicação.

Situações Especiais

Considerando que o DM do tipo 2 é frequente no paciente idoso as particularidades desta faixa etária, sugere-se que seja investigado se o valor de normalidade da GPP deveria ou não sofrer alguma correção no idoso.

Outro ponto importante deste tema, refere-se ao tipo de DM do tipo 1 ou 2, em qual a preocupação com a GPP deve ser maior?

Outra situação a ser considerada é a gravidez. A hiperglicemia pós-prandial na mulher grávida é bastante deletéria e compromete o desfecho da gestação. A literatura sugere menores valores de GPP, embora também não haja consenso em torno destes. A época a ser avaliada a glicemia pós-estímulo para diagnóstico de DM gestacional e mesmo o momento em que a GPP (1 hora após refeição) deve ser controlada na mulher diabética estão satisfatoriamente estabelecidos.

Porém, existem controvérsias quanto ao nível glicêmico aceitável (120 ou 140 mg/dl). Estudo recente de gestantes não-diabéticas, acompanhadas da 28^a a 36^a semana de gestação, relatou que a GPP de uma hora não ultrapassava o valor de 105 mg/dl. Isto sugere que o valor de 140 mg/dl deva ser demasiadamente elevado, sendo recomendáveis níveis inferiores a estes (120 mg/dl?).

Definição e Interpretação: As Questões Sem Respostas

Uma vez reconhecido o valor da GPP, faz-se necessário discutir sua padronização, cabendo a toda comunidade científica internacional inclusive nós especialistas e membros da SBD incrementar esta discussão, que em última análise visa a encontrar a melhor estratégia de tratamento para minimizar a morbimortalidade cardiovascular. Proporção considerável das dúvidas que persistem sobre a GPP decorre da falta de metodologia ou de critério para se dizer o que de fato ela expressa, como deve ser medida e qual o valor diagnóstico de hiperglicemia pós-prandial.

Como e quando se medir a GPP têm sido motivos de grandes discussões. Qual das refeições deve ser a escolhida e quanto tempo depois da refeição a GPP deverá ser explorada? Vários estudos mostram que, depois de uma hora e meia, boa parte dos indivíduos já tem sua glicemia normalizada. Se esta for medida após 2 horas, possivelmente identificará os indivíduos com picos hiperglicêmicos mantidos. Uma vez estabelecidas as condições em que a GPP deverá ser medida, poder-se-á identificar indivíduos de risco ou maior propensão para doença cardiovascular.

No presente momento, não há definição sobre o uso e interpretação adequada da medida da GPP, em contraste com a glicemia 2 horas ao TOTG, cujo valor diagnóstico e prognóstico está bastante bem documentado na literatura. Apesar da reconhecida importância da GPP para o risco cardiovascular, a ADA não fixou um valor de referência; a *International Diabetes Federation* sugeriu um limite em 135 mg/dl, o Colégio Americano de Diabetes em 140 mg/dl e a OMS em 140 mg/dl.

Antidiabéticos Orais e GPP

Há evidências da eficácia de diferentes agentes antidiabéticos orais em reduzir a glicemia, inclusive no período pós-prandial. No entanto, não fica claro se os estudos disponíveis com estes agentes teriam nível "A" de evidência em pacientes com DM no que se refere à prevenção da doença cardiovascular. Os efeitos destes medicamentos sobre a GPP podem não ser tão mar-

cantes, portanto, questiona-se se qualquer redução da hiperglicemia pós-prandial traria grandes benefícios na prevenção da doença cardiovascular. Também resta para ser respondido se os diferentes agentes disponíveis teriam efeitos distintos as complicações macrovasculares do DM.

Comentários Finais de JL Gross e Demais Participantes

São dois os pontos mais relevantes da GPP e do TOTG: em primeiro lugar é em relação ao diagnóstico da tolerância diminuída à glicose, do DM e demais anormalidades do metabolismo da glicose. Não há dúvida de que o TOTG deva ser realizado. Identificar tais condições através de glicemia de jejum, implica em subdiagnosticar-se considerável número de pacientes, especialmente aqueles de maior risco cardiovascular. A ADA não tem valorizado esse impacto mas, provavelmente, deverá rever sua posição. A população americana de indivíduos diabéticos difere da população diabética do resto do mundo, por se tratar de indivíduos bastante obesos, com uma distribuição central da gordura corporal. Neste e em outros aspectos os americanos são diferentes da nossa população. Portanto, é indubitável que valorizemos as evidências obtidas em mais de 100 mil pacientes que foram submetidos ao TOTG, em que se comprovou correlação nítida entre a elevação da glicemia pós-teste e mortalidade. Os argumentos são infundáveis. Em recente publicação (*Tuomilehto J. A glucose tolerance test is important for clinical practice. Diabetes Care 25:1880-1882, 2002*) defende a realização do TOTG com muitos argumentos e Mayer Davidson (*The oral glucose tolerance test is superfluous. Diabetes Care 25:1883-1885, 2002*), atual editor do *Diabetes Care*, recomenda que não seja feito o teste, assim como Michael Stern (*Stern MP, Fatehi P, Williams K, Haffner SM. Predicting future cardiovascular disease: do we need the oral glucose tolerance test? Diabetes Care 25:1851-6, 2002*), que são os defensores dessa política, no meu modo de ver, inadequada ao diagnóstico de DM, ainda é teimosamente defendida pela ADA.

Em trabalho recentemente publicado (*Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? Ann Intern Med. 136:575-81, 2002*), conclui-se que o TOTG pode ser substituído por regras simples, mas que, na verdade, são fórmulas matemáticas intraduzíveis, sem sentido clínico. Entende-se, assim, que esta posição dos investigadores americanos transcende a evidência científica mundialmente estabelecida. Importante reforçar que o diag-

nóstico de DM deve ser baseado em TOTG e que a GPP não serve para tal diagnóstico. A experiência com o TOTG é de 20 anos enquanto que os resultados da GPP quanto à capacidade de prever complicações macrovasculares mal começaram a ser examinados. A GPP para o diagnóstico é hoje inviável pois não existe padronização e os desfechos a longo prazo não são conhecidos.

No que se refere ao tipo de DM do tipo 1 ou 2, em qual a preocupação com a GPP deve ser maior? O tratamento intensivo (bombas ou múltiplas doses de insulina) traz importante experiência: se for desconsiderada a glicemia de jejum no DM de tipo 1 e considerada a glicemia ao longo do dia, consegue-se maior normalização da A1c, com menos episódios de hipoglicemias. De modo similar, dever-se-ia considerar GPP ao longo do dia, especialmente em situações que se pretende um tratamento intensivo quer do DM de tipo 1 quer do tipo 2. Diante de paciente portador de DM tipo 2, bem controlado, ou seja, níveis normais de glicemia de jejum e A1c, não há razão para realizar múltiplas punções digitais ou outros procedimentos. A indicação de se fazer a GPP ocorre na vigência de A1c acima do normal. Se o paciente apresentar níveis de glicemia de jejum desproporcionais à A1c, há indicação de se monitorar a GPP.

Está claro que ADA subvaloriza as informações existentes na literatura sobre o papel da GPP no risco cardiovascular. Não restam dúvidas de que estas evidências devam ser classificadas como nível A. Revendo resultados dos estudos sobre o impacto da glicemia 2 horas no TOTG sobre a doença cardiovascular, as evidências são ainda mais fortes.

Estudos envolvendo agentes que atuam especificamente na GPP em relação aos desfechos cardiovasculares devem ser perseguidos. O apoio da indústria farmacêutica que dispõem destes agentes é fundamental para viabilização destes estudos que irão responder se ocorrerá redução de mortalidade de pacientes diabéticos com o controle intensivo da GPP. Quando o paciente é tratado a preocupação maior deve ser com a mortalidade. Tendo isso em mente, estudos em andamento visam à redução da mortalidade cardiovascular através de combinações de drogas que também atuam sobre a glicemia pós-prandial. O *Navigator* analisa o efeito da nateglinida e valsartan em pacientes com tolerância a glicose diminuída e um fator de risco cardiovascular e o *Dream* o efeito de rosiglitazona e ramipril em pacientes apenas com tolerância diminuída. Espera-se que os resultados destes estudos ajudem a definir melhor o papel da GPP no desenvolvimento de desfechos cardiovasculares.

No estudo de Paris os pacientes submetidos a TOTG não tinham diagnóstico prévio de DM, que foi diagnosticado por ocasião do mesmo. Nota-se que à medida que a glicemia de jejum foi aumentando, por si só ela associava-se a elevação de risco. É possível que no momento em que o distúrbio da tolerância à glicose é tão grave a ponto de elevar a glicemia em jejum, esta situação já é tão grave que “anula” o efeito da glicemia aumentada nas 2 horas após o teste. Isto significa que o TOTG deve ser especialmente realizado **não** no indivíduo com uma glicemia de 126 ou 130 mg/dl, mas naqueles com níveis menores que 110 mg/dl. Estes são justamente os indivíduos que a ADA não recomendaria o teste - subdiagnosticando a hiperglicemia pós-sobrecarga - e que potencialmente alcançariam os maiores benefícios cardiovasculares segundo os dados consistentemente demonstrados na literatura.

AGRADECIMENTOS

Esta reunião de Consenso da SBD foi realizada em 26 de outubro de 2002, na cidade do Rio de Janeiro, RJ, coordenada por José Egídio de Oliveira, tendo como conferencista Jorge L. Gross e debatedores Osmário Sales, Laércio J. Franco, Sandra R.G. Ferreira e Paulo D. Nascimento. Contou ainda com um significativo número de participantes, membros da SBD, que colaboraram para o conteúdo final deste material. A relação na íntegra destes participantes encontra-se no site da Sociedade. A SBD agradece profundamente aos patrocinadores deste evento: Glaxo-SmithKline, Novo Nordisk, Merck, Roche e Bayer.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001;24:775-8.
2. American Diabetes Association. Clinical practical recommendations. *Diabetes Care* 2003;26:S1-S2.
3. Tuomilehto J. A glucose tolerance test is important for clinical practice. *Diabetes Care* 2002;25:1880-2.
4. Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamamoto Y, et al, for the DECODA-Study Group on behalf of the International Diabetes Epidemiology Group. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000;43:1470-5.
5. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein D. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.

6. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. **N Engl J Med** 1995;333:1237-41.
7. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isoma B, Taskinen MR, Tuomi T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. **Diabetes** 2000;49:975.
8. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. **Diabetes Care** 2000;23:57-63.
9. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. **Diabetes Care** 1992;15:318-68.
10. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1987;30:123-31.
11. 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;321:405-12.
12. Barret-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. **Diabetes Care** 1998;21:1236-9.
13. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. **Diabetologia** 1999;42:1050-4.
14. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. **Diabetes Care** 1999;22:920-4.
15. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. **Lancet** 1999;354:617-21.
16. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. **Lancet** 1999;354:622-5.
17. 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;22:233-40.
18. 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;39:1577-83.
19. Liao D, Shofer JB, Boyko EJ, McNeely MJ, Leonetti DL, Kahn SE, et al. Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose. **Diabetes Care** 2001;24:39-44.
20. Kowalska I, Prokop J, Bachórzewska-Gajewska H, Telejko B, Kinalskal I, Kochman W, et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography: postload glycemia as a predictor for coronary atherosclerosis. **Diabetes Care** 2001;24:897-901.
21. Kurtischiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. **Diabetes Care** 2000;23:1830-4.
22. Balkau B, Forahn A, Eschwège E. Two-hour plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting plasma glucose: more results from the Paris Prospective Study. **Diabetologia** 2002;45:1224-30.
23. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. **Diabetologia** 2002;45:461.
24. Bastyr EJ, 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;23:1236-41.
25. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE, et al. Importance of early insulin secretion. **Diabetes Care** 2001;24:983-8.
26. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med** 1999;131:281-303.
27. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2002;25:342-6.
28. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. **Lancet** 2002;359:2072-7.

Endereço para correspondência:

Jorge Luiz Gross
Sociedade Brasileira de Diabetes
Av. Paulista, 2073 - cjto 2123
01311-300 São Paulo, SP
e-mail: diabetes@alternex.com.br