

Louis Monnier, Claude Colette, Rémy Rabasa-Lhoret, Hélène Lapinski, Cécile Caubel, Antoine Avignon, Hélène Boniface

Poranna hiperglikemia

Niepowodzenia w utrzymaniu kontroli metabolicznej chorych na cukrzycę typu 2 leczonych lekami doustnymi

Morning hyperglycemic excursions
A constant failure in the metabolic control of non-insulin-using patients with type 2 diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, 4, 737–741

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy było ustalenie występowania w ciągu dnia epizodów hiperglikemii prowadzących do złej kontroli metabolicznej u chorych na cukrzycę typu 2.

MATERIAŁ I METODY. Badana grupa liczyła 200 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych lekami doustnymi i/lub dietą. W populacji tej badano profile dobowe glikemii i insulinemii. Pomiarów stężenia glukozy dokonywano na czczo bezpośrednio przed śniadaniem o 8.00 rano, następnie w okresie poposiłkowym o godz. 11.00 i 14.00) oraz w okresie poabsorpcyjnym o 17.00.

WYNIKI. W całej populacji wartości glikemii przed obiadem (12,0 mmol/l) były znamienne podwyższone ($p < 0,0001$) w porównaniu z glikemią mierzoną o godzinie 8.00 (8,8 mmol/l), 14.00 (10,5 mmol/l) i 17.00 (8,6 mmol/l). Podobny wzrost glikemii przedobiedniej ($p < 0,0001$) obserwowano w grupach chorych dobranych według kryteriów: 1) masy ciała; 2) wieku; 3) HbA_{1c}; 4) sposobu leczenia; 5) rezydualnej funkcji komórek β . Z obliczeń pól pod krzywą dziennego przebiegu glikemii wynika, że w całkowitym podwyższeniu stężenia glukozy w surowicy

względny udział glikemii na czczo i poposiłkowej jest zbliżony.

WNIOSKI. Wysokie stężenia glukozy w surowicy w okresie przedpołudniowym są dość charakterystycznym wykładnikiem niepowodzenia leczenia cukrzyca typu 2 z zastosowaniem diety i leków doustnych. Hiperglikemie przedobiednie występują niezależnie od cech klinicznych (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*]), biologicznych (hemoglobina glikowana [HbA_{1c}]), terapeutycznych i patofizjologicznych (rezydualna funkcja komórek β). W celu wykrycia takich zaburzeń powinno się zalecać dodatkowe pomiary glikemii przed obiadem. Przedpołudniowe hiperglikemie wymagają zmiany w leczeniu chorego.

Słowa kluczowe: HbA_{1c}, kontrola glikemii, cukrzyca typu 2, poranna hiperglikemia

ABSTRACT

INTRODUCTION. To determine whether, over daytime, one or several hyperglycemic excursions exist that can be general failures in the glycemic control of patients with type 2 diabetes.

MATERIAL AND METHODS. In 200 non-insulin-using patients with type 2 diabetes, diurnal plasma glucose and insulin profiles were studied. Plasma glucose concentrations were measured after an overnight fast (at 8:00 A.M. immediately before breakfast), during the postprandial period (at 11:00 A.M. and

Copyright © 2002 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 2, 95–102
Tłumaczenie: lek. med. Monika Łukasiewicz
Wydanie polskie: Via Medica

2:00 P.M.), and during the postabsorptive period (at 5:00 P.M., extended postlunch time).

RESULTS. In the population considered as a whole, prelunch glucose concentrations (12.0 mmol/l) were found to be significantly increased ($P < 0.0001$) when compared with those observed at 8:00 A.M. (8.8 mmol/l), at 2:00 P.M. (10.5 mmol/l), and at 5:00 P.M. (8.6 mmol/l). Similar significant excursions ($P < 0.0001$) in prelunch glucose were observed within subsets of patients selected from the following criteria: 1) body weight; 2) HbA_{1c}; 3) categories of treatment and 4) residual β -cell function. From the calculation of areas under the daytime glucose curves, the relative contributions of postprandial and fasting glucose to the total glucose increment were found to be similar.

CONCLUSIONS. High plasma glucose excursions over morning periods seem to be a permanent failure in non-insulin-using patients with type 2 diabetes, whatever the clinical (BMI), biological (HbA_{1c}), therapeutic, and pathophysiological (residual β -cell function) status. Midmorning glucose testing should be recommended for detecting such abnormalities and for correcting them with appropriate therapies.

Key words: HbA_{1c}, glycemic control, type 2 diabetes morning hyperglycemic excursions

Wstęp

Wpływ poposiłkowych stężeń glukozy na całościową kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 pozostaje wciąż przedmiotem sporu, mimo iż dane pochodzące z badań opartych na 24-godzinym pomiarze glikemii w tej grupie chorych wskazują, że hiperglikemia poposiłkowa ma 30–40-procentowy udział w hiperglikemii całodziennej [1, 2]. Potwierdza to obserwacja występowania 3–4-godzinnych okresów postprandialnych u osób zdrowych, spożywających regularnie posiłki 3 razy dziennie, co pokrywa 1/3 do 1/2 czasu dnia [3]. Kilka lat temu autorzy wykonali badanie polegające na analizie dobowych profili glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. U wszystkich badanych obserwowano podwyższanie się glikemii w godzinach przedpołudniowych i utrzymywanie wysokiej wartości do obiadu. U 2/3 pacjentów glikemia obniżała się po południu [4]. Dane te podkreślają znaczenie hiperglikemii w porze przedpołudniowej, która zaburza całodobowe wyrównanie metaboliczne. Tłumaczy to problemy chorych, u których uzyskuje się zadowalające wartości glikemii na czczo z wysokim stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) [5]. W celu uzyskania pełniejszego wglądu w zależności

między glikemią na czczo, glikemią poposiłkową a kontrolą metaboliczną autorzy zdecydowali się przeprowadzić badanie dobowych profili glikemii obejmujące dużą populację chorych na cukrzycę typu 2 [6]. Analiza dotyczyła osób o różnym wyrównaniu metabolicznym, masie ciała i rezydualnej funkcji komórek β , leczonych dietą lub kombinacjami leków doustnych.

Materiał i metody

Pacjenci

Do badania włączono 200 chorych na cukrzycę typu 2 (95 mężczyzn i 105 kobiet) z Poradni Przyklinicznej Oddziału Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Montpellier we Francji. Kryterium włączenia do badania była cukrzyca typu 2 zdiagnozowana według nowych zaleceń [7], trwająca ponad 6 miesięcy. Pacjenci mieli być leczeni dietą lub dietą i stałą dawką leku doustnego — metforminą ($2 \times d.$, łącznie 1700 mg), gliburydem ($2-3 \times d.$, łącznie 5–15 mg) lub skojarzeniem tych dwóch leków. Sposób leczenia należało ustalić co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania. Stosowanie akarbozy lub insuliny wykluczało z udziału w badaniu. Pacjentów, u których zmienność w zakresie HbA_{1c} przekraczała 0,5% w okresie ostatnich 3 miesięcy nie włączano do analizy. U żadnego z chorych nie stwierdzono objawów gastroparezy. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską z 1964 roku i zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP, *Good Clinical Practice*) [8]. Wszystkie osoby wyraziły zgodę na udział w badaniu.

Badaną populację (200 osób) podzielono na grupy według następujących kryteriów:

- 1) według wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) — grupa chorych otyłych (BMI ≥ 30 kg/m², grupa A, n = 97), grupa chorych bez otyłości (BMI < 30 kg/m², grupa B, n = 103);
- 2) według stężenia HbA_{1c} — chorzy z dobrym wyrównaniem metabolicznym (HbA_{1c} $< 7\%$, grupa I, n = 36), z gorszym wyrównaniem ($7\% \leq$ HbA_{1c} $\leq 8\%$, grupa II, n = 29) oraz ze złym wyrównaniem (HbA_{1c} $> 8\%$, grupa III, n = 135); większość pacjentów z tej grupy (czyli 99 ze 135) otrzymywała maksymalne dawki metforminy — 1700 mg oraz gliburydu — 15 mg i wkrótce leczenie miało być modyfikowane przez dołączenie insuliny lub całkowite zastąpienie nieskutecznych leków doustnych insuliną;
- 3) według metody leczenia: jedynie dietą (grupa 1, n = 36), lekiem doustnym w monoterapii (metforminą lub gliburydem, grupa 2, n = 42), metforminą w skojarzeniu z gliburydem (grupa 3, n = 122).

Pacjentów podzielono dodatkowo na dwie grupy w zależności od stężenia resztkowej czynności komórek β (zachowana względnie wysoka aktywność wysp miała zapewniać skuteczność leczenia dietą i/lub lekami doustnymi). Zgodnie z danymi z badania *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [9, 10] autorzy zdefiniowali grupę a (n = 124) i grupę b (n = 76) jako grupy o różnym poziomie funkcji komórek β : $\geq 40\%$ i $< 40\%$. Obliczenie poziomu funkcjonowania komórek β oparto na analizie modelu homeostazy (HOMA, *Homeostasis Model Analysis Assessment*), opisanego przez Mathewsa i wsp. [11] i potwierzonego przez inne zespoły [12, 13]. Wzór wygląda następująco: funkcja komórek β (%) = $20 \times$ stężenie insuliny w surowicy / (stężenie glukozy - 3,5). Insulinemia i glikemia są wartościami mierzonymi na czczo, wyrażonymi odpowiednio w $\mu\text{U/ml}$ i mmol/l .

Protokół badania i procedury analizy danych

W dniu testu chorych przyjmowano na oddział o godzinie 7.30, na czczo. Okres hospitalizacji trwał do 17.00. W godzinach 8.00–17.00 co 3 godziny pobierano krew: pierwsze badanie przed śniadaniem o 8.00, drugie przed lunchem o 11.00, trzecie 2 godziny od rozpoczęcia lunchu o 14.00, ostatnie o 17.00. Następnie we wszystkich próbkach oznaczono glikemię w surowicy krwi (stosując standardową metodę z oksydazą glukozową), insulinemię (z zastosowaniem metody radioimmunologicznej z reakcją krzyżową na proinsulinę — DiaSorin, Vercelli, Włochy). Wewnątrzgrupowe i międzygrupowe składowe wariancji wynosiły odpowiednio 6,6 i 6,2%, przy średnim stężeniu wynoszącym $24 \mu\text{U/ml}$. Oznaczenie HbA_{1c} wykonywano z pierwszej próbki krwi (na czczo) przy zastosowaniu wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (norma 4–6%). O godzinie 8.00 pacjenci otrzymywali standardowe śniadanie (zaraz po pierwszym pobraniu krwi), a o 12.00 lunch. Posiłki przygotowywano w Szpitalu Uniwersyteckim Montpellier. Śniadanie składało się z: odtłuszczonego mleka (300 ml), chleba pszennego (50 g) i masła (10 g); lunch — z mięsa (125 g), warzyw (200 g), gotowanych ziemniaków (100 g), oleju roślinnego (10 g), sera (30 g), jabłka (obranego, surowego, 150 g) i pszennego chleba (25 g). Skład posiłków określono na podstawie żywieniowej bazy danych opartej na tabelach francuskich CIQUAL [14] i tabelach *Southgate* [15]. Wartość energetyczna śniadania wynosiła 350 kcal (1460 kJ): 50% kalorii stanowiły węglowodany (44 g) (średni wskaźnik glikemiczny posiłku = 90). Ilość tłuszczu wynosiła 13 g, białka — 14 g, błonnika — 2 g. Liczba kilokalorii przyjętych podczas lunchu wynosiła 670 (2800 kJ), w tym 67 g (40%

kalorii) węglowodanów (średni wskaźnik glikemiczny = 80), 24 g tłuszczu, 47 g białka i 9 g błonnika. Wskaźnik glikemiczny dla posiłku mieszanego obliczono z użyciem metody opisanej przez Wolevera [16]. Posiłki spożywano w czasie nieprzekraczającym 30 minut. W dniu badania pacjenci przyjmowali swoje stałe leki przeciwcukrzycowe; ich aktywność fizyczna była umiarkowana (spacery w przerwach między pobraniami krwi). Przyjmując, że każdy okres poposiłkowy obejmuje 3–4 godzin po rozpoczęciu posiłku, a po nim następuje 6-godzinny okres postabsorpcyjny [3], cztery wartości glikemii w tak zwanym dobowym profilu glikemii można zdefiniować jako: 1) wartość przed śniadaniem o godzinie 8.00, odpowiadająca „prawdziwemu” stanowi na czczo; 2) wartość o 17.00 odpowiadająca okresowi postabsorpcyjnemu; 3) glikemia przed lunchem — o 11.00 i po lunchu — o 14.00, odpowiadające wartościom okresu postprandialnego po śniadaniu i po lunchu.

Dobową odpowiedź glikemiczną na posiłki oszacowano w całości przez obliczenie wzrostowego pola pod krzywą w godzinach 8.00–17.00. Obliczono geometrycznie dwa obszary, odcinając obszar poniżej linii poziomu wyjściowego. Pierwszy obszar (S1) obliczono, przyjmując za poziom wyjściowy glikemię na czczo, był on więc odbiciem postprandialnych odpowiedzi glikemicznych na śniadanie i lunch. Drugi obszar (S2) obliczono ponad poziomem wyjściowym równym $6,1 \text{ mmol/l}$ (110 mg/dl), co uwzględniało podwyższenie zarówno glikemii poposiłkowych, jak i na czczo. Dlatego różnica $S2 - S1$ może stać się oceną stopnia podwyższenia wartości glikemii na czczo. Względny udział glikemii postprandialnej i glikemii na czczo w całkowitym podwyższeniu glikemii obliczono, stosując następujące równanie: $S1/S2 \times 100$ dla udziału glikemii postprandialnej i $S2 - S1/S2 \times 100$ dla udziału glikemii na czczo.

Analiza statystyczna

Wszystkie wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe. Zbiory danych z różnych punktów czasowych dnia (np. glikemia i insulinemia o 8.00, 11.00, 14.00, 17.00) porównano za pomocą testu ANOVA dla grup wyodrębnionych według kryteriów BMI, sposobu leczenia, funkcji komórek β , kontroli metabolicznej. Wszystkie wyniki statystycznie istotne w teście ANOVA przetworzono, stosując współczynnik korekcji Bonferroniego. Test ten wykorzystano również do porównania insulinemii w każdym punkcie czasowym. W różnych grupach zastosowano test χ^2 , aby porównać proporcje liczby pacjentów z glikemią wyższą przed lunchem niż po nim. Względne udziały glike-

mii postprandialnej i na czczo w całkowitym wzroście glikemii porównano za pomocą testu *t*-Studenta dla danych zależnych. Analizy wykonano, korzystając z oprogramowania *Statview statistical*, wersja 5 Macintosh (SAS Institute, Cary, NC).

Wyniki

Główne dane laboratoryjne i kliniczne przedstawiono w tabeli 1.

Porównanie stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi

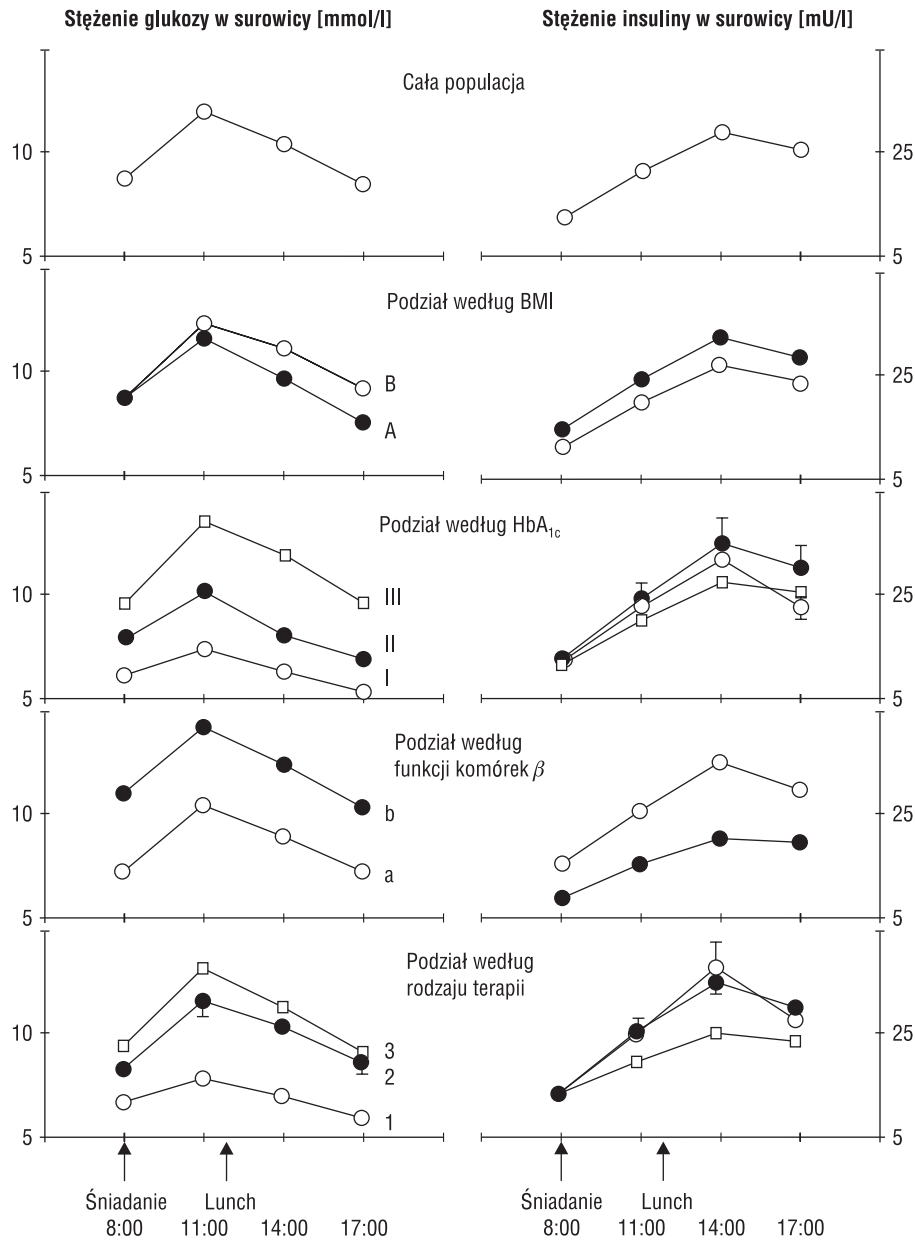
Wartości stężeń glukozy i insuliny w profilach dobowych (ryc. 1) wykazywały znamienne różnice przy porównaniu punktów czasowych ($p < 0,0001$), grup podzielonych według BMI ($p = 0,036$ dla glukozy i $p = 0,010$ dla insuliny) i sposobu leczenia ($p < 0,0001$ dla glukozy i $p = 0,0036$ dla insuliny). Stężenia glukozy wykazywały znamienne różnice w zależności od stopnia wyrównania metabolicznego ($p < 0,0001$) i funkcji komórek β ($p < 0,0001$), natomiast dla insulinemii nie stwierdzono istotności statystycznej. W populacji analizowanej całościowo stężenia glukozy przed lunchem (o 11.00) były znamienne podwyższone ($p < 0,0001$) w porów-

naniu z glikemią mierzoną w innych punktach czasowych (o 8.00, 14.00 i 17.00). Podobne zależności obserwowano w różnych grupach pacjentów: wszystkie średnie glikemie o 11.00 były istotnie wyższe od pozostałych wyników pomiarów. W celu ustalenia ewentualnej zależności podwyższenia glikemii przed lunchem przeprowadzono analizę związku między stężeniem glukozy przed i po lunchu a BMI, HbA_{1c}, funkcją komórek β , kategorią leczenia przeciwcukrzycowego. W żadnej z grup nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie: $\chi^2 = 1,92$ ($p = 0,19$) dla podziału według BMI, $\chi^2 = 0,01$ ($p = 0,87$) dla funkcji komórek β , $\chi^2 = 0,01$ ($p = 0,99$) dla HbA_{1c}, $\chi^2 = 3,98$ ($p = 0,14$) dla kategorii leczenia.

Zarówno w całej badanej populacji, jak i w grupach wyróżnianych według BMI i rodzaju terapii, stężenia insuliny w surowicy osiągały wartości szczytowe w drugiej części dnia, między godziną 14.00 a 17.00, a były niższe w godzinach 8.00–11.00. Insulinemie różniły się statystycznie w grupach o odmiennych sposobach leczenia (najniższe wartości wystąpiły w grupie , w której stosowano leczenie skojarzone) oraz zależnie od BMI (najwyższe wartości korelowały z BMI ≥ 30 kg/m²). Nie obserwowano związku insulinemii ze stężeniem HbA_{1c}.

Tabela 1. Dane laboratoryjne i kliniczne

Charakterystyka chorego	Cała populacja	Podział na grupy									
		Według masy ciała (BMI, kg/m ²)		Według HbA _{1c} (%)			Według sposobu leczenia			Według funkcji komórek β (%)	
		≥ 30	< 30	< 7	7–8	> 8	Leczenie dietą	Monoterapia	Terapia skojarzona	≥ 40	< 40
	A	B	I	II	III	1	2	3	a	b	
Liczba badanych	200	97	103	36	29	135	36	42	122	124	76
Wiek (lata)											
Średnia	59,7	58,1	61,2	53,9	61,8	60,8	54,0	58,3	61,9	58,5	61,8
SEM	0,7	1,1	1,0	1,9	1,5	0,9	2,1	1,7	0,8	1,0	1,0
BMI [kg/m ²]											
Średnia	30,8	35,6	26,4	31,3	32,2	30,4	31,9	31,3	30,4	32,1	28,8
SEM	0,4	0,6	0,2	1,3	1,2	0,5	1,4	1,0	0,5	0,6	0,5
HbA _{1c} (%)											
Średnia	8,56	8,57	8,55	6,12	7,34	9,47	7,0	8,28	9,12	8,15	9,24
SEM	0,12	0,18	0,17	0,09	0,06	0,10	0,25	0,24	0,14	0,15	0,19
Funkcja komórek β (%)											
Średnia	71,9	81,4	63,0	110,3	79,5	60,0	99,9	94,4	55,9	100,6	25,0
SEM	5,3	6,9	7,8	12,9	11,5	6,2	12,2	13,6	5,9	7,3	0,9
Oporność na insulinę											
Średnia	5,0	5,6	4,4	3,5	4,7	5,5	4,3	5,3	5,1	5,2	4,6
SEM	0,2	0,4	0,3	0,3	0,5	0,3	0,5	0,5	0,3	0,3	0,3



Rycina 1. Dobowe profile stężenia glukozy i insuliny w całej populacji oraz grupach wyróżnionych według: BMI ≥ 30 kg/m² (grupa A); BMI < 30 kg/m² (grupa B); HbA_{1c} $< 7\%$ (grupa I), HbA_{1c} 7–8% (grupa II), HbA_{1c} $> 8\%$ (grupa III); według różnego poziomu funkcji komórek β : $\geq 40\%$ (grupa a) i $< 40\%$ (grupa b); według metody leczenia: dietą (grupa 1); lekiem doustnym w monoterapii (grupa 2), metforminą w skojarzeniu z gliburydem (grupa 3)

Względny udział podwyższenia glikemii na czczo i glikemii postprandialnej w całodziennym kontroli cukrzycy

Pola pod krzywą (AUC, *areas under curve*) stężeń glukozy na czczo (S1) i $> 6,1$ mmol/l (S2) wynosiły odpowiednio $18,6 \pm 1,1$ i $40,0 \pm 1,8$ mmol/h/l; różnica S2 – S1 była równa $21,5 \pm 1,5$ mmol/h/l. Względny udział S1 (popożytkowego wzrostu glikemii) i S2 – S1 (wzrostu glikemii na czczo) w całkowitym podwyższeniu stężenia glukozy (S2) wynosił od-

powiednio $53,5 \pm 2,2$ i $46,5 \pm 2,2\%$. Wartości bezwzględne S1 i S2 – S1 ani względne tych parametrów nie wykazywały statystycznie istotnych różnic.

Wnioski

Prezentowane wyniki wskazują na wyraźne podwyższenie glikemii przed lunchem w porównaniu z wartościami glikemii na czczo, po lunchu i w okresie poabsorpcyjnym u chorych na cukrzycę typu 2 nieleczonych insuliną ani inhibitorem α -glukozydazy.

Wyniki te są niezależne od: 1) cech klinicznych — BMI; 2) kontroli metabolicznej — stężenia HbA_{1c} ; 3) rezydualnej funkcji komórek β — ocenianej według HOMA i 4) sposobu leczenia — dietą, lekiem doustnym w monoterapii lub w terapii łącznej. Przyczynę, obserwowanego przez autorów, znacznego podwyższenia glikemii po śniadaniu mogą stanowić różne mechanizmy, ponieważ odpowiedź metaboliczna na posiłek zależy od wzajemnych relacji wrażliwości na insulinę („zlokalizowanej” w tkankach obwodowych i wątrobie) oraz dysfunkcji w wydzielaniu insuliny [17]. Wyniki ostatnich badań wskazują, że wrażliwość na insulinę w zakresie wątrobowego uwalniania glukozy odgrywa najważniejszą rolę w regulacji odpowiedzi glikemicznej w teście doustnej tolerancji glukozy u chorych z upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą o umiarkowanym nasileniu [18]. Ponadto wykazano, że wątrobowy wyrzut glukozy podlega cyklicznym wahaniom dobowym [19], przyjmując największą wartość wczesnym rankiem i stopniowo zmniejszając się w ciągu dnia do najniższych wartości późnym popołudniem [19]. Zaburzenia te mają z pewnością duży wpływ na pogorszenie kontroli cukrzycy w okresie od śniadania do lunchu. Znacznie niższe glikemie obserwowane po lunchu mogą wynikać zarówno z poprawy w zakresie wątrobowej produkcji glukozy, jak i z wrażliwości na insulinę w godzinach popołudniowych. Wyniki badań autorów wskazują, że ilość spożytych na śniadanie węglowodanów (44 g w badaniu autorów) ma niewielkie znaczenie wobec innych mechanizmów patofizjologicznych, gdyż glikemie ranne są wyższe mimo większej zawartości węglowodanów spożytych podczas lunchu (67 g) niż podczas śniadania.

Otrzymane dane są źródłem jeszcze innych wniosków: otóż kształt dobowych profili glikemii jest podobny we wszystkich podgrupach. Sprawdza się to szczególnie w przypadku grup II — HbA_{1c} 7–8% i III — HbA_{1c} > 8%. Mimo możliwości wystąpienia efektu Stauba-Traugotta [20, 21] (stężenia glukozy okazują się niższe po lunchu niż po śniadaniu), dane te wskazują, że wysokie glikemie około 11.00 mają zapewne pewien niewielki niekorzystny wpływ na wyrównanie w dalszych godzinach, co najmniej do 17.00. Niezadowalające wartości glikemii przedpołudniowych są wykładnikiem niepowodzenia leczenia, szczególnie w grupach II ($10,3 \pm 0,7$ mmol/l) i III ($13,7 \pm 0,3$ mmol/l), ale jednocześnie w obu tych grupach glikemie na czczo były wysokie (w grupie II — $8,0 \pm 0,4$ mmol/l, w grupie III — $9,7 \pm 0,3$ mmol/l). Dlatego sugeruje się, że wszystkie strategie terapeutyczne zalecane w celu zapobiegania hiperglikemiom przedpołudniowym (np. leczenie

nie inhibitorem α -glukozydazy, krótkodziałającymi lekami zwiększającymi trzustkowe wydzielanie insuliny, analogami insuliny), powinno się łączyć z metodami redukcji glikemii na czczo do prawie normoglikemii [22–24]. Zalecenia te są poparte faktem podobnego udziału glikemii na czczo i glikemii postprandialnej w dobowym profilu stężenia glukozy w surowicy krwi.

Podsumowując, powyższe wyniki są dowodem, że niezadowalająca kontrola przedpołudniowych stężeń glukozy jest istotną składową niepowodzenia w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów stosujących preparaty doustne. Dlatego zaleca się regularną samokontrolę glikemii w ciągu doby lub wykonywanie badań laboratoryjnych również po śniadaniu, szczególnie u pacjentów z podwyższonym stężeniem HbA_{1c} [25]. Oznaczanie glikemii w godzinach przedpołudniowych, w połączeniu z oznaczeniami glikemii na czczo, mogą pozwolić na skuteczniejsze leczenie chorych na cukrzycę typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Reaven G.M., Hollenbeck C., Jeng C.Y., Wu M.S., Chen Y.D.: Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 1020–1024.
2. Riddle M.C.: Evening insulin strategy. *Diabetes Care* 1990; 13: 676–686.
3. Dinneen S., Gerich J.E., Rizza R.: Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 707–713.
4. Avignon A., Radauceanu A., Monnier L.: Non fasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1822–1826.
5. Bouma M., Dekker J.H., De Sonaville J.J. i wsp.: How valid is fasting plasma glucose as a parameter of glycaemic control in non-insulin-using patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care* 1999; 22: 904–907.
6. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775–778.
7. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24 (supl. 1): S5–S20.
8. ANAES: Follow-up of the type 2 diabetic patients excluding follow-up of complications: recommendations of ANAES. *Diab. Metab.* 1999; 25 (supl. 2): 1–64.
9. U.K. Prospective Diabetes Study Group 16: Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258.
10. Lebovitz H.E.: Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev.* 1999; 7: 19–153.
11. Matthews D.R., Hosker J.F., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
12. Hermans M.P., Levy J.C., Morris R.J., Turner R.C.: Comparison of tests of β -cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1779–1786.

13. Albareda M., Rodriguez-Espinosa J., Murugo M., De Leiva A., Corcoy R.: Assessment of insulin sensitivity and β -cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 2000; 43: 1507–1511.
14. CIQUAL: Répertoire Général des Aliments. Wyd. 2, Paryż, Francja, Lavoisier, 1995.
15. Holland B., Welch A.A., Unwin I.D., Buss D.H., Paul A.A., Southgate D.A.T.: McCance and Widdowson's The Composition of Foods. Wyd. 5, Cambridge, U.K., The Royal Society of Chemistry, 1992.
16. Wolever T.M.S.: The glycaemic index: aspects of some vitamins, minerals and enzymes in health and disease. *World Rev. Nutr. Diet.* 1990; 62: 120–185.
17. De Fronzo R.A.: Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 177–269.
18. Bavenholm P.N., Pijon J., Östenson C. G., Efendic S.: Insulin sensitivity of suppression of endogenous glucose production is the single most important determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 2001; 50: 1449–1454.
19. Boden G., Chen X., Urbain J.L.: Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production. *Diabetes* 1996; 54: 1044–1050.
20. Staub H.: Untersuchungen über den zuckerstoffwechsel des münchener. *Z. Klein. Med.* 1921; 91: 44–48.
21. Traugott K.: Über das verhalten des blut-zucker spiegels bei wiederholter und verschiedener art enteraler zuckerzufuhr und dessen bedeutung für die leber-funktopn. *Klein Wocheschr.* 1922; 1: 892–894.
22. Buse J.B.: Overview of current therapeutic options in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 3): C65–C70.
23. Yki-Järvinen H.: Comparison of insulin regimens for patients with type 2 diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 2000; 7: 175–183.
24. Bastyr E.J., Stuart C.A., Brodows R.G. i wsp.: Therapy focused on lowering post prandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236–1241.
25. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24 (supl. 1): S33–S43.