

Hiperglicemia Pós-Prandial: Tratamento do seu Potencial Aterogênico

Postprandial Hyperglycemia: Treating its Atherogenic Potential

Bruno Geloneze¹, Rodrigo Nunes Lamounier², Otávio Rizzi Coelho³

Universidade de Ciências Médicas de Campinas – Unicamp¹, Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina da USP² e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas- FMUSP³, Campinas - São Paulo, SP

Processos bioquímicos e fisiológicos estão envolvidos na manutenção de um estado de homeostasia visando a sobrevivência do organismo humano. Alterações nesse estado de equilíbrio são percebidas e vários sistemas são ativados, incluindo o sistema endócrino, a fim de restabelecer o estado de homeostasia.

Dentre esses sistemas, um dos principais refere-se à nutrição para a funcionalidade e crescimento celulares.

Após a alimentação, há uma estocagem de nutrientes para as necessidades futuras do organismo. A resposta fisiológica ao jejum e à alimentação constitui um processo complexo e a sua perturbação pode levar a uma série de doenças: da inanição à obesidade, da hipoglicemia ao diabetes mellitus tipo 2. Pode também haver alteração nos processos de crescimento com deficiência ou exacerbação dos processos proliferativos, tal como na arteriosclerose.

O diabetes tipo 2 está claramente associado à presença de obesidade e reconhecidamente resulta da combinação de defeito secretório da célula beta e falha na ação periférica da insulina¹. A intensidade da doença, bem como o seu potencial em provocar complicações crônicas são freqüentemente atribuídos à presença da hiperglicemia de jejum, que reflete a alteração no processo de homeostasia e fundamentalmente, nos níveis elevados da hemoglobina glicada (HbA1c), tendo sido esses os principais parâmetros para seu tratamento^{2,3}. Com o reconhecimento da associação entre o estado pós-prandial e doença cardiovascular⁴ em pacientes diabéticos tipo 2 houve um grande desenvolvimento de novas opções terapêuticas visando à correção das anormalidades metabólicas pós-alimentares, dentre as quais os inibidores da alfa-glucosidase, os secretagogos de insulina de ação rápida, insulinas de ação ultra-rápida, entre outros.

Esta revisão pretende discutir detalhadamente a importância do estado pós-prandial no paciente com diabetes tipo 2 desde a progressão da disfunção da célula beta associada à resistência à ação insulínica até o desenvolvimento do processo de aterogênese. Serão discutidas as alternativas terapêuticas dietéticas, comportamentais (exercício físico) e farmacológicas. Por fim, serão abordadas as possíveis perspectivas de tratamento para o futuro.

Palavras-chave

Glicemia pós-prandial, risco cardiovascular, aterogênese, estado prandial, tratamento pós-prandial.

Regulação da glicemia normal

A regulação da glicemia depende basicamente da ação de dois hormônios produzidos nas ilhotas de Langerhans no pâncreas: a insulina e o glucagon, que promovem o ajuste minuto a minuto da homeostasia da glicose. Em pessoas saudáveis, a ação do glucagon é de estimular a produção de glicose pelo fígado e a ação da insulina é de bloquear essa produção e aumentar a captação da glicose pelos tecidos periféricos insulino-sensíveis, como o músculo e o tecido adiposo. No estado normal de jejum, pequenos aumentos na glicemia levam a supressão da produção de glucagon e aumento da produção de insulina, enquanto as hipoglicemias levam a um aumento na glucagonemia e redução na insulinemia. A integridade desse “glucostato” é fundamental para a saúde metabólica. No jejum e no estado pré-prandial, o consumo de glicose é representado pelo sistema nervoso central (50 %), músculo (25 %) e pelos tecidos esplâncnicos (25 %)^{5,6}.

O estado de jejum normal é caracterizado por níveis mais elevados de glucagon e baixos de insulina, em conjunto com níveis fisiológicos de hormônios gastrointestinais como o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1). O resultado desse equilíbrio é uma produção aumentada de glicose pelo fígado e pelo rim, redução na captação periférica de glicose e aumento na proteólise muscular e na lipólise adipocitária. Essas mudanças sincronizadas mantêm a glicemia entre 70 e 100 mg/dL, os ácidos graxos livres (produto da lipólise) entre 300 e 400 μmol/L e os triglicérides abaixo de 125 mg/dL. Indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam redução na ação e produção de insulina, resultando em aumento na glicemia, ácidos graxos livres, triglicérides e nos aminoácidos no estado de jejum^{6,7}.

Há um aumento fisiológico normal na glicemia após uma alimentação, com incremento de até 50 mg/dL, não ultrapassando 140 mg/dL. Esse aumento é dependente da quantidade de glicose ingerida e da produção endógena de glicose. Nesse momento, o pâncreas produz uma quantidade maior de insulina, que suprime a produção de glucagon e, conseqüentemente, reduz a produção hepática de glicose. De outro modo, há aumento na captação da glicose pelo músculo e tecido adiposo. Esse processo depende de uma ação eficaz

Correspondência: Rodrigo Nunes Lamounier •

Rua Castor da Silva, 39 - 05586-020 – São Paulo, SP

E-mail: rnlamounier@uol.com.br

Artigo recebido em 14/06/05; revisado recebido em 06/02/06; aceito em 17/03/06.

da insulina em seus receptores celulares, e essa resposta metabólica leva também ao retorno dos níveis de lipídeos e aminoácidos ao estado basal. Hormônios gastrointestinais como GIP, GLP-1, e PYY-3-36 participam desse processo, modulando o apetite, o esvaziamento gástrico, a produção de glucagon e insulina e, eventualmente, até influenciando diretamente a captação de glicose pelos tecidos⁸.

A hiperglicemia pós-prandial é o resultado da produção excessiva de glicose, associada à captação periférica reduzida dessa. Quando a captação de glicose supera a produção, a glicemia volta ao normal. Nas pessoas com intolerância aos carboidratos e naquelas com diabetes tipo 2, a excursão glicêmica pós-prandial é maior e mais prolongada, fazendo que esses indivíduos estejam a maior parte do tempo no estado pós-prandial^{9,10}. Assim, a hiperglicemia e hipertrigliceridemia pós-prandiais constituem as alterações mais precoces em pacientes que irão desenvolver diabetes tipo 2.

Mecanismos fisiopatológicos da hiperglicemia pós-prandial

Como foi mencionada anteriormente, a excursão glicêmica normal depende de uma complexa ação de hormônios pancreáticos e gastrointestinais. A intolerância a glicose depende da presença de defeitos na produção (redução da primeira fase de secreção insulínica) e na ação da insulina (resistência à insulina). A relativa importância da resistência a insulina nos pacientes diabéticos é sabidamente mais relevante em razão da presença de obesidade e distribuição centrípeta de gordura que, em última análise, prejudicam a ação insulínica. No entanto, em trabalhos nos quais se fez o ajuste da secreção e ação insulínicas pelo grau e distribuição da adiposidade, a secreção deficitária de insulina mostrou-se mais importante^{11,12}. Em que pese a questão, o tratamento do diabetes costuma ser mais eficaz quando os dois mecanismos fisiopatológicos são tratados conjuntamente.

A hiperglicemia ocorre pela falha da célula beta em compensar a resistência a insulina, com uma resposta secretória deficiente ao estímulo glicêmico. Esse quadro se apresenta tanto no início do processo como também no possível mecanismo de exaustão da célula beta inerente à própria evolução da doença. Entretanto, modelos animais com ausência (*knock-out*) de receptor de insulina na célula beta pancreática, chamados de *βirko*, ou seja, em que há resistência à ação da insulina na própria célula que a produz, apresentam perda da primeira fase de secreção de insulina e têm como achado clínico inicial a hiperglicemia pós-alimentar. Assim, resistência a insulina demanda uma maior produção de insulina, embora eventualmente culmine com a redução da produção da mesma como no diabetes tipo 2 através de sua evolução.

Além disso, a hiperglicemia pós-prandial crônica pode levar a um estado de glicotoxicidade que se caracteriza pela redução progressiva da secreção da célula beta, ou a perda progressiva da função glicostática do pâncreas, ou seja, um ciclo vicioso com piora progressiva do estado hiperglicêmico. Os mecanismos tóxicos da hiperglicemia sobre a célula beta se fazem pela redução da expressão do gene de insulina, redução do processamento da pró-insulina e deposição de

material amilóide com um aumento do processo de apoptose (morte celular). Esses mecanismos estão exacerbados na concomitância de um aumento da lipemia pós-prandial (triglicérides e ácidos graxos livres) por um mecanismo conhecido como lipotoxicidade¹³. O reconhecido processo de glicação aumentada no diabetes, em que a glicose reage de maneira não-enzimática com diversas proteínas formando produtos iniciais de glicação, chamados produtos de amadori, comumente avaliado pela presença de níveis aumentados de hemoglobina glicada (A1C), também ocorre no interior da célula beta, nos grânulos de insulina, levando a secreção de insulina glicada, que apresenta uma atividade biológica reduzida. Assim, glicotoxicidade na célula beta também deve contribuir para a resistência à ação da insulina¹⁴.

Após a ingestão de alimentos, alguns hormônios são produzidos no trato gastrointestinal e estimulam a secreção de insulina, sendo conhecidos como incretinas. Há vários hormônios pós-prandiais, os mais importantes são os peptídeos insulíntrópicos dependentes de glicose, ou seja, o polipeptídeo gástrico inibitório (GIP) e peptídeo semelhante ao glucagon -1 (GLP-1). De fato, há uma resposta insulínica aumentada à glicose oral quando comparada à infusão intravenosa de glicose, e esse fenômeno é conhecido como efeito incretina, o qual contribui com 30% a 60% da secreção pós-prandial de insulina. Em pacientes diabéticos tipo 2, existe uma discreta redução dos níveis pós-prandiais de GIP e uma profunda redução nos níveis de GLP-1, contribuindo para a deficiência de secreção insulínica nesses indivíduos¹⁵.

A coordenação entre ingestão alimentar e secreção de insulina é um mecanismo preciso e intrigante. Esse sincronismo depende de uma fase céfálica de secreção de insulina que precede a ingestão alimentar, sendo pequena em termos absolutos, mas diretamente relacionada à quantidade total de insulina secretada logo após o início da ingestão alimentar¹⁶. Em resposta a uma sobrecarga intravenosa ou oral de glicose existe, portanto, uma secreção bifásica de insulina, caracterizada por um pico inicial entre cinco e sete minutos. Essa primeira fase de secreção dura até dez ou quinze minutos e é seguida por uma secreção prolongada em níveis mais baixos, usualmente durante até quatro horas, até os níveis de glicose retornarem aos valores basais normais. Em termos absolutos, aproximadamente 1% do conteúdo da célula beta é secretado na primeira fase, e mais 10% são secretados na segunda fase.

Após sobrecarga oral de glicose, há uma relação inversa entre a concentração de insulina aos trinta minutos (um marcador da primeira fase de secreção) e a glicemia de duas horas¹⁷. Entretanto, existe uma relação direta entre o nível da insulinemia e glicemia de duas horas, e a perda da primeira fase de secreção insulínica pode levar a hiperglicemia e hiperinsulinemia tardia. Não havendo o pico inicial de insulina, não há supressão da produção de glucagon e conseqüente bloqueio da produção hepática de glicose¹⁸. A supressão da produção hepática em indivíduos diabéticos é 50% menor quando comparada a indivíduos normais. Os efeitos da perda da primeira fase estão resumidos na figura 1^{19,20}.

Em pacientes com diabetes tipo 2 à época do diagnóstico, a primeira fase de secreção está virtualmente perdida apesar de um aumento na segunda fase e da hiperinsulinemia de

Artigo de Revisão

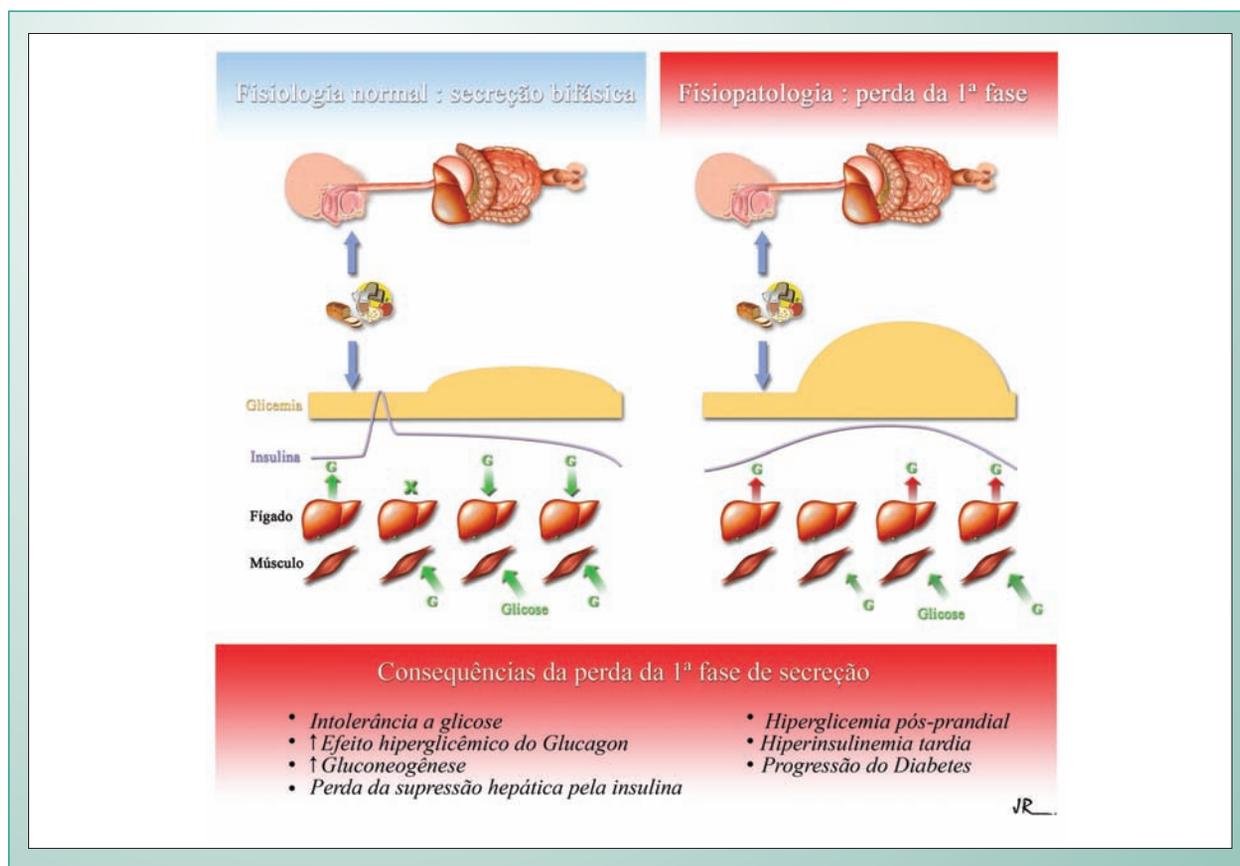


Fig. 1 - Efeitos da perda de 1ª fase de secreção: produção hepática de glicose mantida, diminuição da captação periférica da glicose absorvida, resultando em hiperglicemia pós-prandial.

jejum. Estudo prospectivo com os índios pima do Arizona, que evoluíram da normalidade ao diabetes ao longo de cinco anos de acompanhamento, revelou que a progressão do normal à intolerância a glicose e, posteriormente, ao diabetes esteve relacionada ao ganho de peso, à piora da sensibilidade a insulina e à deterioração da primeira fase de secreção de insulina²¹. Em resumo, a perda da primeira fase é um evento crucial no defeito secretório ligado à gênese do diabetes tipo 2, relacionando-se com a intolerância a glicose e com a hiperglicemia pós-prandial²⁰.

Hiperglicemia pós-prandial e morbidade e mortalidade cardiovascular

A ocorrência em larga escala de doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 têm sido reconhecida há muito tempo^{22,23}. O risco de DCV está duas a quatro vezes aumentado, comparados a não-diabéticos. O risco de mortalidade por DCV é duas a dez vezes maior em pacientes diabéticos. Estudo caso-controlado avaliando fatores de risco para infarto agudo do miocárdio (IAM) na Região Metropolitana de São Paulo mostrou que a presença de antecedentes de diabetes teve associação independente, o que não foi observado em relação à medida glicêmica isolada avaliada no estudo. Interessante observar que apesar de o trabalho não explicitar, pode-se supor que a medida foi feita em jejum, já que na mesma amostra foram dosados

também parâmetros lipídicos²⁴. Outros trabalhos com população brasileira mostraram resultados conflitantes^{25,26}. A DCV é a principal causa de mortalidade entre pacientes com diabetes, sendo responsável por até 50% das mortes²⁷⁻²⁹. Apesar de a hiperglicemia ter se relacionado a maior risco de eventos cardiovasculares no *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), o tratamento da hiperglicemia não conseguiu reduzir de maneira significativa o risco de eventos cardiovasculares nesse importante estudo³⁰.

Estudos epidemiológicos observacionais, entretanto, têm mostrado que a hiperglicemia pós-prandial é um fator de risco independente para a DCV³¹. A maioria desses estudos foi feita por meio da avaliação da glicemia após o teste oral de tolerância a glicose (TOTG). Apesar de o TOTG não representar o estímulo idêntico ao de uma refeição complexa, com fibras e lipídeos, estudos mostram boa correlação entre os picos glicêmicos observados após o teste e após uma refeição mista, sendo então o TOTG considerado um marcador substitutivo para a glicemia pós-prandial.

Estudos como o *Hoorn Study*³², o *Honolulu Heart Study*³³, o *DECODE* (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) Study³⁴ mostraram que a hiperglicemia de duas horas após sobrecarga de glicose foi importante preditor de risco cardiovascular, dado confirmado também por Coutinho e cols, em uma metanálise envolvendo mais de 90 mil indivíduos³⁵. Da mesma maneira, estudos de coorte prospectivos como o *Whitehall Study*, o *Paris Prospective*

Study e o estudo dos policiais de Helsinki mostraram que o risco de mortalidade CV foi duas vezes maior naqueles com resposta hiperglicêmica ao teste de estímulo se comparados àqueles com resposta normal à sobrecarga de glicose³⁶⁻³⁸. Assim, ensaios clínicos prospectivos com correção da hiperglicemia pós-prandial poderão caracterizar o real papel desse controle na prevenção de eventos cardiovasculares. Notadamente, a presença de múltiplos fatores de risco associados nos pacientes diabéticos pressupõe uma intervenção terapêutica intensiva nesses pacientes³⁹.

A hipótese da aterogênese como um fenômeno pós-prandial foi levantada já no final dos anos 1970⁴⁰.

Efeito do estado pós-prandial em lípides (Lipemia Pós-prandial)

A proposta de caracterização da aterogênese como um fenômeno pós-prandial há mais de vinte anos levou a um crescente interesse no metabolismo lipídico pós-prandial. A progressão da aterosclerose está associada a hiperlipidemia pós-alimentar em estudos epidemiológicos e em estudos caso-controle^{41,42}. Esse processo depende da deposição direta de resíduos de lipoproteínas na parede arterial⁴³, ou indiretamente, por sua contribuição na geração de partículas de LDL pequenas e densas e de HDL₃ colesterol⁴⁴. Assim, as intervenções na dislipidemia pós-prandiais podem ser benéficas.

A hiperlipidemia pós-prandial é uma situação aterogênica comum aos pacientes com diabetes tipo 2^{45,46}. Em condições normais, os níveis pós-prandiais de triglicérides e a conversão de partículas de VLDL para LDL são controladas por um processo metabólico dinâmico com envolvimento das enzimas lipase lipoprotéica (LPL) e lipase hepática (HPL)⁴⁷. A LPL é responsável pela conversão de lipoproteínas ricas em triglicérides em ácidos graxos livres, permitindo a captação desses pelos tecidos periféricos. A HPL retira os triglicérides e os fosfolípidos dos resíduos de quilomícrons e VLDL aumentando a captação de quilomícrons pelo fígado⁴⁶. No transporte lipoprotéico normal ocorre a manutenção de níveis baixos de triglicérides e VLDL colesterol, com predominância das lipoproteínas LDL e HDL. Após a ingestão de alimentos ocorre uma esperada elevação dos níveis de lipoproteínas e aumento da ação das lipases, resultando em retorno após quatro a seis horas aos níveis lipídicos basais. Nos pacientes com diabetes tipo 2, a presença de resistência a insulina está associada a reduções na LPL com uma produção aumentada de VLDL. Níveis elevados de VLDL competem com os quilomícrons para a ação da LPL resultando em uma acentuada hiperlipidemia pós-prandial nesses pacientes. Os níveis basais de triglicérides podem ser preditores da intensidade da excursão lipêmica pós-prandial⁴⁸. A associação da aterogenicidade com os níveis elevados de lipoproteínas ricas em triglicérides no estado pós-prandial foi demonstrada em diversos estudos^{49,50}. As principais anormalidades lipoprotéicas do estado pós-prandial no diabetes⁵¹ estão mostradas na figura 2.

Alguns autores apontam para a presença de resistência a insulina, obesidade abdominal e dislipidemia pós-prandial como fatores inter-relacionados para o risco de doença coronariana, nomeando essa condição de "tríade mortal"⁵².

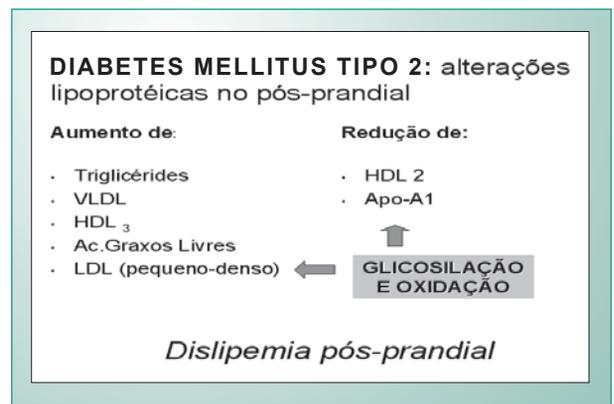


Fig. 2 - Alterações lipoprotéicas no período pós-prandial no diabetes tipo 2.

O estado pós-prandial e os fatores de risco cardiovasculares não tradicionais

Os mecanismos pelos quais os aumentos pós-prandiais da glicose e lípidos estão relacionados ao aumento da doença macrovascular serão discutidos nesta seção.

As concentrações extracelulares de um nutriente podem alterar as funções de uma célula modificando a estrutura e a função da membrana celular a partir do aumento da concentração desse nutriente no intracelular. A hiperglicemia exemplifica esse processo. Quando as concentrações plasmáticas de glicose estão elevadas ocorre um aumento da glicosilação não-enzimática da membrana celular e de proteínas circulantes. As células permeáveis a glicose (nervos, retina e células glomerulares) por efeito da hiperglicemia ativam a proteína C quinase (PKC) causando sofrimento celular. Os mecanismos propostos para o dano tecidual da hiperglicemia incluem: ativação da PKC, ativação da via dos polióis correspondendo aos efeitos intracelulares, além de aumento da formação de produtos glicosilados avançados (AGE), correspondendo aos efeitos extracelulares da hiperglicemia. O estresse oxidativo aumentado no pós-prandial está representado pelo aumento de produtos glicosilados e lipo-oxidados no plasma, os AGE são espécies altamente reativas. O estresse oxidativo intracelular leva a uma ativação de fatores de transcrição redox-sensíveis, fator nuclear κ B (NF κ B) e expressão de fatores de crescimento teciduais⁵³.

Estresse oxidativo da parede arterial e disfunção endotelial pós-prandial

Por influência da hiperglicemia pós-prandial existe uma série de fenômenos que contribuem para o estresse da parede arterial, culminando com um aumento da disfunção endotelial. O estresse oxidativo avaliado pelo aumento sérico de nitrotirosina em associação à presença de produtos avançados de glicosilação, ativação da via dos polióis e aumento da PKC leva ao dano da parede arterial^{53,54}.

A função do endotélio é essencial na plasticidade da parede do vaso, e sua disfunção contribui para o processo de aterosclerose. O endotélio íntegro é responsável pela regulação do tônus vascular através da produção de óxido

Artigo de Revisão

nítrico (NO) que promove vasodilatação e de endotelina, que é vasoconstritora. Outras funções referem-se a controle da síntese da matriz protéica, estímulo do crescimento e migração celulares, regulação da trombogênese (modulação de PAI-1 e da agregação plaquetária) e da resposta inflamatória pela produção de citocinas e moléculas de adesão. O NO dependente do endotélio é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina através da enzima NOS (óxido nítrico sintase) e a disponibilidade desse aminoácido pode ser passo limitante para a disponibilidade de NO endotelial.

A função endotelial está alterada em pacientes com diabetes tipo 2 e manifesta-se pela ativação da PKC, presença aumentada de moléculas de adesão, aumento dos níveis de endotelina e colágeno tipo IV, além da característica redução de produção de NO endotelial. Em indivíduos diabéticos, a resposta vasodilatadora ao estímulo está alterada e essa alteração relaciona-se com controle glicêmico. A hiperglicemia induz disfunção endotelial tanto em diabéticos como em não-diabéticos, tendo sido demonstrado aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, aumento da frequência cardíaca e diminuição do fluxo sanguíneo nos membros, sugerindo vasoconstrição. Essas alterações podem estar relacionadas à menor disponibilidade de NO, já que ela é revertida após infusão de L-arginina⁵⁵. Esses processos estão alterados principalmente durante o estado pós-prandial, sendo igualmente influenciados pela presença de hiperglicemia e hiperlipidemia pós-prandiais^{56,57}. Alguns dos efeitos induzidos pela hiperglicemia foram também revertidos em estudos com a administração de antioxidantes como glutatona⁵⁸, ácido ascórbico⁵⁹ e sinvastatina⁶⁰, sustentando o provável papel etiológico do estresse oxidativo na fisiopatologia dessas alterações, como a disfunção endotelial.

Hipercoagulabilidade pós-prandial

No estado pós-prandial em pacientes diabéticos é encontrada uma série de alterações que culminam com a caracterização de um estado pró-coagulante. Há aumento de fatores de coagulação e marcadores séricos da hipercoagulação e hipofibrinólise, tais como: fator VII⁶¹, protrombina⁶², PAI-1, D-dímero e aumento da agregação plaquetária⁶³. A alteração caracteriza-se também por redução da meia-vida do fibrinogênio⁶⁴. O resultado desses eventos é uma condição pró-trombótica nesses pacientes que se manifesta com especial magnitude no estado pós-prandial.

Hiperlipemia e hiperglicemia pós-prandiais estão também relacionadas ao aumento nos níveis das moléculas de adesão celular, que regulam a adesão dos leucócitos ao endotélio^{65,66}, como também ao aumento de nitrotirosina, marcador de estresse oxidativo.

Inflamação intravascular no estado pós-prandial

O reconhecimento da presença de um estado inflamatório crônico subclínico na obesidade e no diabetes tipo 2 tem ganhado aceitação nos meios científicos, sendo responsabilizado por parte da progressão da doença aterosclerótica do diabetes. Estudos recentes têm demonstrado

que, durante o período pós-prandial, existe um maior recrutamento de neutrófilos por influência independente da hiperlipidemia e da hiperglicemia. Além disso, outros marcadores da inflamação, como a presença aumentada de hidroperóxidos e níveis elevados de interleucinas (IL₆ e IL₈), são característicos do estado pós-prandial⁶⁷.

Todos esses fenômenos atuando dinamicamente e em conjunto no estado pós-prandial em pacientes diabéticos provavelmente correspondem à fisiopatologia da aterogênese atribuída à hiperglicemia pós-prandial.

As excursões glicêmicas anormais podem contribuir para o estresse oxidativo, disfunção endotelial, prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma⁵⁶ (marcador de morte súbita), formação e instabilidade de placas ateroscleróticas, culminando com o processo de aterogênese acelerada associada à doença arterial coronariana responsável pela morte prematura em pacientes diabéticos tipo 2.

Assim, além de constituir-se num objetivo terapêutico do controle glicêmico em si, a hiperglicemia pós-prandial pode ser considerada como um marcador dos processos ateroscleróticos subjacentes. Estudos de longo prazo sobre o tratamento do estado pós-prandial, com especial enfoque na hiperglicemia pós-prandial, poderão caracterizar o efeito da redução do risco cardiovascular e da mortalidade associada.

Controle da hiperglicemia pós-prandial

O aumento da glicemia pós-prandial pode estar presente mesmo em condições de glicemia de jejum normal, constituindo um dos estágios iniciais do diabetes tipo 2. Esse estágio sabidamente contribui para o desenvolvimento das complicações precoces micro e macrovasculares, além de acelerar o processo de progressão para o diabetes sintomático através da glicotoxicidade periférica e na própria célula beta⁶⁸. A identificação precoce da hiperglicemia pós-prandial e seu controle efetivo constituem um potencial objetivo terapêutico para a prevenção das complicações crônicas do diabetes. De acordo com os consensos mais recentes a glicemia pós-prandial deve ser mantida abaixo de 140 mg/dL para a prevenção das complicações macrovasculares do diabetes, como a doença arterial coronariana^{69,70}.

Um estudo prospectivo randomizado de intervenção clínica foi conduzido visando comparar o tratamento do diabetes baseado no controle glicêmico pré-prandial com o pós-prandial em mulheres diabéticas gestacionais. De Venciana e cols. mostraram uma redução do controle glicêmico global, avaliado pela hemoglobina glicada (A1C), mais intenso no grupo de controle pós-prandial quando comparado ao pré-prandial (redução de $3,2 \pm 2,2\%$ versus $0,6 \pm 1,6\%$). As crianças nascidas de mulheres controladas no pós-prandial tiveram menores índices de hipoglicemia neonatal e macrosomia, além de implicarem menores índices de indicação de cesarianas por desproporção céfalo-pélvica⁷¹.

A terapia focada na redução da glicemia pós-prandial e não na glicemia de jejum pareceu ser mais efetiva em promover uma redução mais intensa nos níveis de hemoglobina glicada, reforçando a hipótese da redução da hiperglicemia pós-

prandial como principal objetivo para a melhora do controle global e possível redução de complicações macrovasculares⁷². A contribuição relativa da glicemia pós-prandial ou de jejum para o controle glicêmico global parece variar de acordo com a fase da doença, ou com o grau de controle. Em pacientes com HbA1c próxima dos níveis desejáveis, por exemplo, naqueles em fase mais precoce, a glicemia pós-prandial pode responder por até 70% do controle glicêmico global⁷³.

Exercícios físicos

A atividade física é considerada um dos pilares do tratamento do diabetes melito tipo 2. O efeito do exercício físico sobre o controle glicêmico se faz principalmente pelo efeito sensibilizador à insulina dos exercícios, bem como pelo estímulo à captação de glicose independentemente da ação insulínica. No período pós-absortivo, a atividade física moderada diminui a glicemia e aumenta a sensibilidade insulínica⁷⁴. Existem evidências de que o exercício no período pós-prandial é mais potente em reduzir a glicemia após a refeição do que o realizado no estado de jejum sobre a glicemia de jejum⁷⁵. O efeito do exercício sobre a glicemia pós-prandial está presente no momento de sua realização, mas não se prolonga para a próxima refeição. Os efeitos benéficos do exercício sobre a homeostasia pós-prandial da glicose estão mais relacionados ao total de energia consumida do que com o pico de intensidade do exercício⁷⁴.

Os efeitos de exercícios pré-prandiais, no entanto, não parecem tão relevantes em prevenir a excursão lipídica pós-prandial. A comparação entre o efeito de exercícios e restrição alimentar sobre a lipemia pós-prandial mostra a surpreendente vantagem dos exercícios realizados após as refeições. Em um estudo comparativo, os exercícios foram numericamente três vezes mais potentes em reduzir a excursão lipídica pós-prandial quando comparada à restrição calórica⁷⁶.

Dieta

O componente dietético mais determinante na excursão glicêmica pós-prandial são os carboidratos. Outros macronutrientes também podem influenciar, como o conteúdo de fibras e gorduras da dieta que diminuem a velocidade de absorção da glicose. A glicemia pós-prandial depende tanto da quantidade de carboidratos ingeridos em gramas quanto do tipo de carboidratos da dieta (índice glicêmico)⁷⁷. Apesar de os carboidratos serem o principal responsável pela elevação glicêmica após a refeição, dietas pobres em carboidratos não são recomendadas para diabéticos, que devem ingerir entre 45%-65% do valor calórico diário total em carboidratos, mínimo de 130 g/dia para os adultos. Entretanto, a monitorização da quantidade de carboidratos ingerida – contagem de carboidratos – pode ser uma ferramenta muito importante para auxiliar no tratamento do diabetes. Fibras solúveis, como goma guar e pectina, pela sua viscosidade e capacidade de retardar a absorção de carboidratos, melhoram a glicemia pós-prandial⁷⁸.

Na constituição da dieta devem-se considerar a contagem de carboidratos, o estilo de vida (atividade física) e o tratamento farmacológico⁷⁹. Além disso, a substituição de gordura saturada por gordura insaturada (por exemplo: peixes de água

fria, azeite etc.), o aumento da ingestão de fibras solúveis e insolúveis, vegetais e frutas em detrimentos de carboidratos refinados melhoram o perfil de absorção glicêmica pós-refeição e são benéficos do ponto de vista cardiovascular⁸⁰. O consumo de quantidades pequenas e moderadas de álcool também está relacionado à menor prevalência de síndrome metabólica e melhora da sensibilidade à insulina⁸¹.

Agentes antidiabéticos e seu efeito sobre a hiperglicemia pós-prandial

A terapia comportamental por meio de dieta e exercícios pode prevenir a progressão da intolerância a carboidratos para o diabetes⁸². No entanto, no diabetes estabelecido, com a evolução da doença há a necessidade de adição de agentes farmacológicos para manter o estado prandial dentro de limites da normalidade.

Muitas vezes são necessárias algumas combinações de agentes antidiabéticos, posto que em dado paciente existem vários mecanismos fisiopatológicos atuando em conjunto, tendo como resultado o descontrole metabólico (tab. 1).

Secretagogos de insulina Sulfoniluréias

Essas substâncias têm sido amplamente utilizadas no tratamento do diabetes tipo 2. Seu mecanismo de ação depende de ligação e ativação de um receptor na membrana da célula beta pancreática, no canal de cálcio K_{ATP} -dependente. Agem promovendo a despolarização da membrana com influxo de cálcio e subsequente liberação de insulina. Portanto, as sulfoniluréias, como a glibenclâmid, glimepirida e gliclazida, entre outras, agem aumentando os níveis circulantes de insulina, mas não corrigem a eventual deficiência de primeira fase de secreção, já que sua ligação ao receptor é lenta e prolongada. As sulfas corrigem a hiperglicemia pós-prandial tardia, mas não precoce⁸³⁻⁸⁵.

Meglitinidas

Repaglinida – Foi o primeiro agente da classe a entrar no mercado. Embora tenha um mecanismo de ação semelhante ao das sulfoniluréias, a repaglinida liga-se a um sítio de ligação diferente no canal de potássio da célula beta e interage, pouco ou nada, com o canal de potássio do tecido cardiovascular (ao contrário do demonstrado por algumas sulfoniluréias)⁸⁶. A repaglinida permite mimetizar a fisiologia da secreção insulínica ao estimular uma secreção rápida e de curta duração de insulina tentando reproduzir a primeira fase de secreção, usualmente abolida no diabetes estabelecido. Essa ação intensa e de curta duração permite um tratamento que englobe a hiperglicemia pós-prandial, minimizando o risco de hipoglicemia entre as refeições. Em relação à redução da HbA1c, a repaglinida apresenta eficácia semelhante às sulfoniluréias. A repaglinida é agente de metabolismo hepático e, portanto, pode ser usada em pacientes com insuficiência renal^{87,88}. O tratamento com repaglinida demonstrou melhorar os parâmetros do estresse oxidativo em um estudo aberto⁸⁹.

Artigo de Revisão

		Princípio ativo	Produto referência	Dosagem disponível	Posologia usual	Redução HbA1c (%)
Secretagogos	Sulfas	Clorpropamida	Diabinese®	250 mg	100-500 mg; 1x ao dia	
		Glibenclamida	Daonil®	5 mg	5-20 mg; 1-2 x ao dia	
		Glimepirida	Amaryl®	1, 2 e 4 mg	1-4 mg; 1x ao dia	1,5 a 2,0
		Glipizida	Minidiab®	5mg	5 - 20mg; 1-2x ao dia	
		Gliclazida	Diamicon MR®	30 mg	30-60 mg ; 1x ao dia	
Glinidas	Repaglinida	NovoNorm®	0,5, 1 e 2 mg	3 - 6 mg/dia; antes refeições	1,0 a 2,0	
	Nateglinida	Starlix®	120 mg	1 comp antes cada refeição	1	
Sensibilizadores	Biguanida	Metformina	Glifage®	500, 850 e 1000 mg	500 a 2550 mg /dia; após refeições	1,5 a 2,0
			Glifage XR®*	500 mg	500 a 1000 mg /dia; 1x ao dia	
	Glitazonas	Rosiglitazona	Avandia®	4 e 8 mg	4-8 mg ; 1-2x ao dia	0,7 a 1,8
		Pioglitazona	Actos®	15, 30, 45 mg	15-45 mg ; 1x ao dia	
Inibidor α -glicosidase	Acarbose	Glucobay®	50 e 100 mg	50-300 mg ; 1-3x ao dia (<60Kg)	0,5 a 1,0	

* lançamento para o mercado brasileiro previsto para o ano de 2006.

Tabela 1 - Medicamentos orais disponíveis no Brasil para tratamento da hiperglicemia.

Nateglinida – É um derivado da D-fenilalanina que estimula a secreção de insulina rapidamente, permitindo a redução da hiperglicemia pós-prandial quando tomada antes das refeições. Tal qual a repaglinida, é rapidamente absorvida e eliminada, fornecendo uma secreção de insulina próxima da fisiológica; entretanto, parece ter um menor poder redutor sobre a HbA1C e a glicemia de jejum em relação aos outros secretagogos^{90,91}.

Na prática clínica, as glinidas geralmente são mais utilizadas em associação a um sensibilizador, como a metformina ou as tiazolidinedionas.

Sensibilizadores da ação insulínica

Biguanidas – O representante mais utilizado dessa classe terapêutica é a metformina: trata-se do agente oral antidiabético mais prescrito em todo o mundo. Essa substância atua principalmente reduzindo a produção hepática de glicose e também melhorando levemente a sensibilidade periférica a insulina⁹². A ação no fígado permite contribuir indiretamente para a melhora da hiperglicemia pós-prandial, embora classicamente seja descrita que sua ação é principalmente sobre a glicemia de jejum e sobre o controle glicêmico global⁹³. Há evidências, porém, de que a metformina age também na excursão glicêmica pós-prandial, principalmente por aumentar a disponibilidade da glicose para os tecidos⁹⁴. Além disso, a metformina atua ainda em marcadores cardiovasculares não clássicos, como redução de PAI-I, e aumento da fibrinólise⁸⁹. No UKPDS, o tratamento com metformina proporcionou redução de risco de infarto agudo de miocárdio de 39% nos pacientes com sobrepeso. Além disso, houve diminuição de risco de morte relacionada ao diabetes de 42%⁹⁵.

Tiazolidinedionas (TZD) – As TZD atuam reduzindo a resistência a insulina no músculo esquelético, no fígado e no tecido adiposo. Ao interagir com o receptor nuclear ativado

da proliferação do peroxissoma (PPAR γ), esses agentes modulam a transcrição de determinados genes, relacionados à sensibilidade insulínica^{96,97}. Vários estudos mostram a eficácia das TZD em promover um bom controle glicêmico no diabetes tipo 2, em monoterapia ou em combinação com outros agentes, com redução significativa nas glicemias pós-prandiais e de jejum⁹⁸. A associação com as glinidas pode potencializar esse benefício em relação à glicemia pós-prandial⁹⁹. As TZD têm também efeito importante sobre os marcadores da síndrome metabólica, como o aumento da fibrinólise e melhora da função endotelial⁹¹.

Inibidores da α glicosidase – O inibidor de α glicosidase disponível no Brasil é a acarbose, o primeiro agente direcionado especificamente à hiperglicemia pós-prandial. Esse agente inibe a ação das glicosidases intestinais, limitando a quebra de oligossacarídeos em monossacarídeos, retardando a absorção da glicose e proporcionando uma menor excursão glicêmica pós-prandial¹⁰⁰. É eficaz na combinação com outros agentes, melhorando o controle glicêmico, apesar de poder haver baixa aderência ao tratamento pelos efeitos colaterais gastrointestinais¹⁰¹.

Insulina – Do ponto de vista clínico, a reposição de insulina consiste em insulina prandial (*bolus*) e basal. A insulina prandial é administrada para restabelecer a resposta fisiológica rápida de insulina à alimentação. A disponibilidade de novos análogos de insulina como a insulina aspart e a insulina lispro permitiu uma melhor reprodução da secreção rápida de insulina – primeira fase – em pacientes com deficiência insulínica. Esses agentes apresentam um pico de ação mais precoce e de menor duração, se comparados à insulina humana regular, que tem pico mais tardio e ação mais duradoura. Portanto, aproximam-se mais da fisiologia normal permitindo uma supressão mais adequada da produção hepática de glicose e melhor captação de glicose pelos tecidos periféricos. Os análogos de insulina de ação rápida

proporcionam um melhor controle da glicemia pós-prandial e menor risco de hipoglicemia entre as refeições¹⁰². Além disso, foi descrita também uma melhora nos parâmetros do estresse oxidativo e da função endotelial com a administração desses análogos de ação rápida^{103,104}.

Uma opção diante da dificuldade à aderência ao esquema de múltiplas doses de insulina de ação prandial e basal é o uso de análogos pré-misturados com insulina de ação ultra-rápida, como a insulina Aspartmix30, em que 30% da dose é de insulina aspart ultra-rápida e o restante de insulina N, ou a Lispromix25. O uso desse tipo de esquema insulínico, apesar de fixo, pode ser útil no controle glicêmico pós-prandial e também como início de terapia insulínica em pacientes com falência aos agentes orais, mas com reserva insulínica mínima^{105,106}. Em janeiro de 2006 foi liberada nos Estados Unidos a primeira insulina inalável, que por ser de ação rápida tem indicação para correção de picos prandiais¹⁰⁷.

Terapia combinada – Considerando a fisiopatologia da hiperglicemia pós-prandial, há um racional na utilização de agentes sensibilizadores da ação insulínica em conjunto com secretagogos de insulina, ou mesmo com a própria insulina. Coerente com o caráter progressivo do diabetes melito, que via de regra implica um tratamento escalonado de diferentes agentes associados¹⁰⁸.

Outros tratamentos – Perspectivas

Ginseng – Agentes herbais para o tratamento do diabetes são amplamente utilizados pelos pacientes, em todo o mundo, mesmo ainda não havendo evidências médicas de sua eficácia terapêutica. O ginseng americano (*Panax quinquefolius*) mostrou-se eficaz em reduzir a excursão glicêmica após a sobrecarga com glicose em pacientes com e sem diabetes tipo 2¹⁰⁹. Os resultados são preliminares e não permitem recomendações quanto ao seu uso clínico.

Pramlintide – Esse agente é um análogo da amilina, um segundo hormônio glico-regulatório co-secretado com a insulina pela célula beta. A adição desse agente em ensaios clínicos tem demonstrado eficácia em promover um melhor controle glicêmico quando em associação com a insulina, sem maior risco de hipoglicemia. O pramlintide foi recentemente liberado para uso clínico nos Estados Unidos pelo FDA^{110,111}.

Referências

1. De Fronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for IDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-87.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
3. American Diabetes Association. Standards of care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004 (Suppl 1): S15-35.
4. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-405.
5. Dinneen S, Gerich J, Rizza R. Carbohydrate metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 707-13.
6. Gavin III JR. Pathophysiologic mechanisms of postprandial hyperglycemia. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl 1): 4H-8H.
7. Lebovitz HE. A Symposium: Managing the atherogenic potential of the postprandial state. *Am J Cardiol* 2001; 88(Suppl 1): 1H-3H.
8. Meyer U, Gressner A M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50(9): 1511-25.
9. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1231-39.
10. Service FJ, Hall LD, Westland RE, et al. Effects of size, time of day and sequence of meal ingestion on carbohydrate tolerance in normal subjects. *Diabetologia* 1983; 25: 316-21.

GLP-1 – O exenatide, ou Exendin-4, agonista do receptor do GLP-1 isolado da saliva do lagarto Gila monster, mostrou um efeito redutor sobre as glicemias de jejum e pós-alimentares, além de retardo no esvaziamento gástrico e menor ingestão calórica em indivíduos saudáveis¹¹². Similarmente, a administração do análogo de longa duração do GLP-1, o liraglutide, em ensaios clínicos tem se mostrado eficiente em melhorar o controle glicêmico de pacientes diabéticos tipo 2 com eficácia na redução tanto da hiperglicemia de jejum quanto da pós-prandial¹¹³. Em indivíduos com diabetes tipo 2, o exenatide mostrou-se também eficaz em melhorar ambas as medidas glicêmicas¹¹⁴. Fisiologicamente, o GLP-1 é rapidamente metabolizado por uma enzima chamada Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV), e um inibidor dessa enzima é um agente em perspectiva para o controle pós-prandial dos pacientes com diabetes tipo 2, o que vem sendo demonstrado nos primeiros estudos¹¹⁵. O exenatide foi liberado em maio de 2005 no mercado norte-americano pelo FDA, como adjuvante no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 em uso de metformina, sulfoniluréia ou ambas as drogas.

Considerações finais sobre tratamentos disponíveis

Os médicos que tratam de pacientes com diabetes tipo 2 concordam que um dos objetivos do tratamento é manter um controle glicêmico próximo do normal, tanto no jejum como no estado pós-prandial. A hiperglicemia pós-prandial desempenha um papel central no desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares no diabetes tipo 2. O sucesso em manter a excursão glicêmica, e talvez também a lipidêmica, deve ser reconhecido como alvo da terapia.

A maioria dos tratamentos disponíveis reduz a glicemia de jejum, mas tem menor efeito sobre as excursões alimentares da glicose. Dessa forma, não conseguem atingir um bom controle global da homeostasia da glicose. A disponibilidade de novos agentes direcionados ao estado pós-alimentar, como os mencionados, leva à possibilidade de melhor manejo de longo prazo dos pacientes com diabetes tipo 2, auxiliando na prevenção da elevada morbidade e mortalidade associada ao diabetes, notadamente a doença cardiovascular.

Artigo de Revisão

11. Yaney GC, Corkey BE. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46(10): 1297-12.
12. Kahn SE. The importance of beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000; 108: 2S-8S.
13. Poutou V, Robertson RP. Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes: a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002; 143: 339-42.
14. McKillop AM, Abdel-Wahab YH, Mooney MH, et al. Secretion of glycated insulin from pancreatic beta-cells in diabetes represents a novel aspect of beta-cell dysfunction and glucose toxicity. *Diabetes Metab* 2002; 28: 3S61-69.
15. Visboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47(3): 357-66.
16. Bruce DG, Storlien LH, Furler SM, Chisholm DJ. Cephalic phase metabolic responses in normal weight adults. *Metabolism* 1987; 36: 721-5.
17. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326: 22-9.
18. Luzi L, De Fronzo RA. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol* 1989; 257: E241-E246.
19. Consoli A, Nurjhan N, Capani F, Gerich J. Predominant role of gluconeogenesis in increased hepatic glucose production in NIDDM. *Diabetes* 1989; 38: 550-7.
20. Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 1): S109-16.
21. Weyer C, Borgadus 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: 787-94.
22. Freskens EJ, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 869-76.
23. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
24. Avezum A, Pięgas LS, Pereira JCR. Risk factors associated with acute myocardial infarction in the São Paulo metropolitan region. A developed region in a developing country. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(3): 206-13.
25. Moraes SA, de Souza JM. Diabetes Mellitus and ischemic heart disease. Comparison by gender. *Arq Bras Cardiol* 1996; 66(2): 59-63.
26. Matsubara BB, Okoshi K, Okoshi MP, et al. Arterial dysfunction as a possible mechanism of cardiac injury in type. A Doppler-echocardiographic study. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(3): 155-9.
27. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
28. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
29. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-68.
30. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
31. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-42.
32. De Vegt F, Dekker JM, Rühè HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42: 926-31.
33. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; 36: 689-92.
34. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
35. 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.
36. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the Whitehall Study. *Lancet* 1980; 8183: 1373-76.
37. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32(5): 300-4.
38. Pyörälä K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979; 2(2): 131-41.
39. Bahia L, Gomes MB, da Cruz P di M, Gonçalves M de F. Coronary artery disease, microalbuminuria and lipid profile in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73(1): 11-22.
40. Zilversmidt DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473-85.
41. Groot PHE, Van Stiphout WAHJ, Krauss XH, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 653-62.
42. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336-45.
43. Mamo JCL, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis* 1998; 141(suppl): S63-69.
44. Miesenböck G, Patsch JR. Postprandial hyperlipidemia: the search for the atherogenic lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 196-201.
45. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic states: relationship to atherogenesis. *Diabetes Care* 1991; 14: 839-55.
46. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998; 27: 503-19.
47. Pastch J. Influence of lipolysis on chylomicron clearance and HDL cholesterol levels. *Eur Heart J* 1998; 19(suppl H): H2-H6.
48. Ginsberg HN, Illingworth DR. Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common on patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 11(suppl.): 4H-8H.
49. Daughert YA, Lange LG, Sobel BE, Schonfeld G. Aortic accumulation and plasma clearance of beta-VLDL and HDL: effects of diet-induced hypercholesterolemia in rabbits. *J Lipid Res* 1985; 16: 955-63.
50. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1767-74.
51. Cohn J, S. Oxidized fat in the diet, postprandial lipaemia and cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology* 2002; 13(1): 19-24.
52. Frayn KN. Insulin resistance, impaired postprandial lipid metabolism and abdominal obesity. A deadly triad. *Med Princ Pract* 2002; 11(suppl 2): 31-40.
53. Lebovitz HE. Effect of the postprandial state on nontraditional risk factors. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl): 20H-25H.
54. Haller H. Postprandial glucose and vascular disease. *Diabetic Medicine* 1997; 14: S50-S56.
55. Giuliano D, Marfella R, Coppola L, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine: evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95: 1783-90.
56. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002; 45: 461-75.

57. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract* 2002; 129(suppl): 59-64.
58. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, et al. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol* 1995; 268: E1167-73.
59. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation* 2001; 103: 1618-23.
60. Ceriello A, Quagliari L, Piconi L 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: 701-10.
61. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia* 1988; 31: 889-91.
62. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of the oxidative stress. *Diabetes* 1995; 44: 924-8.
63. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia: detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost* 2000; 83: 475-9.
64. Jones RL, Peterson CM. Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus a reversible phenomenon. *J Clin Invest* 1979; 63: 485-93.
65. Ceriello A, Falleti E, Motz E, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res* 1998; 30: 146-9.
66. Marfella R, Esposito K, Giunza R, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000; 101: 2247-51.
67. Van Osostrom AJHHM, Sijmonsma TP, Verseyden C. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. *J Lipid Res* 2003; 44: 576-83.
68. Woerle HJ, Pimenta WP, Meyer C, et al. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin A1c values. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1627-32.
69. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: The AACE System of Intensive Diabetes Self-Management. *Endocr Pract* 2002; 8 (Suppl 1): 40-82.
70. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2003.
71. De Venciana, Major CA, Morgan MA, Tamerou A, Toohey JS, Lien JM, EVANS AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestacional diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237-41.
72. Bastyr EJ, Stuart CA, Brodows RG, et al. Therapy Focused on Lowering Postprandial Glucose, Not Fasting Glucose, May be Superior for Lowering HbA1c. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236-41.
73. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5.
74. Larsen JJ, Dela F, Kjaer M, Galvo H. The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1999; 42: 1282-92.
75. Poirier P, Mawhinney S, Grondin L, et al. Prior meals enhances the plasma glucose lowering effect exercise in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1259-64.
76. Gill JMR, Hardman AE. Postprandial lipemia: effects of exercise and restriction of energy intake compared. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 465-71.
77. Wolever TM, Bolghesi C. Source and amount of carbohydrate affect postprandial glucose and insulin in normal subjects. *J Nutr* 1996; 126: 2798-806.
78. Brenelli SL, Campos SDS, Saad MJA. Viscosity of gums in vitro and their ability to reduce postprandial hyperglycemia in normal subjects. *Brazilian J Med and Biol Res* 1997; 30: 1437-40.
79. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC 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): 2266-71.
80. Hu FB, Willet WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288: 2569-78.
81. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC et al. Alcohol Consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the U.S. *Diabetes Care* 2004; 27: 2954-59.
82. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
83. Clark HE, Matthews DR. The effect of glimepiride on pancreatic beta-cell function under hyperglycaemic clamp and hyperinsulinaemic, euglycaemic clamp conditions in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1996; 28: 445-50.
84. Ashcroft FM. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. *Horm Metab Res* 1996; 28: 456-63.
85. Shapiro ET, Van Cauter E, Tillil H, et al. Glyburide enhances the responsiveness of the beta cell to glucose but does not correct the abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 571-6.
86. Dabrowski M, Wahl P, Holmes WE, Ashcroft FM. Effect of repaglinide on cloned beta cell, cardiac and smooth muscle types of ATP-sensitive potassium channels. *Diabetologia* 2001; 44: 747-56.
87. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001; 358: 1709-16.
88. 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? *International Journal of Obesity* 2000; 24(Suppl 3): S21-31.
89. Tankova T, Dragomir K, Dakovska L, Kirilov VG. The effect of repaglinide on insulin secretion and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 2003; 59: 43-9.
90. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycaemia. *Diabetes Care* 2000; 23: 202-7.
91. Inzucchi SE. Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes. *Scientific Review. JAMA* 2002; 287: 360-72.
92. Bailey C. Biguanides and NIDD. *Diabetes Care* 1992; 15(2): 755-72.
93. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-79.
94. Fery F, Plat L, Balasse EO. Effects of metformin on the pathways of glucose utilization after oral glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Metabolism* 1997; 46(2): 227-33.
95. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
96. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic Med* 1999; 16: 1-14.
97. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR- γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem* 2001; 276: 37731-34.
98. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 278-84.
99. Fonseca V, Grunberger G, Gupta S, et al. Addition of nateglinide to rosiglitazone monotherapy suppresses mealtime hyperglycemia and improves overall glycemic control. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1685-90.
100. Lebovitz HE. Alfa-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Revs* 1998; 6: 132-45.

Artigo de Revisão

101. Holman RR, Cull CA, Turner RC on Behalf of The UKPDS Study GROUP. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22(6): 960-4.
102. Hirsh IB. Insulin Analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-83.
103. Evans M, Anderson RA, Smith JC, Khan N, et al. Effects of insulin lispro and chronic vitamin C therapy on postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Europ J Clin Invest* 2003; 33: 231-8.
104. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, et al. The post-prandial state in Type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med* 2004; 21: 171-5.
105. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, et al. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 883-8.
106. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 260-5.
107. Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled Insulin: Exubera. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 843-53.
108. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirements for multiple therapies. *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
109. Vuskan V, Sievenpiper JL, Koo VYY, et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1009-13.
110. Levetan C, Want LL, Weyer C, et al. Impact of pramlintide on glucose fluctuations and postprandial glucose, glucagons, and triglyceride excursions among patients with type 1 diabetes intensively treated with insulin pumps. *Diabetes Care* 2003; 26: 1-8.
111. Weyer C, Gottlieb A, Kim DD, et al. Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to regular insulin or insulin lispro in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3074-9.
112. Edwards CM, Stanley SA, DaVis R, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E155-61.
113. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 424-9.
114. Kolterman OG, Buse JB., Fineman MS, et al. Synthetic Exendin-4 (Exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3082-89.
115. Ahrén BO, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 869-75.