

## Μεταγευματική υπεργλυκαιμία

Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μακροαγγειοπάθειας στον προδιαβήτη και τον διαβήτη.

Μεγάλες μελέτες δείχνουν ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία και όχι η προγευματική υπεργλυκαιμία σχετίζεται περισσότερο με την ηυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στον προδιαβήτη και πρώιμο σακχαρώδη διαβήτη και οφείλονται κυρίως στην μακροαγγειοπάθεια από αθηρωμάτωση. Το 65% των διαβητικών πεθαίνει πρώτιστα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, από άλλες καρδιοπάθειες και ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια δηλαδή παθήσεις των μεγάλων αγγείων. Εφ'όσον υπάρχουν τώρα στην διάθεσή μας φαρμακευτικοί παράγοντες οι οποίοι στοχεύουν άκρως επιλεκτικά τα μεταγευματικά σάκχαρα είναι σκόπιμο να στοχεύονται αυτά τα σάκχαρα διότι αφ'ενός οι μελέτες δείχνουν ότι τα μεταγευματικά σάκχαρα φέρουν το κύριο βάρος της ευθύνης για την ανάπτυξη της αθηρωματικής μακροαγγειοπάθειας στον προδιαβήτη και πρώιμο διαβήτη (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10)αφ'ετέρου διότι στην περίπτωση τού προδιαβήτου η προαναφερθείσα στρατηγική είναι δυνατόν να αποτρέψει σε σημαντικό βαθμό την μετεξέλιξη σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου2. (18)

**Χρίστος Παπαδημητρίου**  
Ειδικός Παθολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου  
Αθηνών, ΙΚΑ Κερκύρας

### 1. Εισαγωγή

Ήδη από το 1998 η καθοριστική πολυκεντρική Ευρωπαϊκή μελέτη DECODE (1,2,3)έδειξε την μεγάλη σημασία που έχει η μεταγευματική αύξηση τού σακχάρου τού αίματος για την εμφάνιση μακροαγγειοπάθειας. Μεγάλες πολυετείς μελέτες η Funagata Study(4),η Paris Prospective Study(5),η Whitehall study(6), η Cardiovascular Health Study(7),η Chicago Heart study, η Honolulu Heart Program(8),η Framingham Offspring Study(9), η Tecumseh study,η Hisayama Study,η Helsinki Policemen Study,η Diabetes Intervention Study(10)δείχνουν το ίδιο η μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι ο κύριος παράγων που ευθύνεται για την νοσηρότητα και θνητότητα που συνοδεύουν τον διαβήτη και οφείλονται κυρίως σε μακροαγγειακές επιπλοκές λιγώτερο σε μικροαγγειακές η άλλα αίτια.

Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αναδεικνύεται ως ανεξάρτητος παράγων κινδύνου για έμφραγμα τού μυοκαρδίου και θάνατο και αυτή η θνητότης προβλέπεται καλλίτερα με τα μεταγευματικά σάκχαρα παρά με αυτά της νηστείας. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι τα μεταγευματικά σάκχαρα είναι πλέον τοξικά από τα σάκχαρα νηστείας.Όμως στον προδιαβήτη και τον πρώιμο διαβήτη κυρίως αυτά τα σάκχαρα είναι ηυξημένα επομένως αυτά είναι βλαπτικά ως ηυξημένα και όχι ως έχοντα χαρακτηριστικά ιδιαίτερης τοξικότητας.Τα σάκχαρα νηστείας είναι σχεδόν φυσιολογικά.

### 2. Πότε εμφανίζεται η μεταγευματική

## υπεργλυκαιμία

Στην μεγάλη πλειονότητα των διαβητικών η μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι η πρωϊμότερη διαταραχή στην φυσική ιστορία της νόσου από την φυσιολογική κατάσταση >πρός τόν προδιαβήτη >πρός τον σακχαρώδη διαβήτη. Ήδη από τό στάδιο τού προδιαβήτη όταν υπάρχει διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (αγγλιστί IGT) δηλαδή τιμή σακχάρου τών δύο ωρών της δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από 140mg/dl έως 200mg/dl και βεβαίως στόν διαβήτη εμφανίζονται υψηλά μεταγευματικά σάκχαρα. Ακόμη και μή διαβητικά άτομα ευρίσκονται σε πολύωρη κατάσταση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Μή διαβητικά πολυάσχολα άτομα πού τρώνε ένα μικρό πρωϊνό γεύμα, ένα βιαστικό μεσημεριανό γεύμα, επομένως κατ'ανάγκη καλύπτουν μεγάλο τμήμα των θερμιδικών τους αναγκών(50%) με το βραδυνο γεύμα χρειάζονται σχεδόν 5 ώρες γιά να επανέλθουν στά προγευματικά επίπεδα σακχάρου.(11)

### 3. Γλυκοζιωμένη αιμοσφαιρίνη ( Hb A1C )

Η γλυκοζιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι ο χρυσός κανών βάσει τού οποίου ελέγχουμε την ρύθμιση τού ΣΔ.

Μελέτες έχουν δείξει ότι όσο η τιμή της Hb A1C αυξάνει πάνω από τα όρια τού φυσιολογικού πού αντιστοιχεί σε μία τιμή HbA1C μικρότερη τού 5% τόσο αυξάνει ο κίνδυνος γιά καρδιαγγειακά επεισόδια.(12) Σέ Φινλανδική μελέτη η σύγκριση ομάδος ατόμων με HbA1C κάτω από 6% πρὸς άλλα με HbA1C μεταξύ 6% και 7,9% έδειξε ότι στην δεύτερη ομάδα υπήρχε σχεδόν διπλασιασμός της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.(13) Ακόμη χειρότερα στην EPIC-Norfolk διεπιστώθη ότι η ομάς μέ φυσιολογικά σάκχαρα και Hb A1C 5% έως 5,4% διέτρεχε δυόμισυ φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο από την ομάδα με Hb A1C κάτω τού 5% γιά καρδιαγγειακό επεισόδιο.(12)

Δύο παράγοντες συμμετέχουν στην διαμόρφωση της τιμής τής Hb A1C.

Ο ένας παράγων είναι τα προγευματικά σάκχαρα και ο άλλος τα μεταγευματικά. Τό ποσοστό συμμετοχής εκάστου παράγοντος στην διαμόρφωση τής τιμής τής Hb A1C εξαρτάται από το ύψος τής Hb A1c.

Έτσι στόν προδιαβήτη ή στόν πρωϊμο διαβήτη όταν η τιμή της Hb A1C είναι χαμηλή έως 6% ή ακόμη καί έως 7,5% τα δέ σάκχαρα νηστείας είναι όπως ανεφέρθη σχεδόν φυσιολογικά ο παράγων μεταγευματικά σάκχαρα είναι εκείνος ο οποίος συμβάλλει περισσότερο στην διαμόρφωση της τιμής τής Hb A1C.(14)

Αυτό σημαίνει ότι στην πράξη γιά τιμές Hb A1C κάτω από 7,5% θα πρέπει να αντιμετωπίζονται τα μεταγευματικά σάκχαρα διότι σε τέτοιες χαμηλές τιμές Hb A1C τα μεταγευματικά σάκχαρα συμβάλλουν περισσότερο στην διαμόρφωση τής Hb A1C. Εάν θέλει κανείς να κατεβάσει μία Hb A1C από το 7,5% στό 6% και να εργασθεί πάνω σέ δύσκολα στην ρύθμιση, λόγω των εμφανιζομένων

υπογλυκαιμιών, επίπεδα γλυκόζης τότε καλλίτερη τακτική είναι η στόχευση τών μεταγευματικών σακχάρων. Εάν ο διαβητής επιδεινωθεί και ο ασθενής έχει Hb A1C από 8% καί άνω ή σάκχαρα νηστείας άνω των 200mg/dl τότε η διαρκής παρουσία υψηλών προγευματικών σακχάρων και όχι οι μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την διαμόρφωση της Hb A1C.

### 4. Παθοφυσιολογία της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας

Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι μία διαρκής, καθ'όλο το εικοσιτετράωρο, ύπαρξη ύψηλης τιμής γλυκόζης στο αίμα η οποία ευθύνεται γιά τίς μικροαγγειακές επιπλοκές. Πρόκειται γιά άτομα διαφορετικά εκείνων τα οποία εμφανίζουν παροδικές μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες δηλαδή ατόμων σε προδιαβητική κατάσταση η ατόμων με πολύ πρωϊμο διαβήτη 2.

Όμως όπως ήδη ελέχθη (μελέτη DECODE) οι παροδικές αυτές μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες αυξάνουν τον κίνδυνο αθηρωματικής μακροαγγειοπάθειας έστω και εάν δεν προκαλούν μικροαγγειοπάθεια.

Επομένως η μακροαγγειοπάθεια η οποία ευθύνεται γιά τούς περισσότερους θανάτους στον διαβήτη κάνει την εμφάνισή της σε επίπεδο σακχάρου χαμηλότερο από εκείνο το οποίο θέτει την διάγνωση τού σακχαρώδους διαβήτη δηλαδή τό επίπεδο από το οποίο αυξάνεται εκθετικά η εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας. Ο ουδός εμφάνισης μακροαγγειοπάθειας θα πρέπει να είναι αρκετά χαμηλότερος από τον ουδό εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας ο οποίος τοποθετείται σέ τιμή γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης 7%.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία θέτει ως στόχο καλής ρύθμισης του ΣΔ 2 μία τιμή

Hb A1C < 7% λόγω τού γεγονότος ότι πέραν αυτής τής τιμής αυξάνει γεωμετρικά ο κίνδυνος εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας η οποία άλλωστε αποτελεί τό χαρακτηριστικό εύρημα στόν διαβήτη.

Είναι όμως ικανοποιητική η εγρήγορση και κινητοποίηση θεραπόντων και πασχόντων από την τιμή Hb A1c 7% καθ'όν χρόνον γνωρίζουμε ότι η πλειονότης των διαβητικών πεθαίνουν λόγω μακροαγγειοπάθειας η οποία εμφανίζεται σε πολύ χαμηλότερη τιμή Hb A1C; Η Διεθνής Ομοσπονδία τού Διαβήτη καί η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων έχουσεσ υπόψιν ότι χρειάζεται ακόμη αυστηρότερος γλυκαιμικός έλεγχος γιά την πρόληψη των μακροαγγειακών αθηρωματικών επιπλοκών θέτουν ως στόχο ρύθμισης μία Hb A1C χαμηλότερη από 6,5%.

### 5. Θεραπευτικός στόχος η μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία είναι καλλίτερος θεραπευτικός στόχος από τήν προγευματική υπεργλυκαιμία σε χαμηλό εύρος τιμών Hb A1c στίς οποίες η μεταγευματική υπεργλυκαιμία συμβάλλει

περισσότερο στην διαμόρφωση της τιμής της Hb A1C.

Παλαιότερα κανείς δεν ησυχάζετο με την μεταγευματική υπεργλυκαιμία διότι υπήρχαν μόνον οι σουλφονουλιδίες και οι ινσουλίνες Regular, NPH καθώς και τα μείγματα αυτών.

Ήτο ανέφικτη η επιλεκτική στόχευσή της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας επομένως περιίπτευε η ειδική ενασχόληση με αυτήν. Ακόμη και οι λεγόμενες ινσουλίνες ταχείας δράσης δεν είχαν έναρξη δράσης σε αρκετά σύντομο χρονικό διάστημα από την χορήγησή τους η δέ δράση τους διαρκούσε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του επιθυμητού. Η μίμηση της φυσιολογικής έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης ήτο αδύνατη.

Με καινούργια φάρμακα όπως είναι οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης (lispro, aspart) καθίσταται σήμερα εφικτή η επιλεκτική στόχευση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

Σε μελέτη (15) συνεκρίθη θεραπεία με ινσουλίνη lispro που είναι ανάλογο ινσουλίνης υπερταχείας δράσης και στοχεύει μόνον τα μεταγευματικά σάκχαρα σε συνδυασμό με σουλφονουλιδία έναντι συνδυασμού μεθορμίνης η οποία δρα σε σάκχαρα νηστείας με σουλφονουλιδία έναντι συνδυασμού ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης NPH με σουλφονουλιδία.

Οι καλλίτερες τιμές μεταγευματικών σακχάρων και η καλλίτερη τιμή Hb A1C επετεύχθησαν από τον συνδυασμό ινσουλίνης lispro με σουλφονουλιδία. Αντίθετα οι καλλίτερες τιμές σακχάρων νηστείας επετεύχθησαν από τον συνδυασμό ινσουλίνης NPH με σουλφονουλιδία. Φαίνεται λοιπόν ότι οι χαμηλότερες τιμές Hb A1C επετεύχθησαν στην ομάδα των χαμηλότερων μεταγευματικών σακχάρων και όχι αυτών της νηστείας.

## 6. Αντιμέτωπιση βάσει υποκειμένων παθοφυσιολογικών μηχανισμών του ΣΔ2

### α) Αντίσταση στην ινσουλίνη.

Μέχρι να φθάσει κανείς στην διάγνωση του ΣΔ 2 προηγείται περίοδος πολλών ετών κατά την οποίαν υφίσταται αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης και λόγω της αντίστασης αυτής η δράση της ινσουλίνης μειώνεται στα κύτταρα στόχους. Όμως τα σάκχαρα αίματος δέν αυξάνουν παρά μόνον όταν τα β-κύτταρα εξαντλούνται μετά από μακράν περίοδο ηυξημένης παραγωγής και έκκρισης ινσουλίνης η οποία σκοπόν έχει την αναπλήρωση της μειωμένης δραστηριότητός της. Ενώ εξακολουθεί πάντα υφισταμένη η αντίσταση στην ινσουλίνη, η μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης από τα εξηντλημένα β-κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την πρώτη αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Σε αυτό το χρονικό σημείο ανεβαίνουν πρώτα οι μεταγευματικές τιμές σακχάρων. Αργότερα ανεβαίνουν και τα προγευματικά σάκχαρα.

Εκείνη ακριβώς την χρονική περίοδο της πρώτης μεταγευματικής ανόδου της γλυκόζης προκύπτουν εναλλακτικές σκέψεις αντιμετώπισης της.

Μπορεί κανείς να μειώσει την πρόσληψη θερμίδων επομένως να μειώσει το φορτίο της γλυκόζης που προσπαθεί ο οργανισμός να απομακρύνει από την περιφέρεια ή μπορεί να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και ο καλλίτερος τρόπος γιαυτό είναι η απώλεια βάρους και η άσκηση. Αυτές οι δύο τακτικές είναι προληπτικές και αντιμετωπίζουν τα μεταγευματικά σάκχαρα σε πολύ αρχικό στάδιο διαβήτου. Εάν εφαρμοσθούν στον προδιαβήτη μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτου.

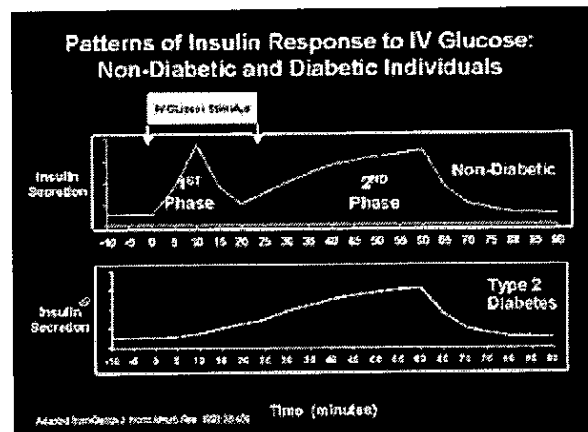
Επίσης εάν χαμηλώσει κανείς τα επίπεδα του σακχάρου ώστε να μειωθεί η γλυκοτοξικότης που ασκείται στα β-κύτταρα μπορεί να ελπίζει ότι θα ανακτήσουν τα β-κύτταρα την λειτουργία τους. Όσον αφορά την ινσουλίνη, σε έναν ανθεκτικό στην δράση της ινσουλίνης μυϊκό ιστό, όση και να διοχετεύσει κανείς δύσκολα το αποτέλεσμα θά ικανοποιεί.

Στην μελέτη DPP (16) 3234 άτομα είτε με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, IGT (impaired glucose tolerance) είτε με μειονεκτικό σάκχαρο νηστείας, IFG (impaired fasting glucose), παρηκολουθήθησαν για 3 χρόνια και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη πήρε μόνο placebo η δεύτερη ομάδα απόμων άλλαξε τρόπο ζωής δηλαδή άρχισε να περπατεί μισή ώρα την ημέρα 5 μέρες την εβδομάδα και έχασε λίγο βάρος, τό 7% του συνολικού. Η τρίτη ομάδα πήρε μεθορμίνη, δεν άλλαξε όμως τρόπο ζωής. Η ομάδα που έχασε βάρος και ησκέιτο μείωσε την συχνότητα εμφάνισης διαβήτου 58% σε σχέση με την ομάδα placebo. Η ομάδα που πήρε μεθορμίνη την μείωσε κατά 31% σε σχέση με την ομάδα placebo.

Έτσι προκύπτει το σημαντικώτατο μήνυμα ότι στον προδιαβήτη η άσκηση μαζί με δίαιτα δίνουν τα βέλτιστα αποτελέσματα και μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτου.

### β) Απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης

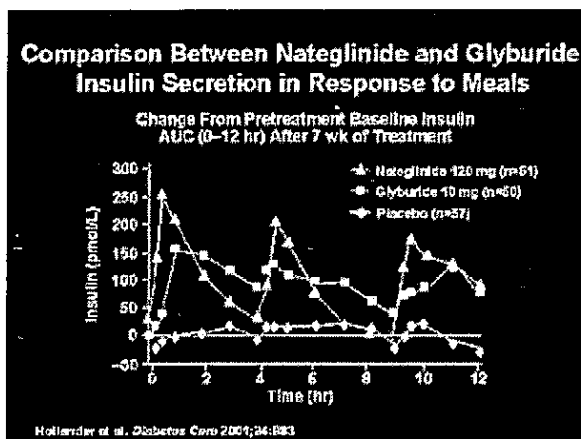
Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας του ΣΔ 2 είναι ο τρόπος έκκρισης της ινσουλίνης ο οποίος έχει ωρισμένα χαρακτηριστικά. Όπως φαίνεται στο πάνω τμήμα του γνωστού διαγράμματος η φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση



γλυκόζης συνίσταται από δύο φάσεις, μία αρχική οξυαιχμη βραχείας διάρκειας και μία δεύτερη με αμβλεία κορυφή και μεγαλύτερη διάρκεια. Η πρώτη οξυαιχμη βραχεία φάση χάνεται ήδη στον προδιαβήτη και στο κάτω τμήμα του διαγράμματος φαίνεται υφισταμένη στον διαβήτη μόνον η δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης. Όμως η μικρής διάρκειας πρώτη φάση έκκρισης είναι θεμελιώδους σημασίας για τον έγκαιρο έλεγχο του μεταγευματικού σακχάρου και την αποσόβηση της εμφάνισης υψηλών τιμών.

Η δεύτερη παρατεταμένη φάση έκκρισης δεν επηρεάζει αποτελεσματικά τα μεταγευματικά σάκχαρα τα οποία παραμένουν υψηλά για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Έτσι ένας τρόπος αντιμετώπισης των μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών θα ήτο η μίμηση της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης. Καινούργια φάρμακα όπως οι μεγλιτινίδες μιμούνται την πρώτη φάση χωρίς να προκαλούν παρατεταμένη έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Φαίνεται ότι διατηρείται επίσης τό κύκλωμα ανάδρασης (feedback) και μειώνεται η έκκριση της ινσουλίνης όταν μειώνεται το σάκχαρο του αίματος. Υπάρχει λιγότερη καταπόνηση των β-κυττάρων και μείωση των υπογλυκαιμιών.



Στο διάγραμμα(17) φαίνονται οι οξυαιχμες πρώιμης έναρξης,βραχείας διάρκειας εκκρίσεις ινσουλίνης που επιτυγχάνονται με νατεγλινίδη σε ανταπόκριση προς λήψη τροφής και η επάνοδος των επιπέδων της ινσουλίνης στα βασικά επίπεδα μετά τα γεύματα και την νύκτα. Αντίθετα τα επίπεδα ινσουλίνης όταν χορηγείται γλυβουρίδη παραμένουν διαρκώς ηυξημένα, χρειάζονται δύο ώρες για να αρχίσουν κάπως να πέφτουν και δεν αυξάνουν αρκετά γρήγορα με την λήψη τροφής για να ελέγξουν τα μεταγευματικά σάκχαρα.

Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης lispro και aspart έχουν ταχύτατο χρόνο έναρξης δράσης και μικρή διάρκεια δράσης.Χορηγούμενες αμέσως πριν από κάθε γεύμα σε συνδυασμό με την ινσουλίνη glargine που χορηγείται μία φορά την ημέρα και καλύπτει τις βασικές ανάγκες έκκρισης του εικοσιτετραώρου μιμούνται ικανοποιητικά την φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης.Μειώνουν

σημαντικά και έγκαιρα τις μεταγευματικές ανόδους των τιμών των σακχάρων.

Υπάρχει και η κατηγορία των αναστολέων των α-γλυκοσιδασών οι οποίες χορηγούμενες από τού στόματος μειώνουν τις μεταγευματικές υπεργλυκαιμίες μειώνοντας την ταχύτητα απορρόφησης των υδατανθράκων.Χωρίς να δρούν σε κάποιο υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό εν τούτοις μειώνουν τον κίνδυνο αφ'ενός της εξέλιξης από προδιαβήτη σε διαβήτη αφ'ετέρου της εμφάνισης μακροαγγειακών επιπλοκών κατά 50% όπως φάνηκε στην μελέτη STOP-NIDDM στην οποία χρησιμοποιήθηκε ακαρβόζη.(18)

## 7. Συμπέρασμα

Τελικά με την αντιμετώπιση των μεταγευματικών αιχμών σακχάρου επιδιώκουμε αυτό το οποίο έδειξε η μελέτη DECODE : Επιτυγχάνεται μείωση στά εμφράγματα του μυοκαρδίου και στην ολική θνητότητα σε αρχικό στάδιο του σακχαρώδους διαβήτη 2 όταν στοχεύονται τα μεταγευματικά σάκχαρα αντί των προγευματικών.

Η στόχευση των μεταγευματικών σακχάρων είναι πολύ καλλίτερη τακτική εάν θέλουμε να επιτύχουμε μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων που αποτελούν σήμερα τον μεγαλύτερο κίνδυνο για τούς διαβητικούς.

## Abstract

Postprandial hyperglycaemia is an independent risk factor for the development of macrovascular disease in prediabetes (IGT) and early stage type2 diabetes.

Numerous studies indicate that in prediabetes and early stage type2 diabetes it is postprandial not fasting hyperglycaemia which is more strongly correlated with the increased morbidity and mortality due to macrovascular disease.It is an established fact that the vast majority of diabetic patients die of macrovascular disease.

As new agents (glinides,short acting insulin analogues)specifically targeting postprandial blood sugars have been developed it is much wiser to target postprandial rather than fasting blood sugars in the range of values of HbA1c below 7,5% as it is the postprandial blood sugars which contribute mostly to the formation of the HbA1c values in that range and bear the main responsibility for the development of macrovascular disease.

## Βιβλιογραφία

- 1) BMJ 1998;317:371-375 (8 August)
- 2) Diabetologia. 1999 Jun;42(6):647-54.,
- 3)Lancet 1999 Aug 21;354(9179):617-21
- 4)The Funagata Diabetes Study Diabetes Care 1999; 22:920-924
- 5)Schwge E,et al. Horm Metab Res.1985;15(suppl):41-46
- 6)Fuller JH,Shipley MJ,Rose G,et al.Coronary-heart

- disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet* 1980;1:1373-1376.
- 7) Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, Savage PJ, Heckbert SR, Kuller LH, Kronmal RA, Resnick HE, Psaty BM: Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 162:209-216, 2002
  - 8) Donahue RP, Abbot RD, Reed DM, et al. Postchallenge glucose concentrations and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987;36:689-692
  - 9) Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW: Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 25:1845-1850, 2002
  - 10) Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabetic Med* 1997;4(suppl):S6-S11
  - 11) Polonsky KS et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Eng.J.Med.* 1988; 318:1231-1239
  - 12) Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N; Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk) *BMJ* 322:15-18, 2001
  - 13) J Kuusisto, et al. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly patients; *Diabetes* 1994 Vol 43 issue 8 960-967
  - 14) Monnier L, Lapinski H, Colette C. Postprandial plasma glucose increments to the overall Diurnal Hyperglycaemia of type 2 Diabetic Patients: Variation with increasing levels of HbA1c; *Diabetes Care*, 2003, 26: 881-5.
  - 15) Edward Bastyr III Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c, IOEZ Study Group; *Diabetes Care*, September 2000, 23: 1236-1241.
  - 16) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002 Feb 7;346(6):393-403.
  - 17) Hollander et al, Importance of Early Insulin Secretion Comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes *Diabetes Care* 2001;24:938-988
  - 18) Chiasson JI, Josse RG, Gomis R, et al, Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* Volume 359:2072-2077, Number 9323, 15 June 2002