

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Patofizjologiczne i kliniczne znaczenie glikemii poposiłkowej

Patophysiological and clinical role of postprandial glycaemia

STRESZCZENIE

Glikemia poposiłkowa jest ważnym czynnikiem zarówno dla dobrej kontroli cukrzycy, jak i dla rozwoju przewlekłych powikłań choroby. Wpływa ona na podwyższenie stężenia HbA_{1c}, a także powoduje krótkotrwałe zmiany hemodynamiczne i biochemiczne. Nie opracowano satysfakcjonujących metod standaryzacji oznaczania glikemii poposiłkowej. Pewną praktyczną rolę w ocenie poposiłkowych zmian glikemii odgrywa oznaczenie alfa-D-glucitolu. Istnieje wiele leków mogących redukować poposiłkową hiperglikemię.

Słowa kluczowe: glikemia poposiłkowa, patogenez powikłań cukrzycy, alfa-D-glucitol, leki obniżające glikemię poposiłkową

ABSTRACT

Postprandial glycaemia is very important factor in good control of diabetes and it plays significant role in the development of long-term diabetic complications. Postprandial hyperglycaemia participates in the increase of HbA_{1c} level and also takes part in short-acting effects of glycaemia on hemodynamic and biochemical changes in diabetes. S standardized methods of postprandial glycaemia evaluation is still lacking. Measurement of the alpha-D-glucitol level may be useful in evaluation

of postprandial increases of glycaemia. There are many drugs which can reduce the level of postprandial hyperglycaemia.

Key words: postprandial glycaemia, pathogenesis of diabetes complications, alpha-D-glucitol, drugs decreasing postprandial glycaemia

Wstęp

W analizach patofizjologicznych nieco instynktownie przypisuje się glikemii poposiłkowej istotne znaczenie w kontroli cukrzycy i rozwoju jej przewlekłych powikłań. Jeśli jednak ocenić to zjawisko w kontekście wykorzystania do celów klinicznych, to okazuje się, że nie poświęca się mu wystarczająco dużej uwagi w codziennej praktyce. Ten fakt wynika z kilku przesłanek, między innymi z braku satysfakcjonujących, prostych metod oceny glikemii poposiłkowej, braku standaryzacji zjawiska, ale także z niepełnych danych klinicznych dotyczących odpowiedniej interwencji terapeutycznej.

Dane patofizjologiczne

Okres, w którym organizm ludzki pozostaje pod wpływem glikemii związanej z wchłanianiem substratów pokarmowych, trwa ponad połowę doby (tab. 1). Łączny czas glikemii poposiłkowej wynosi około 13 godzin i 28 minut, przy czym średni wzrost glikemii po śniadaniu wynosi 128 ± 8 mg/dl, po posiłku południowym — 58 ± 6 mg/dl, a po wieczornym — 108 ± 9 mg/dl [1].

Hiperglikemia poposiłkowa jest ściśle związana z rytmem wydzielania insuliny, a zwłaszcza z istnieniem lub brakiem wczesnej fazy jej wydzielania, adekwatnej do wzrostu glikemii oraz prawidłowych oscy-

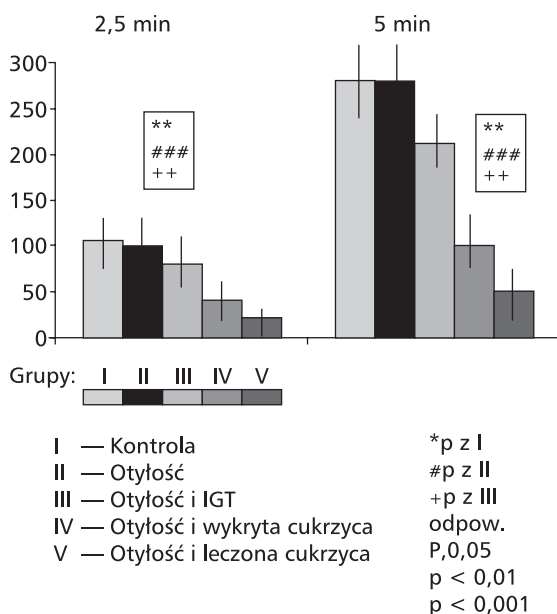
Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 6, 212-218
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 08.05.2007 Przyjęto do druku: 14.05.2007

Tabela 1. Czas trwania glikemii poposiłkowej (wg [1])

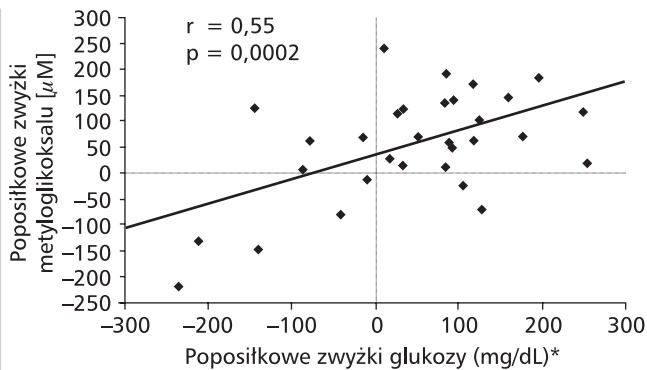
	Śniadanie	Obiad	Kolacja
Szczyt [mg/dl]	128 ± 8	58 ± 6	108 ± 9
Czas glikemii poposiłkowej [min]	> 240	238 ± 10	197 ± 24
Całkowita hiperglikemia			
	13 godzin 28 min		
	Wartości średnie ±		
	± standardowy błąd średniej		

lacji insulinemii w reakcji na wahania glikemii [2]. Odpowiedni do zwiększenia glikemii wzrost insuliny hamuje lipolizę i wydzielanie glukagonu, zmniejsza produkcję glukozy przez wątrobę oraz zapewnia prawidłową utylizację glukozy w tkankach obwodowych. Zaburzenie wczesnej (nazywanej też szybką) fazy wydzielania insuliny jest z reguły najwcześniejszym objawem upośledzenia funkcji komórki B w przebiegu początkowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej towarzyszących otyłości i cukrzycy typu 2 (ryc. 1 wg [3]). Brak wczesnej fazy insulinemii lub jej upośledzenie w istotny sposób wpływa na glikemię poposiłkową i powoduje jej wzrost.

Hiperglikemia poposiłkowa wpływa na wiele procesów ustrojowych o charakterze zarówno ostrym, jak i przewlekłym. Determinuje ona zmiany zarówno



Rycina 1. Zmiany wczesnej fazy wydzielania insuliny w zaburzeniach gospodarki węglowodanowej w przebiegu otyłości i cukrzycy typu 2 (wg [3])



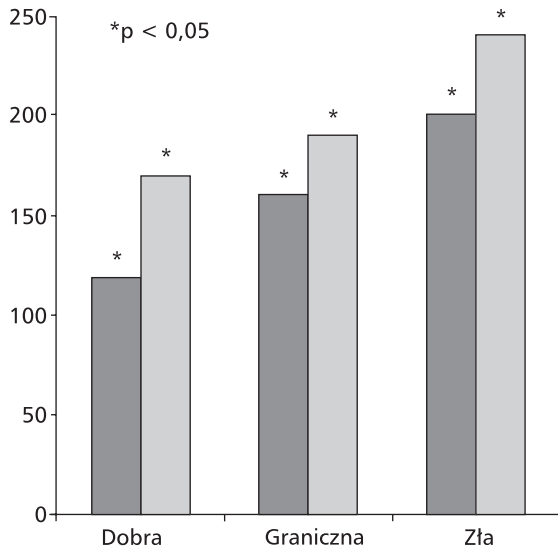
*W porównaniu z danymi wyjściowymi

Rycina 2. Korelacja poposiłkowych wzrostów glikemii ze stężeniem metyloglioksalu (wg [5])

biochemiczne, a także na przykład hemodynamiczne. Jeśli chodzi o zmiany biochemiczne, to hiperglikemia poposiłkowa poprzez różne szlaki generuje między innymi kluczowe dla rozwoju przewlekłych powikłań tak zwane końcowe produkty glikacji (AGE, *advanced glycosylation end-products*). Odbywa się to przez bezpośrednią interakcję glukozy z aminokwasami białek i białkami albo też w sposób pośredni — poprzez produkcję reaktywnych cukrów i stres oksydacyjny. Do reaktywnych cukrów należą związki alfa-karbonylowe, takie jak glioksal, metyloglioksal czy 3-dezoksyglukozon. Związki te są kilkanaście tysięcy razy bardziej aktywne chemicznie niż glukoza; oprócz syntezy AGE hamują syntezę DNA i mogą generować mutacje, prowadzą do powstawania wiązań krzyżowych i fragmentacji białek, a wreszcie do śmierci komórki [4]. Wykazano, że w przypadku cukrzycy po posiłku z różną dynamiką wzrasta stężenie zarówno metyloglioksalu, jak i 3-dezoksyglukozonu. Związki te są ściśle skorelowane z poposiłkowym wzrostem glikemii (ryc. 2 wg [5]).

Istotne znaczenie ma wpływ glikemii i lipidemii poposiłkowej na czynność śródbłonna. Hiperglikemia poposiłkowa upośledza uwalnianie tlenu azotu przez komórki śródbłonna. Wykazano zaburzenia rozszerzania naczyń po posiłkach bogatowęglowodanowych i bogatotłuszczowych, a parametry stresu oksydacyjnego wzrastają proporcjonalnie do zwiększenia glikemii poposiłkowej [6, 7]. Zależność tę wykazano bardzo dokładnie podczas analizy ciągłego monitorowania glikemii w relacji do wydalenia metabolitów prostaglandyny PGF_{2a} [8].

Hiperglikemia poposiłkowa generuje bardzo wiele mechanizmów proaterogennych. Nasila insulinoporność, zmniejsza utylizację wolnych kwasów tłuszczowych, nasila katabolizm cholesterolu frakcji



Rycina 3. Związek stopnia kontroli glikemii poposiłkowej z incydentami sercowo-naczyniowymi (wg [11])

HDL (*high-density lipoprotein*), zwiększa zawartość bogatych w triglicerydy lipoprotein LDL (*low-density lipoprotein*), nasila procesy koagulacji i hamuje fibrylizę. Istotny jest jej wpływ na zmniejszenie stabilności blaszki miażdżycowej [9].

Hiperglikemia poposiłkowa generuje także krótkotrwałe zaburzenia hemodynamiczne i inne, jak zwiększenie przepływu kłębkowego nerek, tak charakterystyczne dla nefropatii cukrzycowej, czy na przykład wydłużenie czasu QT, co może nawet generować niebezpieczne dla życia zaburzenia rytmu serca. Hiperglikemia poposiłkowa wpływa także na przepływ siatkówkowy i motorykę żołądka [10].

Opisane zjawiska towarzyszące glikemii poposiłkowej są także widoczne w ocenie epidemiologicznej. Hanefeld i Temelkova-Kurktschiev [11] wykazali znamiennej zależność częstości zawałów serca i zgonów sercowych od stopnia kontroli glikemii poposiłkowej (ryc. 3). Wykazano także, że poposiłkowe wzrosty glikemii wiążą się z procesem miażdżycowym w większym nawet stopniu niż glikemia na czczo i HbA_{1c} [12].

Problemy standaryzacji

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) w swoim stanowisku za kluczowy problem w powszechnym zastosowaniu klinicznym hiperglikemii poposiłkowej uważa brak standaryzacji jej oznaczania oraz małą liczbę danych opartych na wynikach dużych badań klinicznych [13]. Jako jedyne udowodnione znaczenie oznaczania glikemii poposiłkowej dla oceny skutków klinicznych tego zjawiska ADA przyjmuje bada-

nie jej w ciąży. Wykazano bowiem, że strategia oznaczania glikemii przed posiłkiem i po nim wyraźnie zmniejsza liczbę dużych płodów, obniża częstość cesarskich cięć z powodu niestosunku porodowego oraz zmniejsza ryzyko hipoglikemii u noworodków [14].

Wspomniany brak standaryzacji dotyczy bardzo wielu zagadnień. Bardzo istotne znaczenie ma brak precyzyjnego określenia czasu oznaczania glikemii poposiłkowej. Na podstawie analogii do testu obciążenia glukozą, zwykle oznacza się glikemię poposiłkową w 2 godziny po posiłku. Pewną przesłankę do przyjęcia tego odstępu czasowego wzorowanego na standaryzacji testu obciążenia glukozą daje badanie *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe* (DECODE), w którym wykazano wzrost ryzyka śmiertelności właśnie w zależności od wartości glikemii w wyniku testu obciążenia glukozą [15]. Oczywiście, w przełożeniu rezultatów testu obciążenia glukozą na wyniki glikemii poposiłkowej należy zachować bardzo dużą ostrożność, wynikającą z faktu bardziej złożonego rodzaju posiłku i odmiennych wchłanianych substratów pokarmowych w przypadku oceny glikemii po jedzeniu. Warto jednak wspomnieć, że na przykład w teście przesiewowym do wykrywania cukrzycy ciążowych przyjmuje się wartość glikemii w godzinę po podaniu glukozy [16]. Z kolei w zaleceniach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wskazuje się na oznaczanie glikemii poposiłkowej w 90. minucie od przyjęcia pokarmu [17]. Podobne wątpliwości standaryzacyjne dotyczą posiłku, po którym ma być oceniana glikemia: czy należy oznaczać glikemię na przykład po śniadaniu, czy może obliczać średnią z pomiarów glikemii poposiłkowych w ciągu doby. Dalsze wątpliwości budzi problem składu posiłku: czy powinien być jednolity dla wszystkich badanych, czy dobrany indywidualnie, a także konsystencja pokarmu. Wreszcie wiele wątpliwości standaryzacyjnych wywołuje sposób leczenia — czy należy stosować taką samą metodę oceny glikemii u osób przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące i leczonych insuliną. Listę wątpliwości, z pewnością niepełną, uzupełnia problem dynamiki wchłaniania pokarmów, zwłaszcza w sytuacji neuropatii wegetatywnej przewodów pokarmowych i zaburzeń czynności mioelektrycznej żołądka [18].

Niewątpliwie wszystkie te zastrzeżenia wpływały na bardzo zróżnicowane wartości glikemii poposiłkowej, jakie zalecane są jako docelowe w rekomendacjach różnych krajów i instytucji (tab. 2). Najbardziej konserwatywne stanowisko dotyczące wartości glikemii poposiłkowej reprezentuje ADA [19]. Wynika

Tabela 2. Zalecenia dotyczące celów glikemii poposiłkowej

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2007)	≤ 135 mg/dl
IDF-Europe (1999)	70–135 mg/dl
IDF (2005)	≤ 140 mg/dl
ESC/EASD (2007)	≤ 135 mg/dl

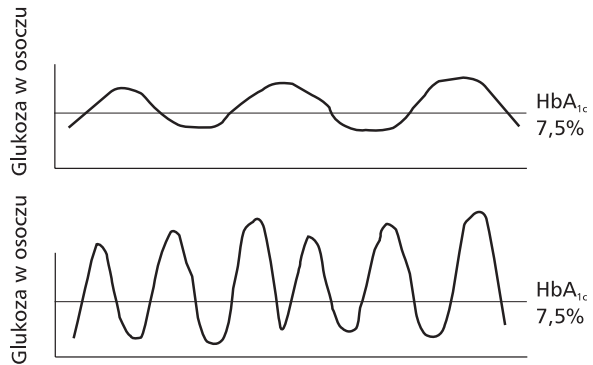
ono z przedstawionych wcześniej wątpliwości. Wytyczne europejskie i *International Diabetes Federation* (IDF), oparte na patofizjologicznych związkach glikemii poposiłkowej z rozwojem powikłań miażdżycowych, prezentują stanowiska bardziej radykalne [20, 21], podobnie jak wspólne stanowisko *European Society of Cardiology* (ESC) i *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [22].

Poza argumentami patofizjologicznymi wskazującymi na związek glikemii poposiłkowej z powikłaniami cukrzycy duże znaczenie dla standaryzacji tego parametru mają duże badania prospektywne [13]. Jak dotąd, jedynie w badaniu Kumamoto oprócz analizy HbA_{1c} oceniano bezpośrednio związek glikemii poposiłkowej z przewlekłymi powikłaniami [23]. W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) analizowano średnią glikemię, a więc tylko częściowy wpływ poposiłkowych wzrostów stężenia glukozy [24]. Natomiast w badaniu brytyjskim *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) uwzględniano jedynie ocenę HbA_{1c} i glikemii na czczo, nie analizując wartości glikemii poposiłkowej [25]. Podobna sytuacja miała miejsce w badaniu *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) [26]. Problemy standaryzacyjne glikemii poposiłkowej dotyczą nawet samego nazewnictwa. Używa się określeń „glikemia poposiłkowa”, „hiperglikemia poposiłkowa”, „posiłkowe zwyżki glikemii” czy „szczyty poposiłkowej glikemii”.

Aspekty kliniczne i diagnostyczne

Istnieje niewątpliwie grupa pacjentów, u których na podstawie objawów klinicznych należy przede wszystkim liczyć się z występowaniem hiperglikemii poposiłkowej. Są to osoby w starszym wieku, z dłuższym czasem trwania cukrzycy, bez otyłości oraz ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią [9].

Cenny wskaźnik średniego długotrwałego wyrównania glikemii, jakim jest HbA_{1c}, nie uwidacznia wahań glikemii w okresie średniego czasu glikacji, jakiemu podlega hemoglobina. Zarówno duże wahania od hipoglikemii do hiperglikemii, jak i niewielkie oscylacje wokół średniej glikemii mogą dawać tę sama

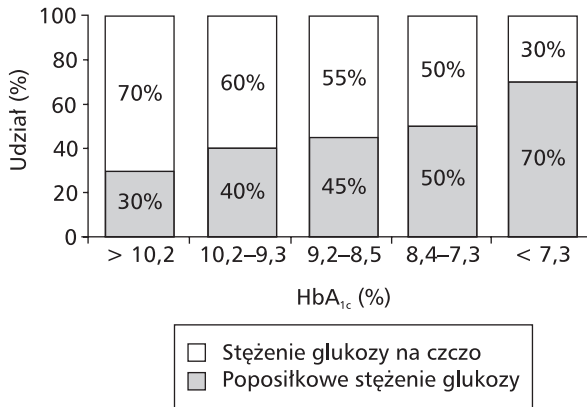


Rycina 4. Wahania dobowe glikemii a stężenie HbA_{1c} (zmodyfikowane wg [27])

uśrednioną wartość glikacji hemoglobiny (ryc. 4 wg [27]). Interesującym pytaniem, na które istnieją rozbieżne odpowiedzi, jest stopień udziału poposiłkowych wzrostów glikemii w generowaniu glikacji hemoglobiny. W piśmiennictwie określa się ten stopień na 20–40% [9, 28, 29]. Korelacje między HbA_{1c} a glikemią poposiłkową były dość trudne do wykazania. W swoim badaniu Bonora i wsp. wykazali jedynie pojedyncze korelacje przyrostów glikemii związanych ze spożywaniem lunchu i obiadu [28]. Wynikało to częściowo z małej liczby badanych, ale głównie z faktu małego przyrostu glikemii poposiłkowej przy wyższych wartościach glikemii. I tak, przy glikemii powyżej 11,1 mmol/l przyrost wynosił zaledwie 1,4 mmol/l, podczas gdy przy glikemii na czczo mniejszej lub równej 6,66 mmol/l wyniósł on 1,8 mmol/l [30]. Taki przebieg wzrostów glikemii poposiłkowej mógł bez wątpienia również wpływać na jej udział w generowaniu wartości HbA_{1c}. Wykazano także, że w niższych przedziałach HbA_{1c} wpływ glikemii poposiłkowej na generowanie HbA_{1c} jest większy niż w przedziałach wyższej HbA_{1c} (ryc. 5). Jak wynika z ryciny 5, przy odsetku HbA_{1c} powyżej 10,2% udział glikemii poposiłkowej w generowaniu zjawiska glikacji hemoglobiny wynosi zaledwie 30%, podczas gdy przy wartościach HbA_{1c} poniżej 7,3% wzrasta on do 70% [29].

W diagnostyce klinicznej glikemii poposiłkowej należałoby się więc kierować relacją przyrostu glikemii do wartości HbA_{1c}, co stwarza określone trudności interpretacyjne. Pewnym postępowaniem w ocenie glikemii poposiłkowej jest niewątpliwie możliwość 24-godzinnego monitorowania glikemii [8, 31]. Złożoność badania i ograniczony dostęp do aparatury stanowią jednak ograniczenie tej metody w powszechnym stosowaniu na skalę kliniczną.

Pewnym dość obiecującym kierunkiem oceny glikemii poposiłkowej jest być może analiza stęże-



Rycina 5. Zależności między stężeniem HbA_{1c} a udziałem glikemii poposiłkowej w generowaniu jej odsetka (zmodyfikowane wg [29])

nia 1,5 anhydroglucitolu (1,5 AG). Zaaprobowanie oznaczania tego parametru w Stanach Zjednoczonych i ponad 10-letnie doświadczenie w Japonii pozwalają wskazać to rozwiązanie jako przydatne w ocenie glikemii poposiłkowej [32, 33]. Wykazano również przy zastosowaniu metody ciągłego monitorowania glikemii, że 1,5 AG odzwierciedla posiłkowe zwyki glikemii lepiej niż oznaczanie HbA_{1c} czy fruktozaminy [34]. Pojawily się również krajowe badania nad 1,5 AG [35].

1,5 anhydroglucitol, czyli dezoksyglukoza, jest występującym w diecie poliolem, którego stężenie we krwi w czasie normoglikemii jest utrzymywane na stałym poziomie dzięki dużej puli wewnątrzustrojowej, w porównaniu z ilością przyjmowaną w posiłku, i brakowi jego metabolizmu. W warunkach prawidłowych 1,5 AG jest filtrowany w nerkach i w całości reabsorbowany [36]. W warunkach podwyższonej glikemii, zwłaszcza przekraczającej próg nerkowy (z reguły > 180 mg/dl), wskutek niepełnej absorpcji glukozy dochodzi do kompetycyjnego zahamowania reabsorpcji 1,5 AG w kanalikach nerkowych, co powoduje obniżenie jego stężenia we krwi. Spadek ten wiąże się z wielkością i czasem trwania wzrostów glikemii oraz odzwierciedla wyłącznie wartości glikemii wzrastające powyżej poziomu normoglikemii, a więc jest przydatny w ocenie glikemii poposiłkowej [37, 38]. Na podstawie relacji między obniżeniem 1,5 AG a wzrostem glikemii można opracować schemat terapeutyczny, w którym, w zależności od odsetka HbA_{1c} i stężenia 1,5 AG, jest konieczne położenie większego nacisku na normalizację glikemii na czczo (podwyższona HbA_{1c}, prawidłowy 1,5 AG) lub raczej na działania obniżające glikemii poposiłkową (przy wyższej HbA_{1c} niski 1,5 AG) [39].

Interwencja terapeutyczna

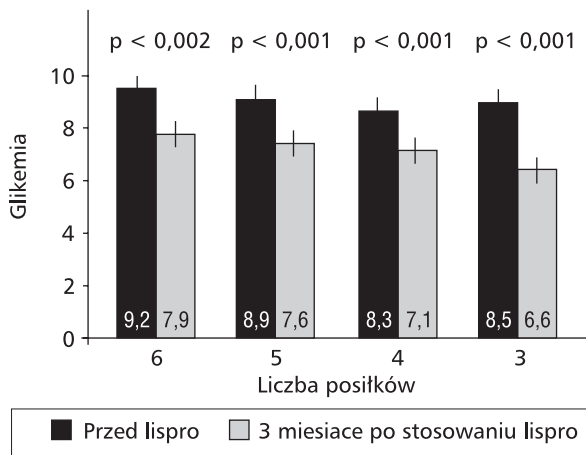
Ze względu na udowodniony związek glikemii poposiłkowej z rozwojem powikłań mikro- i makro-naczyniowych cukrzycy, niezależnie od trudności standaryzacyjnych, istnieje silna tendencja do wdrażania postępowania terapeutycznego, korygującego to niekorzystne zjawisko w cukrzycy [9, 40]. Spośród leków przeciwcukrzycowych można wybrać preparaty szczególnie nadające się do zastosowania w celu opanowania hiperglikemii poposiłkowej. Leki takie powinny, wyrównując ten istotny mechanizm patogenetyczny cukrzycy, zapobiegać generującej powikłania hiperglikemii poprzez działanie maksymalnie zbliżone do efektów fizjologicznych, a równocześnie nie generować również niekorzystnej hiperinsulinemii. W tabeli 3 przedstawiono listę leków, których działanie jest skierowane na zmniejszanie hiperglikemii po posiłku.

Leki blokujące alfa-glukozydazę, do których należy dostępna w Polsce akarboza, zyskały mocną pozycję w leczeniu glikemii poposiłkowej. Poprzez hamowanie wchłaniania jelitowego glukozy akarboza zmniejsza wzrosty glikemii związane z posiłkami. Podkreśla się także glukagonopodobny efekt akarbozy wynikający z działania niestrawionych węglowodanów na wydzielanie peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1) z dystalnych odcinków jelita cienkiego, co może stymulować poposiłkowy wyrzut insuliny [40]. W wielu badaniach wykazano, że akarboza, hamując poposiłkową hiperglikemii, zatrzymuje rozwój powikłań, zwłaszcza makroangiopatii cukrzycowej [9, 41].

Niesulfonilomocznikowe stymulatory wydzielania insuliny, jakimi są glinidy, uważa się za tak zwane poposiłkowe regulatory glikemii. Ich działanie jest krótkotrwałe i ogranicza się do okresu poposiłkowego. Na przykład repaglinid w porównaniu z glibenklamidem znacznie skuteczniej obniża glikemii poposiłkową, mimo że jego efekt działania jest

Tabela 3. Leki o wyraźnym działaniu obniżającym glikemii poposiłkową

Akarboza
Glinidy
Szybkodziałające analogi insuliny
Lispro
Aspart
Glulizyna
Leki wpływające na układ inkretynowy
Analogi GLP
Antagoniści dipeptydyl-peptydazy 4
Analogi amyliny



Rycina 6. Obniżanie glikemii poposiłkowej przy zastosowaniu analogu insuliny lispro (wg [43])

zdecydowanie krótszy. Ma on korzystniejszy wpływ na grubość *intima-media*, a zatem jego działanie przeciwmiażdżycowe jest silniejsze [42].

Szybkodziałające analogi insuliny w związku z bardzo wczesnym początkiem działania i stosunkowo krótkim efektem hipoglikemizującym nadają się znakomicie do obniżania glikemii poposiłkowej, w dodatku bez ryzyka hipoglikemii. Na rycinie 6 przedstawiono skuteczność działania analogu lispro na glikemię poposiłkową niezależnie od liczby posiłków stosowanych w poszczególnych modelach terapeutycznych [43]. W badaniach porównawczych w cukrzycy typu 2 i w grupie kontrolnej po posiłku mieszanym w obniżaniu glikemii poposiłkowej wykazano wyraźną skuteczność analogu szybkodziałającego — zarówno w porównaniu z insuliną ludzką, jak i z placebo [44].

Warto podkreślić także znaczenie w regulacji glikemii poposiłkowej leków działających na oś inkrzynową, a więc analogów peptydu glukagonopodobnego (GLP-1), inhibitorów dipeptydyl-peptydazy 4 czy analogów amyliny. Leki te, stymulując wydzielanie insuliny i odtwarzając jego wczesną fazę, szczególnie nadają się do regulacji glikemii poposiłkowej. Analog amyliny, pramlintydyna, nie tylko wyraźnie niwelowała glikemię poposiłkową, ale także w związku z tym obniżała stężenie wskaźników stresu oksydacyjnego [45].

Podsumowanie

Istnieje coraz więcej danych dotyczących istotnej roli oznaczania i regulowania glikemii poposiłkowej. Związek tego zjawiska z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy, w tym z rozwojem miażdżycy, jest ważnym argumentem przemawiającym za diagno-

styką i terapią glikemii poposiłkowej. Mimo wątpliwości standaryzacyjnych, w związku z możliwością zastosowania leków obniżających hiperglikemię poposiłkową, należy położyć większy nacisk na opanowanie tego niekorzystnego zjawiska.

PIŚMIENNICTWO

- Slama G. Clinical significance of post prandial blood glucose excursions in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Intern. J. Clin. Pract. 2000; 112 (supl.): 9–13.
- Polonsky K.S., Given B.D., Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. J. Clin. Invest. 1988; 81: 442–448.
- Sieradzki J. Zastosowanie oznaczania insuliny w ocenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej towarzyszących otyłości. Fol. Med. Cracov. 1981; 23: 169–202.
- Yao D., Taguchi T., Matsumura T. i wsp. Methylglyoxal modification of mSin3A links glycolysis to angiotensin-2 transcription. Cell 2006; 124: 275–286.
- Beisswenger P.J., Howell S.K., O'Dell R.M. i wsp. Alpha-dicarbonyls increase in the postprandial period and reflect the degree of hyperglycemia. Diabetes Care 2001; 24: 726–732.
- Ceriello A., Taboga C., Tonutti L. i wsp. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. Circulation 2002; 106: 1121–1218.
- Kawano H., Motoyama T., Hirashima O. i wsp. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 146–154.
- Monnier L., Mas E., Ginet C. i wsp. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA 2006; 12: 1681–1687.
- Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? Diabetes 2005; 54: 1–7.
- Bień A.I. Wpływ określonych wartości glikemii na czynność mioelektryczną żołądka ocenianą w badaniu elektrogastrograficznym u chorych na cukrzycę typu 1. Diabetol. Prakt. 2006; 7: 353–365.
- Hanefeld M., Temelkova-Kurktschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. Diabet. Med. 1997; 3: S6–S11.
- Temelkova-Kurktschiev T.S., Koehler C., Henkel E. i wsp. Post-challenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level. Diabetes Care 2000; 23: 1830–1834.
- American Diabetes Association. Postprandial blood glucose (consensus statement). Diabetes Care 2001; 24: 775–778.
- De Veclana M., Major C.A., Morgan M.A. i wsp. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1239–1241.
- DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617–621.
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. Diabetologia Prakt. 2007; 8 (supl. A).
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva 1999.
- Bień A.I., Sieradzki J. Gastric myoelectrical activity in type 1 diabetes mellitus. Diabetes 2002; 51 (supl. A): A518.

19. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2007; 30 (supl. 1).
20. European Diabetes Policy Group — IDF Europe. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 716–730.
21. International Diabetes Federation. Global guidelines for type 2 diabetes. IDF, Brussels 2005.
22. ESC/EASD; Ryden L., Standl E., Bartnik M. i wsp. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 88–136.
23. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive insulin treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
25. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
26. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. i wsp. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2427–2443.
27. Del Prato S. Postprandial hyperglycaemia — the necessity for better control. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 112 (supl.): 3–9.
28. Bonora E., Calcaterra F., Lombardi S. i wsp. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2023–2028.
29. Monnier L., Lapinski H., Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–885.
30. Bonora E., Corrao G., Bagnardi V. i wsp. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 846–854.
31. Monnier L., Colette C., Dunseath G.J., Owens D.R. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 263–269.
32. McGill J.B., Cole T.G., Nowatzke W. i wsp. Circulating 1,5-anhydroglucitol levels in adult patients with diabetes reflect longitudinal changes of glycemia: a US trial of the GlycoMark assay. *Diabetes Care* 2004; 8: 1859–1865.
33. Fukumura Y., Tajima S., Oshitani S. i wsp. Fully enzymatic method for determining 1,5-anhydroDglucitol in serum. *Clin. Chem.* 1994; 40: 2013–2016.
34. Dungan K.M., Buse J.B., Largay J. i wsp. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1214–1219.
35. Dworacka M., Winiarska H., Szymańska M. i wsp. 1,5-Anhydro-D-glucitol: a novel marker of glucose excursions. *Int. J. Clin. Pract.* 2002; (supl. 19): 40–44.
36. Yamagouchi T., Minoda S., Yabuchi M. i wsp. Plasma 1,5 anhydro-d-glucitol as new clinical marker of glycemic control in NIDDM patients. *Diabetes* 1989; 38: 723–729.
37. Yamagouchi T., Ogata N., Tagaya T. i wsp. Clinical usefulness of serum 1,5 anhydroglucitol in monitoring glycaemic control. *Lancet* 1996; 347: 1514–1518.
38. Kishimoto M., Yamasaki Y., Kubota M. i wsp. 1,5-Anhydro-D-glucitol evaluates daily glycemic excursions in well-controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1156–1159.
39. Dungan K., Buse J., Button E., Wittlin S. Serum 1,5-Anhydroglucitol (1,5AG) as an adjunct to A1c testing — reflecting both postprandial hyperglycemia and short-term glycemic control. *Diabetes* 2006; 55 (supl. 1): A90.
40. Charpentier G., Riveline J.P., Dardari D., Varroud-Vial M. Should postprandial hyperglycaemia in prediabetic and type 2 diabetic patients be treated? *Drugs* 2006; 66: 273–286.
41. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. i wsp. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia* 2004; 47: 969–975.
42. Esposito K., Giugliano D., Nappo F., Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110: 215–219.
43. Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Bień A.I. Ocena skuteczności Humalogu u pacjentów z cukrzycą. Analiza wyników leczenia w 14 internistycznych ośrodkach diabetologicznych w Polsce. *Diabetol. Pol.* 1997; 4 (supl. 2): 12–24.
44. Scognamiglio R., Negut C., de Kreutzenberg S.V. i wsp. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 95–100.
45. Ceriello A., Piconi L., Quagliaro L. i wsp. Effects of pramlintide on postprandial glucose excursions and measures of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 632–637.