



O ESPAÇO DA GLICEMIA PÓS-PRANDIAL COMO ALVO NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Cristina Rolim Neumann

Endocrinologista, Doutora em Clínica Médica pela UFRGS, Professora adjunta do departamento de medicina social da UFRGS
Rua Quintino Bocaiúva, 694/406 POA – RS CEP 90440-050
e-mail: cristinaneumann@via-rs.net

Introdução

O Diabetes Mellitus se caracteriza por uma grande incidência de doenças cardiovasculares. Dados do CDC¹ mostram que 65% dos óbitos de pacientes diabéticos ocorrem por doença cardiovascular e acidente vascular cerebral; além disso, o risco de morte entre as pessoas portadoras de diabetes é duas vezes maior do que entre as não diabéticas. O controle glicêmico parece estar relacionado com a gênese da aterosclerose antes mesmo do surgimento do diabetes. Estudos epidemiológicos têm identificado que indivíduos que apresentam aumento rápido e significativo da glicemia no período pós-prandial têm maior mortalidade, independente da glicemia de jejum. O controle glicêmico inadequado e os picos de hiperglicemia pós-prandial podem ser importantes no desenvolvimento da aterosclerose. Devido a isto, o controle da glicemia pós-prandial tem sido incluído como meta de tratamento do diabetes^{2,3}. O objetivo desta revisão é sumarizar os principais conhecimentos a respeito do papel do controle glicêmico no período pré e pós-prandial na prevenção das complicações macrovasculares do diabetes, bem como familiarizar o leitor com as metas de controle glicêmico citadas.

Controle glicêmico e complicações do Diabetes tipo 2:

Nos últimos anos, vários estudos prospectivos têm mostrado, no Diabetes Mellitus tipo 2, a associação entre o controle glicêmico e os eventos macrovasculares e microvasculares^{4, 5, 6}. Estes estudos envolveram centenas de indivíduos, seguidos por períodos variáveis entre 3,5 a 11 anos, que foram avaliados para vários desfechos cardiovasculares. É necessário compreender que a maioria dos estudos usava um único valor basal de glicemia ou hemoglobina glicosilada para prever eventos que ocorreriam muitos anos depois⁷. O UK prospective diabetes study (UKPDS) foi um ensaio clínico randomizado delineado para avaliar o efeito do controle glicêmico convencional em comparação com o controle glicêmico estrito em diabéticos Tipo 2 recém diagnosticados. Tomando em conjunto os pacientes dos grupos de intervenção e de controle (3642 indivíduos), determinou-se a relação entre o nível de hiperglicemia ao longo do período de observação e o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares⁸. Esta análise mostrou que, para cada 1% de redução da hemoglobina glicosilada, houve redução de risco de 21% para qualquer desfecho relacionado à diabetes (Intervalo de Confiança (IC) 95% de 17-24%); 21% para mortes relacionadas ao diabetes (IC 95% de 15-27%); 14% de infarto agudo do miocárdio (IAM) (IC 95% de 8-21%) e de 37% para complicações microvasculares (IC 95% de 33-41%).

Não houve limiar de risco para qualquer nível de hemoglobina glicosilada acima do normal. É interessante lembrar que a análise dos resultados da intervenção mostrou que, no grupo de controle intensivo comparado ao de controle convencional, a redução de IAM foi de 16% ($p = 0,052$)⁹, sendo significativa somente no grupo tratado com metformin¹⁰. Estes resultados permitem concluir que a relação entre a glicemia de jejum (ou o nível de hemoglobina glicosilada) e macroangiopatia é mais fraca do que entre aquelas e a microangiopatia^{4, 5, 7}. Corroborando estes achados, meta-análise de 10 estudos envolvendo 7435 pacientes portadores de Diabetes Tipo 2⁶ mostrou que, para cada aumento de 1% na hemoglobina glicosilada, ocorre um aumento de risco de 1,18 (CI 95% 1,1-1,26) para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

A hiperglicemia que ocorre após um teste de tolerância à glicose (TTG) tem sido muito utilizada em estudos epidemiológicos que se propõem a avaliar fatores de risco para doença cardiovascular. Sua principal vantagem é a simplicidade: uma única medida de glicose, obtida após 2 horas de uma sobrecarga de glicose oral, determina se a tolerância à glicose é normal, alterada ou apresenta um padrão de diabetes. O principal problema é que a ingestão de 75 ou 100 gramas de uma solução de glicose pura não incorpora uma série de eventos metabólicos que ocorrem durante uma refeição normal⁷. Entretanto, recentemente foi demonstrado que existe correlação entre os valores de glicemia obtidos após o TTG e aqueles obtidos depois de uma refeição padrão constituída por uma mistura de carboidratos, proteínas e gorduras ($r = 0,97$; $p < 0,0001$)¹¹.

Do ponto de vista epidemiológico, vários estudos têm demonstrado que a glicemia obtida 2 horas após sobrecarga oral de glicose é um poderoso preditor de doença cardiovascular¹²⁻¹⁵. No estudo DECODE¹⁵, os resultados dos TTG de 25364 pacientes que participaram de estudos europeus de coorte, com seguimento de 3 a 7 anos, foram avaliados para o risco de mortalidade, conforme os resultados das glicemias de jejum e de 2 horas após 75 gramas de glicose oral. Nesta análise, a glicemia pós-prandial foi melhor preditor de mortalidade do que a de jejum, e o risco de mortalidade foi semelhante entre os pacientes com tolerância diminuída a carboidratos e aqueles com diabetes.

Tais estudos foram corroborados por duas importantes meta-análises^{16,17}. Coutinho e cols.¹⁶ analisaram os resultados de 95783 pacientes (94% homens) submetidos a TTG, encontrando, neste grupo, 3707 eventos cardiovasculares em um período de seguimento de 12,4 anos e observaram que a glicemia pós-prandial de 110 mg/dl e de 140 mg/dl estavam associadas com um risco de mortalidade de 1,33 (IC 95% de 1,06-1,67) e 1,58 (IC 95% de 1,19 e 2,1), respectivamente. Concluíram que existe correlação entre risco de mortalidade

cardiovascular e nível de glicemia abaixo do limiar de diagnóstico de diabetes. Balkau e cols.¹⁷ avaliaram as taxas de mortalidade em 20 anos de seguimento dos participantes de 4 estudos de coorte europeus, correlacionando-as com o nível de glicemia de jejum e de 2 horas após o TTG, estratificando o risco conforme o percentil de glicemia observado. Observaram um gradiente de risco para qualquer causa de mortalidade e, para mortalidade cardiovascular, entre o percentil 80% com o 2,5% da glicose pós TTG, mesmo em indivíduos com glicemias dentro dos limites da normalidade. Quando comparada à glicemia de jejum e à hemoglobina glicosilada, a glicemia 2 horas pós-sobrecarga de glicose e os picos hiperglicêmicos pós-prandiais foram mais preditivos de IAM em portadores de DM tipo 2¹⁸ e de espessamento da íntima da carótida^{19,20}. Este corpo de evidências sugere que a glicemia pós-prandial é fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, mesmo em níveis não diabéticos. Mas é necessário determinar se intervenções terapêuticas podem reduzir tal risco.

Hiperglicemia pós-prandial e doença cardiovascular: estudos de intervenção

Existem poucos estudos de intervenção mostrando decréscimo de eventos cardiovasculares após o tratamento da hiperglicemia pós-prandial²⁻⁷. O estudo STOP-NIDDM+ foi um ensaio clínico randomizado duplo cego delineado para comparar o efeito de acarbose 100 mg 3 vezes por dia comparado com placebo, em indivíduos com tolerância alterada a carboidratos, tendo como desfecho o desenvolvimento de diabetes. A acarbose foi eficaz na prevenção de diabetes (RR 0,75 - IC 95% 0,63–0,90; $p=0,0015$). Com relação à prevenção de eventos cardiovasculares²², houve redução de 49% do risco relativo para o desenvolvimento de qualquer evento cardiovascular ($p = 0,03$). Infarto do miocárdio e o desenvolvimento de hipertensão foram os principais eventos prevenidos. Além disto, o tratamento com acarbose foi associado à redução do espessamento da camada da íntima da carótida²³. Recentemente foram comparados dois secretagogos de insulina, glibenclamida e repaglinida, com efeitos diferentes sobre a glicemia pós-prandial com relação ao desenvolvimento de espessamento da camada íntima da carótida²⁴. Foi observado que os pacientes de ambos os grupos tiveram níveis semelhantes de hemoglobina glicosilada e glicemia de jejum, mas menor nível de glicemia pós-prandial no grupo que recebeu repaglinida ($148+28$ mg/dl e $180 + 32$ mg/dl – $p = 0,01$); e, neste grupo, após 12 meses de tratamento, houve significativa diminuição da camada íntima da carótida e de mediadores inflamatórios. Da mesma forma, foi demonstrado que as flutuações agudas da glicose (sobretudo no período pós-prandial) são mais específicas em desencadear aumentos nos marcadores de estresse oxidativo do que a hiperglicemia crônica²⁵. A ativação do estresse oxidativo está relacionada à disfunção endotelial e

aterosclerose. O emprego de marcadores de aterosclerose como desfechos é importante para o conhecimento da fisiopatologia das doenças, mas estas são evidências menos importantes do que os desfechos clínicos de mortalidade e eventos cardiovasculares definidos.

Recomendações atuais para o manejo da glicemia pré e pós prandiais

O controle glicêmico é fundamental no manejo do diabetes. O objetivo do tratamento é manter a hemoglobina glicosilada, a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial tão próximas do normal quanto possível em ausência de hipoglicemia, o que é muitas vezes difícil de obter^{2,26}. As diretrizes da Sociedade Americana de Diabetes revisadas em 2006, consideram que o objetivo principal do controle glicêmico é a hemoglobina glicosilada menor do que 7%, ou próximo a 6% se isto for possível sem hipoglicemia significativa. É interessante observar a relação entre os níveis de hemoglobina glicosilada e a média das glicemias obtidas em um período de 2-3 meses (Tabela 1). O controle da glicemia pós-prandial é recomendado para os indivíduos que tem glicemia de jejum dentro das metas, mas que mantêm hemoglobina glicosilada acima do ideal. Neste caso, recomenda-se controlar a glicemia 1-2 horas após as refeições, procurando manter a glicemia pós-prandial abaixo de 180 mg/dl. Mas aqui é feita a ressalva de que o controle da glicemia pós-prandial não foi avaliado em estudos prospectivos². Nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes³ as metas são glicemia de jejum entre 100 e 110 mg/dl, glicemia pós-prandial entre 140 e 180 mg/dl e hemoglobina glicosilada 1% acima do limite superior do método. A estratégia de tratamento é baseada nos níveis de glicemia no jejum, recomendando o uso de sensibilizadores da insulina sozinhos ou em associação com outras drogas. Não há diretrizes específicas sobre o manejo da hiperglicemia pós-prandial. Desta forma, embora exista um corpo de evidências sugerindo relação entre a hiperglicemia pós-prandial e o desenvolvimento de doença cardiovascular, a ênfase no manejo desta condição depende de estudos prospectivos de intervenção que avaliem desfechos de importância clínica.

Tabela 1 - Correlação entre os níveis de hemoglobina glicosilada e a média das glicemias medidas em múltiplos testes durante 2-3 meses²⁷

Nível de Hemoglobina Glicosilada (%)	Média glicêmica (mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

Referências Bibliográficas:

1- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005. Site: <http://diabetes.org/uedocuments/NationalDiabetesFactSheetRev.pdf> acesso

so em junho 2006.

2- American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2006 29 (S1): S7-S42

3- Sociedade Brasileira de Diabetes: Atualização Brasileira sobre Diabetes, versão 2006. <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/atualizacao diabetes 2006.pdf> acesso junho/ 2006.

- 4-Klein R.: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268
- 5-Laakso, M: Hiperglicemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999, 48:937-942.
- 6- Selvin, E; Spyridon, M; Berkembit, G; et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-431.
- 7- Ceriello, A.: Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes*, 2005, 54: 1-7.
- 8- Stratton, IM; Adler, A; Andrew, N; Mathews, DR; et al.: Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000, 321:405-12.
- 9- 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.
- 10- UK prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352: 854-865.
- 11-Wolever T, Chiasson J; Csima A; et al.: Variations post prandial plasma glucose, palatability and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral test. *Diabetes Care* 1998; 21: 336-340
- 12 - de Vegt F, Dekker JM, Ruhe` HG, et al.: Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999 42:926 –931
- 13- 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; 36:689–692.
14. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J: Diabetes asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *Diabetes Care*, 1997; 20:163–169.
15. 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– 621.
16. 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; 22:233–240.
17. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al.: High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*, 1998; 21:360 –367.
18. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996; 39:1577–1583.
19. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova- Kurktschiev T: Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis*, 1999; 144:229 –235.
20. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Schaper F, et. al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose and HbA1c level. *Diabetes Care*, 2000; 23:1830 –1834.
21. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M,: The STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002; 359:2072– 2077
22. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M,: The STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*, 2003; 290:486–494.
23. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova- Kurktschiev T: Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*, 2004; 35:1073–1078.
24. 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; 214-219.
25. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2006; 12;295:1681-7
26. Saydah S; Fradklyn J; Cowwe C.: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*, 2004; 291:335-342.
27. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR et al.: Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 2002; 25:275–278.