

Glucemia posprandial y riesgo cardiovascular

 F.J. DEL CAÑIZO-GÓMEZ^a Y M.N. MOREIRA-ANDRÉS^b
^aUnidad de Endocrinología. Hospital Virgen de la Torre. Madrid. España. ^bServicio de Endocrinología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

POSPRANDIAL GLYCEMIA AND CARDIOVASCULAR RISK

Atherosclerosis is the most frequent cause of the increased cardiovascular morbidity and mortality observed in type 2 diabetic patients. Over the past few years, epidemiological and preliminary intervention studies have identified that the postprandial state, characterized by a rapid and large increase in blood glucose levels, is a direct and independent risk factor for atherosclerosis and a contributing factor to the development of cardiovascular disease. Postprandial hyperglycemia may have a direct toxic effect on the vascular endothelium, mediated by oxidative stress, which favors the development of endothelial dysfunction, a prothrombotic and proinflammatory condition, through the production of free radicals. This effect is independent of other cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia. The control and correction of postprandial glucose levels is an important strategy in the prevention of diabetes-related cardiovascular disease. In this review, epidemiological and intervention studies that associate postprandial hyperglycemia with cardiovascular risk, the mechanisms involved in this effect, and the distinct therapeutic strategies to control postprandial hyperglycemia are reviewed. These therapeutic strategies include lifestyle changes, drugs such as short-acting secretagogues, alpha-glucosidase inhibitors, fast-acting insulin analogues, and new agents under development, such as the synthetic human amylin analogue pramlintide, the insulinotropic hormone GLP-1, a homologue of GLP-1-exendin, dipeptidylpeptidase IV inhibitors (DPP-IV) and inhaled insulin formulations.

Key words: Postprandial glucose. Cardiovascular risk. Type 2 diabetes mellitus.

La arteriosclerosis es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En los últimos años, estudios epidemiológicos y de intervención han identificado el estado posprandial, caracterizado por un aumento rápido y prolongado de los valores de glucosa en sangre, como un factor de riesgo directo e independiente de arteriosclerosis que contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La hiperglucemia posprandial podría tener un efecto tóxico directo sobre el endotelio vascular mediado por el estrés oxidativo, lo que favorecería el desarrollo de la disfunción endotelial, una condición protrombótica y proinflamatoria, a través de la producción de radicales libres. Este efecto es independiente de otros factores de riesgo cardiovascular, como la hiperlipidemia. El control y la corrección de los valores de glucemia posprandial es una estrategia muy importante en la prevención de la enfermedad cardiovascular asociada a la diabetes. En esta revisión se han examinado los estudios epidemiológicos y de intervención que asocian la hiperglucemia posprandial con el riesgo de enfermedad cardiovascular, los mecanismos involucrados en estos efectos y las diferentes estrategias terapéuticas para controlar la hiperglucemia posprandial, que incluyen cambios en el estilo de vida y fármacos como los secretagogos de corta duración, los inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales, los análogos de insulina de acción rápida y nuevos agentes en desarrollo, como el análogo de amilina, pramlintida; la hormona insulínica GLP-1 y sus homólogos como la exendina, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) o la insulina inhalada.

Palabras clave: Glucosa posprandial. Riesgo cardiovascular. Diabetes mellitus tipo 2.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹. Por otro lado, un mal control de la hiperglucemia en estos pacientes está implicado en el desarrollo de ECV². El objetivo en el tratamiento de las personas con DM2 ha sido siempre controlar los valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}). En el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)³ se ha observado una asociación positiva entre los valores de HbA_{1C} y la incidencia de infarto agudo de miocardio, confirmando que el control intensivo de la glucosa en pacientes con DM2 se acompaña de una reducción del 16% en la incidencia de enfermedad macrovascular. Según estudios recientes, los valores de glucosa posprandial (GPP) 1 h⁴ y 2 h⁵ después de la ingesta son

Correspondencia: Dr. F.J. del Cañizo-Gómez.
 Travesía Mare Nostrum, 23. 28220 Majadahonda. Madrid. España.
 Correo electrónico: fjanizo@arrakis.es

Manuscrito recibido el 24-05-2005 y aceptado para su publicación el 19-07-2005.

mejores predictores de la HbA_{1c} que la GPA, por lo que la GPP en sujetos con DM2 y HbA_{1c} elevada podría desempeñar un papel importante en la génesis de las complicaciones microvasculares y macrovasculares de esta enfermedad. Por otro lado, los estudios epidemiológicos que relacionan la GPA con la ECV en la DM2 no son concluyentes, mientras que hay evidencia de que la GPP es un factor importante implicado en el desarrollo de arteriosclerosis⁶ y ECV⁷ en estos pacientes. La posibilidad de que los picos de GPP, que se producen de una manera rápida y prolongada en los sujetos con DM2 después de una comida, desempeñen un papel directo en el desarrollo de ECV es un tema de debate actual y que está recibiendo mucha atención por parte de los investigadores. En los últimos años la hipótesis de que el control de los valores de GPP podría ser una importante estrategia para prevenir las complicaciones diabéticas y la ECV en particular está cobrando cada vez más importancia. El objetivo de este artículo ha sido revisar en profundidad la evidencia relacionada con esta hipótesis, además de estudiar los mecanismos a través de los que la GPP ejerce su efecto sobre la ECV, y proponer las estrategias terapéuticas en su tratamiento y control.

DEFINICIÓN DE GLUCEMIA POSPRANDIAL

Según la American Diabetes Association (ADA)⁸, la GPP se define como la concentración de glucosa plasmática después de las comidas, y por tanto la hiperglucemia posprandial (HPP) como las elevaciones de estas concentraciones. Varios factores determinan el perfil de la GPP y la HPP, como la absorción, el tipo (hidratos de carbono con índices glucémicos variables, contenido en fibra, etc.) y la vía de metabolización de los hidratos de carbono ingeridos⁹, la velocidad del vaciamiento gástrico¹⁰, que está influida por varios factores, como las hormonas intestinales (GIP, GLP-1), que potencian la secreción de insulina especialmente en la primera fase y que modulan también la secreción de glucagón¹¹, la captación de glucosa por el hígado y su inhibición de la producción endógena de glucosa¹¹, y la captación de glucosa en tejidos periféricos⁹.

En los pacientes con DM2 hay un retraso en los picos posprandiales de insulina, que son insuficientes para controlar adecuadamente las oscilaciones de la GPP. Además, en estos sujetos hay anomalías en la secreción de insulina y glucagón, en la captación hepática de glucosa, en la supresión de la producción hepática de glucosa y en la captación de la glucosa por los tejidos periféricos, que contribuirán a tener picos de GPP más elevados y prolongados que en los sujetos no diabéticos.

Debido a que, tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos, la absorción de alimentos persiste durante las 5-6 h posteriores a la ingesta, debería determinarse el momento óptimo para medir las concentraciones de GPP. La ADA ha sugerido recien-

TABLA 1. Estudios que relacionan la GPP con la GPA y la HbA_{1c}

	Diabetes mellitus tipo 1
Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ²¹	La GPP predijo los valores de HbA _{1c} de manera similar a la glucemia media diaria
	Diabetes mellitus tipo 2
Avignon et al ⁵	La HbA _{1c} se correlaciona mejor con los valores de GPP que con los valores de GPA
Cañizo et al ²²	La GPP media diaria fue mejor predictora de los valores de HbA _{1c} que la GPA, y sus efectos fueron independientes
Monnier et al ²³	La contribución de la GPP al grado de control metabólico es mayor que el de la GPA en pacientes con buen control metabólico
Del Cañizo-Gómez et al ²⁴	Los sujetos con valores de HbA _{1c} más bajos presentan valores de GPP más bajos

GPP: glucemia posprandial; GPA: glucemia plasmática en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina A_{1c}.

temente que, en general, la determinación de la glucosa plasmática 2 h después de una comida nos da una idea del pico de GPP en los pacientes diabéticos y nos proporciona una valoración razonable de la HPP⁸.

El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), test de referencia para categorizar la tolerancia a la glucosa, ha sido utilizado en la mayoría de los estudios epidemiológicos que han tratado de relacionar la GPP con el riesgo de ECV. No se conoce muy bien la relación entre los valores de GPP después de una comida o tras un TTOG, ya que las diferencias dependen en parte de la habilidad para mezclar las comidas, para que contengan los aminoácidos suficientes que causen una secreción de insulina similar a la que produce la glucosa sola. Esta relación es de suma importancia para poder aplicar los datos existentes en la bibliografía médica que estudian la asociación entre la GPP y el riesgo cardiovascular a través de la realización de un TTOG. Un estudio reciente ha demostrado una estrecha relación entre la glucemia 2 h después de un TTOG y la glucemia 2 h después de una comida estándar¹², lo que sugiere que la HPP que se produce tras un TTOG es similar a la que se produce tras una comida estándar. Por lo tanto, el TTOG es un test de utilidad en los estudios epidemiológicos.

IMPORTANCIA DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL

Uno de los cambios tempranos en el desarrollo de la DM2 es la pérdida de la primera fase de liberación de insulina, que suele ocurrir cuando los valores de GPA están alrededor de 110 mg/dl. La pérdida de esta fase es el primer signo de los efectos adversos de la hiperglucemia sobre la producción de la insulina por las células beta del páncreas y sobre los tejidos insulinosen-

sibles (glucotoxicidad)¹³. Cuando falla la fase temprana de liberación de insulina se produce una rápida elevación de los valores de GPP, que precipitará una estimulación de la segunda fase de liberación de insulina que, en los estadios tempranos de intolerancia a la glucosa, podría producir hipoglucemias posprandiales tardías debido a que los valores de insulina persisten elevados, cuando los nutrientes ya se han absorbido¹⁴. La hiperinsulinemia incrementa la resistencia a la misma¹⁵, y dará lugar a una elevación de los valores de glucosa. Esta elevación de la glucosa conduce a una disminución en su actividad transportadora en los islotes de células beta, lo que da lugar a una disminución de la liberación de insulina¹⁶, que se contrarresta por una disminución de los valores de glucosa plasmática. Si esta disminución no se produce, la hiperglucemia podría causar eventualmente una pérdida acelerada de la producción de insulina por las células beta¹³. En conclusión, la pérdida de la primera fase de liberación de insulina va a conducir a una HPP, con un incremento de la resistencia a la insulina, y a una disminución posterior de su producción. Por tanto, la DM2 podría prevenirse si se pudiera evitar la temprana elevación de la insulina¹⁷. Generalmente, la sintomatología aparece tarde, cuando ya está presente la hiperglucemia en ayunas, por lo que el objetivo del *screening* en la DM2 va a ser detectar no solamente los pacientes con hiperglucemia en ayunas, sino también los pacientes con HPP temprana¹⁷.

RELACIONES ENTRE GLUCEMIA POSPRANDIAL, GLUCEMIA BASAL Y HEMOGLOBINA A_{1C}

La medida de los valores de HbA_{1C} y de la GPA se han considerado como el patrón oro para hacer un seguimiento del control de los valores de glucosa a largo plazo en los pacientes diabéticos, y se ha recomendado alcanzar sus objetivos de buen control para prevenir las complicaciones relacionadas con la diabetes. El valor de HbA_{1C} es una media integrada de los valores circadianos de glucosa durante las 6-8 semanas previas¹⁸, es sólo un valor medio, por lo que no revela ninguna información acerca de las oscilaciones posprandiales de la glucosa. En los casos de pacientes en los que las concentraciones de glucosa fluctúan marcadamente, el valor de HbA_{1C} nos podría indicar un adecuado control metabólico, aunque estos pacientes están expuestos a los riesgos de hipoglucemia y a los posibles efectos de las excesivas oscilaciones hiperglucémicas posprandiales. La GPA ha demostrado ser un pobre indicador de los valores de glucosa en otros momentos del día, y su correlación con la HbA_{1C} es similar a la encontrada con la GPP¹⁹. La contribución exacta de la GPP sobre el control glucémico global en los pacientes diabéticos está todavía por determinar, pero hay estudios que afirman que la HPP contribuye en más del 70% a la hiperglucemia total diaria²⁰. En la

tabla 1 aparecen los estudios que relacionan la GPP con la GPA y la HbA_{1C} tanto en la diabetes mellitus tipo 1 como en la tipo 2.

Diabetes mellitus tipo 1

En la gran cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del DCCT²¹, el mejor determinante de los valores de HbA_{1C} fue la glucemia media diaria, pero la GPP predijo los valores de HbA_{1C} de manera similar a la glucemia media diaria.

Diabetes mellitus tipo 2

En los pacientes con DM2, la HbA_{1C} se correlaciona mejor con los valores de GPP que con los valores de GPA⁵, y la GPP es mejor predictora del control metabólico que la GPA. En un estudio realizado en 279 pacientes con DM2 se observó que la GPP media diaria fue mejor predictora de los valores de HbA_{1C} que la GPA, y sus efectos fueron independientes²². Un estudio reciente, realizado también en sujetos con DM2, ha demostrado que la contribución de la GPP al grado de control metabólico es mayor que el de la GPA en pacientes con un buen control metabólico, mientras que la contribución de la GPA aumenta cuando el control metabólico empeora²³. Por último, otro trabajo, realizado en pacientes con DM2²⁴, en el que los pacientes que tenían una HbA_{1C} más baja presentaban unos valores de GPP también más bajos, apoyaría estos resultados.

Todos estos hallazgos tienen implicaciones potenciales para el tratamiento y monitorización del control metabólico de los pacientes con diabetes. Es de esperar que si los valores de GPA y GPP se encuentran dentro de los objetivos, también lo esté la HbA_{1C}, y que si los valores de ésta se encuentran fuera del rango, es necesario realizar ajustes en el tratamiento. Soonthornpun et al²⁵ han demostrado que la HPP 2 h después de la ingesta se asocia con valores elevados de HbA_{1C} en pacientes diabéticos que presentaban valores de GPA en el rango normal. Por otro lado, el 97% de los pacientes con GPA de 126 mg/dl, y el 52% de sujetos con valores de GPA < 126 mg/dl presentan valores de GPP > 200 mg/dl²⁶, por lo que se recomienda exponer a los sujetos con valores de GPA entre 110-126 mg/dl a una sobrecarga oral de glucosa con 75 g, para determinar sus valores de GPP, ya que la detección y tratamiento precoces de la HPP puede retrasar o prevenir la aparición de complicaciones.

OBJETIVOS DE CONTROL DE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL

Aunque es evidente el importante papel que desempeña la GPP en el control metabólico de los pacientes diabéticos, no hay un consenso único sobre qué valores de GPP deben alcanzar estos pacientes para evitar la aparición de complicaciones tanto macro como mi-

TABLA 2. Estudios que relacionan la GPP con el riesgo de ECV

Estudios epidemiológicos, prospectivos y observacionales	
Helsinki Policemen Study ³²	Los valores de GPP 1 y 2 h después de un TTOG predicen mejor la incidencia de ECV que los valores de GPA
Honolulu Heart Study ³³	La GPP 1 h después de un TTOG se correlaciona con el riesgo de ECV. El riesgo se duplica en sujetos con GPP entre 157-189 mg/dl
Islington Diabetes Survey ³⁴	Hay una relación lineal entre la GPP a las 2 h, la HbA _{1c} y la ECV. La GPP fue mejor predictora de ECV que la HbA _{1c}
Chicago Heart Study ³⁵	La GPP a las 2 h es predictora de mortalidad de cualquier causa
Rancho Bernardo Study ³⁶	La HPP aislada fue predictora de ECV fatal en hombres y mujeres ancianos
Shaw et al ³⁷	La HPP > 200 mg/dl en presencia de GPA < 126 mg/dl duplica el riesgo de mortalidad
Horn Study ³⁸	La GPP a las 2 h predice mejor la mortalidad que la HbA _{1c} y la GPA
Framingham Offspring Study ³⁹	La GPP a las 2 h es mejor predictora de episodios cardiovasculares que la HbA _{1c}
DECODE Study ⁴⁰	La HPP a las 2 h se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad, y es una potente predictora del riesgo cardiovascular. Sus efectos son independientes de la GPA
Coutinho et al ⁴¹	La GPP a las 2 h se asocia con un riesgo relativo de episodios cardiovasculares de 1,58
Balkau et al ⁴²	La HPP es un factor de riesgo cardiovascular independiente
Estudios clínicos	
O'Sullivan et al ⁴³	La hiperglucemia durante un episodio cardiovascular agudo empeora su pronóstico tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos
Bellodi et al ⁴⁴	El tratamiento con insulina durante un infarto agudo de miocardio reduce la mortalidad a largo plazo en pacientes con DM2
Malmberg et al ⁴⁵	
Estudios de intervención	
Diabetes Intervention Study ⁵³	La HPP es predictora de infartos en pacientes con DM2, y su control disminuye la mortalidad de cualquier causa y mejora más el riesgo cardiovascular que la GPA
STOP-NIDDM Study ^{54,55}	El tratamiento con acarbosa en sujetos con intolerancia a la glucosa se asocia a una reducción del 36% del riesgo de diabetes, del 34% de HTA y del 49% de ECV
Hanefeld et al ⁵⁶	El tratamiento con acarbosa se asoció a una disminución significativa en la progresión del grosor de la capa íntima-media de la carótida
Esposito et al ⁵⁷	La repaglinida frente a glibenclamida disminuyó significativamente el grosor de la capa íntima-media de la carótida, así como de la proteína C reactiva e interleucina-6, conocidos marcadores de disfunción endotelial
Manzella et al ⁵⁸	La repaglinida frente a glibenclamida disminuyó significativamente la GPP y mejoró la disfunción endotelial al reducir el estrés oxidativo y mejorar la reactividad braquial

GPP: glucemia posprandial; ECV: enfermedad cardiovascular; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa; HbA_{1c}: hemoglobina A_{1c}; HPP: hiperglucemia posprandial; GPA: glucemia plasmática en ayunas; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial.

crovasculares. La European Diabetes Policy Group (EDPG)²⁷ ha recomendado que los valores de GPP no deben exceder de 135 mg/dl para reducir el riesgo arterial, y de 160 mg/dl para reducir el riesgo microvascular. Durante la Conferencia del American College of Endocrinology²⁸ se recomendó que la GPP a las 2 h debería ser inferior a 140 mg/dl, y las Guías de la American Association of Clinical Endocrinologists²⁹ del año 2002 nos informan de que tanto la GPA como la GPP deben monitorizarse cuanto antes si queremos conseguir un control óptimo de la HbA_{1c}. Sorprendentemente, la ADA³⁰ no aconseja monitorizar de rutina la GPP en adultos no gestantes hasta que haya una pobre correlación entre la GPA y la HbA_{1c}, y recomienda alcanzar unos objetivos de control para la GPP inferiores a 180 mg/dl, menos estrictos que los propugnados por otras asociaciones. Por último, un panel de expertos en diabetes ha revisado el papel que desempeña la GPP en el desarrollo de complicaciones en la DM2, dentro del contexto del síndrome metabólico³¹. Este panel de expertos recomienda que para la prevención y manejo de las complicaciones microvasculares de la DM2 es necesario controlar tanto las fluctuaciones agudas como crónicas de la glucosa, pero para reducir el riesgo macrovascular se requiere además controlar

los valores de triglicéridos posprandiales y otros componentes del síndrome metabólico. Como hemos comprobado anteriormente, hay evidencia científica de que la GPP es igual o mejor predictora de la HbA_{1c} que la GPA, por lo que para el seguimiento de los pacientes con DM2 se debería incluir, además de las determinaciones de HbA_{1c} y de la GPA, la determinación de los valores de GPP lo más tempranamente posible, como recomiendan los consensos actuales²⁷⁻²⁹. Debido a la disparidad de criterios, es un tema de debate actual, y no hay un consenso único sobre qué valores de GPP se deben alcanzar para prevenir complicaciones crónicas en los sujetos con diabetes, por lo que sería recomendable seguir alguno de los consensos que se han expuesto más arriba. Pero, en la práctica clínica habitual, ¿seguimos estas recomendaciones? En un estudio transversal realizado en 501 pacientes con DM2 se compararon los diferentes factores de riesgo cardiovascular, incluida la GPP, con los objetivos de buen control recomendados por la ADA²⁴. Se observó que el 65% de los pacientes estudiados presentaba una GPP inferior a 180 mg/dl, sin haber diferencias significativas entre grupos de tratamiento, ni entre poblaciones con o sin cardiopatía isquémica. Si se hubieran aplicado otras recomendaciones más estrictas, como

las de la EDPG, el número de pacientes que alcanzaría los objetivos sería bastante menor.

GLUCEMIA POSPRANDIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Diversos estudios han demostrado que hay una estrecha relación entre los valores de GPP y las complicaciones cardiovasculares (tabla 2):

Estudios epidemiológicos, prospectivos y observacionales

– En el Helsinki Policemen Study³² los valores de GPP, 1 y 2 h después de un TTOG, predicen mejor la incidencia de ECV que los valores de GPA.

– En el Honolulu Heart Study³³ los valores de GPP 1 h después de un TTOG con 50 g de glucosa se correlacionan con el riesgo de ECV. Este riesgo se duplica en los sujetos con valores plasmáticos de GPP entre 157 y 189 mg/dl.

– En el Islington Diabetes Survey³⁴, los investigadores encontraron una relación lineal entre los valores de GPP a las 2 h, la HbA_{1C} y la ECV, pero la GPP a las 2 h fue mejor predictora de ECV que la HbA_{1C}.

– En el Chicago Heart Study³⁵ los valores de GPP a las 2 h son predictores de cualquier causa de mortalidad.

– En el estudio de Rancho Bernardo³⁶ se observó en hombres y mujeres ancianos que una HPP aislada fue predictora de ECV fatal. A la misma conclusión llegó el estudio realizado por Shaw et al³⁷, en el que una HPP > 200 mg/dl en presencia de una GPA < 126 mg/dl, duplicó el riesgo de mortalidad en 3 poblaciones del hemisferio sur.

– En el estudio Hoon³⁸, realizado en pacientes ancianos no diabéticos, los valores de GPP a las 2 h predicen mejor la mortalidad que la HbA_{1C} y la GPA. Resultados similares se han encontrado en el Framingham Offspring Study³⁹, en el que la GPP a las 2 h es mejor predictora de episodios cardiovasculares que la HbA_{1C}.

– Por último, el estudio DECODE⁴⁰ ha demostrado claramente que los valores elevados de GPP a las 2 h se asocian con un incremento del riesgo de mortalidad, y son potentes predictores del riesgo cardiovascular. Su efecto es independiente de los valores de GPA.

Toda esta evidencia ha sido confirmada por 2 meta-análisis. En el primero, de Coutinho et al⁴¹, se incluyeron 20 trabajos que estudiaron la relación entre los valores de glucosa y la incidencia de episodios cardiovasculares en un total de 95.783 personas seguidas a lo largo de 12,4 años. Se observó que una GPP de 140 mg/dl, 2 h después de la ingesta, se asoció con un riesgo relativo de episodio cardiovascular de 1,58 (intervalo de confianza del 95%, 1,19-2,10). En el segundo, que abarcaba a más de 20.000 sujetos e incluyó los datos del Whitehall Study, del Paris Prospective Study y del Helsinki Policemen Study, se demostró

que la HPP es un factor de riesgo cardiovascular independiente⁴².

Estudios clínicos

Hay datos clínicos sobre el papel que desempeña la hiperglucemia aguda sobre la ECV. La existencia de hiperglucemia durante un episodio cardiovascular agudo empeora su pronóstico, tanto en sujetos diabéticos⁴³ como no diabéticos⁴⁴, mientras que el tratamiento con insulina durante un infarto agudo de miocardio reduce la mortalidad a largo plazo en pacientes con DM2⁴⁵.

Clínicamente, la medida del grosor de la capa íntima-media de la carótida por ultrasonidos se ha aceptado como marcador de arterioesclerosis^{46,47}, y es un método fiable y no invasivo para monitorizar la arterioesclerosis^{47,48}, y un fuerte predictor de infarto de miocardio e ictus en sujetos con y sin ECV^{49,50}. Temelkova-Kurktschiev et al⁵¹ han demostrado en una cohorte de riesgo para diabetes, en los primeros estadios de la misma, que los valores de glucosa 30, 60, 90 y 120 min después de un TTOG, y los picos de GPP, se asocian más fuertemente con el grosor de la capa íntima-media de la carótida que los valores de GPA y de HbA_{1C}, y modifican sustancialmente el riesgo de arteriosclerosis estimado sólo por la HbA_{1C}. Hay además, en sujetos con valores de HbA_{1C} en el rango normal, una asociación entre el grado de arteriosclerosis, medido por el grosor de la capa íntima-media de la carótida, y los valores de glucosa 2 h después de un TTOG⁵².

Estudios de intervención

Uno de los mayores problemas para demostrar el papel que desempeña la GPP en la ECV es la existencia de pocos estudios de intervención. El Diabetes Intervention Study⁵³, realizado en 1.139 sujetos con DM2 de reciente diagnóstico, demostró que la HPP es predictora de infartos en pacientes con DM2, y que su control (medida 1 h después del desayuno) disminuye la mortalidad de cualquier causa y mejora más el riesgo cardiovascular que el control de la GPA. Por otro lado, en el estudio STOP-NIDDM, el tratamiento con acarbosa, un inhibidor de las alfa-glucosidasas intestinales que reduce específicamente la HPP, en sujetos con intolerancia a la glucosa, se asoció a una reducción del 36% del riesgo de diabetes⁵⁴, del 34% en el desarrollo de nuevos casos de hipertensión y del 49% de episodios cardiovasculares⁵⁵. Además, en un subgrupo de pacientes, el tratamiento con acarbosa se asoció a una disminución significativa en la progresión del grosor de la capa íntima-media de la carótida⁵⁶. Se han evaluado recientemente en pacientes con DM2 los efectos de la repaglinida, conocido secretagogo de acción rápida, diseñado para controlar la GPP, sobre el grosor de la capa íntima-media carotídea y diferentes marcadores de inflamación vascular sistémica que intervienen en la aparición de disfun-

ción endotelial, en comparación con la gliburida glibenclamida⁵⁷. En otro estudio, se evaluó el efecto de la repaglinida sobre la función endotelial a través del test de reactividad braquial que estudia los cambios de flujo y del diámetro de las arterias, y los índices de estrés oxidativo en comparación con glibenclamida⁵⁸. La mayor disminución de la GPP observada en el grupo que tomaba repaglinida en ambos estudios se acompañó de una significativa regresión del grosor de la capa íntima-media de la carótida, y de una mayor disminución de la proteína C reactiva e interleukina-6 (marcadores de disfunción endotelial) en comparación con gliburida (glibenclamida)⁵⁷, así como de una reducción significativa de los índices de estrés oxidativo y de un incremento de los parámetros de reactividad braquial, en comparación con el grupo que tomaba glibenclamida⁵⁸. Estos datos apoyan la hipótesis de que el tratamiento de la HPP podría prevenir el desarrollo de la ECV.

De todos estos estudios epidemiológicos, clínicos y de intervención, se deduce que la estricta normalización de la GPP es una parte esencial del tratamiento de la DM2 para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Pero, ¿qué mecanismos intervienen en el desarrollo de estas complicaciones?

MECANISMOS QUE INTERVIENEN EN LOS EFECTOS DE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Entre los mecanismos que intervienen en los efectos de la GPP y la HPP sobre el riesgo cardiovascular se encuentran:

Hiperinsulinemia posprandial

La HPP se asocia con hiperinsulinemia posprandial y elevaciones plasmáticas de triglicéridos, quilomicrones y ácidos grasos libres. Así, en el Paris Prospective Study⁵⁹ la hiperinsulinemia posprandial es mejor predictora de ECV fatal que la hiperglucemia o la diabetes, y en el Helsinki Policemen Study³² hay una asociación independiente entre los episodios de ECV y los valores posprandiales de insulina 1 y 2 h después de la ingesta. Esta asociación es más fuerte que con los valores de insulina plasmática en ayunas.

Hiperlipemia posprandial

Un incremento en los valores de triglicéridos después de las comidas predice el desarrollo de ECV y se asocia con arteriosclerosis de la arteria carótida⁶⁰. Axelsen et al⁶¹ han observado en sujetos sanos, familiares de primer grado de pacientes con DM2, un aumento de la resistencia a la insulina e hiperlipemia posprandial, que se asocia con un incremento del riesgo de macroangiopatía. Además, la terapia con fibratos en pacientes con DM2, al reducir la lipemia posprandial, mejora la función endotelial y el estrés oxidati-

vo⁶², y una dieta rica en grasas monoinsaturadas a expensas del aceite de oliva, en estos pacientes, disminuye las lipoproteínas ricas en triglicéridos y el riesgo aterogénico⁶³. Como la hiperlipemia posprandial se incrementa concomitantemente con la HPP, estas observaciones plantean la cuestión de cuál es el verdadero factor de riesgo. La disfunción endotelial es uno de los primeros estadios y uno de los marcadores más tempranos en el desarrollo de ECV⁶⁴. Datos recientes sugieren que la HPP y la hiperlipemia posprandial están implicadas en la disfunción endotelial y en el desarrollo y progresión de las complicaciones vasculares en la DM2 a través de un aumento del estrés oxidativo⁶⁵, y que el papel aterogénico directo que ejerce la HPP es independiente del que ejercen los lípidos⁶⁶.

Parece ser que tanto la hipertrigliceridemia posprandial como la HPP, además de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, desempeñan un papel importante en el desarrollo de arteriosclerosis en los pacientes con DM2, induciendo una disfunción endotelial, a través de 2 mecanismos: estrés oxidativo y glicación no enzimática⁶⁷.

Estrés oxidativo

Un incremento de la autooxidación de la glucosa, una glucosilación lábil y una activación intracelular de la vía del sorbitol van a inducir un aumento del estrés oxidativo⁶⁸, que unido a un efecto estimulador directo de la glucosa sobre la proteínasa C, que incrementa la adhesión de moléculas en el endotelio, van a producir diversas alteraciones, como disfunción endotelial, cambios en la función proteínica, incremento de la producción de citocinas y glucosilación de proteínas estructurales⁶⁹ que van a conducir a la aparición de arteriosclerosis y enfermedad coronaria. Se ha encontrado recientemente un incremento de nitrotirosina en el plasma de los pacientes diabéticos. La nitrotirosina, un producto de la acción del peroxinitrito, es una sustancia citotóxica a nivel endotelial, predictor independiente de ECV⁷⁰ y marcador del estrés oxidativo⁷¹. Hay además, en pacientes con DM2, una correlación directa entre la HPP y la producción de nitrotirosinas⁷¹. Se ha detectado también la formación de nitrotirosinas en el plasma de sujetos sanos durante un *clamp* hiperglucémico⁷² o tras un TTOG⁶⁶, y en pacientes diabéticos durante un incremento de la HPP; dependiendo sus valores de los valores de glucosa alcanzados⁷¹. La formación de nitrotirosina se acompaña de una disfunción endotelial tanto en sujetos sanos⁷² como en las arterias coronarias de corazones perfundidos de ratas⁷³, debido al efecto dañino directo que ejerce la nitrotirosina sobre las células endoteliales⁷⁴.

Coagulación sanguínea

La HPP se asocia también con una activación de la coagulación sanguínea. Esta asociación está documentada con estudios realizados en sujetos diabéticos y no diabéticos que han demostrado que cuando se induce

hiperglucemia se acorta la vida media del fibrinógeno⁷⁵ y se incrementan el fibrinopéptido A⁷⁶, los fragmentos de protrombina⁷⁷, el factor VII de coagulación⁷⁸ y la agregación plaquetaria⁷⁹. El control de la HPP va a revertir este estado de hipercoagulabilidad⁸⁰. Además, en pacientes con DM2, la HPP produce un incremento en la producción de trombina, que es dependiente de los valores de glucosa alcanzados^{77,81}.

Adhesión molecular

Se sabe que uno de los primeros estadios en el proceso de aparición de la lesión ateromatosa es el incremento de la adhesión de leucocitos, sobre todo monocitos, en el endotelio. La adhesión molecular regula la interacción entre el endotelio y los leucocitos⁸² a través del incremento en la adhesión de los mismos en el endotelio⁸³. Entre las moléculas proadhesivas, la molécula de adhesión intracelular (ICAM)-1 es la que ha suscitado mayor interés como marcadora del riesgo de ECV. Se ha demostrado que la hiperglucemia aguda, tanto en sujetos sanos como diabéticos, estimula el incremento de los valores circulantes de ICAM-1⁸⁴.

Inflamación

El proceso inflamatorio desempeña también un papel importante en el desarrollo de la arteriosclerosis. La hiperglucemia aguda, inducida mediante un *clamp* hiperglucémico⁸⁵ o en un estado posprandial⁸⁶, incrementa los valores plasmáticos de citocinas. Estos datos coinciden con la evidencia clínica existente en sujetos con intolerancia a la glucosa, que correlaciona la GPP a las 2 h tras un TTOG y los valores de proteína C reactiva⁸⁷.

Otros factores

Otros factores se han asociado con la HPP, y así se ha encontrado en la disfunción endotelial un incremento de ácidos grasos libres asociado a HPP⁸⁸. Además, el hecho de que los antioxidantes puedan impedir algunos de los efectos inducidos por la hiperglucemia aguda, como la disfunción endotelial⁸⁹, la activación de la coagulación⁷⁷ y el aumento plasmático de ICAM-1⁸⁴ e interleucinas⁸⁶, sugiere que la acción de la hiperglucemia aguda podría ser mediada a través de la producción de radicales libres, otro factor envuelto en el proceso de arteriosclerosis⁹⁰.

TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL

Como se ha expuesto anteriormente, el control de la HPP es importante para evitar o retrasar la aparición de complicaciones macro y microvasculares, reducir la resistencia a la insulina y restaurar su secreción normal, por lo que se recomienda que el tratamiento de la diabetes incluya métodos para reducir los valores de glucosa en ayunas y los posprandiales.

Cambios en la dieta

La HPP va a depender en un principio de la cantidad y tipo de hidratos de carbono ingeridos. La cinética de la absorción de hidratos de carbono está directamente influida por el tipo de alimentos, el contenido en fibra de las comidas y el índice glucémico de los hidratos de carbono. En la población sana, se ha observado que las dietas basadas en alimentos ricos en hidratos de carbono con elevados índices glucémicos aumentan el riesgo de enfermedad coronaria⁹¹. Unos adecuados consejos dietéticos, como la reducción del consumo de alimentos que contengan un elevado índice glucémico (arroz, patatas, etc.), la ingestión de hidratos de carbono con bajo índice glucémico y el incremento en la ingesta de fibra van reducir los valores de GPP, así como la glucemia plasmática media a lo largo de 24 h^{92,93}.

Análogos de insulina de acción rápida

En pacientes con DM2 que necesitan insulina para mejorar su control, se da una pérdida de la primera fase de su liberación¹³, por lo que la estrategia lógica de tratamiento sería utilizar análogos de insulina de acción rápida⁹⁴. Los análogos de insulina de acción rápida tienen un mejor efecto sobre los valores de GPP que la insulina regular humana, debido fundamentalmente a su absorción más rápida, a la obtención de un pico de insulina plasmático más elevado y a su habilidad para suprimir la secreción hepática de glucosa⁹⁴. La insulina lispro, resultado del cambio del aminoácido prolina en la posición 28 de la cadena B de la insulina humana, y del aminoácido lisina en la posición 29 de la misma cadena⁹⁵; y la insulina aspártica resultado de la sustitución de la prolina de la posición 28 en la cadena B, por un ácido aspártico⁹⁶; son los 2 primeros análogos de insulina de acción rápida aprobados para el tratamiento de la diabetes. Estas simples modificaciones hacen que las moléculas de estos análogos no puedan unirse en hexámeros, y su inyección se produce en forma de monómeros que se absorben mucho más rápidamente. Comparados con la insulina humana regular, su pico de concentración de insulina en plasma es más elevado, y su duración es más corta^{97,98}. Los espectros de acción de los 2 análogos son similares, con un inicio a los 10-20 min de la inyección, un pico entre 40-50 min después (frente a 60-90 min para la insulina humana regular), con una duración de 2 a 4 h (frente a 4-6 h para la insulina humana regular)⁹⁹. El perfil de estos análogos permite su inyección inmediatamente antes de las comidas, con lo que se consigue un mejor control glucémico que con la insulina humana regular y con menor riesgo de hipoglucemias^{100,101}. La administración preprandial, en pacientes diabéticos, de estos 2 análogos de insulina rápida mejora el control glucémico, a expensas de reducir las oscilaciones posprandiales^{102,103}. Según estudios recientes, realizados en pacientes con DM2, la reducción de la HPP conseguida con la administración de

estos análogos de insulina rápida se traduce en una mejora de la función endotelial con la insulina aspártica¹⁰⁴, y en una reducción del 15-18% de los episodios cardiovasculares con la lispro¹⁰⁵.

En pacientes con DM2 que no necesitan insulina para su buen control, la normalización de la HPP es una tarea difícil. Incluso los pacientes en los que se obtienen reducciones importantes de la GPA con biguanidas y sulfonilureas pueden seguir teniendo variaciones muy importantes de la GPP^{106,107}. En los últimos años han aparecido algunos fármacos destinados a controlar la HPP, como los estimuladores de la secreción prandial de insulina (meglitinidas) y los inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales (acarbose y miglitol).

Estimuladores de la secreción prandial de insulina: repaglinida y nateglinida

Las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) son una nueva clase de antidiabéticos orales diseñados para normalizar las oscilaciones de GPP en pacientes con DM2. Presentan un inicio de acción muy rápido y un efecto estimulador de la secreción de insulina de corta duración durante los períodos en que más se requiere, es decir, después de las comidas^{108,109}. Este concepto de la regulación prandial de la glucosa es una modalidad relativamente nueva del tratamiento de la DM2, y de hecho, el mejor control de la GPP se está convirtiendo en un objetivo cada vez más relevante en estos pacientes. Estos secretagogos de insulina actúan a nivel ámbito pancreático en sitios diferentes que las sulfonilureas y con una cinética distinta, estimulando la secreción de insulina más tempranamente^{108,109}. Con la restauración temprana de la secreción de insulina después de una comida, se suprime la producción hepática de glucosa, y se previenen las oscilaciones posprandiales de glucosa^{110,111}. Se administran inmediatamente antes de las comidas y tienden a producir menos hipoglucemias que las sulfonilureas^{110,111}. La repaglinida, un derivado del ácido benzoico, es el primero de esta nueva clase de secretagogos. En estudios clínicos aleatorizados y doble ciego realizados en pacientes con DM2 de hasta 1 año de duración¹¹²⁻¹¹⁴, la eficacia hipoglucemiante global de repaglinida fue equivalente a la obtenida con glibenclamida y mayor que la de glipizida. Como la repaglinida tiene una duración de acción tan corta, cabría esperar que los valores matutinos de la GPA fueran mayores en los pacientes tratados con este antidiabético que los que reciben sulfonilureas, debido a las horas nocturnas transcurridas desde la última dosis del fármaco. No obstante, en algunos estudios comparativos¹¹²⁻¹¹⁴, no se observaron diferencias en la GPA entre los pacientes tratados con repaglinida y los que recibieron glibenclamida. Además, en un estudio observacional en 327 pacientes con DM2 mal controlados con sulfonilureas, la sustitución de éstas por repaglinida mejoró significativamente el control glucémico¹¹⁵, y en un es-

tudio a corto plazo, la repaglinida disminuyó algo más que la glibenclamida los valores de GPP¹¹². Por otro lado, la repaglinida en monoterapia ha demostrado ser más efectiva que la metformina en el control glucémico de pacientes con DM2 que no se controlaban con esta biguanida¹¹⁶. Estos estudios revelan que el control de los picos de glucemia posprandial obtenido con la repaglinida fue suficiente para obtener una mejoría global del control glucémico. Estos efectos sobre el control glucémico global y posprandial los realiza la repaglinida sin producir hipoglucemias. Ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado que la utilización de la repaglinida, en comparación con las sulfonilureas, se acompaña de una disminución del número de hipoglucemias¹¹⁵, de un riesgo de hipoglucemia grave 2,5 veces menor^{117,118} y de una incidencia menor de hipoglucemia nocturna¹¹⁹. Asimismo, estudios recientes asocian el uso de la repaglinida con la disminución del riesgo cardiovascular. La utilización de repaglinida en pacientes con DM2 de reciente diagnóstico mejora el control glucémico y el perfil de riesgo cardiovascular. Esta acción de la repaglinida se ha corroborado con 4 estudios en DM2, en los que se ha demostrado que la reducción de la HPP producida por la repaglinida se asocia a una disminución de la Lp(a), PAI-1 y homocisteína, parámetros conocidos por ser factores de riesgo cardiovascular^{120,121}, a una disminución del grosor de la capa íntima-media de la carótida, interleucina-6 y proteína C reactiva (marcadores de disfunción endotelial) en comparación con la gliburida (glibenclamida)⁵⁷, y a una mejoría de la disfunción endotelial al reducir el estrés oxidativo y mejorar la reactividad braquial, en comparación con la glibenclamida⁵⁸. La nateglinida, segunda meglitinida en salir al mercado, es un derivado de la fenilalanina que, en la célula beta, tiene menos afinidad que la repaglinida por los canales de potasio dependientes de la adenosina-trifosfato, por lo que se disocia más rápidamente del receptor de sulfonilurea¹²², y su comienzo es más rápido y su duración más corta que la repaglinida¹²³. La nateglinida, en monoterapia, es menos efectiva que la gliburida (glibenclamida) y la metformina en la reducción de GPA y HbA_{1C}, pero su utilización se asocia con menos hipoglucemias¹²⁴. En combinación con metformina reduce la HbA_{1C} más eficazmente que en monoterapia¹²⁴. En comparación con la repaglinida, la nateglinida reduce menos los valores de HbA_{1C}¹²⁵, pero produciendo menos hipoglucemias¹²³. En un estudio reciente, la comparación directa entre repaglinida y nateglinida ha demostrado que la repaglinida es la más potente de las dos, bien en monoterapia o en combinación con metformina¹²⁶.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales: acarbose y miglitol

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas intestinales (acarbose y miglitol) actúan retrasando la digestión de hidratos de carbono al inhibir selectivamente las gluco-

sidasas en el intestino delgado¹²⁷⁻¹²⁹. Al reducir la absorción y digestión de los hidratos de carbono, disminuyen el incremento de GPP en plasma¹²⁷⁻¹²⁹. Tanto la acarbosa como el miglitol reducen de una manera similar la HPP¹²⁹, y su disminución media es de 40-60 mg/dl. El miglitol ha demostrado una actividad superior que las sulfonilureas en la reducción de los valores de GPP¹³⁰. Sin embargo, las reducciones de HbA_{1C} que consigue son discretas y rondan el 0,5%¹³¹. Una característica positiva de acarbosa y miglitol es que se pueden combinar con cualquier antidiabético oral o insulina, con lo que se consigue un considerable aumento del control glucémico¹³². Cuando se combina la acarbosa con sulfonilureas, metformina o insulina se reducen los valores de GPP en más de 50 mg/dl¹³¹. La principal limitación de estos fármacos es la frecuencia con la que se producen efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, dolores abdominales, diarrea, etc.), debidos al retraso en la absorción de hidratos de carbono y consiguiente fermentación por las bacterias, lo que obliga en muchos casos a abandonar el tratamiento^{129,133}. En el UKPDS sólo el 39% de pacientes toleró la acarbosa lo suficiente como para completar 3 años de tratamiento¹³⁴. Con respecto a su asociación con el riesgo cardiovascular, en el estudio STOP-NIDDM el tratamiento con acarbosa, en sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono, se asoció a una reducción significativa en el riesgo de ECV e hipertensión arterial⁵⁵. Además, en un subestudio del STOP-NIDDM, en pacientes con intolerancia a la glucosa, se observó que la reducción de la HPP producida por la acarbosa redujo el número de infartos de miocardio silentes¹³⁵. Por último, el daño isquémico producido por la HPP mantenida se puede prevenir con el tratamiento con acarbosa¹³⁶ que, además, en sujetos con intolerancia a la glucosa, enlentece la progresión del grosor de la capa íntima-media de la carótida⁵⁶.

Combinación de fármacos

A pesar del creciente número de tratamientos orales disponibles para pacientes con DM2, en la mayoría de ellos el control glucémico se deteriora con el tiempo como resultado de una disminución progresiva de la función de las células beta. Además, en algunos pacientes tratados en monoterapia con metformina o sulfonilureas, a pesar de conseguir unos valores de GPA dentro de los objetivos recomendados, los valores de GPP siguen elevados, por lo que muchos de ellos requerirán, en algún momento, la asociación con fármacos que reduzcan la HPP para lograr un buen control glucémico global, que incluya tanto la glucemia pre como posprandial. Así, al añadir repaglinida a pacientes con DM2 mal controlada con metformina sola, se observó un mejor control glucémico global que con cualquiera de los fármacos por separado¹¹⁶. También se obtuvo un mejor control glucémico cuando se combinó nateglinida con troglitazona¹³⁷, y repaglinida con troglitazona¹³⁸, rosiglitazona¹³⁹, o pioglitazona¹⁴⁰. Por

otro lado, la adición de repaglinida a sujetos con DM2 tratados con insulina NPH administrada una vez al día, es otra posible terapia de combinación en pacientes con DM2 y con reserva pancreática de insulina, y ha mostrado ser eficaz en la reducción de los valores de HbA_{1C}¹⁴¹. Además, la administración de miglitol a pacientes con DM2 en tratamiento con insulina produjo una pronunciada disminución de las concentraciones de HbA_{1C} y de los valores de GPP, necesitando algunos pacientes una disminución de los requerimientos de insulina¹⁴². La combinación de meglitinidas con un inhibidor de alfa-glucosidasas podría ser efectiva en el control de la HPP, ya que por sus diferentes mecanismos de acción podrían tener efectos aditivos sobre ella y sobre el control glucémico global. Actualmente está en marcha un estudio para demostrar el efecto de la nateglinida más acarbosa sobre la HPP¹⁴³, pero se necesitan más estudios para comprobar este supuesto.

Fármacos en estudio

En la actualidad se están desarrollando nuevos fármacos antidiabéticos para controlar la HPP, como la pramlintida, un análogo de amilina¹⁴⁴, la hormona insulínica GLP-1¹⁴⁵, los homólogos de GLP-1¹⁴⁶ y las formulaciones inhaladas de insulina¹⁴⁷.

Pramlintida. La pramlintida inyectada por vía subcutánea a pacientes con DM2 retrasa el vaciamiento gástrico y reduce los valores de GPP en plasma¹⁴⁸. Sin embargo, la necesidad de inyectarse y su poca eficacia en la reducción de la HbA_{1C} limitan su uso.

Homólogos de GLP-1. El GLP-1 es una hormona peptídica liberada del tracto intestinal al torrente sanguíneo en respuesta a la ingesta de nutrientes. Tras su inyección subcutánea a pacientes con DM2, el GLP-1 ejerce varios efectos agudos, como el aumento de la liberación de insulina dependiente de la glucosa, la estimulación de la biosíntesis de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón, la disminución de la producción de glucosa hepática, el retraso del vaciamiento gástrico y el aumento de la saciedad. Estudios clínicos han demostrado que la administración de GLP-1 mejora la tolerancia a la glucosa¹⁴⁹ y reduce la HPP¹⁵⁰ en pacientes con DM2, y además se ha demostrado que reduce la resistencia a la insulina y preserva la función de las células beta¹⁵¹. Los homólogos de GLP-1 como el exendin-4 son péptidos que actúan como el GLP-1, siendo su acción más duradera¹⁵². Su administración a voluntarios sanos redujo la GPA, la GPP, el apetito y el vaciamiento gástrico¹⁵³. El problema del GLP-1 y de sus homólogos es su vida media corta (1-2 min), ya que rápidamente son inactivados por la enzima dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), necesitando múltiples inyecciones diarias para obtener una eficacia terapéutica.

Inhibidores de la actividad de la DPP-IV. Actualmente se están desarrollando fármacos inhibidores de la actividad de la DPP-IV, que además de administrarse

por vía oral, aumentarían los valores endógenos del GLP-1 activo y sus efectos beneficiosos sobre el control glucémico¹⁵⁴.

Insulina inhalada. De todos los agentes en desarrollo, probablemente la insulina inhalada sea la primera que se introduzca en la práctica clínica. Estudios farmacocinéticos, con formulaciones líquidas y en polvo, indican que utilizando la insulina inhalada, los picos de insulina en plasma aparecen más rápidamente y son más elevados que con la insulina humana regular subcutánea, siendo similares a los obtenidos con el análogo de insulina lispro^{155,156}. Según estudios clínicos a corto y largo plazo, realizados tanto en diabéticos tipo 1 y DM2, la formulación en polvo es tan efectiva y bien tolerada como la insulina humana regular subcutánea^{157,158}, y los pacientes prefieren la insulina inhalada a la insulina humana regular subcutánea¹⁵⁹.

CONCLUSIONES

Los datos existentes reflejan que en la DM2, la GPP es un factor de riesgo de ECV. El control de la GPP en estos pacientes puede ayudar a prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad. Hay evidencias en la bibliografía médica de que el control de la GPP es tan importante como el control de la GPA para prevenir la aparición de ECV. Por lo tanto, el tratamiento ideal en los pacientes con DM2 debería incluir no solamente cambios en el estilo de vida, sino también una combinación de fármacos que reduzcan la GPA con fármacos que disminuyan los valores de GPP. Para ello debemos conocer bien la dosificación de estos fármacos, cómo actúan, sus efectos secundarios e interacciones farmacológicas y la situación de cada paciente. Los pacientes deben recibir educación sobre la necesidad de monitorizar de manera ambulatoria tanto las glucemias preingesta como las GPP para, de acuerdo con ellas, ajustar la terapia e intentar alcanzar la normoglicemia y el éxito del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*. 1979;241:2035-8.
2. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-42.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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;352:837-53.
4. Jovanovic L. Rationale for prevention and treatment of postprandial glucose-mediated toxicity. *Endocrinologist*. 1999;9:87-92.
5. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Non-fasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20:1822-6.

6. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*. 2001;44:2107-14.
7. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia*. 2003;46(Suppl 1):M9-M16.
8. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care*. 2001;24:775-8.
9. Lefebvre PJ, Scheen AJ. Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(Suppl 2):1-6.
10. Scheen AJ, Paquot N, Jandrain B, Lefebvre PJ. Postprandial hyperglycemia. I. Pathophysiology, clinical consequences and dietary management. *Rev Med Liege*. 2002;57:138-41.
11. Gin H, Rigalleau V. Postprandial hyperglycemia, postprandial hyperglycemia and diabetes. *Diabetes Metab*. 2000;26:265-72.
12. Wolever TMS, Chiasson JL, Csima A, Hunt JA, Palmason C, Ross SA, et al. Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care*. 1998;21:336-40.
13. Poirout V, Robertson RP. An integrated view of beta-cell dysfunction in type-II diabetes. *Annu Rev Med*. 1996;47:69-83.
14. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, 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.
15. Mandarino L, Baker B, Rizza R, Genest J, Gerich J. Infusion of insulin impairs human adipocyte glucose metabolism in vitro without decreasing adipocyte insulin receptor binding. *Diabetologia*. 1984;27:358-63.
16. Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13:610-30.
17. Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2000;60:95-113.
18. Pecoraro RE, Chen MS, Porte Jr. D. Glycosylated haemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care*. 1982;5:592-9.
19. Bonora E. Postprandial peaks as a risk factor for cardiovascular disease: epidemiological perspectives. *Int J Clin Pract*. 2002;129:5-11.
20. Riddle MC. Evening insulin strategy. *Diabetes Care*. 1990;13:676-86.
21. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25:275-8.
22. Cañizo FJ, Moreira-Andrés MN. La glucemia posprandial como predictora de los valores de HbA_{1c}. *Endocrinol Nutr*. 2003;50(Suppl 2):84-5.
23. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycaemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:881-5.
24. Del Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65:125-33.
25. Soonthornpun S, Rattarasarn C, Leelawattana R, Setasuban N. Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;46:23-7.
26. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;22(Suppl 1):S5-19.
27. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16:716-30.
28. American College of Endocrinology. ACE guidelines for glycemic control. *Endocr Pract*. 2002;8:S6-11.

29. American Association of Clinical Endocrinologists. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management-2000 update. *Endocr Pract.* 2000;6:43-84.
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(suppl. 1):S4-36.
31. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen MR. What does postprandial hyperglycaemia mean? *Diabet Med.* 2004;21:208-13.
32. Pyörälä K, Savolainen E, Lehtovirta E, Punsar S, Siltanen P. Glucose tolerance and coronary heart disease. Helsinki Policemen Study. *J Chronic Dis.* 1979;32:729-45.
33. Donahue RP, Abbot RD, Reed DM, Yano K. Post challenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes.* 1987;36:689-92.
34. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetes vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992;17:111-23.
35. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care.* 1997;20:163-9.
36. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated post challenge hyperglycaemia and the risk of total cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 1998;21:1236-9.
37. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia.* 1999;42:1050-4.
38. De Vegt F, Dekker M, Ruhè HG, Stehouwer CDA, Nijpels GBLM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 1999;42:926-31.
39. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RBSr, Wilson PW. Fasting and post-challenge glycaemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 2002;25:1845-50.
40. 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.
41. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12 years. *Diabetes Care.* 1999;22:233-40.
42. Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pyörälä M, Forhan H, Eschwège E. 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;21:360-7.
43. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Hickey N, Mulcahy R. In hospital prognosis of patients with fasting hyperglycaemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care.* 1991;14:758-60.
44. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, et al. Hyperglycaemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1989;64:885-95.
45. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI Study). *Circulation.* 1999;99:2626-32.
46. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399-406.
47. Bots ML, Mulder PG, Hofman A, Van Es GA, Grobber DE. Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements: the Rotterdam Study. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:921-30.
48. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:261-4.
49. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:1245-9.
50. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
51. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Post challenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level. *Diabetes Care.* 2000;23:1830-4.
52. Hanefeld M. Postprandial hyperglycaemia: noxious effects on the vessel wall. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002;129:45-50.
53. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeek U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia.* 1996;39:1577-83.
54. 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;359:2072-7.
55. 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;290:486-94.
56. 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;35:1073-8.
57. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Posprandial Hyperglycaemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2004;110:214-9.
58. Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, Paolisso G. Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005;28:366-71.
59. Fontbonne AM, Eschwège EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care.* 1991;14:461-9.
60. Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, Paton CC, Patsch W, for the ARIC investigators. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid artery atherosclerosis in middle-aged men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:2122-9.
61. Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Taskinen M, Jansson P-A. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Int Med.* 1999;131:27-31.
62. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidation stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2000;101:1773-9.
63. Rodríguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Pérez-Heras A, Zambón D, Gomis R, et al. High-monounsaturated fat, oli-

- ve oil-rich diet has effects similar to high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2000;49:1511-7.
64. Heine R, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2002;45:461-75.
 65. Lee IK, Kim HS, Bae JH. Endothelial dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002;129:59-64.
 66. Ceriello A, Taboga G, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycaemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short and long-term simvastatin treatment. *Circulation*. 2002;106:1211-8.
 67. Massi-Benedetti M, Federici MO. Cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: the role of hyperglycaemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(Suppl 4):S120-3.
 68. Wolfenbittel BH. Postprandial glucose peaks in the pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146:654-8.
 69. Duckworth WC. Hyperglycaemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2001;3:383-91.
 70. Shishehbor MH, Avilés RJ, Brennan ML, Fu X, Goormastic M, Pearce GL, et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA*. 2003;289:1675-80.
 71. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B, et al. Role of hyperglycaemic in nitro-tyrosine postprandial generation. *Diabetes Care*. 2002;25:1439-43.
 72. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycaemia induces an oxidative stress in healthy subjects (letter). *J Clin Invest*. 2001;108:635-6.
 73. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, et al. Acute hyperglycaemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes*. 2002;51:1076-82.
 74. Mihm MJ, Jing L, Baver JA. Nitrotyrosine causes selective vascular endothelial dysfunction and DNA damage. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:182-7.
 75. Jones RL, Peterson CM. Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus: a reversible phenomenon. *J Clin Invest*. 1979;63:485-93.
 76. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Marchi E, Torella R. Hyperglycaemia may determine fibrinopeptid A plasma level increase in humans. *Metabolism*. 1989;38:1162-3.
 77. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, Taboga C, Tonutti L, et al. Hyperglycaemic-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of the oxidative stress. *Diabetes*. 1995;44:924-8.
 78. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P, Torella R. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia*. 1988;31:889-91.
 79. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, Hirai N, Miyamoto S, Takazoe K, et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycaemia detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost*. 2000;83:475-9.
 80. Ceriello A, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Giugliano D. Impaired fibrinolytic response to increased thrombin activation in type 1 diabetes mellitus: effects of the glycosaminoglycan sulodexide. *Diabete Metab*. 1993;19:225-9.
 81. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Giacomello R, Stel G, Motz E, et al. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia*. 1996;39:469-73.
 82. Ruosladti E. Integrins. *J Clin Invest*. 1991;187:1-5.
 83. Lopes-Virella MF, Virella G. Immune mechanism of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992;41(Suppl 2):86-91.
 84. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycaemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000;101:2247-51.
 85. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycaemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106:2069-72.
 86. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1145-50.
 87. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabet Med*. 2002;19:939-43.
 88. Groot PH, Van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, Van Tol A, Van Ramshorst E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:653-62.
 89. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilatation impaired by acute hyperglycaemic in humans. *Circulation*. 2001;103:1618-23.
 90. Habib MP, Dickerson FD, Mooradian AD. Effects of diabetes, insulin and glucose load on lipid peroxidation in the rat. *Metabolism*. 1994;43:1442-5.
 91. Brand-Miller JC. Glycemic index in relation to coronary disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2004;13(Suppl):S3.
 92. Ludwig D. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes and cardiovascular disease. *JAMA*. 2002;287:2414-23.
 93. Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycaemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:69-75.
 94. Kunt T. Current strategies for controlling postprandial hyperglycaemia. *Int J Clin Pract*. 2001;123:19-23.
 95. Kovisto V. The human insulin analogue insulin lispro. *Ann Med*. 1998;30:260-6.
 96. Simpson K, Spencer C. Insulin aspart. *Drugs*. 1999;57:759-67.
 97. Home P, Barrioncanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue insulin aspart in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:199-203.
 98. Heller S, Amiel S, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analogue lispro on the risk of nocturnal hypoglycaemia during intensified insulin therapy: UK Lispro Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22:1607-11.
 99. Hedman C, Lindstrom T, Arnqvist H. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1120-1.
 100. Bolli G, Marchi R, Park G, Pramming S, Koivisto V. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:1151-67.
 101. Vajo Z, Fancett J, Duckworth W. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogues. *Endocr Rev*. 2001;22:706-17.
 102. Bastyr EJ 3rd, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, et al; for the IOEZ Study Group. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}. *Diabetes Care*. 2000;23:1236-41.
 103. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P, for the UK Insulin Aspart Study Group. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomised double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998;21:1904-9.

104. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, et al. The postprandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med.* 2004;21:171-5.
105. Milicevic Z, Raz I, Strojek K, Skrha J, Tan MH, Wyatt JW, et al. Hyperglycaemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (HEART2D) Study design. *J Diabetes Complications.* 2005;19:80-7.
106. Shapiro ET, Van Cauter E, Tillil H, Given BD, Hirsch L, Beebe C, et al. Glyburide enhances the responsiveness of the beta-cell to glucose but does not correct the abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:571-6.
107. Mooradian AD, Thurman JE. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs.* 1999;57:19-29.
108. Lebovitz H. Insulin secretagogues: old and new. *Diabet Rev.* 1999;7:139-53.
109. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet.* 2001;358:1709-16.
110. Phillips LS, Dunnig BE. Nateglinide (Starlix): update on a new antidiabetic agent. *Int J Clin Pract.* 2003;57:535-41.
111. Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:518-23.
112. Landgraf R, Bilo HJG, Müller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:165-71.
113. Wolffenbuttel BHR, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes: Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care.* 1999;22:463-7.
114. Marbury T, Huang W-C, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43:155-66.
115. Guijo Linares J, Parramón Ponz M, en nombre del Grupo de Estudio de Repaglinida. Empleo de la repaglinida en diabéticos tipo 2 mal controlados con sulfonilureas: un estudio observacional sobre 327 pacientes. *Endocrinol Nutr.* 2002;49:217-21.
116. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:119-24.
117. Kristensen JS, Frandsen KB, Bayer T. Compared with repaglinide sulphonylurea treatment in type 2 diabetes is associated with a 2.5-fold increase in symptomatic hypoglycaemia with blood glucose levels < 45 mg/dl (abstract). *Diabetes.* 2000;49(Suppl 1):A131.
118. Kristensen JS, Frandsen KB, Bayer T. Repaglinide treatment is associated with significantly less severe hypoglycaemic events compared to sulphonylurea (abstract). *Diabetologia.* 1999;42(Suppl 1):A4.
119. Schatz H. Preclinical and clinical studies on safety and tolerability of repaglinide. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(Suppl 4):S144-S148.
120. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison of glycemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60:161-9.
121. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomised, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther.* 2003;25:472-84.
122. Hu S, Wang S, Fanelli B, Bell PA, Dunning BE, Geisse S, et al. Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulphonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;293:444-52.
123. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas C, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21:1897-903.
124. Horton E, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows J, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1660-5.
125. Kalbag J, Walter J, Nedelman J, McLeod J. Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers: comparison with repaglinide and placebo. *Diabetes Care.* 2001;24:73-7.
126. Saad M, Hale P, Khutoryansky N. Efficacy of repaglinide versus nateglinide as monotherapy or metformin combination therapy (abstract). *Diabetes.* 2002;51(Suppl 2):A133.
127. Balfour JA, Wilde MI. Management of type 2 diabetes defining the role of acarbose. *Dis Manage Health Outcomes.* 1997;2:248-60.
128. Baron AD. Postprandial hyperglycaemia and alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40(Suppl):S51-5.
129. Scott LJ, Spencer CM. Miglitol: a review of its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2000;59:521-49.
130. Pagano G, Marena S, Corgiat-Mansin L, Cravero F, Giorda C, Bozza M, et al. Comparison of miglitol and glibenclamide in diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 1995;21:162-7.
131. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:928-35.
132. Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev.* 1998;6:132-45.
133. Hanefeld M. The role of acarbose in the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 1998;12:226-37.
134. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care.* 1999;22:960-4.
135. Zeymer U, Schwarzmaier-D'Assie A, Petzinna D, Chiasson JL. STOP-NIDDM Trial Research Group. Effect of acarbose treatment on the risk of silent myocardial infarctions in patients with impaired glucose tolerance: results of the randomised STOP-NIDDM trial electrocardiography substudy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11:412-5.
136. Franz S, Calvillo L, Tillmanns J, Elbing I, Dienesch C, Bischoff H, et al. Repetitive postprandial hyperglycaemia increases cardiac ischemia/reperfusion injury: prevention by the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. *FASEB J.* 2005;19:591-3.
137. Rosenstock J, Gatlin M, Mallows S, Bush C. Nateglinide improves glycemic control alone and in combination with troglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000;498.
138. Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R. Repaglinide/troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:979-83.
139. Raskin P, McGill J, Hale P, Khutoryansky N, Santiago O. Repaglinide/rosiglitazone combination therapy of type 2 diabetes (abstract). *Diabetes.* 2002;50(Suppl 2):A128.
140. Jovanovic L, Jain R, Greco S, Hale P, Khutoryansky N, Santiago O. Repaglinide/pioglitazone combination therapy of type 2 diabetes (abstract). *Diabetes.* 2002;50(Suppl 2):A439.
141. De Luis DA, Aller R, Cuéllar L, Terroba C, Ovalle H, Izaola O, et al. Effect of repaglinide addition to NPH insulin monot-

- herapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1844-5.
142. Mitrakou A, Tountas N, Raptis AE, Bauer RJ, Schulz H, Raptis SA. Long-term effectiveness of a new alpha-glucosidase inhibitor (BAY m1099-miglitol) in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998;15:657-60.
 143. Van Gaal LF, Leeuw IH. Rationale and options for combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;(Suppl 1) M44-50.
 144. Schmitz O, Nyholm B, Orskov L, Gravholt C, Moller N. Effects of amylin and the amylin agonist pramlintide on glucose metabolism. *Diabet Med*. 1997;14(Suppl 2):S19-23.
 145. Thorens B, Waeber G. Glucagon-like peptide-I and the control of insulin secretion in the normal state and in NIDDM. *Diabetes*. 1993;42:1219-25.
 146. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, Jakobsen G, Agero H, Veldhuis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivate, substantially reduces fasting and posprandial glycaemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 51:424-9.
 147. Laube B. Treating diabetes with aerosolized insulin. *Chest*. 2001;120 (Suppl 3):99S-106S.
 148. Thomson R, Gottlieb A, Organ K, Koda J, Kisicki J, Kolterman O. Pramlintide: a human amylin analogue reduced posprandial plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1997;14: 547-55.
 149. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes. *Lancet*. 2002;359:824-30.
 150. Todd J, Edwards C, Ghatei M, Mather H, Bloom S. Subcutaneous glucagon-like peptide-1 improves posprandial glycemic control over a 3-week period in patients with early type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond.)*. 1998;95:325-9.
 151. Egan JM, Bulotta A, Hui H, Perfetti R. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metb Res Rev*. 2003;19:115-23.
 152. Doyle M, Egan J. Glucagon-like peptide-1. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:377-99.
 153. Edwards C, Stanley S, Davis R, Brynes AE, Frost GS, Seal LJ, et al. Exendin-4 reduces fasting and posprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:E155-61.
 154. Villhauer EB, Brinkman JA, Naderi GB, Burkey BF, Dunning BE, Prasad K, et al. 1-[[3-Hydroxy-1adamantyl] amino] acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidylpeptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J Med Chem*. 2003;46:2774-89.
 155. Heinemann L, Traut T, Heise T. Time-action profile of inhaled insulin. *Diabet Med*. 1997;14:63-72.
 156. Heise T, Rave K, Bott S. Time-action profile of an inhaled insulin preparation in comparison to insulin lispro and regular insulin (abstract). *Diabetes*. 2000;49 (Suppl 1):A10.
 157. Cefalu W, Skyler J, Kourides I, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2001; 134:203-7.
 158. Skyler J, Cefalu W, Kourides I, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet*. 2001;357:331-5.
 159. Gerber R, Cappelleri J, Kourides I, Gelfand R. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetes Care*. 2001;24:1556-9.