

## ARTÍCULO DE REVISION

### Importancia del control glucémico posprandial en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

### Importance of the postprandial glycemic control in the patient with Type 2 Diabetes Mellitus

Benítez A<sup>1</sup>, Benítez G<sup>2</sup>, Barriocanal L<sup>3</sup>, Bueno E<sup>1</sup>, Caballero A<sup>4</sup>, Cañete F<sup>1,2</sup>, Jiménez JT<sup>1</sup>, Logwin S<sup>5</sup>, Menoni C<sup>6</sup>, Palacios M<sup>1</sup>, Valinotti E<sup>6</sup>, Veja R<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Clínicas; <sup>2</sup> Ministerio de Salud Pública; Clínica Génesis; <sup>4</sup> Clínica Integral de Diabetes; Sanatorio La Costa; <sup>6</sup> Instituto de Previsión Social; <sup>7</sup> Sanatorio Metropolitano.

---

## RESUMEN

La hiperglucemia postprandial es frecuente en personas con diabetes mellitus, incluso cuando el control metabólico general parece adecuado, según los niveles de hemoglobina glucosilada. Estudios han demostrado la relación entre los valores de glucemia postprandial y enfermedad cardiovascular, independientemente de los valores de glucemia plasmática en ayunas. La diabetes mellitus tipo 2 es una patología progresiva y las fluctuaciones postprandiales de la glucemia parecen desempeñar un papel significativo en sus complicaciones vasculares. Las diferentes Guías de Práctica Clínica hacen énfasis en la individualización de la propuesta terapéutica y enfatizan la necesidad de sacar al paciente rápidamente del estado de hiperglucemia, combinando precozmente cambios del estilo de vida con farmacoterapia, en una progresión rápida a doble y triple terapia no insulínica o instalación temprana de insulinoterapia, combinada con otros fármacos. Un enfoque racional basado en la fisiopatología de la enfermedad ha permitido un notable desarrollo de la oferta fármaco-terapéutica. Es importante analizar las opciones de intervención terapéutica sobre la hiperglucemia postprandial, dadas las experiencias negativas relacionadas con la optimización del control y las dudas sobre la seguridad de los medicamentos. Analizadas todas las alternativas para el control de la glucemia postprandial, en el momento actual las intervenciones más eficaces serían los incretinomiméticos (GLP1ag y DPP-4I) con mayores beneficios sobre la GPP, la HbA1c y el peso. El objetivo general para los pacientes con DMT2 es una HbA1c  $\leq 7\%$ , con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones, pero es razonable individualizar el tratamiento, balanceando riesgos, beneficios y costos de la terapéutica planteada.

**Palabras clave:** Diabetes, incretinas, hiperglucemia posprandial, riesgo cardiovascular, agonistas de receptores de GLP-1.

## ABSTRACT

Postprandial hyperglycemia is frequent in Diabetes Mellitus sufferers, even when, according to the glycosylated hemoglobin levels, general metabolic control appears adequate. Various studies have

shown the correlation between the postprandial glucose values and cardiovascular illness, irrespective of the fasting plasma glucose values. Type 2 Diabetes Mellitus is a progressive pathology, and postprandial fluctuations in glucose seem to play a relevant role in vascular complications. The various Clinical Practice Guides emphasize the importance of individualizing the suggested therapeutic approach. All guides emphasize the need to take the patient quickly out of the state of hyperglycemia, and of early combination of changes in lifestyle with changes in drug therapy, in a rapid progression towards double and triple non-insulin therapy or early establishment of insulin therapy, combined with other drugs. A rational approach based on the physiopathology of the illness has made possible a remarkable development in the drug-therapy offer. It is important to analyze the intervention options on postprandial hyperglycemia, given the negative experiences related to control optimization and given existing doubts about the safety of medications. After analyzing all the alternatives for controlling postprandial glucose, at the moment the most effective interventions would be the incretin mimetics (GLP-1 and DPP-4I) with greater benefits on the GPP, HbA1c and weight. The general objective for patients who suffer from DMT2 is an HbA1c  $\leq 7\%$  in order to decrease the risk of complications, but it is reasonable to individualize treatment, balancing risks, benefits and costs of the proposed therapeutic approach.

**Key Words:** Diabetes, Incretin, Postprandial Hyperglycemia, Cardiovascular Risk, GLP-1 Receptor Agonists, Glucagon-like peptide-1.

## INTRODUCCION

La hiperglucemia postprandial (HPP) es un fenómeno muy frecuente en personas con diabetes mellitus (DM) tipo 1 (DMT1) y 2 (DMT2), y se puede producir incluso cuando el control metabólico general parezca adecuado tras su evaluación mediante la hemoglobina glucosilada (HbA1c) (1-3). Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la glucemia postprandial (GPP) se define como la concentración de glucosa plasmática después de las comidas, y la HPP como las elevaciones de estas concentraciones cuando son medidas dos horas después de las comidas (4), con un valor mayor de 180 mg/dl.

Las medidas de HbA1c y de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) han sido consideradas el patrón de oro para el seguimiento de los pacientes diabéticos, y se ha recomendado alcanzar sus objetivos de buen control para prevenir las complicaciones a largo plazo (5). Sin embargo, la GPA ha demostrado ser un pobre indicador de los valores de glucosa en otros momentos del día. Hay estudios que afirman que la HPP contribuye en más del 70% a la hiperglucemia (HG) total diaria, correlacionándose mejor con la HbA1c, y siendo mejor predictor del control metabólico y del riesgo cardiovascular (RCV) que la GPA (6- 8).

Algunos estudios epidemiológicos, prospectivos y observacionales demostraron la relación entre los valores de la GPP y la enfermedad cardiovascular (ECV), tales como el Helsinki Policemen (9), el Honolulu Heart Program (10), la Islington Diabetes Survey (11), el Chicago Heart (12), el Estudio de Rancho Bernardo (13), el Hoorn (14) y el DECODE (15). De acuerdo con sus resultados, los valores elevados de GPP a las dos horas se asocian con un incremento en el riesgo de mortalidad y son potentes predictores de RCV, siendo este efecto independiente de los valores de GPA.

Diversos mecanismos intervienen en los efectos de la GPP sobre el riesgo cardiovascular (CV), por ejemplo: la hiperinsulinemia postprandial (16), la hiperlipemia postprandial (17), el estrés

oxidativo (18), la hipercoagulación sanguínea, la adhesión molecular y el proceso inflamatorio, entre otros (19, 20, 21, 23).

Por lo antes expuesto, se justifica un control más estricto de la HPP para evitar y retrasar la aparición de las complicaciones macro y microvasculares (24). De acuerdo con esto, el tratamiento actual de todo paciente diabético debe incluir estrategias para reducir la GPA y la GPP (25,26).

La educación y la actividad física del paciente diabético continúan considerándose pilares fundamentales en el tratamiento. Un plan alimentario que incluya la reducción de alimentos con elevado índice glucémico (IG) (27, 28, 29) y el incremento en la ingesta de fibra ayuda a reducir la GPP.

El autocontrol (no solamente de la GPA sino también de la GPP, en forma temprana) y el enfoque individualizado del tratamiento del paciente permiten cubrir todos los mecanismos fisiopatológicos implicados en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Existen en la actualidad numerosos fármacos para controlar la HPP —análogos de insulina de acción rápida (30), inhibidores de  $\alpha$  glucosidasa (31), estimuladores de la secreción prandial de insulina (32), análogos del GLP 1 (33), inhibidores del DPP-4, pramlantida y otros que se encuentran en estudio— que permitirán lograr ajustes en la terapia, alcanzar la normoglucemia y el éxito del tratamiento con disminución del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares.

El objetivo de la presente revisión es ubicar en contexto la importancia del control de la glucemia y de las excursiones glucémicas postprandiales en particular y analizar las alternativas farmacoterapéuticas de las que se dispone actualmente para alcanzar un buen control. Para alcanzar dicho objetivo se recurre a la consulta y tamizaje de la vasta evidencia acumulada a lo largo de los años al respecto del control glucémico en general, enfocando el análisis de dicha evidencia sobre artículos originales y recurriendo principalmente a estudios randomizados y controlados, sobre el manejo de la hiperglucemia postprandial (HPP).

### **Homeostasis del control glucémico e hiperglucemia postprandial**

La historia natural de la DMT2 ha sido bien estudiada en múltiples grupos étnicos y demográficos (34), y se ha demostrado que la resistencia a la insulina es la alteración metabólica más temprana que puede ser detectada en pacientes que en última instancia desarrollan DMT2.

La DMT2 se caracteriza por la disregulación en la homeostasis de la glucosa, resultando en hiperglucemia (HG) (35). La etiología de la enfermedad es compleja y comprende varias disfunciones. Mientras que el conocimiento previo de la fisiopatología de la DMT2 se centraba en gran medida en la disfunción de las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y en el hígado, en los últimos años su comprensión se ha expandido para incluir defectos en el tejido adiposo, las células  $\alpha$ -pancreáticas, el tracto gastrointestinal (TGI) (eje incretínico), el cerebro y el riñón (36).

Por lo anterior, la DMT2 es considerada una enfermedad multisistémica, con múltiples alteraciones metabólicas (incluidas anormalidades en el eje incretínico) (36) que contribuyen en mayor o menor grado al desarrollo y mantenimiento de la HG.

El deterioro de la homeostasis de la glucosa en personas con DMT2 progresa de la HPP a la HG en ayunas a través de un proceso de tres pasos (1,37):

1-) Aumento de la GPP y la GPA normal;

2-) Deterioro del fenómeno del alba (38) (sobreprducción hepática de glucosa) y fenómeno del alba anormalmente extendido; y

3-) Deterioro de la glucosa basal tanto en el día como en la noche.

Dentro los mecanismos implicados en la HPP se encuentran la disminución en la producción de insulina durante la ingesta, la no inhibición de la producción de glucagón y el vaciamiento gástrico.

La falla progresiva de las células  $\beta$  es el defecto primario responsable del desarrollo y progresión de la HG en individuos con DMT2. La concentración basal plasmática de glucagón esta aumentada en pacientes con DMT2 y la supresión postprandial marcadamente disminuida.

En el hígado, además de la resistencia a la insulina, otros factores contribuyen al acelerado ritmo de producción de glucosa hepática: 1-) el aumento de los niveles circulantes de glucagón y la sensibilidad hepática al mismo; 2-) el aumento de la circulación de precursores de la gluconeogénesis, tales como el lactato, la alanina y el glicerol, y 3-) el aumento de oxidación de ácidos grasos libres (FFA).

Los cambios en el vaciamiento gástrico pueden afectar las concentraciones postprandiales de glucosa, contribuyendo a un control inadecuado de la misma (39,40). Al evaluar la homeostasis de la glucemia entran en juego varios factores como la interacción insulina-glucagón, la capacidad de captación de glucosa por parte de las células adiposas, musculares y el tejido hepático, y todos aquellos factores que influyen en la estimulación o la inhibición del efecto incretina.

Cada HG ocurrida fisiológicamente no estimula de igual manera la secreción pancreática de insulina. Esto demuestra la existencia de un mecanismo estimulador adicional asociado al TGI y mediado por la acción de dos hormonas: el GIP (polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa) y el GLP-1 (péptido relacionado al glucagón tipo 1). Estas hormonas son las que provocan el 50% de la secreción de insulina por el páncreas. Se liberan en el periodo postprandial (41-43) e intervienen en la regulación de la glucemia, estimulando la secreción de insulina y suprimiendo la de glucagón, lo cual demuestra que la reducción del efecto incretina no es un evento primario en la DMT2, pero si una situación que perpetúa y propicia la HG (44).

Otras acciones conocidas de estas hormonas son la inhibición de la motilidad gástrica e intestinal (sobre todo el GLP-1) y la reducción del apetito y la ingesta de alimentos. La importancia fisiológica del retardo en el vaciamiento gástrico ha sido demostrada en numerosos estudios (45,46), que concluyen que el GLP-1 tiene un mecanismo hipoglucemiante postcomida por una marcada desaceleración del vaciamiento gástrico (47) que altera la entrada de nutrientes a la circulación. La presencia de carbohidratos (CHO), grasa y proteínas en la luz del estómago ha sido asociada con estímulo para la secreción de GLP-1, el que a su vez estimula la secreción de insulina, frena la de glucagón y hace más lenta la motilidad GI, incrementando la saciedad y reduciendo la ingesta (48,49).

Cuando el GLP-1 retarda el vaciamiento gástrico, regula la entrada de nutrientes a la circulación y aumenta el tiempo de permanencia de estos en el estómago, lo que también es considerado como estímulo para su secreción.

### **Implicación de la teoría de Monnier e hiperglucemia postprandial**

El control glucémico entendido como una HbA1c en metas requiere un control tanto de la glucemia plasmática en ayunas como de la glucemia posprandial, pero la contribución de cada una varía según los niveles de control glucémico previo del paciente.

Se ha demostrado que los niveles de GPP proveen una sustancial contribución al valor de la HbA1c (50) aunque, cuando los pacientes son divididos en 5 grupos de acuerdo con los quintiles de la HbA1c, encontramos que la GPP hace los mayores aportes (70% del valor de la misma corresponde a las glucemias PP) en el quintil más bajo (<7,3%), es decir, aquellos pacientes considerados con un control moderado de la DM (51).

En contraste, la hiperglucemias en ayunas parecen ser el mayor factor contribuyente en la HbA1c en pacientes con mal control de la DM ( $\geq 9,3\%$ ). Para los pacientes que presentan HbA1c entre 7,3% y 9,3% la contribución de glucemia pre y postprandial parece ser equivalente (50).

Debido a esto, la adición de insulina basal en pacientes con DMT2 no siempre logra alcanzar los objetivos glucémicos cuando el problema es la falta de control de la glucemia postprandial (PP) (52,53) y está asociada con ganancia de peso y una mayor incidencia de hipoglucemia.

El desarrollo de nuevas tecnologías, como el sistema de monitorización continua de glucosa, ha demostrado que las excursiones postprandiales después del desayuno, almuerzo y cena no son igualmente afectadas y pueden deteriorarse de distintas formas a través del tiempo (37).

### **Glucemia postprandial y enfermedad cardiovascular**

La HG es el mayor factor de riesgo (FR) conocido para el desarrollo de las complicaciones tanto micro como macrovasculares, y las complicaciones CV constituyen la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. (54- 56).

Sin bien la enfermedad cardiovascular (ECV) es de causa multifactorial (dislipidemia, hipertensión, tabaquismo, obesidad), la DM es considerada un FR independiente que eleva la tasa de mortalidad CV a más del doble. (57,58)

Se ha demostrado que la HG aguda produce disfunción endotelial, considerada el estadio inicial de la aterosclerosis. En cuanto a la patogénesis de la ECV inducida por la HPP, diversos estudios indican que las fluctuaciones glucémicas o picos de glucemias postprandiales favorecen la disfunción endotelial, reacciones inflamatorias y estrés oxidativo, entre otras anormalidades vasculares, que inciden en la progresión de la aterosclerosis y su posterior impacto en la ocurrencia de eventos CV. (3, 59, 61,62).

El estudio Framingham mostró que la DMT2 está asociada a un riesgo aumentado de eventos CV, como coronariopatías y accidente cerebrovascular (ACV) (63). Otros estudios han demostrado la fuerte correlación entre el nivel de glucemia o HbA1c y el RCV. El UKPDS en DMT2 mostró una

reducción del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en un 14%, relacionada con una mejoría del control glucémico en el grupo en tratamiento intensivo. En el seguimiento posterior de 10 años se confirmó la reducción del riesgo hasta un 15% (54).

El DCCT en DMT1 y el posterior seguimiento por 17 años (EDIC) observaron una reducción del riesgo de eventos CV del 42%, también en el grupo en tratamiento intensivo. Ambos estudios muestran la elevada carga de eventos CV relacionada con el control de la DM. En el caso del DCCT/EDIC, luego de 30 años se muestran los beneficios del tratamiento intensivo a largo plazo, tanto sobre las complicaciones microvasculares y la mortalidad CV, como en la reducción de la incidencia de eventos CV como IAM y ACV (64).

Los estudios sugieren que la HPP, ya sea en el contexto de la intolerancia o de DM, es el marcador más fuerte de eventos CV, incluso más que la glucemia basal (7,8,61,65) y es capaz de predecir la incidencia de IAM en sujetos con DMT2 (10), por su fuerte asociación con la aterosclerosis demostrada por el engrosamiento de la íntima-media carotídea, considerado un predictor del IAM (66).

El estudio DECODE observó eventos CV durante 10 años y demostró que los diabéticos presentan mayor RCV que los no diabéticos con una fuerte relación entre la GPP y el riesgo de mortalidad CV. Estudios similares han demostrado que la HPP ocurre frecuentemente, aun en un estado de buen control metabólico con valores de HbA<sub>1c</sub> considerados normales (15). El estudio DIS (3), llevado a cabo con 1139 pacientes con DMT2, demostró que controlar la HPP tiene mayor impacto en la mortalidad CV y por todas las causas que la GPA. Otros estudios han coincidido en confirmar la relación de la GPP y los eventos CV incluso en población sin DM conocida (14,67).

Estudios como el STOP-NIDDM (68) demostraron que la reducción de la GPP disminuye el riesgo de incidencia de hipertensión en un 34% y el riesgo de eventos CV en un 49%. Otro estudio cuyo objetivo fue reducir la GPP mostró una disminución del engrosamiento de la íntima-media carotídea, lo cual sugeriría que intervenciones enfocadas en la GPP podrían impactar positivamente en la prevención de eventos CV (69).

### **Relevancia del tratamiento individualizado**

La DMT2 es una patología progresiva a pesar del tratamiento instaurado para disminuir los niveles de HG. Debido a este curso inexorable, cerca del 50% de las personas con DM requerirán insulina dentro de los 10 primeros años de evolución de la enfermedad (70). La circunstancia de que la DMT2 se inicie a edades más tempranas y, al mismo tiempo, el aumento de la población de adultos mayores con riesgo de desarrollarla, obligan a considerar un enfoque terapéutico ajustado a la edad y la presencia de comorbilidades.

Un enfoque racional basado en la fisiopatología de la enfermedad ha permitido un notable desarrollo de la oferta fármaco-terapéutica e incluso quirúrgica, orientado a la reducción o modificación de los mismos factores (obesidad-insulinorresistencia, disfunción  $\beta$ -celular, disminución del efecto de las hormonas GI o incretinas), todos estos factores importantes para el desarrollo y progresión de la DMT2 y sus complicaciones. Por otro lado, debe considerarse permanente del manejo del riesgo CV global en la persona con DMT2.

Esto ha derivado en un marcado impulso en los últimos años para el desarrollo de estrategias terapéuticas y el cambio del paradigma exageradamente glucocéntrico que busca la reducción casi obsesiva de los parámetros HbA1c, glucemia de ayunas, GPP, además del riesgo CV, pero sin considerar las necesidades y objetivos racionales del paciente, tales como: edad, tiempo de evolución de la patología, riesgos potenciales (hipoglucemia) y calidad de vida. Y si bien el objetivo general para el pacientes con DMT2 es una HbA1c  $\leq 7\%$ , se considera razonable individualizarlo poniendo en la balanza riesgos y beneficios de la terapéutica (55,71,72).

Las diferentes Guías de Práctica Clínica (ADA/EASD 2009 y 2012, AACE 2013 e IDF 2012) ponen énfasis en la individualización en la propuesta terapéutica. Elaboradas por expertos para un manejo estructurado de la DMT2, estas guías evolucionan rápidamente y coinciden fundamentalmente en que la farmacoterapia inicial de elección es con metformina, medicamento antiguo y mejor conocido en cuanto a su eficacia y seguridad. A ella se suma (“*add-on*”) la medicación necesaria, que se impone en el manejo en función de la evolución de una persona con DMT2, manejo que debe ser decidido por el médico tratante con base en el conocimiento y la evidencia disponible sobre efectividad-seguridad y costo-efectividad, coherente con un enfoque “*individualizado-centrado en el paciente*” (26,73).

El concepto de manejo apropiado centrado en el paciente con DMT2 se desarrolló como una guía práctica para el clínico, que considera al paciente *in toto*. El espectro de riesgos de complicaciones está particularmente dirigido a la disminución de las complicaciones microvasculares mediante el mejor control glucémico posible y la reducción de las complicaciones macrovasculares. Esto, sin dejar de considerar en modo alguno el abordaje de la obesidad y sus consecuencias mediante el énfasis en cambios o ajustes en el estilo de vida, adaptados a la edad y objetivos asequibles para el paciente-individuo. Resulta imperioso entonces para el médico ejercer el criterio clínico con base en su conocimiento y establecer y aclarar con el paciente objetivos y expectativas respecto del plan terapéutico.

El juicio clínico y la racionalidad farmacológica son componentes críticos para la implementación de las recomendaciones de cualquier guía de manejo clínico. El médico debe basar sus decisiones en la evidencia, pero sin sacralizarlas ni tampoco subordinarlas a rígidas fórmulas matemáticas o codificaciones informatizadas y, por sobre todo, debe tomar las decisiones conjuntamente con su paciente.

### **Estrategias no farmacológicas en el control de la hiperglucemia posprandial**

La educación diabetológica es la pieza fundamental en todo tratamiento debido a que permite acceder a las estrategias adecuadas para realizar un replanteamiento de los hábitos del paciente y de su entorno, que favorezcan una buena calidad de vida. Dentro de este contexto educativo, impulsar la práctica de un plan de alimentación equilibrado asociado a la actividad física regular es fundamental en todos los individuos, y más aún en los portadores de afecciones crónicas como la DM. (1,91).

En cuanto al aspecto nutricional, el consumo equilibrado de los alimentos aporta beneficios, tanto en lo que respecta a macro y micronutrientes como al mantenimiento de un peso adecuado, aunque aún es debatible la composición óptima de la dieta.

El conteo o recuento de carbohidratos (CHO) es una de las herramientas más conocidas para conocer el contenido de CHO en las porciones de alimentos y posibilita un ajuste adecuado de la dosis de insulina, minimizando la excursión glucémica postprandial. Se utilizan listas de reemplazos de alimentos equivalentes dentro del mismo grupo. Así, una ración de intercambio de CHO equivale a 15 gramos de CHO, cubiertos por 1 Unidad Internacional (UI) de insulina de acción rápida. Esta relación determina la dosis de insulina preprandial, la cual varía de acuerdo con la edad, el estado nutricional y la situación fisiológica, entre otros aspectos (28,91).

El CHO permite una alimentación variada y flexible, aunque exige disciplina y autocontroles frecuentes, siendo necesario tener en cuenta otros nutrientes como las grasas y las proteínas, que también forman parte del plan de alimentación.

Es importante tanto la reducción global de CHO de la dieta como la adopción de alimentos con un índice glucémico (IG) bajo, debido a que son eficaces en la reducción de GPP, y por ende, en el descenso de la HbA1c. El IG es una estrategia que permite clasificar los alimentos con base en la respuesta postprandial de la glucosa plasmática, en comparación con un alimento de referencia (glucosa o pan blanco) así: alimentos con un IG alto (pastas, puré de papas), intermedio (uvas, mango) o bajo (leche descremada, vegetales verdes). En consecuencia, el uso del IG puede aportar un beneficio adicional al CHO con miras a un mejor control metabólico, aunque tiene el inconveniente de que ignora los efectos metabólicos de los alimentos *per se* y son de baja reproductibilidad. (27,92)

Otro pilar del tratamiento es el ejercicio físico (EF), que, realizado en forma regular, aporta beneficios metabólicos y recreativos. La DMT2, origina alteraciones en los mecanismos de señalización dependientes de la insulina que regulan el transporte de glucosa al músculo esquelético. Se ha constatado que el EF mejora la sensibilidad a la insulina (SI), lo cual favorece la recuperación de la función del endotelio, la perfusión periférica y la captación de la glucosa (93,94).

Estudios como los de Nishida y colaboradores, que tras 12 semanas de EF (60 min/día, 5 veces/semana) obtuvieron una mejoría de la SI en el músculo esquelético, o como los de Short y colaboradores que, con posterioridad a 4 meses de EF aeróbico, hallaron mejorías de la SI en las personas jóvenes, son alentadores y enfatizan la necesidad de insistir en la práctica frecuente del EF (74,94).

Es aconsejable la prescripción de EF de forma regular, considerando aspectos personales (edad, gustos, horarios), aspectos relacionados con la enfermedad (control metabólico, complicaciones crónicas) y aspectos asociados al estado físico del paciente, (intensidad, frecuencia, duración, modalidad), todo apoyado adecuadamente por un equipo idóneo.

### **Intervenciones farmacológicas para control de la hiperglucemias postprandial**

Las fluctuaciones postprandiales de la glucemia parecen desempeñar un papel relevante sobre las complicaciones vasculares en la DMT2. El estrés oxidativo acelerado que acompaña estas fluctuaciones podría empeorar la disfunción endotelial más que la HG constante, aunque existe un debate sobre si estas fluctuaciones constituyen un FRCV independiente. También se las asocia a mayor riesgo de retinopatía, neuropatía y nefropatía (75,76). Es importante analizar las opciones

de intervención terapéutica sobre la HPP, a la luz de experiencias negativas en cuanto a optimización del control, así como dudas sobre la seguridad de los medicamentos (77).

Los agonistas del GLP-1 (GLP1ag) han demostrado mejorar la secreción de insulina mediada por glucosa, recuperar el primer pico de secreción de insulina, suprimir la liberación inadecuada de glucagón, disminuir el ritmo de apoptosis de las células  $\beta$  en modelos animales, estar asociados a disminución de peso (1kg - 4kg) por el retardo del vaciamiento gástrico y tener otros efectos sobre el sistema nervioso central, como la disminución de la ingesta, el aumento del gasto calórico y la redistribución de la grasa. Además pueden tener efectos cardioprotectores al mejorar la presión arterial y el perfil lipídico. En monoterapia o asociados a metformina, el riesgo de hipoglucemia es bajo. Los estudios clínicos de desenlaces cardiovasculares proporcionarán más información sobre el impacto de terapias de descenso de glucosa.

Los GLP1ag de efecto más sostenido, como el liraglutide, la exenatida LAR y el albiglutide, disminuyen fundamentalmente la glucemia basal (GB) y la HbA1c. Los GLP-1 de efecto agudo, como la exenatida (2 dosis) y la lixisenatida (una dosis), reducen la GPP, como resultado de un perfil de acción más rápido y el retardo en el vaciamiento gástrico. Asociados a una insulina basal como la glargina, los GLP1ag podrían ser beneficiosos en los pacientes en quienes el control es inadecuado, minimizando los efectos sobre el peso (78,79).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (sitagliptina, linagliptina, aloglitptina, saxagliptina) son agentes orales bien tolerados y con poco riesgo de hipoglucemia, que mejoran el control metabólico en menor grado que los GLP1ag, y poseen un efecto neutro sobre el peso. Su seguridad ha sido probada en individuos de alto riesgo como adultos mayores y diabéticos con síndrome coronario agudo. Al prolongar el efecto del GLP-1 y el GIP, mejoran en 30% la excursión posprandial de la glucosa (80,81).

Cuando se administran solos o asociados a insulina basal o a antidiabéticos, los análogos de la insulina rápida (aspart, lispro, glulisina), cuyo mayor efecto coincide con el pico de GPP, han demostrado ser eficaces y seguros para el tratamiento de la HPP, con un ligero aumento de riesgo de hipoglucemia y un significativo aumento de peso (82,83).

Las glinidas son particularmente eficaces en la restauración de la fase temprana de secreción de grosor de la íntima carotídea en estudios sobre riesgo CV, aunque esto no se ha replicado con la nateglinida. Estos medicamentos tienen vida media corta y, aun así, el aumento de peso y la hipoglucemia son sus efectos adversos más frecuentes (84,85).

El pramlintide, análogo de la amilina, disminuye la GPP en 50% en pacientes con DMT2 tratados con insulina. El mecanismo parece deberse a la disminución del vaciamiento gástrico y a la supresión de glucagón, mejorando modestamente la HbA1c, con disminución de peso de 2 a 2,5 kg. Su uso ha sido asociado a casos severos de hipoglucemia (86).

La acarbosa, inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, retrasa la absorción intestinal de la glucosa, reduce de manera no significativa la GPP, con una ligera disminución de peso, poco riesgo de hipoglucemia en monoterapia y muchos efectos adversos GI. No tiene efecto sobre el perfil lipídico y no ha demostrado modificar la morbimortalidad (83, 87).

El canagliflozin, el dapagliflozin y el empagliflozin constituyen un nuevo grupo de antidiabéticos que, al inhibir el cotransportador dos de sodio en el riñón (SGLT2I), reducen la glucemia al disminuir la filtración renal, provocando una glucosuria osmótica y la respectiva pérdida de calorías. Por lo tanto, pueden tener efectos interesantes sobre la GPP, además de la GB, la HbA1c y el peso, con escaso riesgo de hipoglucemia (88,89).

Analizadas todas las alternativas para el control de la GPP, en el momento actual las intervenciones más eficaces serían los incretinomiméticos (los GLP1ag y los DPP-4I), que mejoran la HbA1c, con descenso del peso y menor riesgo de hipoglucemia. Entre ambos, los GLP1ag muestran mayores beneficios sobre la GPP, la HbA1c y el peso, especialmente los de efecto corto como la exenatida y la lixisenatida.

### **¿Qué dicen las últimas guías de tratamiento?**

Las guías de práctica clínica que eran tomadas como referencia hasta hace 15 años en DMT2 recomendaban un esquema de tratamiento farmacológico, sumado a los cambios de estilo de vida. Se iniciaba indefectiblemente por el plan alimentario y la actividad física y, solamente después del fracaso de estas alternativas, se progresaba a la monoterapia, a la doble terapia farmacológica con antidiabéticos, terminando en la insulinoterapia. Con ese enfoque se llegaba a la insulinoterapia luego de un año o dos, después del inicio de la terapéutica y también al óptimo control glucémico.

Teniendo en cuenta la necesidad de apresurar el control glucémico de los pacientes, las guías comenzaron a privilegiar el control metabólico con que llegaba el paciente al consultorio, estratificando de acuerdo con los niveles de HbA1c. Cada guía (ADA/EASD, AACE, ALAD) lo hizo de manera diferente, pero el propósito fue siempre instalar la farmacoterapia desde la primera visita e intensificar de entrada el tratamiento farmacológico en pacientes inestables desde el punto de vista metabólico, ya sea con doble o triple terapia con antidiabéticos orales o con el inicio precoz de insulina.

Con la aparición de una gran variedad de fármacos hipoglucemiantes con diversos mecanismos de acción, apuntando a diversos defectos sobre la fisiopatología de la DMT2, las diferencias entre las guías al principio se centraron en la elección del fármaco de segunda línea, luego de metformina, que es el medicamento de primera elección en todos los casos.

En la actualidad, luego de haber aclarado el perfil de seguridad de los fármacos disponibles, las guías ADA/EASD privilegian la metformina como primera elección, salvo que haya contraindicación para la misma. Para la elección de la segunda ponen en igualdad de condiciones a todos los demás fármacos, haciendo consideraciones para la toma de decisiones individualizadas, como la propensión a hipoglucemias, los efectos sobre otros FRCV y los costos.

Las guías AACE 2013 ubican a la metformina en un lugar de privilegio al inicio del algoritmo, pero en igualdad de condiciones con los fármacos con efecto incretina. En las dos guías citadas se establece como un hecho la tendencia discutida hasta hace 10 años a utilizar triple terapia no insulínica como alternativa a la insulina o como paso previo a la misma. Las guías ALAD 2013 toman una posición parecida a las AACE, dándole un lugar a los fármacos con efecto incretina, incluso como monoterapia inicial en el caso que la metformina no sea tolerada. También tienen en

común que relegan las sulfonilureas (SU) a un segundo lugar como acompañantes de la metformina, y las desaconsejan como monoterapia.

En este sentido se hacen consideraciones en relación con el potencial de producir hipoglucemias, la durabilidad del efecto y la seguridad CV. Todas estas guías muestran una tendencia a la utilización de análogos de insulina sobre las insulinas humanas. Se argumenta el perfil farmacocinético de las mismas para remedar mejor la acción fisiológica de la insulina y la menor tendencia a asociarse a hipoglucemias.

Un concepto interesante es la propuesta del uso de los fármacos con efecto incretina sumados a la insulina basal, una vez que se decide la utilización de esta última, como alternativa o paso previo a la intensificación de la insulino terapia con la utilización de insulinas prandiales.

Todas las guías se basan en el concepto de sacar al paciente lo antes posible del estado de HG deletéreo para su salud, combinando precozmente los cambios del estilo de vida con la farmacoterapia, con una progresión rápida a doble y triple terapia no insulínica o instalación temprana de insulino terapia, a su vez combinada con otros fármacos.

## CONCLUSIONES

El control de la HPP es parte importante del control metabólico global de los pacientes con DMT2, por su implicancia en el desarrollo de las complicaciones tanto micro como macrovasculares y el pronóstico de sobrevida de los pacientes que presentan esta enfermedad.

En este sentido, los cambios en el estilo de vida desempeñan su papel, y sobre todo las manipulaciones nutricionales que ponen énfasis en el conteo de CHO y la elección de alimentos con bajo IG.I

Por otra parte, el espectro de fármacos disponibles para el tratamiento del paciente diabético se ha ampliado notablemente en los últimos años. Se han sumado a las ya antiguas glinidas, y la acarbosa, los DPP 4I, los agonistas del GLP-1 y las cada vez más versátiles formulaciones de análogos de insulina, que permiten, solas o en combinación, esquemas más fisiológicos de terapéutica farmacológica. La aparición de medicamentos con efecto de reducción ponderal, como los ya citados agonistas del GLP-1 y los inhibidores del SGLT1, agregan este efecto a la variada oferta que hay para el paciente con DMT2.

Si bien el perfil de seguridad de estos nuevos medicamentos, sobre todo en el área CV, está bastante bien definido a corto y mediano plazo, a largo plazo, esta cuestión, así como la durabilidad de su efecto, aun tendrán que pasar por el cedazo del tiempo y los estudios para definir su verdadero papel en la terapéutica de una afección crónica como la DMT2.

El control de la glucemia no es la única variable que incide sobre la mortalidad CV en personas con DMT2, como ya ha sido demostrado y, de hecho, la focalización de la terapéutica en la esperanza de reducir la glucemia no ha dado hasta ahora resultados concluyentes.

Si bien es bienvenida la gran oferta de nuevas opciones terapéuticas, se debe destacar el costo de las mismas. No se debe olvidar que incluso con herramientas antiguas —como las insulinas humanas o las SU— se puede alcanzar un control glucémico aceptable para los objetivos

globales, con menor costo, en el contexto de un adecuado enfoque de tratamiento nutricional y actividad física, como de hecho lo plantean las guías ADA-EASD. Este aspecto es un tema importante a considerar en países en desarrollo.

Independientemente de esta última consideración, poco a poco se va progresando hacia la definición de pautas más cómodas de tratamiento para las personas con DMT2 establecida, con opción de ofrecer una terapéutica casi a la medida de cada paciente.

Queda como reto seguir avanzando en la protección de la célula  $\beta$  en pacientes con estadios de pre-DM y en los diabéticos de reciente comienzo, y el tener acceso a todo este cúmulo de opciones terapéuticas.

## FUENTE DE FINANCIACIÓN

Este artículo se realizó gracias a un subsidio educativo irrestricto de Sanofi. La empresa patrocinadora se mantuvo independiente de la elaboración editorial del contenido de la misma.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses al momento de redactar el presente manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Facultad de Ciencias Médicas. Boletín informativo 2002. Editorial.
2. International Diabetes Federation. Guía para el control de la glucosa posprandial. Disponible en: <http://www.idf.org>.
3. Erlinger TP y FL Brancati. Postchallenge hyperglycemia in a national sample of U.S. adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24:1734-1738.
4. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P et al. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006; 49:846-854.
5. American Diabetes Association. Posprandial blood glucose. (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 2001; 24:775-778.
6. 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; 5:592-599.
7. Raz I, Wilson PWF, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: The HEART2D trial. *Diabetes Care*. 2009; 32:381-386.
8. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:280-285.
9. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiore E, Conti M et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 9:813-819.
10. Pyörälä K, Savolainen E, Lehtovirta E, Punsar S, Siltanen P. Glucose tolerance and coronary heart disease. Helsinki Policeman Study. *J Chronic Dis*. 1979; 32:729-745.
11. 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; 36:689-692.
12. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test

- and the glycosylated haemoglobin assay with diabetes vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992;17:111-123.
13. 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; 20:163-169.
  14. Barrett-Connor E y A. Ferrara. Isolated post challenge hyperglycaemia and the risk of total cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 1998; 21:1236-1239.
  15. De Vegt F, Dekker M, Ruhè HG, Stehouwer CD.A, Nijpels GBL.M, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 1999; 42:926-931.
  16. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001; 161:397-405.
  17. .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; 15:2122-2129.
  18. 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 Intern Med.* 1999; 131:27-31.
  19. 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; 101:1773-1779.
  20. Wolffenbuttel BH. Postprandial glucose peaks in the pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002; 146:654-658.
  21. 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; 289:1675-1680.
  22. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycaemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest.* 2001; 108:635-636.
  23. 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: 1162-1163.
  24. 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; 31:889-891.
  25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000; 321:405-412.
  26. Kunt T. Current strategies for controlling postprandial hyperglycaemia. *Int J Clin Pract Suppl.* 2001; 123:19-23.
  27. Izucchi SE, Bergensatal RM, Buse JB, Diamart M, Ferrannini E, Nauck M et al. European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012; 35:1364-1379.
  28. Wolever TM, Yang M, Zeng XY, Atkinson F, Brand-Miller JC. Food glycemic index, as given in glycemic index tables, is a significant determinant of glycemic responses elicited by composite breakfast meals. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1306-1312.
  29. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2004; 27:2266-2271.
  30. Inson S y J Brand-Miller. Glycemic index, postprandial glycaemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16:69-75.
  31. Kazda C, Hulstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized

- controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications*. 2006; 20:145-152.
32. Goke B y C Herrmann-Rinke. The evolving role of alpha-glucosidase inhibitors. *Diabetes Metab Rev*. 1998; 14 Suppl 1:S31-S38.
  33. 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; 23:518-523.
  34. Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*. 2003; 144:5145-5148.
  35. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med*. 1988; 319:1500-1505.
  36. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18a ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9141196>. [Acceso el 6 de marzo del 2012].
  37. DeFronzo RA. Banting lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58:773-795.
  38. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise degradation of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:263-269.
  39. Bolli GB y JE Gerich. The dawn phenomenon: a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1984; 310:746-750.
  40. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*. 2001; 24:371-381.
  41. Quigley EMM, Hasler W, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001; 120:263-286.
  42. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 [7-36]: a physiological incretin in man. *Lancet*. 1987; 2:1300-1304.
  43. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg P, Larsen S, Madsbad S. Reduced Incretin Effect in Type 2 Diabetes, Cause or Consequence of the Diabetic State? *Diabetes*. 2007; 56.
  44. Nauck MA, El-Ouaghli A, Gabrys B, Hücking K, Holst JJ, Deacon CF et al. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regul Pept*. 2004; 122:209-217.
  45. Ørskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycineextended glucagon-like peptide 1 in humans. *Diabetes*. 1994; 43:535-539.
  46. Feinglos MN, Saad MF, Pi-Sunyer FX, An B, Santiago O a nombre del Liraglutide Doisis-response Study Group. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glucaemic control and bodyweight in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005; 22:1016-1023.
  47. Meier JJ y MA Nauck. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18:587-606.
  48. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62:173-181.
  49. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007; 87:1409-1439.
  50. Vilsboll T. On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Dan Med Bull*. 2004; 5:364-370.
  51. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26(Suppl 1): S5- S20.
  52. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care*. 2003; 26:881-885.
  53. Raccach D, Bretzel R, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough - what next? *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2007; 23:257-264.
  54. Harris S, Kapor J, Lank C, Willan A, Houston T. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin

- in family practice. *Can Fam. Physician*. 2010; 56:e418–e424.
55. 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; 352:837–853.
  56. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al; for the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560–2572.
  57. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/DCCT, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002; 287:2563–2569.
  58. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M et al. (INTERHEART Study investigators). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries: case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-952.
  59. Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, Midthjell K, Wiseth R. Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study. *BMJ*. 2008; 337:a236.
  60. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996; 19:257-267.
  61. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999; 84:489-497.
  62. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1306–1316.
  63. Andreozzi F, Gastaldelli A, Mannino GC, Sciacqua A, Succurro E, Arturi F et al. Increased carotid intima-media thickness in the physiologic range is associated with impaired postprandial glucose metabolism, insulin resistance and beta cell dysfunction. *Atherosclerosis*. 2013; 229:277-281. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.028
  64. Kannel W y D McGee. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation*. 1979; 59:8-13.
  65. Gubitosi-Klug RA, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care*. 2014; 37:44-49. doi: 10.2337/dc13-2148
  66. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Shmechel H et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996; 39:1577-1583.
  67. 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.
  68. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A, for the Funagata Diabetes Study. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 1999; 22:920–924.
  69. 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: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002; 359:2072-2077.
  70. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, for the Campanian Post-prandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004; 110:214-219.
  71. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999; 281:2005-2012.
  72. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-2559.
  73. Duckworth W1, Abraira C, Moritz T, Reda D, The Investigators for the VADT. Glucose control and

- vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360:129-139.
74. **American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Comprehensive Diabetes Management. Consensus Statement 2013. 2013; 19 (Suppl 2).**
  75. Nishida Y, Tokuyama K, Nagasaka S, Higaki Y, Shirai Y, Kiyonaga A et al. Effect of moderate exercise training on peripheral glucose effectiveness, insulin sensitivity, and endogenous glucose production in healthy humans estimated by two-compartment-labeled minimal model. *Diabetes.* 2004; 53:315-320.
  76. Xingguang Z, Xiuping X, Xiumin J, Jinxiao W, Shujing Z, Xiaofeng LV. The Effects of Glucose Fluctuation on the Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2013.
  77. Gong S. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction, *Diabetes Care.* 2013; 36:1026–1032.
  78. White W. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2013; 369:1327-1335.
  79. Cefalu W, Butler P, Elashoff M, Elashoff R, Gale E. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies. *Diabetes Care.* 2013; 36:2118-2125.
  80. Ahrén B, Leguizamo DA, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once-Daily Morning or Evening Injections in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care.* 2013; 36:2543-2550.
  81. Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gen Med* 2013; 6 877–895.
  82. Barnett A, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 382:1413–1423.
  83. Bloomgarden ZT. Aspects of insulin treatment. *Diabetes Care.* 2010; 33:e1-e6.
  84. Raz I .Guideline Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes *Diabetes Care.* 2013; 36:S139-S144.
  85. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and Short-Acting Mealtime Insulin Secretion With Nateglinide Controls Both Prandial and Mean Glycemia. *Diabetes Care.* 2000; 23:202–207.
  86. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nation wide study. *Eur Heart J.* 2011; 32:1900–1908.
  87. Ryan G, Briscoe T, Jobe L. Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2009; 2:203-214.
  88. Van de Laar F, Lucassen P, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C.  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors for Patients With Type 2 Diabetes. Results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005; 28:166–175.
  89. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Ghosh A, Vaccaro N et al. Canagliflozin Lowers Postprandial Glucose and Insulin by Delaying Intestinal Glucose Absorption in Addition to Increasing Urinary Glucose Excretion. *Diabetes Care.* 2013; 36:2154–2161.
  90. DeFronzo RA. Characterization of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36:3169–3176.
  91. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.
  92. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM et al. Glycolic index of foods: a physiological basis for carbohydrates. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34:362-366.
  93. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76:5-56.
  94. Green D, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 2004; 561:1-25.
  95. Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN, Rizza RA, Coenen-Schimke JM et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity.

Diabetes. 2003; 52:1888-1896.

