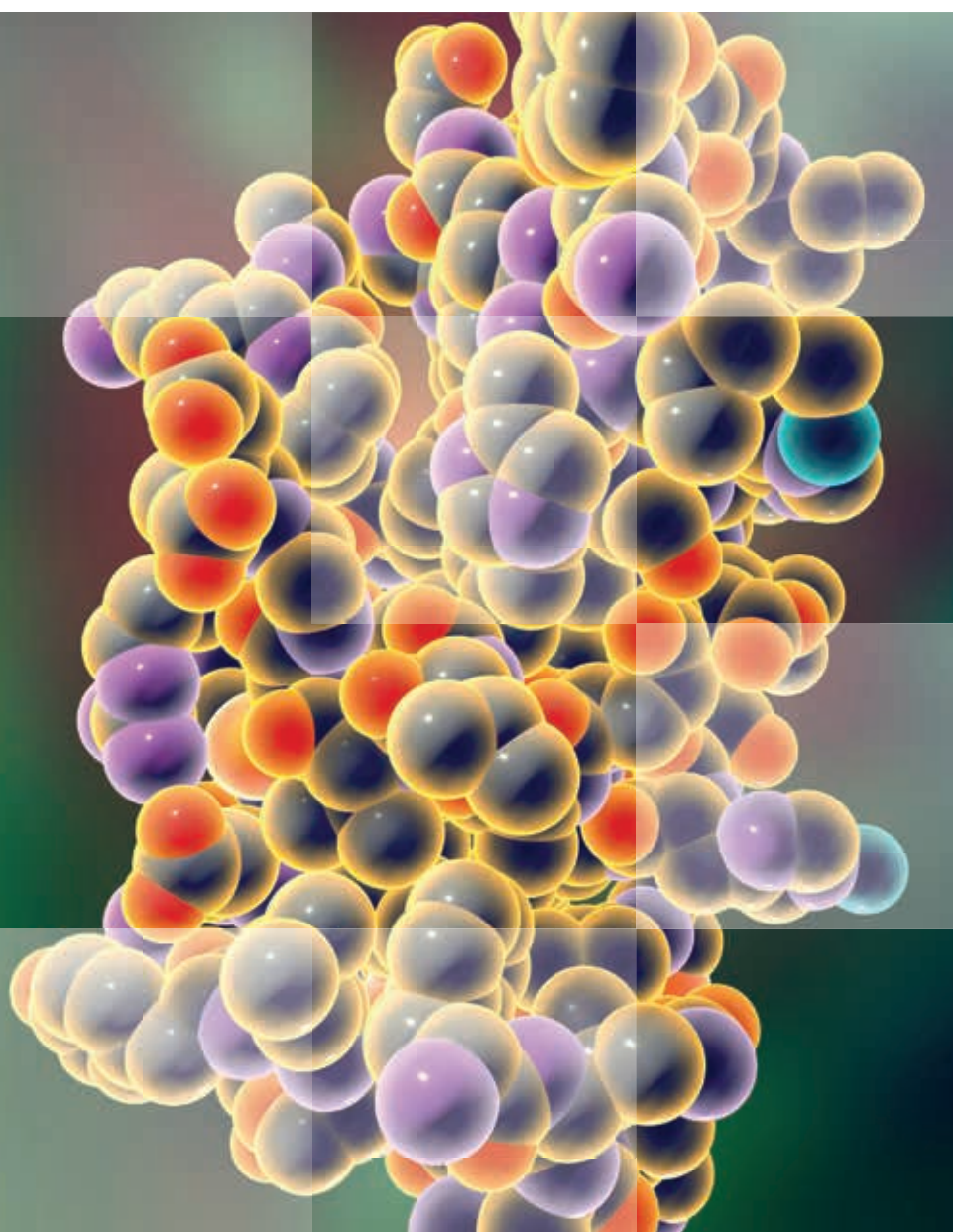


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Hiperglucemia posprandial

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

Francisco Javier García Soidán
Cristina Tejera Pérez
Juan Martínez Candela
Virginia Bellido Castañeda
Ane Urbina Juez
Francisco Javier Ampudia-Blasco
Juan José Gorgojo-Martínez
Noemí González Pérez de Villar
José Javier Mediavilla Bravo



SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Editor de la revista:
Juan Martínez Candela

Secretarios de redacción:
Laura Romera Liébana
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Enrique Carretero Anibarro
Antonieta Vidal Tolosa
Xavier Mundet Tudurí

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
www.euromedice.net

Depósito legal: B-21312-2012
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2019: De los autores.

© Copyright de la edición 2019: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como imagen general de la temática tratada en esta publicación, la ilustración de la portada muestra un modelo molecular de insulina, la cual desempeña un papel importante en la regulación del azúcar en la sangre.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comuniquemos al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

Retos y controversias de la hiperglucemia posprandial	2
Francisco Javier García Soidán	
El estado posprandial: de la ola de Ceriello a la lipemia posprandial y otros	4
Cristina Tejera Pérez	
Glucemia posprandial y riesgo cardiovascular	8
Juan Martínez Candela	
Variabilidad glucémica: ¿qué es y cómo se mide?	11
Virginia Bellido Castañeda	
¿Qué nos dicen las guías de práctica clínica o los consensos sobre la hiperglucemia posprandial?	15
Ane Urbina Juez	
Efecto de las distintas insulinas en la glucemia posprandial	17
Francisco Javier Ampudia-Blasco	
Efecto de los distintos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en la glucemia posprandial	22
Juan José Gorgojo-Martínez	
Conclusiones. Importancia de la glucemia posprandial e implicaciones fisiopatológicas	29
Noemí González Pérez de Villar	
A propósito de un caso. Cuando la glucemia basal no explica la hemoglobina glucosilada a pesar de un tratamiento intensivo	33
José Javier Mediavilla Bravo	
Bibliografía	36

Retos y controversias de la hiperglucemia posprandial

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra). Miembro de la Fundación redGDPS

Sin duda, el buen control de la hiperglucemia posprandial es un reto que lleva muchos años rondando a los mayores expertos en diabetes del mundo y que todavía no ha quedado totalmente resuelto a pesar de los grandes avances que se han conseguido en este sentido en los últimos años.

Todos sabemos que el buen control glucémico medido por la cifra de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ha sido uno de los grandes hallazgos de la historia reciente de la diabetes. Todos recordamos esa cifra mágica de $HbA_{1c} < 7\%$ como el paradigma del buen control de los pacientes, ya que tras los estudios DCCT y UKPDS se pudo objetivar una reducción de complicaciones microvasculares a medida que descendían las cifras de HbA_{1c} ; sin embargo, esto mismo no ocurre con las complicaciones macrovasculares, en las que la influencia del buen control glucémico es menor que la de otros factores como son la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia.

En el año 1999 se publicó el estudio DECODE, que es un metanálisis en el que se observó que aquellos pacientes con diabetes que presentaban una mayor elevación de la glucemia posprandial tenían una mayor mortalidad que aquellos en los que predominaba la hiperglucemia basal, por lo que a partir de entonces se han multiplicado los estudios en este sentido y se ha comenzado a dar una mayor importancia al papel de la hiperglucemia posprandial.

El primer problema que nos encontramos cuando queremos conseguir un buen control de la hiperglucemia posprandial es el de su detección, ya que hasta ahora la única forma de hacerlo era mediante la determinación de la glucemia capilar después de cada comida, que resulta una manera cruenta que deteriora significativamente la calidad de vida de las personas con diabetes, al tener que someterse a un gran número de punciones cada día. Afortunadamente, hoy en día disponemos de otros medios mucho más cómodos como son los sensores de glucosa o los monitores flash, los cuales nos permiten observar la variabilidad glucémica durante las 24 horas del día sin que el paciente tenga que

pincharse más que en el momento del cambio de cada dispositivo, lo cual ha mejorado notablemente la información de la que disponemos los clínicos y la calidad de vida de los pacientes. No obstante, todavía queda por solventar el elevado coste de estos sistemas, así como su financiación por parte del Sistema Nacional de Salud.

Una vez que tenemos resuelto el problema de la detección de la glucemia posprandial, nos surge otro nuevo reto: conseguir que desaparezcan (o al menos reducir) su intensidad y amplitud, para lo que hoy en día contamos con multitud de opciones, que van desde los cambios en el estilo de vida hasta el uso de fármacos orales o de terapias inyectables.

Por lo tanto, tendremos que adiestrar a los pacientes para que eviten o reduzcan el consumo de aquellos alimentos que tienen un índice glucémico elevado, así como alentarlos para que realicen ejercicio físico, preferentemente en aquellos momentos del día en que la hiperglucemia es mayor.

Entre los fármacos orales que han demostrado reducir las hiperglucemias posprandiales contamos con las meglitinidas, los inhibidores de las alfa-glucosidasas, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 o los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa.

Entre las terapias inyectables disponemos de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 y de las insulinas rápidas o prandiales.

Ante esta gran cantidad de opciones con las que contamos, no nos quedará más remedio que recurrir a la individualización, en función de las características de cada paciente, a la hora de elegir la terapia más adecuada en cada caso.

A lo largo de esta monografía se tratarán los temas antes referidos y otros relacionados con la importancia, detección, consecuencias y tratamiento de la hiperglucemia posprandial por parte de grandes expertos en el tema que seguro conseguirán aclararnos todas las dudas que tenemos en este campo.

Por lo tanto, solo me queda recomendar a los lectores de esta monografía que la lean con detenimiento, disfrutando de las sabias aportaciones de los autores.

Para acabar, quiero agradecer a los autores, a la Fundación redGDPS y a los laboratorios Novo por haber colaborado en la elaboración de esta obra.

El estado posprandial: de la ola de Ceriello a la lipemia posprandial y otros

Cristina Tejera Pérez

Facultativa especialista del área de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol (La Coruña)

BREVES NOTAS SOBRE LA FISIOLOGÍA DEL CONTROL GLUCÉMICO POSPRANDIAL

En condiciones de salud, los niveles de glucemia se mantienen en un rango estrecho debido a un engranaje entre el aporte de glucosa a la circulación general por la producción hepática de glucosa, la absorción intestinal, la captación y consumo de glucosa por parte de los tejidos periféricos y la absorción y excreción renal de glucosa¹. En personas sanas se elaboran insulina y glucagón de forma paralela e invertida, lo que permite que los valores de glucemia interprandiales sean estables².

En ayunas, la glucosa se libera a la circulación general principalmente a partir del hígado, bien liberada del glucógeno almacenado o bien a partir de la neoglucogénesis. El almacén de glucógeno hepático se moviliza rápidamente si existe demanda; sin embargo, es limitado y pronto hay que pasar a la neoglucogénesis. El riñón también tiene capacidad para producir glucosa aunque su contribución es pequeña, salvo en casos de ayuno prolongado, y puede incrementarse en caso de hipoglucemia inducida por insulina. El glucagón es la hormona clave que produce aumento de la producción hepática de glucosa porque estimula tanto la neoglucogénesis como la glucogenólisis¹. También estimulan la neoglucogénesis hepática y la glucogenólisis y disminuyen la captación periférica de glucosa las catecolaminas, la hormona del crecimiento y el cortisol.

Tras ingerir un alimento, se eleva la secreción de insulina, se suprime la secreción de glucagón y se inhibe la acción de este sobre la producción hepática de glucosa. El incremento de la insulina estimula la captación de glucosa por los tejidos periféricos, así se evita que la glucemia posprandial (GPP) aumente por encima de 140 mg/dl. La captación de glucosa puede ser mediada o no por insulina y se realiza a través de la familia de transportadores tipo GLUT (transportadores de glucosa que actúan por difusión facilitada).

Los niveles de GPP se ven influidos por los niveles de glucemia precomida y la carga glucémica de los alimentos, así como la secreción de insulina, glucagón, incretinas y la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos. Las in-

cretinas se liberan en el intestino en respuesta a la ingesta de hidratos de carbono³. Estas hormonas aumentan la secreción de insulina, suprimen la producción hepática de glucosa y retrasan el vaciamiento gástrico. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan niveles reducidos de incretinas. También se sabe que los ácidos grasos no esterificados compiten con la glucosa en el metabolismo oxidativo en músculo esquelético y cardíaco porque reducen el transporte de glucosa a través de sus transportadores e inhiben el metabolismo hepático de la glucosa porque interfieren en la glucólisis y la oxidación de la glucosa.

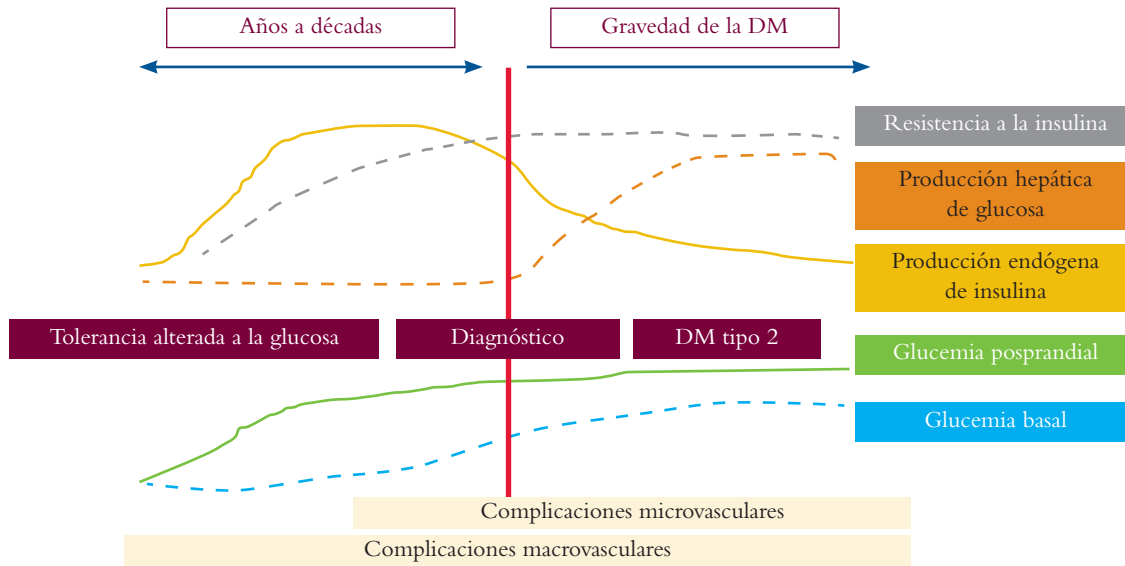
EVOLUCIÓN NATURAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

En personas sanas las concentraciones de GPP tras una comida no superan los 140 mg/dl y se normalizan en un intervalo máximo de 2 a 3 horas⁴.

En el caso de los pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, suelen mostrar glucemias plasmáticas en ayunas (GPA) normales, pero presentan niveles variables de GPP⁵. El defecto patológico clave es la pérdida de la regulación de la primera fase de la secreción de insulina, que ocurre en los primeros 5 minutos tras la ingesta y es crítica para la supresión de la producción hepática de glucosa interprandial, además de preparar al hígado y tejidos periféricos (fundamentalmente músculo y grasa) para la captación de glucosa.

La DM2 es una enfermedad progresiva⁶ (figura 1). En la evolución natural de la enfermedad, el fenómeno inicial es la pérdida de la regulación de la GPP, seguida de elevación de la GPA y, finalmente, el desarrollo de hiperglucemia (HG) nocturna sostenida⁴. El desarrollo de DM2 se caracteriza por un declive progresivo en la sensibilidad a la insulina de forma paralela al deterioro de la función de la célula β . Los niveles de GPA elevados se asocian en gran medida a la reducción de la sensibilidad hepática a la insulina, lo que conduce a la sobreproducción de glucosa hepática en ayunas⁷. A medida que la enfermedad progresa, este defecto persiste durante la

Figura 1. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. Modificada de Lebovitz⁶



DM: diabetes mellitus.

mañana y provoca una marcada HG tras el desayuno⁸. En personas con DM2, niveles de GPP mayores de 140 mg/dl son frecuentes, incluso en aquellas personas que presentan una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) dentro de los objetivos.

DEFINICIÓN DE HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL

Actualmente, no existe consenso para definir los valores óptimos de GPP. Internacionalmente, encontramos, de acuerdo con la American Diabetes Association (ADA)⁹, que se define como HG posprandial (HGPP) valores superiores a 180 mg/dl medidos entre 1 y 2 horas tras haber comenzado la ingesta. En cambio, la International Diabetes Federation (IDF)¹⁰ pone como objetivo una GPP inferior a 160 mg/dl tras 1-2 horas de la ingesta. Para la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)¹¹, son valores óptimos de GPP aquellos por debajo de 140 mg/dl tras 2 horas de la ingesta.

El Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) aconseja GPP a las 2 horas tras haber iniciado la ingesta inferior a 180 mg/dl¹². La Sociedad Española de Diabetes (SED)¹³ propone un objetivo de GPP inferior a 145 mg/dl, flexibilizándolo hasta 200 mg/dl en pacientes frágiles o con alto riesgo de hipoglucemia. La Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (redGDPS) recomienda tener una GPP inferior a 180 mg/dl¹⁴. La Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) se alinea con las mismas recomendaciones de la ADA⁹ (tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones de valores de GPP de acuerdo con las distintas sociedades científicas

Sociedad científica	Recomendación de GPP
Sociedades internacionales	
ADA	<180 mg/dl a las 1-2 h
IDF	<160 mg/dl a las 1-2 h
AACE	<140 mg/dl a las 2 h
Sociedades nacionales	
Grupo de Trabajo de Diabetes de la SEEN	<180 mg/dl a las 2 h
SED	<145 mg/dl a las 2 h
redGDPS	<180 mg/dl a las 2 h
SEMI	<180 mg/dl a las 1-2 h

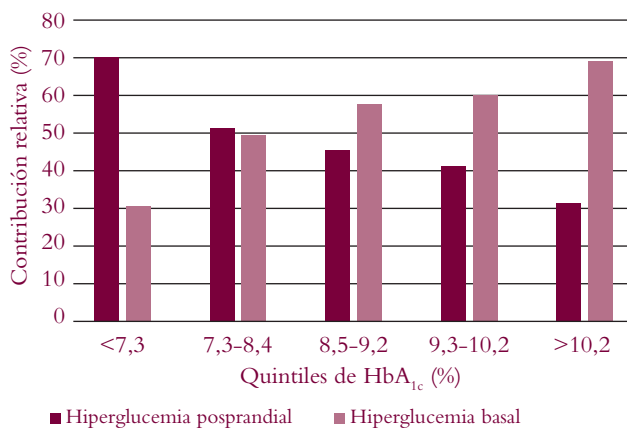
AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes Association; GPP: glucemia posprandial; IDF: International Diabetes Federation; redGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria; SED: Sociedad Española de Diabetes; SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna; SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA: QUÉ ES GLUCEMIA BASAL Y QUÉ ES GLUCEMIA POSPRANDIAL

Tanto la GPA como la GPP contribuyen a la HbA_{1c}. No obstante, la contribución de cada uno de estos dos factores depende de los niveles de HbA_{1c}, de tal forma que, a mayores niveles de HbA_{1c}, mayor contribución de la GPA¹⁵. En las primeras etapas evolutivas de la DM2, cuando la GPA es prácticamente normal, la GPP es el principal determinante

de la HbA_{1c}. Monnier et al.¹⁵ han demostrado que los perfiles de glucosa de 24 horas en pacientes con HbA_{1c} inferior al 6,5 %, superior o igual al 6,5-7 % y mayor o igual al 7-8 % muestran niveles similares de GPA, con la principal diferencia de la GPP. También demostraron que en pacientes con HbA_{1c} inferior al 8 % la HGPP tras el desayuno es la principal responsable de los valores elevados de HbA_{1c}.⁸ A medida que el control glucémico se deteriora y la HbA_{1c} aumenta, la contribución de la GPA es más significativa, como puede verse en la figura 2.

Figura 2. Contribución relativa en porcentaje de la hiperglucemia basal y posprandial según quintiles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Modificado de Monnier et al.¹⁵



¿QUÉ HAY DETRÁS DE LA HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL?

La HGPP se relaciona con mayor variabilidad glucémica², y esta se ha asociado con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones crónicas¹⁶. Está descrito¹⁷ que tanto el aumento de estrés oxidativo como la producción de anión superóxido son claves en el desarrollo de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus (DM). La variabilidad glucémica influye más sobre el estrés oxidativo que la HG mantenida¹⁸. Experimentalmente, esta variabilidad se ha relacionado con aumento de la síntesis de citocinas proinflamatorias¹⁹, de moléculas de adhesión implicadas en la enfermedad cardiovascular (E-selectina, molécula de adhesión intracelular, etc.)²⁰ y de apoptosis celular²¹ y con marcadores clínicos indirectos de aterosclerosis como el aumento del grosor de la íntima media carotídea, incluso en individuos sin diagnóstico previo de DM^{22,23}.

¿PERO ES TODO GLUCEMIA POSPRANDIAL?

Es bien conocida la relación entre la presencia de síndrome metabólico con la enfermedad cardiovascular²⁴. La

HGPP se asocia también con hiperinsulinemia posprandial y niveles elevados de triglicéridos y ácidos grasos libres²⁴. La resistencia a la insulina asociada al síndrome metabólico contribuye a la hipertrigliceridemia posprandial y, además, desempeña un papel clave en el patrón típico de dislipemia en las personas con DM2.

En presencia de resistencia a la insulina existe un aumento del flujo de ácidos grasos libres del tejido adiposo al hígado, donde se estimula la producción de lipoproteínas de muy baja densidad y de glucosa. El *output* continuo de lipoproteínas de muy baja densidad desde el hígado se mantiene en el estado posprandial y da lugar a la acumulación de lipoproteínas ricas en triglicéridos y prolonga la dislipemia posprandial.

En personas con DM2 y triglicéridos normales en ayunas, se ha descrito un aumento de los niveles de estos entre dos y tres veces durante el día con valores especialmente altos en el momento de acostarse y después de la cena²⁵. También existen datos acerca de una mayor correlación entre los niveles de triglicéridos posprandiales, con aumento del índice medio carotídeo, que entre los niveles de GPP y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, incluso en pacientes con triglicéridos normales en ayunas²⁶. Parece que la HGPP es un fenómeno más precoz tras la ingesta, a diferencia de la hipertrigliceridemia posprandial, que es más tardía²⁴.

HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL: SU PRESENCIA EN CIFRAS

Su presencia es frecuente incluso en pacientes con HbA_{1c} dentro de objetivos; sin embargo, hacer una aproximación real es complicado porque en muchos casos no se monitorizan estos valores y porque no existe un consenso unánime sobre su medición. Los nuevos sistemas de monitorización continua de glucosa han puesto de relieve que la HGPP es frecuente y es un punto que se ha de mejorar en el tratamiento.

En la DM tipo 1, un estudio realizado con monitorización continua de glucosa reveló que el 76,9 % de los pacientes presentaba valores fuera de objetivos de GPP²⁷.

En 3284 pacientes con DM2 no insulinizados, Bonora et al.²⁸ analizaron sus valores de GPP. Un 84 % de ellos presentó valores de GPP superiores a 160 mg/dl. El 38 % de pacientes considerados por su HbA_{1c} con buen control presentaba el 40 % de sus valores de GPP superiores a 160 mg/dl. En España, los datos proceden del estudio *on line* TranSTAR, donde De la Calle et al.²⁸ describieron los datos de control metabólico en 742 pacientes con DM2, de acuerdo con los objetivos de control en ese momento de la SED. Pese a que

solo un 18,8 % de los pacientes mostraba una HbA_{1c} superior al 8 %, un 82,1 % de los pacientes tenía una GPA superior a 125 mg/dl y un 88,4 % de ellos evidenciaba una GPP superior a 140 mg/dl.

En 2016 se publicó una encuesta *on line* con 906 pacientes con DM tipo 1 y DM2 de Reino Unido, Estados Unidos y Alemania²⁹. El 62 % de los pacientes declaró que había presentado valores elevados de GPP en la última semana.

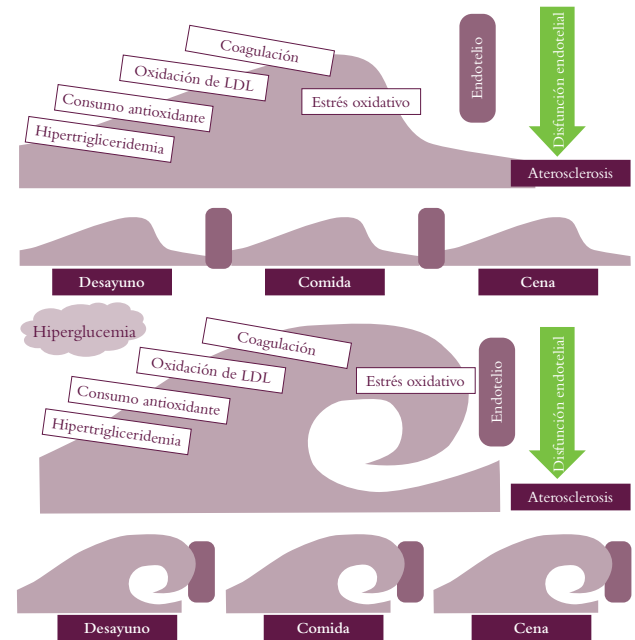
La prevalencia estimada de pacientes DM2 con GPA controlada pero HbA_{1c} fuera de objetivos, de acuerdo con una revisión reciente, oscila entre el 23,9 y el 54,4 % según el tipo de fuente³⁰.

LA GLUCEMIA POSPRANDIAL Y SU RELACIÓN CON COMPLICACIONES

Dentro de toda esta evidencia no podemos olvidarnos de la propuesta de Ceriello³¹ del año 2000 (figura 3). Este investigador fue el primero en poner el foco en la relación entre la HGPP y el desarrollo de complicaciones, especialmente cardiovasculares. Para Ceriello, en el estado posprandial los triglicéridos desempeñan un papel importante en el estrés oxidativo junto con la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, la activación de mecanismos de trombosis, el consumo de antioxidantes y la disfunción endotelial. Esta combinación favorecería la aterogénesis y la posibilidad de desarrollar un evento cardiovascular. En la DM2, simultáneamente a la hipertrigliceridemia posprandial, se une a la HGPP, que, como un viento fuerte, causa olas que golpean la pared y pueden derribarla, amplificando todos estos fenómenos.

Las fluctuaciones de glucosa a corto plazo tienen un correlato clínico. Las excursiones de GPP son de mayor duración y más variables en las personas con DM2 que en personas sanas⁴. Los estudios han demostrado una relación entre el aumento de HGPP, enfermedad cardiovascular y eventos cardiovasculares, tanto en personas con DM como en personas sanas³², e incluso algunos ensayos apuntan a que la GPP es mejor predictor de eventos cardiovasculares que la GPA. La HGPP se ha asociado también con deterioro cognitivo en ancianos con DM2, retinopatía y algunos tipos de cáncer²⁹.

Figura 3. Teoría de la ola de la hiperglucemia posprandial. Modificada de Ceriello³¹



LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Todo ello se traduce en un mayor consumo de recursos sanitarios y costes económicos en los pacientes con DM2³³. Ello implica un desafío en el manejo de estos pacientes, que precisan regímenes de tratamiento personalizados sin que se incremente el riesgo de hipoglucemia.

PUNTOS CLAVE

- El control fisiológico de la GPP es complejo y está finamente regulado por diversos mecanismos homeostáticos.
- El primer fenómeno fisiopatológico que precede al desarrollo de la DM2 es la HGPP.
- Tener una HbA_{1c} y glucemia basal en objetivos no necesariamente implica que se tenga un buen control a lo largo del día.
- La HGPP es un fenómeno frecuente pero infravalorado.
- La reducción de la magnitud cuali y cuantitativa de las excursiones glucémicas posprandiales puede traducirse en una mejora del control glucémico, así como de reducción del riesgo de complicaciones.

Glucemia posprandial y riesgo cardiovascular

Juan Martínez Candela

Médico de familia. Centro de Salud Mariano Yago.Yecla (Murcia)

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia posprandial (HGPP) es la primera anormalidad detectable en la homeostasis de la glucosa asociada con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Posteriormente, la elevación de la glucemia en ayunas (glucemia basal alterada), de la glucemia posprandial (GPP) o de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) llevará al diagnóstico de diabetes mellitus (DM). Así pues, la evaluación de la homeostasis metabólica en pacientes con DM y su control glucémico dependen de estos tres parámetros o «tríada de la glucosa»: glucemia en ayunas, GPP y HbA_{1c} , que se interrelacionan cuando se quiere optimizar el control glucémico general¹.

La HbA_{1c} es una medida del nivel medio de glucosa durante los dos a tres meses anteriores. La hiperglucemia basal y posprandial contribuyen, en mayor o menor medida, a la hiperglucemia total (HbA_{1c}). Al observar la contribución relativa de ambas respecto a la HbA_{1c} , Monnier et al.² encontraron que la mayor contribución de la HGPP ocurre con valores de HbA_{1c} cercanos al objetivo de control (hasta un 70 % con valores de HbA_{1c} inferiores al 7,3 %), teniendo la hiperglucemia basal mayor relevancia con valores más altos de HbA_{1c} . Esto sugiere que el control de la GPP es relevante para alcanzar los objetivos glucémicos en el tratamiento de la DM.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la regulación de la HGPP son numerosos, bastante complejos e interdependientes. Implican la secreción de insulina, la supresión de glucagón y también la intervención de algunas hormonas intestinales como el polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa y el péptido similar al glucagón tipo 1; todos contribuyen a la rápida respuesta fisiológica a la comida que conduce a la normoglucemia.

En individuos sanos, a los pocos minutos de ingerir alimentos, se produce un aumento de la secreción de insulina,

que suprime la secreción de glucagón y, con ello, su estímulo sobre la producción hepática de glucosa. Este aumento de los niveles plasmáticos de insulina estimula además la captación de glucosa por los tejidos periféricos. De esta forma, se evita que la GPP aumente por encima de 140 mg/dl manteniendo la glucemia estable, dentro de un rango estrecho. Sin embargo, en situaciones de prediabetes y en estadios iniciales de la DM2, se produce una pérdida de la primera fase de secreción de insulina tras las ingestas que da lugar a HGPP. La pérdida gradual del control glucémico posprandial hace que, con el tiempo, se produzca también la pérdida del control de la glucemia en ayunas (hiperglucemia basal) y el empeoramiento de la DM³.

Por otra parte, existen suficientes evidencias experimentales para relacionar las fluctuaciones hiperglucémicas con el estrés oxidativo, los marcadores de inflamación, la disfunción endotelial y el aumento de moléculas de adhesión que facilitan la penetración de lipoproteínas en la pared arterial y con marcadores indirectos de riesgo cardiovascular como el grosor de la íntima media carotídea. Todos ellos pueden contribuir al desarrollo de complicaciones crónicas de la DM^{3,4}.

HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL: MORTALIDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Existe evidencia de que la hiperglucemia tras sobrecarga de glucosa se relaciona con las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la mortalidad. Esta evidencia se basa, principalmente, en los resultados de estudios epidemiológicos realizados en pacientes sin DM conocida sometidos a sobrecarga oral de glucosa⁵⁻¹⁶ (tabla 1).

Esta relación también se ha visto confirmada en varios metanálisis. Balkau et al.⁹ realizaron un seguimiento de 20 años con datos combinados de los estudios de Whitehall, Paris Prospective y Helsinki Policemen y demostraron que la hiperglucemia a las 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa se

Tabla 1. Estudios epidemiológicos en los que se observa una asociación entre la hiperglucemia posprandial y el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad. Adaptada de Pinés et al.³ y Ceriello et al.¹⁹

Estudio	Encuentros	Referencia
Honolulu Heart Program	Glucemia tras 1 h predice enfermedad coronaria	Donahue et al. ⁵
Islington Diabetes Survey	Glucemia a las 2 h predice mortalidad cardiovascular y global	Jackson et al. ⁶
Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study	Glucemia a las 2 h predice mortalidad global	Lowe et al. ⁷
Rancho Bernardo Study	Glucemia a las 2 h dobla el riesgo de enfermedad cardiovascular fatal y enfermedad cardíaca en adultos mayores	Barrett y Ferrara ⁸
Whitehall, Paris Prospective, Helsinki Policemen studies	Glucemia a las 2 h predice mortalidad global y enfermedad cardiovascular	Balkau et al. ⁹
Hoorn Study	Glucemia a las 2 h predice mejor la mortalidad que la HbA _{1c}	De Vegt et al. ¹⁰
Pacific and Indian Ocean	Hiperglucemia tras carga aislada dobla el riesgo de mortalidad	Shaw et al. ¹¹
Funagata Diabetes Study	Glucemia a las 2 h predice la enfermedad cardiovascular. La GBA no	Tominaga et al. ¹²
Framingham Offspring Study	Glucemia a las 2 h predice los eventos cardiovasculares mejor que la HbA _{1c}	Meigs et al. ¹³
DECODE	Glucemia a las 2 h se asocia a mayor mortalidad independiente de la GB	DECODE Study Group ¹⁴
DECODA (DECODE asiático)	Glucemia a las 2 h es mejor predictor de mortalidad global que la GB	Nakagami et al. ¹⁵
China National Diabetes and Metabolic Disorders Study	Glucemia a las 2 h predice enfermedad cardiovascular mejor que la GBA	Yang et al. ¹⁶

Glucemia a las 2 h: tras sobrecarga oral de glucosa.

Los participantes en los estudios no tenían diabetes conocida.

Las relaciones entre los valores glucémicos y mortalidad y enfermedad cardiovascular eran independientes de otros factores de riesgo cardiovascular.

DECODE: Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe; GB: glucemia basal; GBA: glucemia basal alterada;

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

asocia con un aumento de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular. Coutinho et al.¹⁷ analizaron 20 estudios con un total de 95 783 participantes y 3707 eventos cardiovasculares ocurridos en los 12,4 años de seguimiento y concluyeron que se extiende una relación progresiva entre los niveles de glucosa y el riesgo cardiovascular por debajo del umbral diabético. Levitan et al.¹⁸, que analizaron 38 estudios que incluyeron a 194 658 participantes y 6551 eventos cardiovasculares ocurridos durante un seguimiento medio de 12 años, concluyeron que la glucemia es un marcador de riesgo de ECV para personas sanas sin DM.

Varias revisiones realizadas sobre el particular llegaron a la misma conclusión, de forma que mostraron una relación entre la GPP y la ECV^{19,20}.

Sin embargo, el nivel de glucosa posterior a la sobrecarga puede no ser el mismo que el posterior a la ingesta, y los estudios epidemiológicos que evalúan la relación del nivel de glucosa posprandial con la mortalidad o el riesgo de ECV son escasos. En el Diabetes Intervention Study²¹ se analiza-

ron los factores de riesgo asociados a enfermedad coronaria y mortalidad en pacientes con DM2 de diagnóstico reciente. Se incluyó a 1139 personas, de las cuales 197 murieron durante los 11 años de seguimiento. Se confirmó la relación entre un control deficiente de la GPP y el infarto agudo de miocardio y riesgo de muerte de cualquier causa y no se encontró la misma relación con el mal control de la glucemia en ayunas. En el estudio no se tuvo en cuenta la HbA_{1c}.

En el San Luigi Gonzaga Diabetes Study²² se incluyó a 505 personas con DM2 y un seguimiento regular durante 14 años. 147 murieron y ocurrieron 172 eventos cardiovasculares. El valor predictivo mediante un modelo Cox mostró que la glucemia a las 2 horas tras la comida y la HbA_{1c}, pero no la glucemia basal, predicen la ECV y cualquier causa de mortalidad.

Finalmente, un reciente estudio retrospectivo observacional japonés²³ también ha ratificado la relación de la HGPP (nivel medio de glucemia a las 2 horas del desayuno) con la incidencia de ECV y la mortalidad por todas las

causas, independientemente del nivel medio de HbA_{1c} en pacientes con DM2.

ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN SOBRE LA HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL

Diversos estudios han tratado de responder a la pregunta de si el tratamiento farmacológico centrado en controlar la HGPP puede reducir la ECV; los más importantes se reflejan en la tabla 2²⁴⁻³⁰.

Dos de ellos, HEART2D y NAVIGATOR, diseñados para evaluar la hipótesis de que controlar la HGPP puede prevenir las complicaciones cardiovasculares, no consiguieron demostrarlo.

En resumen, pese a la evidencia de los estudios epidemiológicos que demuestran la asociación entre ECV e HGPP, los estudios de intervención no han conseguido demostrar de manera uniforme y definitiva un beneficio cardiovascular de los tratamientos dirigidos al control de la GPP³.

PUNTOS CLAVE

- La HGPP es la alteración más precoz de la homeostasis de la glucosa, relacionada con la DM2.
- Según la evidencia aportada por numerosos estudios epidemiológicos, la HGPP se asocia a ECV.
- Los estudios de intervención no han conseguido demostrar de manera definitiva dicha asociación.

Tabla 2. Principales estudios de intervención en hiperglucemia posprandial. Adaptada de Pinés et al.³

Estudio	Encuentros	Fármacos
STOP-NIDDM ²⁴	Personas con IGT. Reducción de ECV, sobre todo IAM	Acarbosa/placebo
Metanálisis de Hanefeld et al. ²⁵ (7 estudios, duración ≥ 1 año)	Pacientes con DM. Reducción de ECV (IAM)	Acarbosa/placebo
Acarbose Cardiovascular Evaluation ²⁶	Sin beneficios en población china con ECV e IGT	Acarbosa/placebo
Hanefeld et al. ²⁷	Personas con IGT. Reducción del grosor de la íntima media carotídea	Acarbosa/placebo
Esposito et al. ²⁸	DM de inicio. Mayor reducción del grosor de la íntima media carotídea con repaglinida (52 %/persona) frente a gliburida (18 %/persona) con similar HbA _{1c}	Repaglinida/gliburida
NAVIGATOR ²⁹	Personas con IGT. Sin beneficio con nateglinida	Nateglinida/placebo
HEART2D ³⁰	Personas con DM e IAM. Parado a los 2,7 años por no haber diferencias entre tratamientos	Insulina con pauta basal/posprandial

ECV: enfermedad cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HEART2D: Hyperglycemia and Its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; IAM: infarto agudo de miocardio; IGT: intolerancia a la glucosa; NAVIGATOR: Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research.

Variabilidad glucémica: ¿qué es y cómo se mide?

Virginia Bellido Castañeda

Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Cruces. Bilbao

La hiperglucemia en la diabetes mellitus (DM) engloba tanto a la hiperglucemia crónica sostenida como a las oscilaciones agudas de la glucemia. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) se ha considerado el patrón de oro para evaluar el control glucémico. Sin embargo, su valor no refleja las excursiones glucémicas, las cuales aumentan el riesgo de hipoglucemias e hiperglucemias. El concepto de variabilidad glucémica (VG) hace referencia a la fluctuación de los niveles de glucosa u otras medidas, como la HbA_{1c}, a lo largo de un período de tiempo¹. Tiene dos dimensiones principales: la amplitud, asociada con la magnitud de las excursiones glucémicas, y el tiempo, que identifica la duración de las fluctuaciones y la frecuencia con la que ocurren² (figura 1). Esta descripción abarca dos categorías de medidas: la VG a corto plazo, representada por las excursiones glucémicas que ocurren a lo largo del día (VG intradía) o a la misma hora en diferentes días (VG interdía), y la VG a largo plazo, basada en determinaciones seriadas a lo largo de un período de tiempo, habitualmente de HbA_{1c}, glucemia plasmática en ayunas (GPA) o glucemia posprandial (GPP)³.

Durante muchos años, la automonitorización de glucemia capilar (AMGC) ha sido el método principal para medir la VG a corto plazo. Para su cálculo son necesarios al menos 3-5 controles de glucemia capilar al día, o incluso 10 o más, dependiendo del tipo de medida. En los últimos años está siendo reemplazada por la monitorización continua de glucosa (MCG), considerada hoy en día el patrón de oro para evaluar la VG a corto plazo. A diferencia de la AMGC, la cual nos da información de manera puntual, la MCG mide la glucosa intersticial a intervalos de 5 minutos y es capaz de registrar todas las excursiones hiper e hipoglucémicas, lo que nos permite evaluar las dos dimensiones de la VG: amplitud y tiempo⁴. La extensión del uso de la MCG ha hecho que la VG esté emergiendo como un componente adicional del control glucémico, de manera que la definición actual de un óptimo control glucémico consistiría en una HbA_{1c} dentro del objetivo individualizado, sin hipoglucemias y con poca VG^{3,5} (figura 2).

Desde la introducción de la media de la amplitud de las excursiones glucémicas (*Mean Amplitude of Glycemic Excursions*

Figura 1. Variabilidad glucémica (VG) en tres pacientes hipotéticos con la misma glucemia media. En azul, un paciente con mucha VG en el mismo día; en rojo, un paciente con amplia VG en diferentes días; y en verde, un paciente con VG moderada

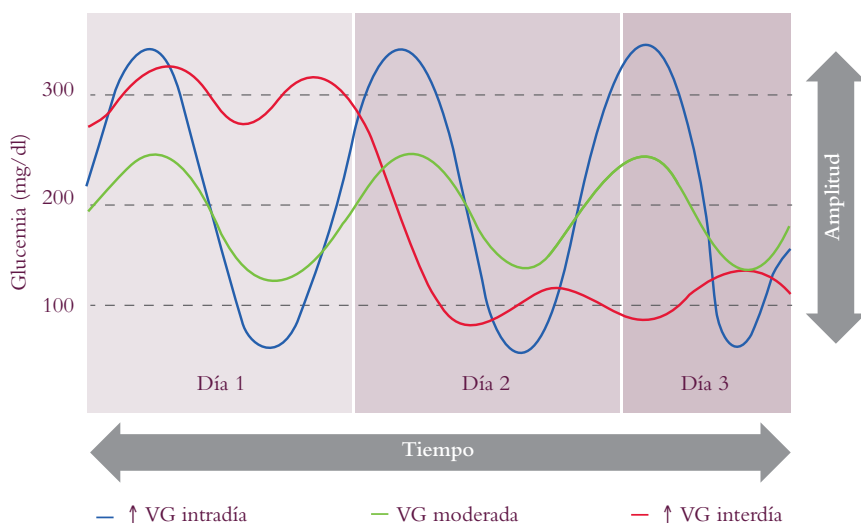
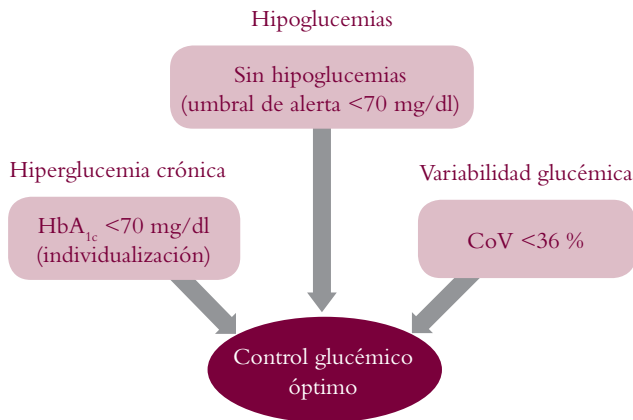


Figura 2. Objetivos para un control glucémico óptimo basados en el concepto del triunvirato glucémico: hiperglucemia crónica ($HbA_{1c} < 7\%$); variabilidad glucémica ($CoV < 36\%$) y evitar hipoglucemias³



CoV: coeficiente de variación; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada.

[MAGE]) en 1970⁶, ha aparecido un número creciente de parámetros para evaluar la VG, muchos de los cuales requieren cálculos matemáticos complejos y son difíciles de interpretar. Esta proliferación de medidas dificulta la interpretación clínica, dado que ni los valores de referencia ni la intercambiabilidad de los resultados obtenidos por las diferentes metodologías están claramente definidos⁷. A conti-

nuación, se describen los principales parámetros para evaluar la VG a corto y largo plazo, con sus principales ventajas y limitaciones (tabla 1).

Los principales parámetros utilizados en la práctica clínica para establecer la VG a corto plazo son la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CoV). La determinación de la DE es la medida más simple de VG. Para su cálculo se recomienda la realización de al menos tres glucemias diarias, aumentando la precisión con el incremento en el número de determinaciones. La VG puede considerarse baja si se encuentra tres veces por debajo del valor promedio de glucosa; es aceptable también en la DM tipo 1 alcanzar una $DE \times 2 < \text{glucemia media}$ ⁸. Tiene la ventaja de que es calculada directamente por la mayoría de los dispositivos (glucómetros y MCG), pero el inconveniente de ser dependiente de la media. Para hacer esta determinación independiente de la media, se recomienda la utilización del CoV (%), obtenido del simple cálculo: $(DE/\text{glucosa media}) \times 100$. El consenso internacional para el uso de MCG ha establecido la recomendación de utilizar el CoV como el parámetro principal para evaluar la VG, con un punto de corte del 36 % para diferenciar entre niveles de glucosa estables ($< 36\%$) o inestables ($\geq 36\%$)^{4,9}.

Otro parámetro para evaluar la VG intradía es el índice MAGE, que tiene en cuenta las excursiones glucémicas que exceden 1 DE de la media, y calcula la media aritmética

Tabla 1. Principales parámetros para evaluar la VG³

	Cálculo	Interpretación	Datos requeridos
DE	DE de la concentración media de glucosa	VG a corto plazo intradía	AMGC o MCG
CoV (%)	$(DE/\text{media}) \times 100$	VG a corto plazo intradía. Un valor del 36 % diferencia entre diabetes estable e inestable	AMGC o MCG
MAGE	Describe la media aritmética de las diferencias entre glucemias máximas y mínimas consecutivas	VG a corto plazo intradía	AMGC o MCG
MODD	Media de las diferencias absolutas entre los valores de glucosa a la misma hora en días consecutivos	VG a corto plazo interdía. Un valor de 60 mg/dl diferencia entre diabetes estable e inestable	AMGC o MCG
LBGI, HBGI	Precedido por una transformación logarítmica para hacer simétrica la distribución de los valores de glucosa	Índices para la predicción del riesgo de hipo o hiperglucemia, respectivamente	AMGC o MCG
RIQ	Distribución de los datos de glucosa en los diferentes momentos del día (P25-P75)	VG a corto plazo intradía o interdía. Un RIQ más ancho implica mayor VG	MCG (AGP)
Cambios visita a visita	Medidas de variabilidad (DE, CoV, etc.), de HbA_{1c} , GPA y GPP entre visitas consecutivas	VG a largo plazo	AMGC, GPA, GPP o HbA_{1c}

AGP: perfil ambulatorio de glucosa; AMGC: automonitorización de glucemia capilar; CoV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; GPA: glucemia plasmática en ayunas; GPP: glucemia posprandial; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; HBGI: *High Blood Glucose Index*; LBGI: *Low Blood Glycemic Index*; MAGE: *Mean Amplitude of Glycemic Excursions*; MCG: monitorización continua de glucosa; MODD: *Mean of Daily Differences*; RIQ: rango intercuartílico; VG: variabilidad glucémica.

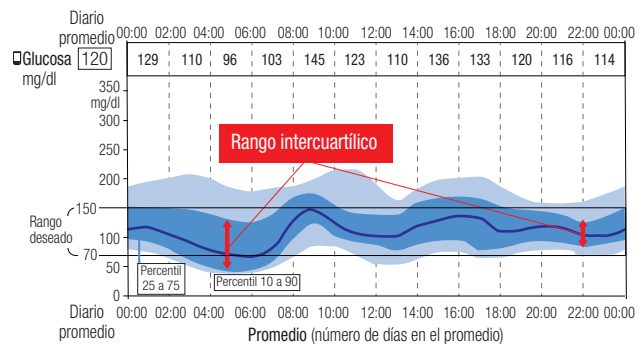
entre las glucemias máximas y mínimas consecutivas¹⁰. Se ha correlacionado con marcadores de estrés oxidativo implicados en el daño vascular¹¹. Rodbard calculó los percentiles 25, 50 y 75 de MAGE (136,4, 170,1 y 190,0 mg/dl, respectivamente), en un grupo de pacientes con DM tipo 1 y tipo 2 con MCG durante una semana¹². Estos valores podrían utilizarse de referencia, si bien no existe un claro punto de corte establecido. Este parámetro se ha criticado al ver como arbitrario el límite de 1 DE para considerar una excursión glucémica como significativa, así como por la dificultad para delimitar el inicio y final de dichas excursiones, y, además, no es calculado directamente por los dispositivos de MCG.

Para evaluar la VG interdiaria, uno de los parámetros más utilizados es la media de las diferencias diarias (*Mean of Daily Differences* [MODD])¹³. Se basa en el cálculo de las diferencias absolutas entre dos valores de glucosa medidos al mismo tiempo con un intervalo de 24 horas, de modo que un valor alto indica una gran VG entre días. Monnier et al. han establecido un punto de corte de 60 mg/dl para diferenciar entre un control glucémico estable (<60 mg/dl) e inestable (≥ 60 mg/dl)³. El cálculo es relativamente sencillo, pero no está disponible con los dispositivos de monitorización de glucosa actuales.

Otra medida de VG a corto plazo, en este caso cualitativa, es el rango intercuartílico (RIQ), representado en el perfil ambulatorio de glucosa (AGP). El AGP integra en un gráfico las variaciones de los niveles de glucosa obtenidos a lo largo de un período determinado, y las expresa en función de la hora del día con ayuda de la mediana y los percentiles 10, 25, 75 y 90. El RIQ es la diferencia entre los P25 y 75, que incluye el 50 % de los valores. Se puede estimar la VG de una manera visual valorando su anchura en los distintos momentos del día (figura 3)¹⁴.

A la hora de interpretar la VG también es importante tener en cuenta que los valores de glucosa no siguen una distribución normal. El rango de hiperglucemia es habitualmente más amplio que el rango de hipoglucemia, de forma que una disminución de 20 mg/dl de glucosa en el rango de hipoglucemia (por ejemplo, de 70 a 50 mg/dl), es clínicamente más relevante que un aumento de 20 mg/dl en el rango de hiperglucemia (por ejemplo, de 180 a 200 mg/dl)¹⁵. Para predecir el riesgo de hipo e hiperglucemia se pueden utilizar, respectivamente, los índices de niveles bajo y alto de glucosa (*Low/High Blood Glucose Index* [LBGI y HBGI])¹⁶. Así, un valor del LBGI < 2,5 corresponde a un bajo riesgo de hipoglucemia y un valor > 5 a un riesgo alto¹⁷. Estos índices son calculados directamente por algunos de los dispositivos de monitorización de glucosa actuales.

Figura 3. Representación gráfica del perfil ambulatorio de glucosa de 14 días, obtenido mediante el software de descarga del FreeStyle® Libre. La línea azul oscuro representa la mediana (valor intermedio) de las lecturas de glucosa. La sombra azul oscuro representa el rango intercuartílico, es decir, rango de percentiles 25-75 de las lecturas del sensor (el 50 % de los datos), mientras que la sombra azul claro representa el rango de percentiles 10-90 (el 80 % de los datos). En el ejemplo representado en la figura se puede apreciar una mayor amplitud del rango intercuartílico entre las 02:00 y las 06:00 h y, por tanto, mayor VG, y menor VG entre las 20:00 y las 00:00 h



El segundo tipo de VG, VG a largo plazo, evalúa las fluctuaciones visita a visita de medidas tales como HbA_{1c}, GPA o GPP, con el posterior cálculo de su DE o CoV. Habitualmente, se utilizan mediciones trimestrales de HbA_{1c}, o mediciones de GPA, GPP o perfiles de 6-7 puntos separados por intervalos de tiempo semanales, mensuales o trimestrales. Esta VG a largo plazo se ha correlacionado con la concentración media de glucemia o con la media de HbA_{1c}, por lo que podría ser, al menos en parte, un reflejo de la hiperglucemia crónica^{18,19}.

La falta de consenso hasta ahora sobre los parámetros para describir la VG a corto y a largo plazo contribuye en parte a las dificultades para establecer las relaciones entre la VG y los resultados clínicos. Estudios observacionales han indicado que la VG a corto y a largo plazo podría desempeñar un papel importante en las complicaciones micro y macrovasculares en DM tipo 1 y tipo 2¹⁹⁻²¹. Estos riesgos potenciales asociados a la VG parecen estar relacionados con un posible daño vascular debido a las fluctuaciones excesivas de glucosa y a un mayor riesgo de hipoglucemia y sus consecuencias^{22,23}. Sin embargo, la evidencia definitiva del papel de la VG en el desarrollo de complicaciones crónicas es todavía escasa, por lo que son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que confirmen estos resultados.

CONCLUSIONES

Con la mayor disponibilidad de los sistemas de MCG, la VG está emergiendo como un objetivo de control glucémi-

co adicional. La VG es un predictor consistente del riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia, si bien no se ha confirmado su papel como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones crónicas. Para que resulte útil en la práctica clínica, la VG debe ser fácilmente medible e interpretable. En este sentido, la recomendación del uso del CoV como parámetro principal para evaluar la VG puede ayudar a limitar la confusión existente con el número creciente de parámetros disponibles. Para alcanzar un control glucémico óptimo, debemos ser conscientes de las posibles opciones terapéuticas y de estilo de vida disponibles que pueden ayudar a reducir la VG, sin comprometer el control.

PUNTOS CLAVE

- La VG a corto plazo hace referencia a las excursiones glucémicas que ocurren a lo largo del día (VG intradía) o a la misma hora en diferentes días (VG interdía).
- La VG a largo plazo hace referencia a la fluctuación de los niveles de HbA_{1c} u otras medidas como la GPA o la GPP, visita a visita, a lo largo del tiempo.
- La MCG es el patrón de oro para evaluar la VG.
- Se ha propuesto el CoV como el principal parámetro para evaluar la VG a corto plazo, con un punto de corte del 36 % para diferenciar entre DM estable e inestable.

¿Qué nos dicen las guías de práctica clínica o los consensos sobre la hiperglucemia posprandial?

Ane Urbina Juez

Unidad de Atención Primaria de Sopela (Bizkaia). Rising Stars redGDPS

El adecuado control glucémico en la diabetes es primordial para evitar la aparición o evolución de complicaciones microvasculares o macrovasculares.

Por ello, para conseguir un buen control glucémico, es imprescindible el correcto control de la glucemia prandial y posprandial, siempre que sea posible conseguirlo, con una combinación farmacológica individualizada y sin hipoglucemia; en caso de hipoglucemia, el objetivo deberá ser más laxo para evitarlas.

Pero a pesar de que diversos estudios epidemiológicos sugieren que las fluctuaciones en la glucemia posprandial (GPP) se relacionan con un aumento del riesgo cardiovascular, los estudios de intervención realizados hasta el momento no han evidenciado beneficios cardiovasculares con un control selectivo de la GPP.

OBJETIVOS DE GLUCEMIA POSPRANDIAL

Habitualmente, el control glucémico lo evaluamos con la medición de la hemoglobina glucosilada, que refleja el valor medio de glucosa plasmática las últimas 8-12 semanas¹. Sin embargo, no nos da información sobre posibles fluctuaciones glucémicas a lo largo del día y de diferentes días. Por ello, a fin de valorar la variabilidad glucémica y monitorizar la GPP, debemos recurrir a otros métodos, como la automonitorización de la glucemia plasmática (se recomienda realizar perfiles completos diarios durante varios días con tres mediciones antes de la ingesta, tres a la hora o a las 2 horas tras la ingesta y una antes de dormir, de manera que se precisa un total de siete mediciones diarias) o la monitorización continua de glucosa plasmática, sin que exista consenso sobre qué tipo de ingesta, qué período de tiempo o qué método puede ser más idóneo de forma global o en particular para cada paciente. Dada la variabilidad en la detección, es posible que sea necesario recurrir a varios métodos para conseguir información detallada sobre el perfil glucémico de cada paciente².

Sin un método unificado de valoración de la GPP, no es de extrañar que la variabilidad sea el rasgo diferencial entre

los criterios diagnósticos de las diferentes asociaciones y sociedades científicas. De forma global, todas coinciden en que la medición se debe realizar entre los 60 y los 120 minutos tras el inicio de la ingesta, si bien cada sociedad establece un valor de GPP diferente como objetivo que se ha de conseguir de forma segura evitando la hipoglucemia³⁻⁸. En la tabla 1 se recoge el nivel de glucosa recomendado por cada sociedad/asociación.

Tabla 1. Objetivos de glucemia posprandial en población con diabetes mellitus no embarazada

Sociedad/asociación	Glucosa (mg/dl)	Tiempo tras la ingesta (min)
IDF	<160	60-120
AACE/ACE	<140	60-120
ADA/EASD	<180	120
SEEN/redGDPS	<180	120
SED	<145	120

AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology (AACE/ACE); ADA: American Diabetes Association; IDF: International Diabetes Federation; redGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria; SED: Sociedad Española de Diabetes; SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

La American Diabetes Association, en la actualización de 2019 de *Standards of Medical Care in Diabetes*, centra la sección 14 en el manejo de la diabetes durante el embarazo. En dicha sección se propone un control más estricto (tabla 2) de los valores objetivo tanto en la preprandial (<95 mg/dl) como en la GPP (a los 60 y a los 120 minutos), haciendo hincapié en la necesidad de lograrlos de forma segura evitando la hipoglucemia⁵.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Una vez detectada la elevación en las cifras de GPP, el ajuste de tratamiento se debe establecer de forma individualizada y consensuada con el paciente. Los principales factores

Tabla 2. Objetivo de glucemia posprandial en la diabetes pregestacional y gestacional durante el embarazo

Sociedad/asociación	Glucosa (mg/dl)	Tiempo tras la ingesta (min)
ADA	<95	Antes de la ingesta
ACOG	<140	60
	<120	120

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists;
ADA: American Diabetes Association.

que se deben tener en cuenta para la individualización del tratamiento son la motivación del paciente, la presencia de complicaciones cardiovasculares o en órgano diana, el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de otras comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia, la edad y la expectativa de vida de cada paciente³⁻⁸.

Ante la presencia de una elevación de la GPP, el objetivo será lograr lo antes posible el control evitando la hipoglucemia. Para ello se debe reevaluar en un período no superior a tres meses y tener en cuenta varios criterios: la necesidad de automonitorización de la glucosa plasmática o la monitorización continua de la glucosa en plasma; valorar exhaustivamente la presencia de hipoglucemia documentada o sospechada; monitorizar los valores lipídicos; valorar la presencia de eventos adversos como el aumento de peso, la retención hídrica o alteraciones hepáticas o renales; considerar las comorbilidades y el tratamiento concomitante del paciente; la presencia de complicaciones derivadas de la diabetes y los factores psicosociales del paciente⁴.

Para conseguir el control de la GPP es primordial incidir sobre los estilos de vida y la dieta del paciente, tras lo cual nos centraremos en el tratamiento del paciente y procederemos a intensificarlo. Independientemente de que el tratamiento sea con antidiabéticos no insulínicos (ADNI) o con una pauta de insulina basal, hay varios grupos terapéuticos con especial interés para controlar los picos de GPP⁴⁻⁷:

- **Glinidas.** La repaglinida presenta un pico de disponibilidad temprano y una vida media corta. Tiene menor riesgo de hipoglucemia que las sulfonilureas.
- **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.** Aumentan la insulina y disminuyen el glucagón de forma

dependiente de la glucosa. Muestran un riesgo bajo de hipoglucemia.

- **Agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1.** Además de aumentar la insulina y disminuir la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, enlentecen el vaciado gástrico e incrementan la sensación de saciedad. Se debe evitar su uso en pacientes con historia personal o familiar de carcinoma medular de tiroides.
- **Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.** Presentan un efecto glucosúrico al inhibir la receptación de glucosa en el túbulo contorneado proximal independientemente de la glucemia. Presentan un riesgo bajo de hipoglucemia.
- **Insulina.** Es la opción más potente y la preferida en situación de insulinopenia. Disminuye la hemoglobina glucosilada hasta el 1-2 %:
 - Análogos de insulina rápida (aspart, lispro o glulisina). Su acción es más parecida al pico de secreción endógeno de insulina. Presentan un inicio y final de dosis más rápido y asociando menos hipoglucemias.
 - Análogos de insulina ultrarrápida: faster aspart (Fiasp[®]). Representa una nueva generación de insulinas prandiales. Se acerca aún más al perfil de la insulina fisiológica, por lo que proporciona un mejor control de la GPP.

En caso de no lograr los objetivos de GPP con un régimen de insulina basal + ADNI, la mejor alternativa es añadir insulina preprandial con la ingesta para cubrir los picos hiperglucémicos posprandiales⁴.

PUNTOS CLAVE

- Disparidad de criterios sobre qué ingesta y cómo debe realizarse la medición y sobre la cifra a partir de la cual se considera que la GPP está elevada.
- Si la hemoglobina glucosilada se encuentra fuera de objetivo, es conveniente valorar la glucemia preprandial y la GPP.
- Los ajustes de tratamiento deben realizarse de forma individualizada y consensuada con el paciente.
- Los últimos consensos sugieren la intensificación con ADNI como primer paso.

Efecto de las distintas insulinas en la glucemia posprandial

Francisco Javier Ampudia-Blasco

Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia

INTRODUCCIÓN

Reducir la hiperglucemia posprandial es esencial para alcanzar los objetivos glucémicos, tanto en diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como en diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Desde el punto de vista epidemiológico, la hiperglucemia posprandial se ha asociado con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y de muerte cardiovascular¹. Sin embargo, los estudios de intervención realizados hasta la fecha no han podido confirmar que una reducción preferente de la hiperglucemia posprandial sea más beneficiosa que otras estrategias focalizadas en la reducción de la hiperglucemia basal¹. Además, la hiperglucemia posprandial excesiva se asocia con mayor variabilidad glucémica², y esta, con un mayor riesgo de hipoglucemias^{3,4}. En consecuencia, para alcanzar los objetivos glucémicos minimizando el riesgo de hipoglucemia es necesario un control concomitante de la hiperglucemia posprandial.

Monnier fue el primero que describió la importancia relativa de la hiperglucemia posprandial en relación con los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), en pacientes con DM2 en tratamiento con dieta o agentes orales⁵. Con una HbA_{1c} cerca del objetivo (<7,3 %), la contribución relativa de la hiperglucemia posprandial es al menos del 70 %. En pacientes con mal control glucémico y valores de HbA_{1c} superiores al 9,3 %, la hiperglucemia posprandial es responsable del 40 % de la carga glucémica. Por tanto, reducir la hiperglucemia posprandial junto con la hiperglucemia basal es clave para alcanzar/mantener los objetivos de HbA_{1c}.

La insulina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la hiperglucemia. En pacientes con DM1, el tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina o infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) es de elección. En la DM2, el deterioro progresivo de la función β pancreática hará necesaria en algún momento la introducción de la insulina para reestablecer la normoglucemia. En estos pacientes, el tratamiento con insulina debe iniciarse cuando el tratamiento combinado de agentes orales con/sin agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 no es suficiente para alcanzar o mantener los ob-

jetivos del control glucémico, habitualmente con una HbA_{1c} > 7,0-7,5 %^{6,7}. En nuestro entorno, la insulinización se inicia con la adición de la insulina basal al tratamiento oral previo⁸⁻¹⁰. Con el tiempo, a pesar de la mejora inicial, el control glucémico se deteriora, lo que hará necesaria la introducción de dosis suplementarias de insulina prandial con la intención de controlar la hiperglucemia posprandial¹¹.

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN DE INSULINA EN LAS COMIDAS

Entre comidas (período interprandial) y durante la noche, insulina y glucagón se secretan a un ritmo casi constante para mantener los niveles de glucemia estables, entre 80 y 126 mg/dl^{12,13}. La producción endógena de glucosa, principalmente por parte del hígado (90 %), es clave en la homeostasis de la glucosa. Tras la ingesta, los niveles de glucosa en sangre aumentan rápidamente y alcanzan un pico máximo aproximadamente 1 hora después, pero nunca mayor de 140 mg/dl¹⁴.

La primera fase de secreción de insulina, que ocurre tan pronto como a los 5 minutos del inicio de la ingesta, evita una elevación excesiva de la glucemia tras la ingesta¹⁵. La insulina previamente sintetizada en la célula β y almacenada en los gránulos de secreción se libera a la circulación en respuesta al incremento de la glucemia. Posteriormente, en una segunda fase, la insulina producida *de novo* se secreta a un ritmo más lento y de forma más prolongada. Después de 2-3 horas, dependiendo del tamaño y composición de la comida, los niveles de glucosa retornan a los valores interprandiales habituales. En consecuencia, la inhibición precoz de la producción hepática de glucosa durante la primera fase de secreción es crítica para el control de la hiperglucemia posprandial¹⁶.

Dado que la insulina se libera directamente al sistema portal, el hígado está expuesto a concentraciones de insulina entre 2 y 3 veces superiores a las de la circulación periférica¹⁷. El aumento brusco de los niveles de insulina durante la

primera fase de secreción, al incrementar de forma crítica la ratio insulina/glucagón en el sistema portal, resulta crucial en la supresión de la producción hepática de glucosa y también en el aumento de captación de glucosa por los tejidos periféricos.

Desde el descubrimiento de la insulina en 1921, el tratamiento con insulina ha evolucionado considerablemente intentando emular la secreción fisiológica de insulina. El desarrollo de mejores insulinas basales, para el control interprandial y nocturno, y de insulinas prandiales, para el control posprandial, ha sido imparable. En el caso de las insulinas prandiales o de acción rápida, la velocidad en la absorción de la insulina desde el tejido subcutáneo es clave para la supresión precoz de la producción hepática de glucosa y el aumento temprano de captación periférica de glucosa, y con ello para el mejor control de la glucemia posprandial.

PRIMERA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA (LISPRO, ASPART Y GLULISINA)

El desarrollo de los análogos de insulina por bioingeniería genética ha permitido optimizar el tratamiento insulínico y corregir algunas de las limitaciones de las insulinas disponibles hasta ese momento. La insulina regular humana (IRH), primera insulina prandial disponible, tiene un inicio de acción lento, un pico de acción atenuado de 2-4 horas y una duración hasta de 8 horas (tabla 1 y figura 1). Para conseguir un aceptable control posprandial, se recomendaba su administración entre 30 y 45 minutos antes de la ingesta¹⁸.

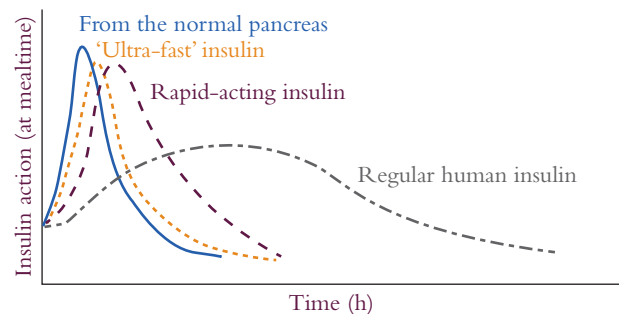
Los análogos de insulina de acción rápida (AIAR) de primera generación (lispro, aspart y glulisina), que aparecieron a mitad de los años noventa, se desarrollaron para reproducir mejor la secreción fisiológica de insulina con las comidas, que es rápida, potente y de corta duración (figura 1)^{19,20}. Estructuralmente, la insulina lispro presenta una inversión de los aminoácidos lisina y prolina, que ocupan en la IRH la posición B29 y B28, respectivamente. Esta inversión se traduce en un cambio conformacional que dificulta la formación de dímeros y hexámeros, incluso en presencia de zinc. En el caso de la insulina asparta, la sustitución de prolina por ácido aspártico (con cargas negativas) en la posición B28 da lugar a una menor tendencia a la agregación de las moléculas de insulina en presencia de zinc. Finalmente, en la insulina glulisina la sustitución de asparragina por lisina en la posición B3 y de lisina por ácido glutámico en la posición B29 favorece la mayor formación de monómeros tras la administración subcutánea. En conjunto, estos cambios estruc-

Tabla 1. Insulinas disponibles en España*

Insulina	Inicio	Pico	Duración eficaz
Faster aspart	4-5 min	~30-35 min	2-3 h
Lispro, aspart o glulisina	~9-10 min	45-75 min	2-4 h
IRH	~30 min	2-4 h	5-8 h
NPH	~2 h	6-10 h	10-16 h
Detemir	~2 h	Sin pico	12-20 h
Glargina	~2 h	Sin pico	20-24 h
Glargina de 300 UI	~2-4 h	Sin pico	24-30 h
Degludec	~2-4 h	Sin pico	Hasta 42 h

* En esta tabla no se incluyen las insulinas premezcladas. Actualmente en España existen diversos preparados de insulinas premezcladas dependiendo de la proporción de análogo de insulina de acción rápida (25 % lispro/75 % NPL, 50 % lispro/50 % NPL, 30 % aspart/70 % NPA, 70 % aspart/30 % NPA). Las mezclas previas con IRH están en desuso; queda tan solo una variedad disponible (30 % IRH/70 % NPH).
Faster aspart: *faster-acting insulin aspart*; IRH: insulina regular humana; NPA: *neutral protamine aspart*; NPL: *neutral protamine lispro*; NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

Figura 1. Perfil de acción de los diferentes tipos de insulina prandial (insulina regular humana, análogo de insulina de acción rápida de primera generación y *faster-acting insulin aspart*) frente a la secreción fisiológica de insulina. Modificada de Home²⁰



turales favorecen la disociación precoz de las moléculas de insulina en dímeros y monómeros, lo que se traduce en una absorción facilitada tras la administración en el tejido celular subcutáneo.

Los AIAR lispro, aspart y glulisina tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas bastante similares²¹⁻²⁴. En general, la inyección de los AIAR provoca una concentración máxima mayor y en la mitad de tiempo que la IRH (tabla 1 y figura 1)²⁵. Bruttomesso et al.²⁶ demostraron que la lispro reducía de forma más precoz y transitoria la producción hepática de glucosa frente a la IRH, con una mayor reducción de la glucemia posprandial y menor hiperinsulinemia tardía. En la tabla 1 se recogen los aspectos más relevantes de la farmacología de los AIAR.

Desde un punto de vista práctico, los AIAR, frente a la IRH, reducen más eficazmente las excursiones glucémicas posprandiales (diferencia entre la glucemia preprandial y la glucemia posprandial de 1,5-2 horas) y disminuyen el riesgo de hipoglucemia tardía (antes de la siguiente ingesta)²⁵. Además, por lo conocido hasta la fecha, la rapidez de acción de los AIAR permite una administración justo antes de la ingesta o incluso después, frente a la IRH, que requiere una administración 30-45 minutos antes de las comidas²⁷.

Diversos metanálisis en los que se han comparado los AIAR de primera generación con la IRH (tanto en pacientes con DM1 como con DM2) han demostrado un control glucémico global (HbA_{1c}) similar o mejor con los AIAR y menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas^{28,29}. Más recientemente, otro metanálisis, con AIAR de primera generación frente a IRH en pacientes con DM1 focalizado en el control posprandial y en el riesgo de hipoglucemia, demostró un mejor control de la glucemia posprandial con los AIAR (-19,44 mg/dl; intervalo de confianza [IC] del 95 %: de -21,49 a -17,39; 5031 pacientes; $I^2 = 69$ %), menor riesgo de hipoglucemias totales (0,93; IC del 95 %: 0,87-0,99; 6235 pacientes; $I^2 = 81$ %), de hipoglucemias nocturnas (0,55; IC del 95 %: 0,40-0,76; 1995 pacientes; $I^2 = 84$ %) y de hipoglucemias graves (0,68; IC del 95 %: 0,60-0,77; 5945 pacientes; $I^2 = 0$ %)¹⁹. La reducción de HbA_{1c} fue también significativa, aunque de poca magnitud (-0,13 %; IC del 95 %: de -0,16 a -0,10; 5204 pacientes; $I^2 = 73$ %)¹⁹. Esta circunstancia se ha asociado al uso de insulina *neutral protamine Hagedorn* como insulina basal, y no análogos de insulina de acción prolongada, en muchos de los estudios evaluados²⁷.

En pacientes en tratamiento con ISCI, los AIAR de primera generación frente a IRH consiguen un mejor control de la glucemia posprandial, especialmente después del desayuno (-29,34 mg/dl; IC del 95 %: de -30,78 a -27,72), con un riesgo de hipoglucemia comparable y una tendencia a reducción de HbA_{1c} ³⁰. Asimismo, durante el embarazo, lispro y aspart son insulinas seguras, con una eficacia comparable a la de la IRH^{30,31}. En población pediátrica, los AIAR también son seguros y, aunque tienen una eficacia comparable a la de la IRH, permiten una mayor flexibilidad en el momento de administración en un tipo de paciente con frecuentes conductas erráticas^{30,32}.

SEGUNDA GENERACIÓN DE ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA (FASTER-ACTING INSULIN ASPART)

Desde la disponibilidad de los sistemas de monitorización continua de glucosa, se ha comprobado que el control de glucemia posprandial con los AIAR de primera genera-

ción dista mucho de ser ideal. Diversos estudios, diseñados para evaluar el momento óptimo de administración de los AIAR de primera generación, han demostrado que un bolo administrado 20 minutos antes del inicio de la ingesta es el que mejor controla el ascenso de la glucemia posprandial, frente a la inyección justo antes o 20 minutos después³³. Por tanto, para controlar mejor la glucemia posprandial, son necesarias insulinas con una absorción más rápida (ultrarrápidas) que permitan la inyección justo antes de la ingesta o incluso al terminar, sin afectar al control glucémico.

En los últimos años se han intentado diversas aproximaciones para acelerar la acción de la insulina, como nuevas vías de administración (insulina inhalada), cambios en la formulación (con aditivos como el ácido etilendiaminotetraacético/ácido cítrico, niacinamida y otros) o modificaciones en el sitio de inyección (parches de calor local). La *faster-acting insulin aspart* (faster aspart) es un ejemplo de reformulación de la insulina asparta y se ha desarrollado con la finalidad de conseguir una absorción subcutánea acelerada.

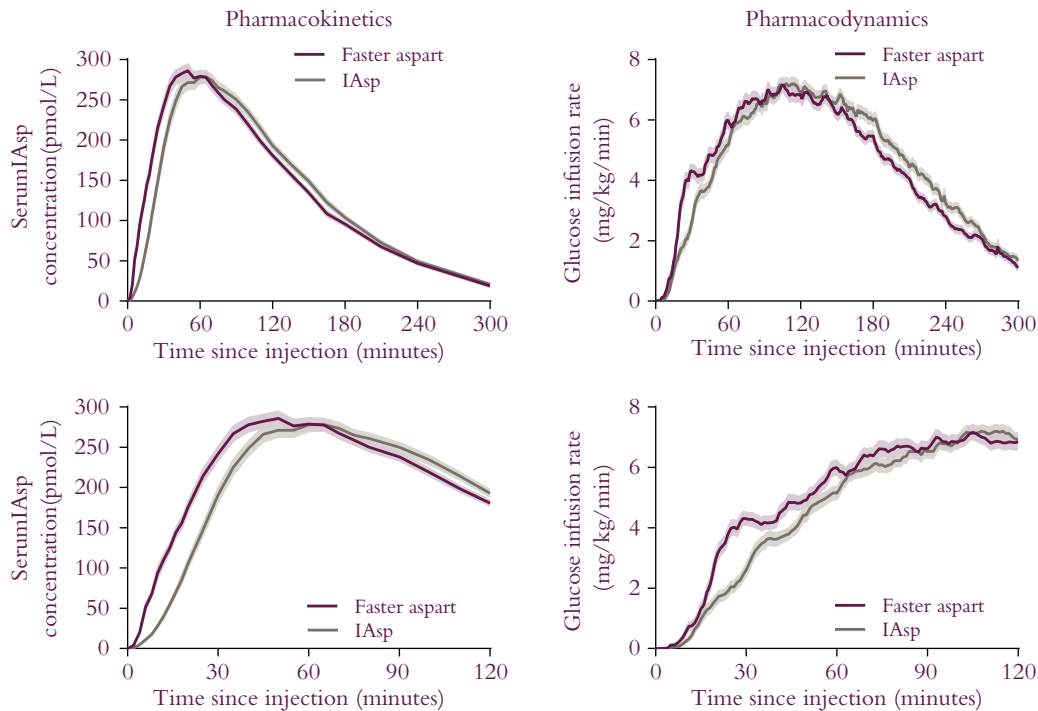
Faster-acting insulin aspart

La faster aspart es una nueva formulación de aspart, y la primera insulina prandial de una nueva generación de insulinas ultrarrápidas (AIAR de segunda generación). Contiene dos nuevos excipientes: niacinamida (vitamina B₃) y L-arginina³⁴. La niacinamida acelera la formación de monómeros en un 35 % y facilita el acceso de estos a los capilares del tejido subcutáneo³⁵, mientras que la L-arginina, un aminoácido natural, actúa como agente estabilizante³⁴. Además, la niacinamida parece aumentar el flujo sanguíneo localmente, lo que puede contribuir también a una absorción subcutánea acelerada.

Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en DM1 confirman que la faster aspart es detectable en sangre a los 4 minutos, dos veces más rápido que la aspart, y que en los primeros 30 minutos presenta niveles de insulina circulante dos veces superiores y un 74 % mayor efecto hipoglucemiante que la aspart, manteniendo una exposición total similar (tabla 1 y figura 2)³⁶. Estas ventajas son incluso mayores cuando la faster aspart se administra mediante ISCI³⁷.

Esta absorción acelerada de faster aspart es consistente, con independencia de la dosis utilizada (0,1, 0,2 y 0,4 UI/kg)^{36,38}, y se ha confirmado con independencia de la edad y la raza. Utilizando un *clamp* con tres isótopos trazadores diferentes, se confirmó que la faster aspart consigue una supresión mayor y más precoz que la aspart de la producción hepática de glucosa en la primera hora tras la ingesta³⁹.

Figura 2. Perfil farmacocinético y farmacodinámico tras la administración subcutánea de 0,2 UI/kg de *faster-acting insulin aspart* (faster aspart) o aspart en pacientes con diabetes mellitus 1³⁶. Los perfiles farmacocinéticos se expresan como media de concentración de faster aspart y aspart durante 5 horas (arriba) o 2 horas (abajo) tras la inyección. Los perfiles farmacodinámicos se expresan como media del efecto hipoglucemiante durante 5 horas (arriba) o 2 horas (abajo). La zona sombreada indica el error estándar de la media. Modificada de Heise et al.³⁶



Los estudios clínicos de fase 3, en pacientes con DM1 y DM2, están dentro del programa Onset. Este programa incluye cuatro estudios de fase 3a (Onset 1-4)⁴⁰⁻⁴³ y tres estudios de fase 3b (Onset 5, 7 y 8) en poblaciones especiales (ISCI, niños y adolescentes), todavía pendientes de finalizar o publicar. Onset 1 y 2 fueron estudios de no inferioridad frente a comparador activo⁴⁰⁻⁴², y Onset 3, de superioridad frente a placebo en la DM2⁴³. Onset 4 fue un estudio de compatibilidad de faster aspart en ISCI⁴⁴. En todos estos estudios el ajuste de la dosis de faster aspart se realizó según la glucemia preprandial de la comida siguiente y no con el valor de la glucemia posprandial de la ingesta en el momento de la inyección.

En Onset 1 se aleatorizaron pacientes con DM1 (1:1:1) a un tratamiento doble ciego (faster aspart frente a aspart) o faster aspart posprandial (abierto), en combinación con insulina detemir, durante 26 semanas⁴⁰. Al finalizar este período, hubo una fase de extensión de 26 semanas adicionales para documentar la eficacia y seguridad a largo plazo⁴¹. La faster aspart preprandial disminuyó la HbA_{1c} de forma significativa (un -0,15 % a 26 semanas, un -0,10 % a 52 semanas), con una reducción significativa de la glucemia posprandial a 1 y 2 horas (26 semanas, 1 hora: -21,21 mg/dl [IC del 95 %: de -29,65 a -12,77]; 2 horas: -12,01 mg/dl [IC del 95 %:

de -23,33 a -0,70]), sin aumentar las hipoglucemias graves ni confirmadas y sin cambios de peso significativos^{40,41}. En aquellos pacientes que ajustaron las dosis de faster aspart según el contenido de carbohidratos de la comida, la reducción de HbA_{1c} fue mayor.

Onset 2 fue un estudio doble ciego, paralelo, en pacientes con DM2 mal controlados, en tratamiento previo con glargina de 100 UI y metformina, que fueron aleatorizados a faster aspart o aspart antes de comidas durante 26 semanas⁴². La faster aspart demostró una eficacia comparable en la reducción de HbA_{1c}, sin aumento del riesgo de hipoglucemias graves o confirmadas y sin cambios ponderales significativos. Sin embargo, la faster aspart fue mejor que la aspart en la reducción de la glucemia posprandial a 1 hora (-27,9 mg/dl), pero no a las 2 horas.

Onset 3 fue un estudio aleatorizado, abierto, paralelo, de 18 semanas de duración, en el que se comparó la faster aspart frente a placebo, en pacientes con DM2 en tratamiento con diversas insulinas basales (detemir, glargina de 100 UI o *neutral protamine Hagedorn*)⁴³. La faster aspart confirmó su superioridad con una reducción significativa de la HbA_{1c} (-0,94 %) y de la glucemia posprandial en todas las comidas (glucemia capilar a las 2 horas, -44,6 mg/d [IC del 95 %: de

-52,7 a -36,6]). Como era esperable, frente a la optimización con insulina basal, con faster aspart hubo un aumento discreto en las hipoglucemias confirmadas y de peso.

RECOMENDACIONES PARA INICIAR Y OPTIMIZAR EL TRATAMIENTO CON FASTER-ACTING INSULIN ASPART

Los objetivos del tratamiento con insulina son la reducción de la hiperglucemia hasta los objetivos de control glucémico sin incrementar en exceso el riesgo de hipoglucemia. El tratamiento con insulina requiere una intensificación de la educación diabetológica y la necesidad de la monitorización de las glucemias.

Para identificar hiperglucemia posprandial, lo primero es monitorizar la glucemia en el período posprandial. Para ello es recomendable hacer perfiles glucémicos de 6-7 puntos, incluyendo glucemias preprandiales y posprandiales a los 90 minutos de terminar la ingesta, o bien utilizar monitorización continua de glucosa. En segundo lugar, si el paciente no está controlado suficientemente, se debe optimizar tanto el control de la hiperglucemia basal como el de la hiperglucemia posprandial. En este caso, en pacientes con DM1 con múltiples dosis de insulina o con ISCI (bomba de insulina), será necesario adelantar el momento de administrar el bolo o seleccionar otra insulina prandial con una absorción más rápida, como la faster aspart. En los pacientes con DM2, se debe seleccionar aquellos fármacos orales que en combinación reducen la hiperglucemia posprandial. Si el paciente lleva tratamiento con agentes orales e insulina basal, se han de introducir insulinas prandiales para reducir la hiperglucemia posprandial de forma escalonada. En estos pacientes, la faster aspart reduce aún más la glucemia posprandial que los AIAR de primera generación (lispro, aspart o glulisina).

Sin lugar a dudas, la faster aspart representa un avance notable en la insulino terapia prandial. La mayor rapidez en absorción se traduce en un mayor efecto hipoglucemiante en las primeras 2 horas y, en consecuencia, en un mejor control de la glucemia posprandial sin aumentar el riesgo de hipoglucemia tardía, antes de la comida siguiente. Todo ello permite administrarse la insulina justo antes de la ingesta o

incluso hasta 20 minutos de su inicio, con un mejor control de la glucemia posprandial. Los ensayos clínicos demostraron una eficacia comparable o superior en la reducción de la HbA_{1c} frente a aspart, tanto en DM1 como en DM2. Sin embargo, dado que el ajuste de las dosis se realizó en función de la glucemia preprandial de la comida siguiente, según mi experiencia, tras haber tratado a un amplio número de pacientes con faster aspart, una dosificación más apropiada basada en la glucemia posprandial (a los 90 minutos tras la ingesta) se traduce en una mayor eficacia en la reducción de la HbA_{1c}.

Finalmente, aunque en los ensayos clínicos se emplearon las mismas dosis de insulina prandial al transferir los pacientes a faster aspart, en mi opinión es recomendable reducir aproximadamente en un 10 % la dosis o ratio insulina/ración previa del paciente y aumentar en una proporción similar la dosis de insulina basal. Si el paciente tenía previamente un mal control glucémico (HbA_{1c} > 8,5-9 %), ante la sospecha de que las dosis de insulina utilizadas son insuficientes, es posible que no sea necesario hacer el ajuste de faster aspart recomendado previamente.

En conclusión, la faster aspart es la insulina prandial de referencia en el momento actual para el mejor control de la hiperglucemia posprandial, y cuando sea necesario el uso de una insulina prandial puede utilizarse también desde el inicio.

PUNTOS CLAVE

- Reducir la hiperglucemia posprandial es esencial para alcanzar los objetivos glucémicos.
- La inhibición precoz de la producción hepática de glucosa es crítica para el control de la hiperglucemia posprandial.
- El control de glucemia posprandial con los AIAR de primera generación (lispro, aspart y glulisina) dista mucho de ser ideal.
- Con faster aspart, la mayor rapidez en absorción se traduce en un mayor efecto hipoglucemiante en las primeras 2 horas y en un mejor control de la glucemia posprandial.

Efecto de los distintos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en la glucemia posprandial

Juan José Gorgojo-Martínez

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) humano es un miembro de la familia de hormonas glucorreguladoras denominadas incretinas. El efecto incretina parece estar disminuido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en comparación con sujetos sanos, en probable relación con una reducción de la masa de células β , aunque estos pacientes conservan una cierta capacidad de respuesta glucémica a la modulación farmacológica del GLP1. La reducción de la hiperglucemia de ayuno se produce a través del efecto de GLP1 sobre las células α y β , mientras que el efecto sobre la hiperglucemia posprandial parece mediado por el retraso en el vaciamiento gástrico. En pacientes en ayunas con DM2, las acciones insulínica y glucagonostática del GLP1 contribuyen de forma similar a la reducción de la glucemia plasmática. La activación del receptor de GLP1 induce además efectos no glucémicos en múltiples tejidos, bien por efecto directo o bien mediante mecanismos indirectos a través de vías neurales y endocrinas, como la inhibición de la apoptosis en los islotes de Langerhans, el efecto inotrópico, cronotrópico y protector del miocardio, un efecto antiinflamatorio sistémico, la reducción de la presión arterial, la mejoría del perfil lipídico, el efecto inhibitorio sobre la progresión de la placa de ateroma, el retardo en el vaciamiento gástrico, la pérdida de peso a expensas de masa grasa o la mejoría de la esteatosis hepática. La pérdida ponderal es secundaria al efecto anorexígeno mediado por receptores localizados en diversas regiones del sistema nervioso central, como el núcleo arcuato del hipotálamo y el circuito de recompensa mesolímbico¹⁻³.

La vida media del GLP1 es tan solo de 2-3 minutos y se degrada en el tubo digestivo cuando se administra por vía oral, por lo que se han desarrollado distintas estrategias para incrementar su efecto. Una de ellas son los agonistas del receptor de GLP1 (arGLP1), familia farmacológica de péptidos de administración subcutánea que estimulan el receptor del GLP1 humano, aunque uno de ellos (la semaglutida) tiene una formulación oral que se encuentra en una fase avanzada de desarrollo clínico⁴. Varios ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con arGLP1 han mostrado superioridad de estos

fármacos frente a otros fármacos antihiperglucemiantes (metformina, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, insulina basal, etc.) en el descenso de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), el peso y la presión arterial sistólica, con bajo riesgo de hipoglucemias⁵. Algunos arGLP1 han demostrado reducción de morbilidad cardiovascular (CV), medida como MACE3 (Major Adverse Cardiovascular Events), un objetivo compuesto de muerte CV, infarto no mortal o ictus no mortal: liraglutida (estudio LEADER, prevención primaria y secundaria)⁶, semaglutida (SUSTAIN-6, prevención primaria y secundaria)⁷ y albiglutida (Harmony Outcomes, prevención secundaria)⁸. Se ha completado otro estudio de seguridad CV con dulaglutida (REWIND, prevención primaria y secundaria) que ha comunicado en nota de prensa superioridad en el objetivo primario de morbilidad CV^{9,10}. Sin embargo, otros cuatro ECA de seguridad CV con arGLP1 frente a placebo han resultado neutros en el objetivo primario CV: lixisenatida (ELIXA [pacientes tras síndrome coronario agudo])¹¹, exenatida *long-acting release* (EXSCEL, prevención primaria y secundaria)¹², bomba de exenatida ITCA-650 (FREEDOM-CVO, prevención primaria y secundaria)¹³ y semaglutida oral (PIONEER 6, prevención primaria y secundaria)^{14,15}. El estudio PIONEER 6, con poca potencia estadística para mostrar superioridad en MACE3, ha comunicado, sin embargo, superioridad en los objetivos secundarios de mortalidad CV y de mortalidad por todas las causas.

Los arGLP1 se pueden clasificar según diferentes características, como estructura química, duración de acción y tamaño molecular (tabla 1)¹⁶. En función de su estructura química, los arGLP1 se dividen en dos grupos: miméticos de la incretina (análogos de exendina 4) y análogos del GLP1 humano. Se especula con la posibilidad de que los análogos de exendina 4 tienen características moleculares diferentes a las de los análogos de GLP1 humano (mayor inmunogenicidad, diferente metabolismo y excreción) que han podido influir en la falta de superioridad en los estudios de seguridad CV. Los arGLP1 de gran tamaño, unidos a grandes proteínas, tienen dificultades para atravesar la barrera hematoencefálica y llegar a los centros de la saciedad, por lo que es esperable, como en el caso de la albiglutida, un menor efecto sobre el

Tabla 1. Clasificación de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1¹⁶

- Por su estructura química:
 - Incretinomiméticos (derivados de la exendina 4): exenatida, exenatida LAR, ITCA-650 (bomba de exenatida)*, lixisenatida, efpeglenatida*
 - Análogos de GLP1 humano: liraglutida, albiglutida*, dulaglutida, semaglutida
- Por su duración de acción:
 - Vida media corta: exenatida, lixisenatida
 - Vida media intermedia: liraglutida
 - Vida media larga: exenatida LAR, albiglutida, dulaglutida, semaglutida, efpeglenatida*, ITCA 650 (bomba de exenatida)*
- Por el tamaño molecular:
 - Pequeño tamaño: exenatida, exenatida LAR, ITCA-650 (bomba de exenatida)*, lixisenatida, liraglutida, semaglutida
 - Gran tamaño: dulaglutida, albiglutida*, efpeglenatida*

* Fármacos no comercializados en España.

LAR: *long-acting release*.

peso corporal, en comparación con los arGLP1 de pequeño tamaño. Desde un punto de vista práctico, resulta más útil la clasificación de los arGLP1 en agonistas de vida media corta y larga. Los arGLP1 de vida media larga producen una estimulación prolongada del receptor de GLP1 que condiciona un mejor control de la glucemia plasmática en ayunas (GPA), interprandial y nocturna. Los arGLP1 de vida media corta tienen un efecto menos marcado sobre la GPA y la secreción de insulina basal (medida por el índice HOMA [Homeostasis Model Assessment]), pero inducen un descenso más acentuado de la glucemia posprandial (GPP) en la comida en la que se administran. El efecto sobre la GPP de los arGLP1 de vida media corta parece mediado por un retardo en el vaciamiento gástrico que condiciona una absorción más lenta de glucosa, puesto que los niveles de insulina posprandial tras su administración son bajos. Además, parte del efecto ponderal y también de la intolerancia gastrointestinal (GI) de los arGLP1 de vida media corta está causada por la sensación de plenitud gástrica. Por el contrario, el efecto sobre el vaciamiento gástrico de los arGLP1 de vida media larga se pierde tras unas semanas de tratamiento por un mecanismo de taquifilaxia, por lo que estos fármacos reducen la GPP mediante la estimulación de la secreción de insulina y la supresión de glucagón, y presentan una mejor tolerancia GI^{5,17}.

Como resultado de su efecto sobre la GPP, todos los arGLP1 tienen una acción sinérgica con la insulina basal que se ha demostrado en varios ECA, hasta el punto de que ya están comercializadas dos combinaciones fijas de insulina basal y arGLP1 en el mismo dispositivo de inyección: iglarlix (combinación de insulina glargina de 100 UI y lixisenatida) e ideglira (combinación de insulina degludec de 100 IU) y liraglutida¹⁸.

Debido a las importantes diferencias existentes entre los arGLP1 que hemos mencionado, no podemos asumir un efecto de clase de todo el grupo (tabla 2)^{5,17}. Se debe evaluar cada arGLP1 comparándolo con los demás en ECA, con objeto de seleccionar el más adecuado en un determinado paciente en función de su eficacia, tolerabilidad, protección CV, eficiencia y facilidad de administración. En este artículo revisaremos en primer lugar los estudios comparativos directos de eficacia y seguridad entre arGLP1 de vida media corta y larga, con el objetivo de analizar su efecto sobre la GPP y el control metabólico global en pacientes con DM2. Posteriormente, repetiremos el mismo análisis, pero comparando los arGLP1 con el patrón de oro del tratamiento de la hiperglucemia posprandial, la insulina prandial, en aquellos pacientes con mal control glucémico a pesar de insulinización basal.

ESTUDIOS COMPARATIVOS DIRECTOS ENTRE AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 DE VIDA MEDIA CORTA Y LARGA

Hasta la fecha se han comunicado los resultados de cinco ECA de fase III que han comparado varios arGLP1 de vida media larga y corta (LEAD-6, LIRA-LIXI, DURATION 1, DURATION 5 y AWARD 1), un ECA de fase II que ha comparado la albiglutida con la exenatida diaria y dos ECA farmacodinámicos de fase II en los que se ha comparado la liraglutida con la lixisenatida (figura 1)¹⁹⁻²⁶.

El estudio LEAD-6 fue un ensayo de fase III, abierto, en el que adultos con DM2 mal controlada con antihiper-glucemiantes orales fueron aleatorizados a recibir durante 26 semanas liraglutida (1,8 mg 1 vez/día) o exenatida (10 µg 2 veces/día)¹⁹. La liraglutida fue superior a la exenatida en reducción de la HbA_{1c} y de la GPA. El control de la GPP después del desayuno y la cena fue más eficaz con exenatida. Las diferencias en GPP después de la comida no fueron significativas. Ambos fármacos consiguieron pérdidas de peso similares. Las náuseas fueron menos persistentes con liraglutida que con exenatida.

El estudio LIRA-LIXI fue un ensayo de fase III, abierto, de 26 semanas de duración, en el que pacientes con DM2 mal controlada con metformina fueron aleatorizados a liraglutida (1,8 mg/día) o lixisenatida (20 µg/día)²⁰. En la semana 26, la liraglutida consiguió un mayor descenso de la HbA_{1c} que la lixisenatida. La liraglutida indujo una mayor reducción de la GPA y una mayor reducción de la glucemia media en un perfil de 9 puntos. Los pacientes tratados con lixisenatida tuvieron menores incrementos de la GPP en la comida tras inyección. Ambos fármacos consiguieron

Tabla 2. Características diferenciales de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 aprobados^{5,17}

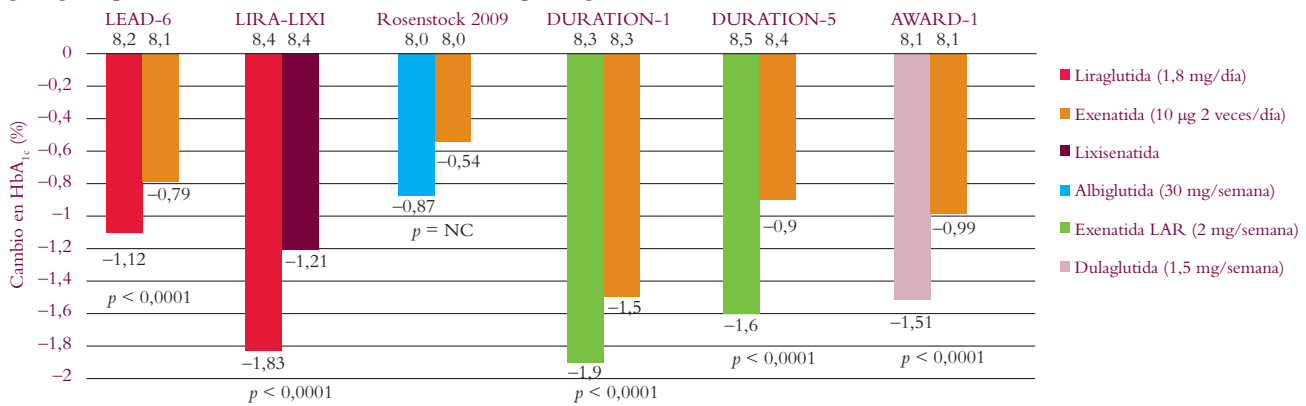
Grupo	Análogos de exendina 4			Análogos de GLP1 humano			
Fármaco	Exenatida	Exenatida LAR	Lixisenatida	Liraglutida	Dulaglutida	Albiglutida	Semaglutida
Administración	2 inyecciones/día s.c. (plumas de 5 y 10 µg)	1 inyección/semana s.c. (pluma de 2 mg)	1 inyección/día s.c. (plumas de 10 y 20 µg) Combinación fija con glargina (2 UI de glargina/1 µg de lixisenatida o 3 UI de glargina/1 µg de lixisenatida)	1 inyección/día s.c. (pluma multidosis de 0,6, 1,2 y 1,8 mg) Combinación fija con degludec (1 UI degludec/0,036 mg de liraglutida)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 0,75 y 1,5 mg)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 30 y 50 mg)	1 inyección/semana s.c. (plumas de 0,25, 0,5 y 1,0 mg)
Dosis	10 µg 2 veces/día	2 mg/semana	20 µg/día	1,2-1,8 mg/día	0,75-1,5 mg/semana	30-50 mg/semana	0,5-1,0 mg/semana
Vida media	2,4 h	2,4 h una vez liberado (liberación sostenida)*	3 h	13 h	4 días	5 días	7 días
Metabolismo	Proteólisis renal			Vías catabólicas locales grandes proteínas			
Eliminación	Renal			Mínima eliminación			
Indicación en insuficiencia renal	FGe > 30 ml/min	FGe > 50 ml/min	FGe > 30 ml/min	FGe > 15 ml/min	FGe > 15 ml/min	FGe > 30 ml/min	FGe > 15 ml/min
Descenso de la HbA _{1c} **	< 1 %	1-1,5 %	< 1 %	1-1,5 %	1-1,5 %	< 1 %	1,5-1,8 %
Hiper glucemia basal	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción marcada	Reducción intermedia	Reducción marcada
Excursiones de glucemia posprandial	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción marcada	Reducción modesta	Reducción modesta	Reducción modesta	Reducción intermedia
Insulina en ayunas	Incremento modesto			Incremento marcado			
Insulina posprandial	Reducción			Incremento modesto			
Glucagón basal	Reducción modesta			Reducción marcada			
Descenso de peso**	1-3 kg	1-3 kg	1-3 kg	2-3,5 kg	1-3 kg	<1 kg	4,5-6,5 kg
Retraso del vaciamiento gástrico	Sí	No (taquiflaxia)	Sí	No (taquiflaxia)			
Frecuencia cardíaca	Sin cambios	Incremento moderado	Sin cambios	Incremento moderado			
Reducción del riesgo cardiovascular	No			Sí			
Protección renal	No			Sí	¿?	No	Sí
Inmunogenicidad	44 %	45 %	70 %	9 %	1,6 %	4 %	1-4 %
Efectos adversos	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea, reacción local	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea	Náuseas, vómitos, diarrea, reacción local	Náuseas, vómitos, diarrea, progresión retinopatía (rápido descenso de la HbA _{1c} y retinopatía previa)

* Exenatida LAR es liberada gradualmente de las microesferas alcanzando 2 picos de concentración (semana 2 y semana 6-7). ** Descenso respecto a valores basales. FGe: filtrado glomerular estimado; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; LAR: long-acting release.

una disminución similar de peso corporal. Los efectos adversos GI fueron comparables entre ambos grupos. Se han publicado además dos estudios farmacodinámicos de fase II en los que se ha comparado la liraglutida con la lixisenatida. El primero es un estudio aleatorizado, abierto, de 28 días de duración en pacientes con DM2 mal controlados con metformina, que comparó 1,8 mg/día de liraglutida frente a 20 µg/día de lixisenatida antes del desayuno²¹. La lixisenatida consiguió una mayor reducción de la GPP tras un desayuno estandarizado; el descenso de la GPA fue mayor con liraglutida, así como la glucemia, en todos los puntos del

perfil glucémico más allá de las 4 horas tras el desayuno. La lixisenatida indujo una mayor disminución en el glucagón, la insulina y péptido C posprandiales. El segundo estudio es un ensayo aleatorizado, abierto, de ocho semanas, que comparó 20 µg/día de lixisenatida, 1,2 mg/día de liraglutida y 1,8 mg/día de liraglutida antes del desayuno en pacientes con DM2 tratados con insulina glargina²². La lixisenatida consiguió una mayor reducción de la GPP tras un desayuno estandarizado. Hubo un mayor descenso con liraglutida en la GPP tras comida y cena. No hubo diferencias significativas en el efecto sobre GPA. Los descensos en la HbA_{1c} fueron

Figura 1. Reducción de la HbA_{1c} observada en ensayos clínicos comparativos directos con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 de acción corta frente a los de acción prolongada^{19,20,23-26}



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; LAR: long-acting release; NC: significación estadística no comunicada.

comparables para lixisenatida y 1,2 mg de liraglutida, mientras que la liraglutida (1,8 mg) consiguió un descenso estadísticamente superior. La reducción del peso corporal fue numéricamente mayor con 1,8 mg de liraglutida en comparación con lixisenatida, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística.

En un ECA de fase II se comparó la albiglutida en varias dosis con placebo y exenatida (10 µg 2 veces/día durante 16 semanas)²³. La HbA_{1c} se redujo numéricamente más con 30 mg de albiglutida semanal que con exenatida, pero no se proporcionaron comparaciones estadísticas. No se comunicaron los efectos de ambos fármacos sobre la GPP. La incidencia de eventos adversos GI en sujetos que recibieron 30 mg de albiglutida fue menor que la observada con exenatida.

Los estudios DURATION-1 y DURATION-5 compararon exenatida semanal (2 mg) con exenatida diaria (10 µg 2 veces/día) en pacientes con DM2 mal controlada con antihiper glucemiantes orales^{24,25}. En ambos estudios la exenatida semanal alcanzó mayores reducciones de HbA_{1c} que la exenatida diaria tras seis meses de tratamiento. La exenatida semanal también consiguió mayores descensos de la GPA en ambos estudios, mientras que en el DURATION-1 los pacientes con exenatida diaria tuvieron una mayor reducción en la excursión de GPP tras comida estandarizada. Los efectos adversos GI fueron más frecuentes con exenatida diaria.

Finalmente, el estudio AWARD-1 comparó 0,75 mg y 1,5 mg de dulaglutida semanal frente a 10 µg 2 veces/día de exenatida o placebo en pacientes con DM2 mal controlada con antihiper glucemiantes orales²⁶. A las 26 semanas, el descenso de HbA_{1c} fue superior con ambas dosis de dulaglutida frente a exenatida. La dulaglutida consiguió mayores descensos de GPA y del perfil glucémico de 8 puntos; la exenatida se asoció a una menor excursión de la GPP. No hubo

diferencias en pérdida ponderal entre dulaglutida (1,5 mg) y exenatida. Los efectos adversos GI fueron similares con exenatida y 1,5 mg de dulaglutida, pero menos frecuentes con 0,75 mg de dulaglutida.

Las conclusiones que podemos extraer de estos estudios es que los arGLP1 de vida media larga tienen un efecto más prolongado sobre el receptor de GLP1 que exenatida o lixisenatida, por lo que su efecto sobre la GPA y la HbA_{1c} es mayor. Los dos arGLP1 de vida media corta muestran un efecto mantenido sobre el retardo en el vaciamiento gástrico en la comida en la que se administran, por lo que el efecto sobre la GPP en esa comida es mayor que con los arGLP1 de vida media larga e independiente de la secreción posprandial de insulina. Sin embargo, el efecto sobre el perfil glucémico de 24 horas es superior con los arGLP1 de vida media larga.

ESTUDIOS COMPARATIVOS DIRECTOS ENTRE AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 E INSULINA PRANDIAL

Hasta muy recientemente la terapia insulínica bolo basal se ha considerado el tratamiento antihiper glucemiante más eficaz en el paciente con DM2. Sin embargo, este abordaje presenta varios inconvenientes, como su complejidad, la necesidad de múltiples inyecciones y autocontroles, el elevado riesgo de hipoglucemias y la ganancia ponderal. Por ello, tras la comercialización de los arGLP1, surgió rápidamente la pregunta de si la combinación de insulina basal/arGLP1 podría tener la misma eficacia que la terapia insulínica basal plus o bolo basal^{27,28}. Los arGLP1 de acción larga muestran un efecto aditivo con la insulina basal en el control de la GPA y la HbA_{1c}, pero reduciendo el riesgo de hipoglucemia, y además añaden un efecto complementario disminuyendo la GPP, el peso corporal y la presión arterial. Los arGLP1 de acción corta com-

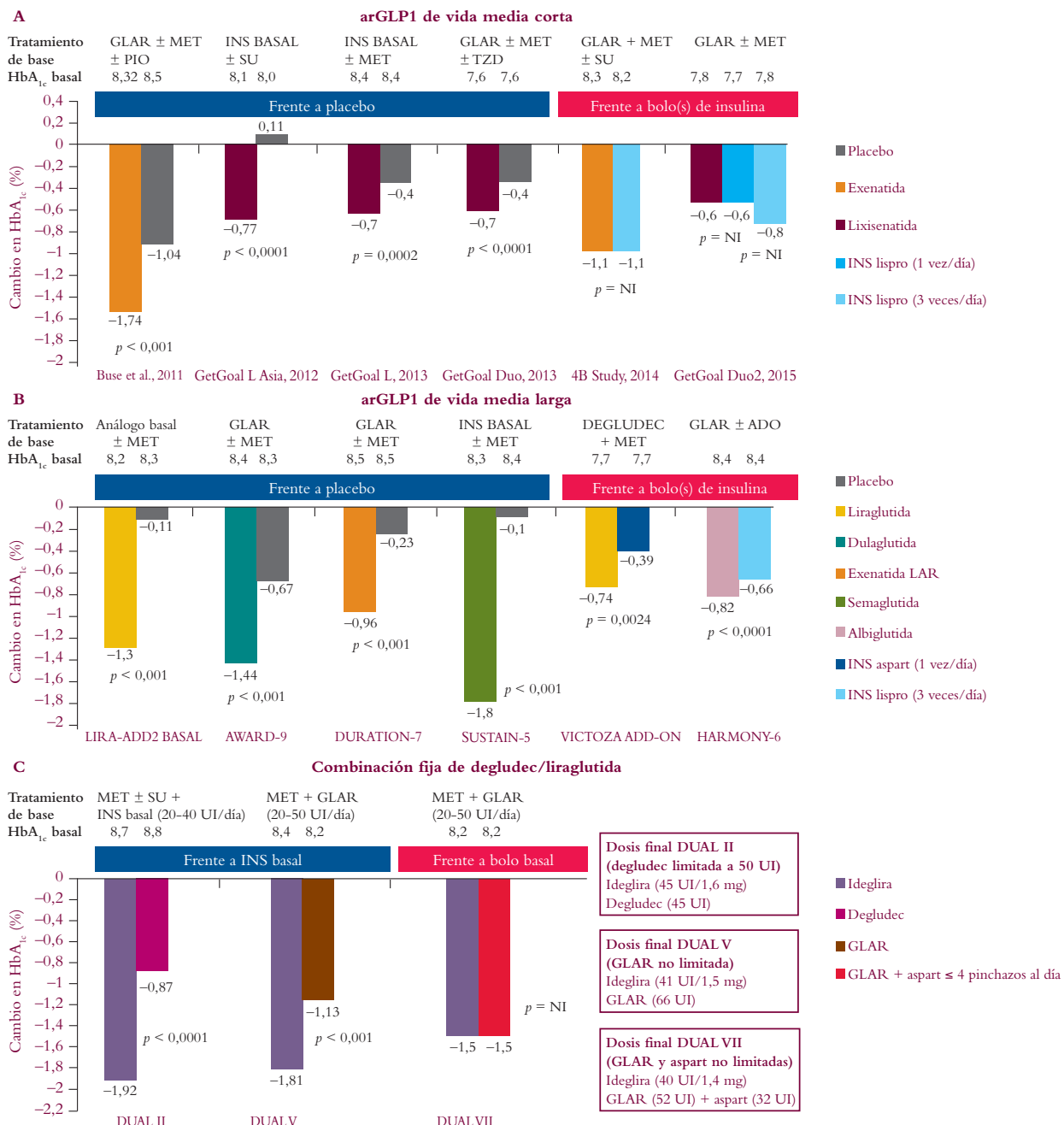
plementan el efecto de la insulina basal induciendo un marcado descenso de la GPP en la comida en la que se administran.

La figura 2 muestra los ECA realizados en pacientes con DM2 mal controlados con insulina basal en los que se intensificó el tratamiento con un arGLP1 de acción corta (figura 2A), de acción larga (figura 2B) o una combinación fija de

insulina basal/arGLP1 de acción larga (figura 2C)²⁹⁻⁴³. Los estudios se han subdividido en función del comparador (activo o placebo).

Los arGLP1 de vida media corta, en combinación con insulina basal, consiguen una mayor reducción de la HbA_{1c} y de la GPP que el placebo; además, hay un beneficio adi-

Figura 2. Reducción de la HbA_{1c} observada en ensayos clínicos realizados en pacientes con DM2 mal controlada con insulina basal a los que se les añade arGLP1 de acción corta (A), arGLP1 de acción prolongada (B) o combinación fija de degludec/liraglutida (C). Las comparaciones se han realizado con placebo o titulación de insulina basal (paneles izquierdos) o insulina prandial (paneles derechos)²⁹⁻⁴³



ADO: anti diabético oral; arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GLAR: glargina; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; INS: insulina; LAR: long-acting release; MET: metformina; NI: no inferioridad alcanzada; PIO: pioglitazona; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedionas.

cional sobre el peso, aunque no sobre la incidencia de hipoglucemias²⁹⁻³². Cuando los arGLP1 de vida media corta, en combinación con insulina basal, se comparan con la terapia basal plus o bolo basal, se alcanza la no inferioridad en reducción de HbA_{1c}; el descenso de GPP es comparable o superior al alcanzado por la insulina prandial en la comida en la que se administra el arGLP1 y hay beneficios adicionales en la pérdida de peso y la reducción de hipoglucemias^{33,34}. En un estudio realizado con la combinación fija de iglarlix (insulina glargina de 100 UI y lixisenatida) en pacientes con DM2 mal controlada con insulina basal, la iglarlix redujo a las 30 semanas de forma significativa la HbA_{1c} un 1,1 % frente al 0,6 % en el grupo que tituló glargina de 100 UI hasta dosis máxima de 60 UI/día⁴⁴. La iglarlix redujo de forma significativa la GPP en el desayuno y el perfil glucémico de 7 puntos en comparación con glargina. Hubo un modesto beneficio en el peso, pero no se observaron diferencias en hipoglucemias.

Los arGLP1 de vida media larga consiguen una mayor reducción de HbA_{1c} y peso que el placebo o la intensificación con insulina prandial (basal plus o bolo basal) y, además, rebajan el riesgo de hipoglucemias en comparación con la insulina prandial³⁵⁻⁴⁰. La disminución de GPP es superior a la observada en el grupo de placebo. En los ECA del programa DUAL, con la combinación fija de ideglira (insulina degludec de 100 UI y liraglutida), se ha observado superioridad en la reducción de HbA_{1c} frente al grupo de titulación de insulina basal (DUAL II y V) y no inferioridad frente a la terapia bolo basal (DUAL VII); además, ha mostrado beneficio en la pérdida de peso, reducción de hipoglucemias y menores dosis diarias de insulina⁴¹⁻⁴³. La terapia bolo basal consiguió mayores reducciones de la GPP y del perfil de 9 puntos.

La semaglutida, un nuevo arGLP1 comercializado en nuestro país, es el fármaco antihiper glucemiante disponible con mayor eficacia en reducción de HbA_{1c} y peso (tabla 2). Por ejemplo, el descenso de HbA_{1c} alcanzado con semaglutida en el estudio SUSTAIN-5 es similar al que se consigue con la combinación fija insulina degludec/liraglutida (ideglira) en los ensayos DUAL II y DUAL V, lo que ilustra la necesidad de combinar dos fármacos de alta eficacia para llegar a igualar el efecto de la semaglutida (figura 2).

Todos los datos expuestos pueden resumirse con los resultados de un reciente metanálisis de 26 ECA y 11 425 pacientes que concluye que la combinación arGLP1 con insulina basal muestra beneficios en control glucémico y pérdida ponderal en comparación con la titulación de insulina basal o la adición de insulina prandial; el riesgo de hipoglucemias aumenta cuando se compara con la titulación de insulina basal, pero se reduce en comparación con la adición de insulina prandial⁴⁵.

CONCLUSIONES

Durante muchos años la insulina prandial, asociada a la terapia insulínica basal se ha considerado el paradigma del tratamiento de la hiperglucemia posprandial. Sin embargo, los arGLP1 presentan claras ventajas respecto a la insulina prandial en múltiples ECA, tales como un menor número de inyecciones, la reducción de peso y la disminución del riesgo de hipoglucemias. Además, los arGLP1 de vida media larga reducen el riesgo de morbimortalidad CV en pacientes en prevención secundaria, lo que no se ha demostrado con la insulina prandial. Como reconoce el documento de consenso de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) 2018, si bien la intensificación de la insulino terapia basal con insulina prandial es razonable para pacientes con DM2 con normopeso, insulino pénicos e insulino sensibles, esta estrategia ignora las diferencias fisiopatológicas sustanciales entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y la mayoría de pacientes con DM2, los cuales tienen obesidad y resistencia a la insulina⁴⁶. De hecho, en el documento se reconoce que los arGLP1 son la primera opción inyectable en los pacientes con DM2, antes que la insulina basal, y la primera opción de intensificación inyectable tras insulina basal, independientemente del índice de masa corporal del paciente. Los arGLP1 son sinérgicos además con metformina, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y la propia insulina basal, por lo que su combinación con estos fármacos consigue un adecuado control glucémico pre y posprandial en un gran porcentaje de pacientes. A la hora de seleccionar un arGLP1, debemos tener en cuenta las ventajas indudables de los arGLP1 de acción prolongada respecto a los de acción corta y las de los análogos de GLP1 humano respecto a los análogos de exendina 4.

La semaglutida, un análogo de GLP1 humano de administración semanal con alta eficacia (reducción de HbA_{1c} 1,5-1,8 % y reducción ponderal 4,5-6,5 kg en los ECA), que reduce la morbimortalidad CV y la progresión de la enfermedad renal, es el arGLP1 de elección en el momento actual, y me atrevería a afirmar que es el fármaco antihiper glucemiante preferente en un gran porcentaje de pacientes con DM2.

PUNTOS CLAVE

- Varios ensayos clínicos han mostrado superioridad de los arGLP1 frente a otros fármacos antihiper glucemiantes (metformina, sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, insulina basal, etc.) en el descenso de HbA_{1c}, peso y presión arterial sistólica, con bajo riesgo de hipoglucemias. Además, los análogos de GLP1 humano (liraglutida, semaglu-

tida, albiglutida y dulaglutida) han demostrado reducción de morbimortalidad CV. Este efecto no se ha observado con los análogos de exendina 4 (exenatida y lixisenatida).

- Los arGLP1 de vida media larga tienen un efecto más prolongado sobre el receptor de GLP1 que la exenatida o la lixisenatida, por lo que su efecto sobre la glucemia en ayunas y la HbA_{1c} es mayor. Los dos arGLP1 de vida media corta muestran un mayor efecto sobre la GPP en la comida en que se administran; sin embargo, el efecto sobre el perfil glucémico de 24 horas es superior con los arGLP1 de vida media larga.
- La combinación de arGLP1 con insulina basal muestra beneficios en control glucémico y pérdida ponderal en comparación con la titulación de insulina basal o la adición de insulina prandial. Además, el riesgo de hipoglucemias se reduce en comparación con la insulina prandial (basal plus o bolo basal).

- Dada su alta eficacia en los ECA fase 3 y la protección CV y renal observadas en el estudio SUSTAIN 6, la semaglutida es el arGLP1 de elección en el momento actual.

CONFLICTO DE INTERESES

Juan José Gorgojo-Martínez ha recibido en los últimos cinco años honorarios como asesor de AstraZeneca, Janssen Pharmaceutica, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme, Mundipharma, Novo Nordisk y Pfizer; honorarios por conferencias de Abbott, AbbVie Inc., AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc., Esteve, Janssen Pharmaceutica, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer, Roche Pharma y Sanofi-Aventis; y honorarios por actividades de investigación clínica de AstraZeneca, Novo Nordisk y Sanofi-Aventis.

Conclusiones. Importancia de la glucemia posprandial e implicaciones fisiopatológicas

Noemí González Pérez de Villar

Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La hiperglucemia crónica es un factor asociado a complicaciones vasculares y a mortalidad. En la práctica habitual, en personas con diabetes mellitus (DM), esta hiperglucemia se identifica mediante la medición de los valores de glucemia en ayunas (glucemia basal [GB]) y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Ambos, si bien son buenos indicadores epidemiológicos de complicaciones y marcan los objetivos terapéuticos en las guías de tratamiento, son marcadores muy groseros, pues tienen un carácter estático y no reflejan las fluctuaciones de la glucemia en el tiempo (variabilidad glucémica [VG]).

En general, el individuo pasa más tiempo en estado posprandial y posabsortivo (hasta 21 h al día) que en ayunas propiamente dicho (período nocturno), por lo que es fácil comprender la implicación de la glucemia posprandial (GPP) en el control metabólico del sujeto¹.

En personas sanas, tras la ingesta, la glucemia rara vez sube más de 140 mg/dl y vuelve a la normalidad a las 2-3 horas. En sujetos con alteración del metabolismo hidrocarbonado, la GPP sube más y está elevada más tiempo, incluso con niveles de HbA_{1c} normales (figura 1)², por una inadecuada supresión de la neoglucogénesis hepática (mediada por el glucagón y el sistema incretínico). De hecho, el primer fenómeno fisiopatológico que precede al desarrollo de la DM tipo 2 (DM2) es la hiperglucemia posprandial. Se ha descrito que estas oscilaciones glucémicas son más deletéreas que la hiperglucemia *per se* sobre la función endotelial y el estrés oxidativo³.

CONTRIBUCIÓN DE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL EN EL VALOR DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

Desde hace tiempo, se conoce la contribución de la GB y GPP al valor de la HbA_{1c}⁴. Cuando existe hiperglucemia franca, la HbA_{1c} viene principalmente mediada por el valor de la GB, mientras que cuanto más se acerca la HbA_{1c} a la normalidad, mayor es la contribución de la GPP (figura 2)⁵.

Figura 1. La glucemia posprandial es prevalente a lo largo del día en la diabetes mellitus tipo 2²

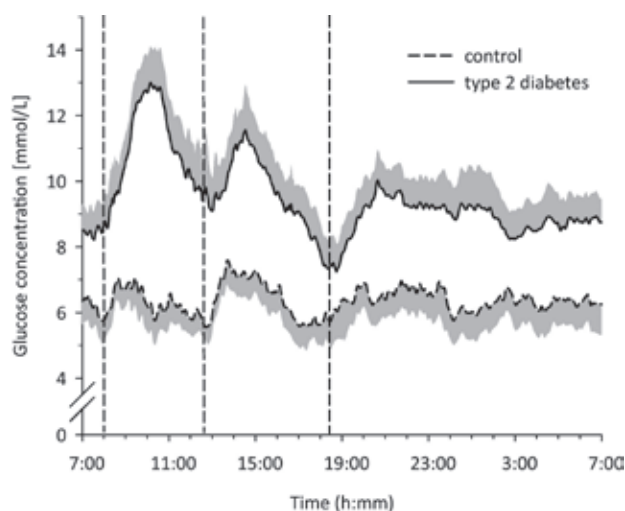
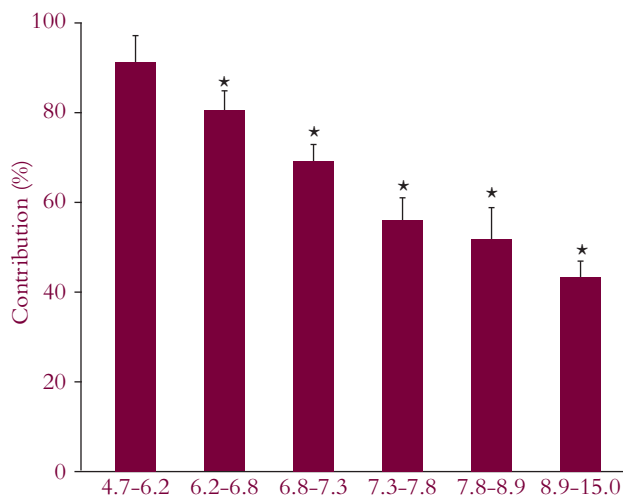


Figura 2. Contribución relativa de la glucemia posprandial según la hemoglobina glucosilada⁵



*p < 0.05 vs. HbA_{1c} < 6.2 %.

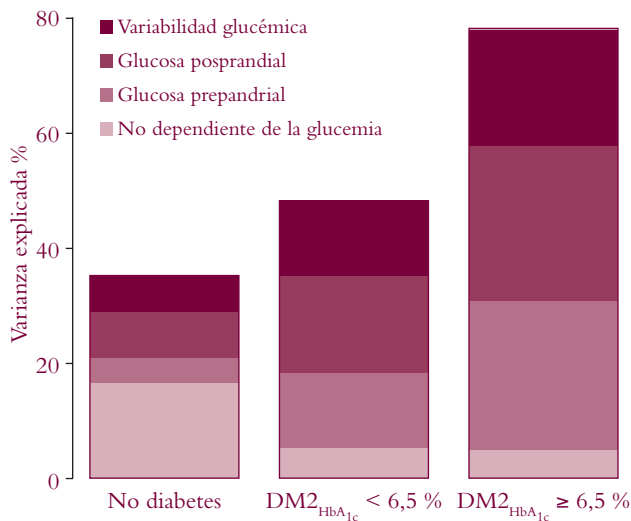
Esta premisa se cumple también en personas con DM2, ya en tratamiento con insulina basal, en las que, una vez opti-

mizadas ($HbA_{1c} < 8\%$), la GPP sigue siendo la que más pesa sobre la HbA_{1c} ($> 55\%$)⁶.

GLUCEMIA POSPRANDIAL Y VARIABILIDAD GLUCÉMICA

No podemos hablar de GB y GPP de forma aislada, sino en el contexto de los cambios de la glucemia a lo largo del día (intradía) y entre días (interdía), es decir, de la VG. De hecho, algunos autores incluyen esta VG en la ecuación de la HbA_{1c} (figura 3)⁷.

Figura 3. Contribución de la variabilidad glucémica a la hemoglobina glucosilada en sujetos sin y con diabetes mellitus⁷



DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada.

La forma de estudiar la VG es complicada y suele realizarse en el contexto de investigación, puesto que precisa de múltiples mediciones de la glucosa a lo largo del día y aplica diferentes fórmulas matemáticas poco intuitivas.

De forma sencilla, sin embargo, se ha asociado la GB y la HbA_{1c} entre visitas como factor independiente de complicaciones (VG interdía), así como la desviación estándar y el coeficiente de variación. Algunos autores apuntan que la importancia de la hipoglucemia sobre las complicaciones macrovasculares y sobre la mortalidad no es solo por ella en sí misma, sino también porque se acompaña generalmente de una gran VG (recordemos que tras una hipoglucemia suele ir un rebote hiperglucémico). Por tanto, resulta un tanto artificial hablar de GB y GPP; parece más adecuado pensar en el comportamiento de la glucemia como un continuo, siendo relevantes las oscilaciones que esta tiene a lo largo del día y en el tiempo. Los sistemas de monitorización de

glucosa (MG) intersticial nos permiten estudiar este comportamiento más en profundidad.

GLUCEMIA POSPRANDIAL Y COMPLICACIONES CRÓNICAS. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

La GPP se ha asociado con complicaciones microvasculares, tanto en DM tipo 1 como en DM2.

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, en estudios observacionales, la presencia de excursiones posprandiales parece tener más peso que la glucemia en ayunas en reducción del grosor de la íntima media carotídea, eventos cardiovasculares (CV) y mortalidad CV en sujetos con DM2 o con intolerancia a la glucosa. El mecanismo por el cual actúa parece ser la disfunción endotelial, con una menor vasodilatación, y aumento del estrés oxidativo⁸.

GLUCEMIA POSPRANDIAL Y COMPLICACIONES CRÓNICAS. ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

La intervención sobre la GPP y su beneficio en complicaciones está menos demostrada, con resultados dispares en los ensayos clínicos realizados comparando el control posprandial frente al control basal de la glucosa.

En el STOP-NIDDM⁹ y en el Meta-analysis of Risk Improvement under Acarbose (MERIA), la reducción de la GPP en sujetos con intolerancia o DM2 se asoció a mejores eventos CV¹⁰. Sin embargo, en el Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR), tras 5 años de seguimiento, el grupo de nateglinida no redujo los eventos CV frente al placebo¹¹. Tampoco supuso beneficios CV el control intensivo de la GPP en el Hyperglycemia and its Effect After Acute Myocardial Infarction on Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (HEART2D), en pacientes con síndrome coronario agudo reciente, frente al control de la GB¹², aunque en un análisis *post hoc*, sin embargo, sí parecía beneficiarse la población mayor de 65 años¹³.

Los resultados favorables en seguridad CV, en población de riesgo alto con los análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, HARMONY), apoyan la importancia del manejo conjunto de la GB y GPP. El efecto neutro hallado en ELIXA, con lixisenatida en dosis de desayuno, podría achacarse a una falta de control de la GPP en el resto de las ingestas.

De igual manera, la seguridad CV demostrada en el estudio DEVOTE con degludec, con reducción de las hipoglucemias y menor VG en el perfil diario, a pesar de no tener acción directa sobre la GPP, apoyan el beneficio del control global (GB y GPP) de la glucemia.

UTILIDAD DE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL EN LA PRÁCTICA HABITUAL

A lo largo de este monográfico hemos ido conociendo cómo se asocia la GPP y la VG con complicaciones micro y macrovasculares y cómo se puede actuar sobre ellas desde un punto de vista farmacológico.

Es una realidad que, incluso en el contexto de ensayos clínicos, el grado de control metabólico adecuado lo alcanzan solo un 25,9-62,2 % de los pacientes con DM2¹⁴. El deterioro de la célula β es una causa no modificable de este fracaso en el control a pesar de todas las herramientas farmacológicas que tenemos. Sin embargo, otra causa que sí es modificable es la inercia terapéutica. En las consultas de atención primaria y especializada hay dos momentos clave: el inicio de la insulinización basal y el control posprandial. Y es así porque supone reevaluar el tratamiento, asociar fármacos, indicar autoanálisis con perfiles glucémicos y un mayor grado de educación terapéutica para minimizar el riesgo de hipoglucemias y permitir un ajuste más fino. Y todo ello sin olvidar que, como se ha descrito, no hay un único objetivo unánimemente aceptado por las sociedades científicas.

De una manera práctica, ¿es necesario conocer para la GPP de todos nuestros pacientes con DM2? En caso afirmativo, eso significa la necesidad de autoanálisis en todos los pacientes desde el inicio de la enfermedad con el coste en tiras reactivas que eso conllevaría y su efecto sobre la calidad de vida del paciente. Si la respuesta fuese negativa, estaríamos cerrando los ojos ante una realidad, que es la contribución de la GPP y la VG a un objetivo glucémico óptimo, a la supervivencia y la calidad de vida de nuestros pacientes con DM. La respuesta está en la individualización. En una persona que comienza con DM, el uso de autoanálisis que incluya un perfil completo (con GB, preingesta y tras ingesta) en el contexto de una educación terapéutica, puede ayudarle a conocer el comportamiento de su glucosa ante la ingesta de determinados alimentos (carbohidratos de absorción rápida), lo que le permitirá realizar cambios (cantidad, forma de cocinado, ejercicio posterior, etc.). Según avanza la enfermedad y se va deteriorando el control metabólico, la GB y la HbA_{1c}, junto con las características clínicas del paciente (obesidad, insuficiencia cardíaca, función renal, fragilidad, etc.) nos van orientando hacia la combinación de fármacos más adecua-

da (entre todas las clases terapéuticas que existen hoy día). Una vez controlada la GB, o si esta no mejora incluso con una correcta insulinización basal (dosis no mayores de 0,5-0,7 UI/kg de peso/día), hay que pasar a identificar la hiperglucemia posprandial y abordarla.

Los análogos de insulina rápida, la repaglinida, los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 y los agonistas del receptor del GLP1 de acción corta (lixisenatida y exenatida diaria) tienen una acción primordial sobre la GPP. El riesgo de hipoglucemia y ganancia ponderal de los dos primeros y la facilidad de uso, la seguridad y ventajas más allá de la glucemia que aportan las incretinas inclinan más la balanza hacia el uso precoz de estas.

Los agonistas del receptor de GLP1 de acción prolongada (liraglutida, exenatida semanal, dulaglutida y semaglutida), así como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, si bien su efecto es menor sobre la GPP, producen una mejoría global de la glucemia y de la VG. Si sumamos los beneficios extragluccémicos (CV y renales) asociados, convierten a estos dos grupos de fármacos en una combinación muy recomendable asociada o no a insulina basal. Los datos de los estudios de análogos de GLP1 con insulina basal en combinación fija (ideglira e iglarlix) así lo reflejan.

El uso de análogos de insulina rápida (lispro, aspart y glulisina) en el control de la GPP es el paso inevitable en DM2 de muy larga duración. Su perfil farmacocinético, si bien es más fisiológico que el de la insulina regular, no es tan rápido como fuera deseable, y un correcto aprendizaje en el *timing* y la dosificación es preciso. La aparición en el mercado de una insulina con acción aún más rápida que los análogos actuales, la insulina faster aspart, supone una alternativa más fisiológica en el control de la hiperglucemia posprandial, con resultados superiores en el control posprandial inmediato en los ensayos clínicos publicados y sin incrementar el número de hipoglucemias.

INCERTIDUMBRES SOBRE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL

La generalización de uso de los sistemas de MG intersticial (flash/en tiempo real) nos permite conocer mejor el comportamiento de la glucemia en el período posprandial y cuantificar las excursiones glucémicas. Siendo realistas, la glucometría actual ha dejado ya antiguo el concepto estático de GB o GPP, pasando a hablar de «tiempo en rango» (entre 70 y 180 mg/dl), «tiempo en hipoglucemia» (<70 mg/dl) o «tiempo en hiperglucemia» (>180 mg/dl); de área bajo la curva y de percentiles: intercuartílico (P25-75) e interdecili-

co (P10-90), como expresión de las excursiones glucémicas. Recientemente, se ha validado el uso de «tiempo en rango» como buen predictor de complicaciones¹⁵. Se ha mostrado, por ejemplo, que aquellos pacientes en el tercil inferior del tiempo en rango tienen más retinopatía, independientemente del valor de la HbA_{1c}¹⁶.

En los años venideros seguro que comenzaremos a ver más y más estudios que asocian la VG medida por MG con eventos vasculares o marcadores subrogados de estos.

Por otro lado, la mayor rapidez de la insulina faster aspart en los primeros 30-60 minutos, y la posibilidad de verlo en un sistema de MG nos sigue planteando dudas: ¿cuál es el objetivo mejor de GPP? ¿A la hora o a las 2 horas tras la ingesta? Ni siquiera las sociedades científicas se ponen de acuerdo en establecer los objetivos de control.

En un estudio con MG se llegó a la conclusión de que, aunque existía una gran VG, los picos posprandiales se producían antes de los 90 minutos, por lo que el momento de realización de la GPP más adecuado era tras 1 h y 15 min¹⁷. De hecho, en las mujeres con DM gestacional sí está establecido el objetivo de GPP a la hora y a las 2 horas de acuerdo con resultados materno-fetales.

En tercer lugar, los sistemas de páncreas artificial o asa híbrida que ya usan personas con DM tipo 1 nos muestran perfiles de glucemia casi planos, sin apenas excursiones posprandiales. ¿Es necesario que exista una excursión posprandial por mínima que sea o es mejor que no se produzca? Hasta la fecha no hay ninguna respuesta al respecto.

Lo que debemos tener claro es que nuestro objetivo es mejorar la calidad y, si es posible, la cantidad de vida de las personas con DM. En los primeros años de la enfermedad, mantener la glucemia a lo largo del tiempo lo más fisiológica posible, evitando hipoglucemias y grandes oscilaciones, parece ser la fórmula perfecta para prevenir complicaciones¹⁸. Aunque aún estamos lejos de llegar a esa perfección,

las posibilidades que hoy la polifarmacia para la DM ofrece, junto con los nuevos sistemas de MG que hacen visible para los pacientes y los profesionales el comportamiento de su glucemia, deben estar presentes en nuestra toma de decisiones diaria.

PUNTOS CLAVE

- La hiperglucemia posprandial es el primer fenómeno fisiopatológico que aparece, precediendo incluso al diagnóstico de DM.
- No hay una definición de cuándo es el mejor momento para realizar la GPP ni cuál es el valor óptimo consensuado de forma unánime por las sociedades científicas. Parece razonable un valor que esté entre 140 y 180 mg/dl medido a las 2 horas del inicio de la ingesta.
- La GPP *per se* no ha mostrado de forma consistente reducción de complicaciones vasculares en estudios de intervención.
- Actualmente, debemos englobar la GPP dentro del concepto más amplio y dinámico de VG. La futura generalización de los sistemas de monitorización intersticial de glucosa permitirá estudiarla y conocerla mejor.
- La seguridad o beneficio CV que han mostrado los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, los agonistas del receptor de GLP1, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y algunos análogos de insulina basal podría tener relación con su acción global sobre la glucemia y la VG.
- Una de las razones por las que más de un 50 % de las personas con DM2 tiene un control subóptimo a pesar de todas las opciones de tratamiento actuales es nuestra inercia terapéutica. El control de la GPP precisa intensificación del autoanálisis de glucemia e inversión en educación terapéutica para empoderar al paciente, involucrarlo más en su cuidado y así minimizar el riesgo de hipoglucemias. Es una labor de equipo.

A propósito de un caso. Cuando la glucemia basal no explica la hemoglobina glucosilada a pesar de un tratamiento intensivo

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural Sur. Burgos. Miembro del Grupo de Diabetes de SEMERGEN y de la redGDPS

A Laura, de 62 años y profesora de instituto, se le diagnosticó diabetes mellitus (DM) tipo 2 hace 11 años. Acude a consulta programada para revisión de su patología.

Ha estado en tratamiento con medidas higienicodietéticas y pauta progresiva con fármacos orales, pasando de monoterapia a triple terapia: metformina, sulfonilurea e inhibidores de la dipeptidil peptidasa. Hace unos tres años y tras un mal control de la glucemia, se introdujo tratamiento con insulina basal, se mantuvo la metformina y se retiraron las sulfonilureas y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Hace aproximadamente año y medio, al no lograr un buen control glucémico (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]), con niveles de glucemia en ayunas normales y presencia de hiperglucemia posprandial, se le añadió insulina rápida en pauta basal plus, agregando de inicio a la insulina basal 4 UI de insulina rápida antes de la comida principal del día, que posteriormente se fue ajustando. Hace ocho meses, tras el empeoramiento de su glucemia, se pasó a pauta bolo basal con insulina basal en la mañana y tres inyecciones de insulina rápida antes de las comidas. Actualmente, la paciente se encuentra en tratamiento con insulina degludec (38 UI) e insulina lispro (7-9-7 UI) antes de las tres comidas principales.

La paciente, igualmente, presenta dislipemia en tratamiento con rosuvastatina (10 mg) e hipertensión arterial en tratamiento con lisinopril/hidroclorotiazida (20/12,5 mg). Toma ibuprofeno con asiduidad por dolores articulares y cefalea.

EXPLORACIÓN

Peso: 70,300 kg. Talla: 164 cm. Índice de masa corporal: 26,2 kg/m². Presión arterial: 138/81 mmHg.

Buen estado general. Consciente y orientada. Bien hidratada. Exploración neurológica normal. Fondo de ojo: retinopatía no proliferativa. Exploración otorrinolaringológica a normal. Sin bocio o adenopatías cervicales. Auscul-

tación cardiopulmonar normal. Abdomen globuloso, no se aprecian masas ni visceromegalias. Extremidades sin hallazgos de interés.

Datos analíticos de interés:

- Glucosa: 121 mg/dl.
- HbA_{1c} : 7,8 %.
- Colesterol total: 198 mg/dl; triglicéridos: 165 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 49 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 116 mg/dl.
- Creatinina: 1,04 mg/dl.
- Estimación del filtrado glomerular según la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI): 57,3 ml/min/1,73 m².
- Cociente albúmina/creatinina: 74 mg/g.
- Sistemático de orina normal.
- Resto de la analítica: sin alteraciones.

La paciente acude a la consulta para la revisión de sus patologías. En la entrevista clínica relata que ha constatado buenos niveles de glucemia antes de las comidas, pero con hiperglucemias posprandiales que la han obligado a subir las unidades de insulina rápida. Relata que algún día, sobre todo en las mañanas de los martes y jueves (en las que por tener varias clases come menos a media mañana), ha notado algún síntoma de hipoglucemia que ha corregido con la ingesta de hidratos de carbono. La paciente aporta automecuidos (tabla 1).

Tal como podemos apreciar en la tabla 1, la paciente muestra un control aceptable de las glucemias preprandiales y un mal control de las glucemias posprandiales, lo que nos explicaría que la paciente presente un nivel alto de HbA_{1c} frente al buen control de las glucemias basales.

Ante esta situación se decide cambiar la insulina prandial por faster aspart, manteniendo en principio las mismas dosis administradas anteriormente y ajustando estas con posterioridad hasta obtener glucemias posprandiales inferiores a 180 mg/dl.

Tabla 1. Tabla de automedidas de la glucemia de la paciente

Glucemia antes del desayuno (mg/dl)	Glucemia después del desayuno (mg/dl)	Glucemia antes del almuerzo (mg/dl)	Glucemia después del almuerzo (mg/dl)	Glucemia antes de la cena (mg/dl)	Glucemia después de la cena (mg/dl)
118	181	93	209	124	196
102	194	107	183	132	185
123	176	98	187	129	182

COMENTARIO

Las personas con DM tienen incrementado el riesgo de presentar complicaciones microvasculares y enfermedad cardiovascular. En general, las concentraciones de la glucemia plasmática en ayunas, la glucemia posprandial y, especialmente, las concentraciones medias de glucosa en plasma (definidas por el promedio de mediciones múltiples de glucosa tomadas a lo largo del día) están altamente correlacionadas con la HbA_{1c}, y esta a su vez se ha correlacionado con la presencia de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares¹.

El control de la glucemia, junto con el del resto de factores de riesgo cardiovascular, ha demostrado disminuir ambos tipos de complicaciones en personas con DM^{2,3}.

A pesar de la controversia que existe sobre el papel de la glucemia posprandial en relación con la presencia de complicaciones cardiovasculares, algunos estudios como el Diabetes Intervention Study⁴ o el San Luigi Gonzaga Diabetes Study señalan el papel predictivo de la glucemia posprandial en las complicaciones de la DM y en la mortalidad⁵, mientras que por su parte la International Diabetes Federation (IDF) y otras sociedades científicas recomiendan la realización de más estudios con el fin de demostrar una relación directa entre la glucemia posprandial y la mejora de variables clínicas asociadas con las complicaciones cardiovasculares, que ahora ponen en duda⁶.

Existen diversas situaciones en las que deberíamos considerar monitorizar las glucemias posprandiales. Así, deberíamos monitorizarlas en personas con objetivos de glucosa en ayunas dentro de rango pero con una HbA_{1c} elevada, en el seguimiento del tratamiento instaurado (en especial en personas que toman fármacos con el objeto de disminuir la glucemia posprandial) y en personas que presenten hipoglucemias en período posprandial¹.

En el caso que presentamos podemos observar a una paciente con DM tipo 2 que evidencia unas glucemias basales aceptables pero un mal control de las glucemias posprandiales, lo que se traduce en una HbA_{1c} por encima del objetivo pactado con la paciente del 7%. Además, manifiesta síntomas de hipoglucemia a mediodía antes de la siguiente ingesta.

Para tratar de corregir esta situación cambiamos de insulina lispro a faster aspart. Faster aspart es un análogo de la insulina humana de acción ultrarrápida, que actúa reduciendo los niveles de glucemia mediante la estimulación de la captación periférica de glucosa (principalmente en el sistema musculoesquelético y el tejido adiposo) y la inhibición de la producción hepática de glucosa. Además, inhibe la lipólisis en el adipocito y la proteólisis y estimula la síntesis de proteínas. Esta nueva insulina, con un perfil de acción más parecido al de la insulina fisiológica, se administra por vía subcutánea y presenta un inicio más rápido que la insulina asparta, por lo que controla mejor los picos iniciales de azúcar en la sangre después de las comidas. Faster aspart es más eficaz en el control de la HbA_{1c} y la glucemia posprandial, y nos permite un uso más flexible, ya que se puede inyectar desde 2 minutos antes hasta 20 minutos después de haber iniciado la ingesta, con un perfil de seguridad similar a insulina asparta⁶. La insulina faster aspart se comercializa con pluma precargada y desechable (Flextouch[®]), que presenta ventajas como disponer de un botón de dosis no extensible y precisar de baja fuerza de inyección.

En relación con otras insulinas disponibles, la faster aspart está formulada con nicotinamida (vitamina B₃) y L-arginina, lo que da lugar a una absorción inicial y, por lo tanto, un inicio de acción más rápido (5 minutos). Además, como ya hemos señalado anteriormente, su utilización nos brinda una ventaja en cuanto a la flexibilidad de administración, ya que se puede administrar desde 2 minutos antes del inicio de la comida hasta 20 minutos después, regulando los niveles de glucosa de igual manera que la insulina asparta inyectada justo antes de la comida^{6,7}.

Faster aspart ha demostrado mejoras en el control tanto de la HbA_{1c} (comparables a las que aportaron los análogos con respecto a las insulinas humanas) como de la GPP medida a la hora y a las 2 horas desde su administración⁸.

La insulina faster aspart se puede utilizar en personas con DM que presenten una elevación de la glucemia posprandial. Es de elección en pacientes con DM tipo 1, sobre todo en aquellos que están acostumbrados a ingestas importantes de hidratos de carbono, como adolescentes y adultos jóvenes deportistas, y en personas con DM tipo 2, en las que puede ser una alternativa excelente a otros tipos de insulina

prandial (sobre todo en aquellas que presenten un aumento excesivo de la hiperglucemia posprandial tardía).

En el caso de nuestra paciente, que mostraba una glucemia en ayunas dentro de rango y una elevación de las glucemias posprandiales, actuamos reforzando el cumplimiento de las medidas higienicodietéticas e instauramos un cambio de insulina lispro a faster aspart, en principio en las mismas dosis que administrábamos la aspart. Posteriormente, procedimos a titular las dosis de insulina prandial aumentando 1 UI de insulina hasta conseguir unas glucemias posprandiales a las 2 horas inferiores a 180 mg/dl. Actualmente, la paciente se encuentra en tratamiento con metformina e insulina basal (38 UI) y faster aspart antes de las tres principales ingestas de comida (8-11-9 UI), con lo que la paciente ha alcanzado un buen control de su glucemia, una HbA_{1c} del 6,9 % y ha dejado de presentar los síntomas de hipoglucemia al finalizar la mañana.

Igualmente, se decidió incrementar la dosis de estatinas con el objetivo de disminuir las cifras del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad. Se mantuvo el tratamiento que llevaba para la hipertensión arterial y se le insistió en la necesidad de dejar (si fuera posible) los antiinflamatorios no esteroideos.

PUNTOS CLAVE

- Las personas con DM tienen incrementado el riesgo de presentar complicaciones microvasculares y enfer-

medad cardiovascular. En general, las concentraciones de la glucemia plasmática en ayunas, la glucemia posprandial y, especialmente, las concentraciones medias de glucosa en plasma (definidas por el promedio de mediciones múltiples de glucosa tomadas a lo largo del día) están altamente correlacionadas con la HbA_{1c}, y esta a su vez se ha correlacionado con la presencia de complicaciones.

- El control de la glucemia, junto con el del resto de factores de riesgo cardiovascular, ha demostrado disminuir en personas con DM las complicaciones microvasculares y macrovasculares.
- Existe controversia sobre el papel de la glucemia posprandial en la presencia de las complicaciones de la DM.
- Diversos estudios han demostrado leves mejoras de la HbA_{1c} y unos niveles de glucosa posprandial más bajos en las personas que utilizaron faster aspart, frente a las que utilizaron insulina asparta, tanto a la hora como a las 2 horas después de su administración.
- Insulina faster aspart es una insulina prandial de nueva generación que puede ser utilizada en pacientes que necesiten ser tratados de novo con una insulina rápida o precisen un cambio de insulina prandial. Se trata de una insulina que presenta mejoras en el control de la HbA_{1c} y la glucemia posprandial, permite un uso más flexible, presenta un perfil de seguridad similar a insulina asparta y es más barata.

Recopilación de las referencias bibliográficas de todos los artículos.

RETOS Y CONTROVERSIAS DE LA HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33). 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.
- The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999;354:617-21.

EL ESTADO POSPRANDIAL: DE LA OLA DE CERIELLO A LA LIPEMIA POSPRANDIAL Y OTROS

1. Acosta Delgado D. Homeostasis glucídica en el individuo sano en función de los nuevos tratamientos. En: Manual de endocrinología y nutrición. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN); 2018.
2. Pinés Corrales PJ, Bellido Castañeda V, Ampudia-Blasco FJ. Update on postprandial hyperglycaemia: the pathophysiology, prevalence, consequences and implications of treating diabetes. *Rev Clin Esp* 2018. [Epub ahead of print.]
3. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet Lond Engl* 2006;368:1696-705.
4. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract* 2010;64:1705-11.
5. Mitrakou A, Kelley D, Mokan 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.
6. Lebovitz HE. Insulin resistance: a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:237-49.
7. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787-835.
8. Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise

- deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:263-9.
9. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S61-70.
 10. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:256-68.
 11. AACE/ACE comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2019. American Association of Clinical Endocrinologists. 2013. Disponible: URL: <https://www.aace.com/publications/algorithm> [último acceso: 9 de febrero de 2019].
 12. Reyes García R, Moreno Pérez O, Tejera Pérez C, Fernández García D, Bellido Castañeda V, López de la Torre Casares M, et al.; Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. 2018. Disponible en: URL: http://www.seen.es/docs/apartados/791/2018_%2005_%2005_%20Abordaje_%20Integral_%20DM2_SEEN_2018_GTDMSEEN%201.pdf [último acceso: 9 de febrero de 2019].
 13. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al. Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 update. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65:611-24.
 14. redGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/> [último acceso: 9 de febrero de 2019].
 15. 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;26:881-5.
 16. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2015;38:2354-69.
 17. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-90.
 18. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-7.
 19. Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J Diabetes Complications* 2014;28:662-6.
 20. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and

oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53:701-10.

21. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E924-30.
22. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23:1830-4.
23. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Sardelli L, Di Tommaso D, et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1345-50.
24. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen M-R. What does postprandial hyperglycaemia mean? *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2004;21:208-13.
25. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002;45:461-75.
26. Teno S, Uto Y, Nagashima H, Endoh Y, Iwamoto Y, Omori Y, et al. Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1401-6.
27. Maia FFR, Araújo LR. Efficacy of continuous glucose monitoring system (CGMS) to detect postprandial hyperglycemia and unrecognized hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:30-4.
28. De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluation on the compliance of the metabolic control aims in outpatients with type 2 diabetes mellitus in Spain. The TranSTAR study. *Med Clin (Barc)* 2003;120:446-50.
29. Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, Pfeiffer KM. Understanding post-prandial hyperglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes: a web-based survey in Germany, the UK, and USA. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2016;7:335-48.
30. Raccach D, Chou E, Colagiuri S, Gaël Z, Lavalle F, Mkrtumyan A, et al. A global study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus who have achieved optimal fasting plasma glucose control on basal insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33.
31. Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:125-32.
32. Standl E, Schnell O, Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: should we care? *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 2):S120-7.
33. Brod M, Nikolajsen A, Weatherall J, Pfeiffer KM. The economic burden of post-prandial hyperglycemia (PPH) among people with type 1 and type 2 diabetes in three countries. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2016;7:75-90.

GLUCEMIA POSPRANDIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

1. Ceriello A, Colagiuri S. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations. *Diabet. Med* 2008;25:1151-6.
2. 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 the increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
3. Pinés Corrales PJ, Bellido Castañeda V, Ampudia-Blasco FJ. Actualización sobre hiperglucemia postprandial: fisiopatología, prevalencia, consecuencias e implicaciones para el tratamiento de la diabetes. *Rev Clin Esp* 2018. [Epub ahead of print.]
4. International Diabetes Federation (IDF). Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:256-68.
5. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987;36:689-92.
6. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycosylated hemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;17:111-23.
7. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes asymptomatic hyperglycemia and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20:163-9.
8. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-9.
9. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä M, Pyörälä A, Forhan A, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;21:360-7.
10. De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CDA, Nijpels GBLM, Heine RJ. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: The Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
11. Shaw JE, Hodge AM, De Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-4.
12. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
13. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Fasting and post-challenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.

14. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-h diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
15. Nakagami T, the DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385-94.
16. Yang Z, Xing X, Xiao J, Lu J, Weng J, Jia W, et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in the Chinese population with impaired glucose regulation: the 2007-2008 China National Diabetes and Metabolic Disorders Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:372-4.
17. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
18. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147-55.
19. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004;164:2090-5.
20. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001;44:2107-14.
21. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck 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.
22. Cavalot F, Pagliano A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34:2237-43.
23. Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2017;8:600-8.
24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; 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.
25. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: metaanalysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
26. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:877-86.
27. 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.
28. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110:214-9.
29. The NAVIGATOR, Study Group. Effect of nateglinida on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76.
30. Raz I, Wilson PW, 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;32:381-6.

VARIABILIDAD GLUCÉMICA: ¿QUÉ ES Y CÓMO SE MIDE?

1. Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability: do we have to revisit the profusion of definitions to avoid confusion? *Diabetes Metab* 2018;44:97-100.
2. Kovatchev B. Glycemic variability: risk factors, assessment, and control. *J Diabetes Sci Technol* 2019. [Epub ahead of print.]
3. Monnier L, Colette C, Owens DR. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability. *Diabetes Metab* 2018;44:313-9.
4. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631-40.
5. Monnier L, Colette C, Owens D. The glycemic triumvirate and diabetic complications: is the whole greater than the sum of its component parts? *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:303-11.
6. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644-55.
7. Muñoz OM, Gómez AM, Maira GJ, Fabián Mauricio LV, Ruiz-Morales AJ. The different methods of assessing glycemic variability, quality of glycemic control and glycemic risk cannot be interpreted as equivalent in clinical practice. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:555-61.
8. Hirsch IB. Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes Technol Ther* 2005;7:780-3.
9. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyz A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:832-8.
10. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? *Diabetes Metab J* 2015;39:273-82.
11. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations

compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-7.

12. Rodbard D. Clinical interpretation of indices of quality of glycemic control and glycemic variability. *Postgrad Med* 2011;123:107-18.
13. Molnar GD, Taylor WF, Ho MM. Day-to-day variations of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability. *Diabetologia* 1972;8:342-8.
14. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther* 2013;15:198-211.
15. Umpierrez GE, P Kovatchev B. Glycemic variability: how to measure and its clinical implication for type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2018;356:518-27.
16. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Clarke W. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications. *Diabetes Care* 1997;20:1655-8.
17. Ruiz de Adana MS, Domínguez-López M, Tapia MJ, De la Higuera M, González S, Soriguer F. ¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica? *Av Diabetol* 2008;24:77-81.
18. Noyes JD, Soto-Pedre E, Donnelly LA, Pearson ER. Characteristics of people with high visit-to-visit glycaemic variability in type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2018;36:262-9.
19. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018. [Epub ahead of print.]
20. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care* 2015;38:1610-4.
21. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2015;38:2354-69.
22. Saisho Y. Glycemic variability and oxidative stress: a link between diabetes and cardiovascular disease? *Int J Mol Sci* 2014;15:18381-406.
23. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia* 2018;61:48-57.

¿QUÉ NOS DICEN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA O LOS CONSENSOS SOBRE LA HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL?

1. Ampudia-Blasco J. Hiperglucemia posprandial y variabilidad glucémica: nuevos objetivos de control en diabetes. *Av Diabetol* 2010;26(Suppl. 1):S29-34.
2. Pinés Corrales PJ, Bellido Castañeda V, Ampudia-Blasco FJ. Update on postprandial hyperglycemia: the pathophysiology, prevalence, consequences and implications of treating diabetes. *Rev Clin Esp* 2018. [Epub ahead of print.]

3. International Diabetes Federation. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. 2011. Disponible en: URL: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/82-management-of-postmeal-glucose> [último acceso: 31 de enero de 2019].
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgard ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2019 executive summary. *Endocr Pract* 2019;25.
5. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes: 2019. *Diabetes Care* 2019;41(Suppl. 1):S65,66,165-9.
6. Reyes García R, Moreno Pérez O, Tejera Pérez C, Fernández García D, Bellido Castañeda V, López de la Torre Casares M, et al.; Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. 2018. Disponible en: URL: http://www.seen.es/docs/apartados/791/2018_%2005_%2005_%20Abordaje_%20Integral_%20DM2_SEEN_2018_GTDMSEEN%201.pdf [último acceso: 9 de febrero de 2019].
7. Gómez-Peralta F, Escalada San Martín FJ, Menéndez Torre E, Mata Cases M, Ferrer García JC, Ezkurra Loiola P, et al.; en representación del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas. Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: actualización 2018. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65:611-24.
8. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. Fundación redGDPS; 2018. Disponible en: http://www.redgdps.org/gestor/upload/coleccion/Guia%20DM2_baja_%20modificaciones.pdf [último acceso: 28 de marzo de 2019].

EFFECTO DE LAS DISTINTAS INSULINAS EN LA GLUCEMIA POSPRANDIAL

1. Pinés-Corrales PJ, Bellido-Castañeda V, Ampudia-Blasco FJ. Update on postprandial hyperglycaemia: the pathophysiology, prevalence, consequences and implications of treating diabetes. *Rev Clin Esp* 2018. [Epub ahead of print.]
2. Heinemann L, Weyer C, Rauhaus M, Heinrichs S, Heise T. Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid-acting insulin analog insulin aspart. *Diabetes Care* 1998;21:1910-4.
3. Perea V, Amor A, Giménez M, Blanco J, Conget I. Glycemic variability measures in a group of subjects with type 1 diabetes and repeated severe and non-severe hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:289-90.
4. Gómez AM, Muñoz OM, Marín A, Fonseca MC, Rondon M, Robledo Gómez MA, et al. Different indexes of glycemic variability as identifiers of patients with risk of hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:1015.

5. 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;26:881-5.
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 2006;23:579-93.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl. 1):S11-63.
8. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M; the HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2002;23:1130-6.
9. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study investigators. The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
10. Hermansen K, Davies M, Derenzinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
12. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia* 1987;30:16-21.
13. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988;81:442-8.
14. Mazze RS, Strock E, Wesley D, Borgman S, Morgan B, Bergenstal R, et al. Characterizing glucose exposure for individuals with normal glucose tolerance using continuous glucose monitoring and ambulatory glucose profile analysis. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:149-59.
15. Rhodes CJ, Halban PA. Newly synthesized proinsulin/insulin and stored insulin are released from pancreatic B cells predominantly via a regulated, rather than a constitutive, pathway. *J Cell Biol* 1987;105:145-53.
16. Gredal C, Rosenfalck AM, Dejgaard A, Hilsted J. Impaired first-phase insulin response predicts postprandial blood glucose increment in patients with recently diagnosed type 2 diabetes. *Scan J Clin Lab Invest* 2007;67:327-36.
17. Ferrannini E, Cobelli C. The kinetics of insulin in man. II. Role of the liver. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:365-97.
18. Perriello G, Pampanelli S, Porcellati F, Avogaro A, Bosi E, Petrella G, et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med* 2005;22:606-11.
19. Melo KFS, Bahia LR, Pasinato B, Porfirio GJM, Martimbiano AL, Riera R, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:2.
20. Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1011-20.
21. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: a rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43:396-402.
22. Mudaliar S, Lindberg FA, Joyce M, Beerdsen P, Strange P, Lin A, et al. Insulin aspart (B28 Asp-insulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1999;22:1501-6.
23. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of insulin aspart and lispro. Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care* 2003;26:2027-31.
24. Becker RHA, Frick AD, Heise T, Rave K. Pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) of insulin glulisine (GLU) versus insulin lispro (IL) and regular human insulin (RHI) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 2):S503.
25. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174-83.
26. Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, Valerio A, Marescotti MC, Avogaro A, et al. Restoration of early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999;48:99-105.
27. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:780-8.
28. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD012161.
29. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53-9.
30. Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB, Saravanan P. Efficacy and safety of rapid-acting insulin analogs in special populations with type 1 diabetes or gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2018;9:891-917.
31. González Blanco C, Chico Ballesteros A, Gich Saladich I, Corcoy Pla R. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:907-11.

32. Danne T. Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29(Suppl. D):S145-52.
33. Cobry E, McFann K, Messer L, Gage V, Vanderwel B, Horton L, et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:173-7.
34. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr H. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:682-8.
35. Buckley ST, Kildegaard J, Hoiberg-Nielsen R, Bekker Jeppesen C, Birk Olsen H, Refsgaard HHF, et al. Mechanistic analysis into the mode(s) of action of niacinamide in faster-acting insulin aspart. In: the 9th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. Milán, Italia, 3-6 de febrero de 2016.
36. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551-9.
37. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Rikte T, Haahr H. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:208-15.
38. Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, Jacobsen JB, Nosek L, Zijlstra E, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:649-60.
39. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, Sach-Friedl S, Erichsen L, Basu R, et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1615-22.
40. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017;40:943-50.
41. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1148-55.
42. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the Onset 2 trial. *Diabetes Care* 2017;40:951-7.
43. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, Demissie M, Tamer SC, Piletic M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (Onset 3). *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1389-96.
44. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:25-33.

EFFECTO DE LOS DISTINTOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 EN LA GLUCEMIA POSPRANDIAL

1. Drucker DJ. The Ascending GLP-1 Road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes* 2018;67:1710-9.
2. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl 1):S5-21.
3. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:390-403.
4. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1460-70.
5. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3070.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
8. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al.; Harmony Outcomes Committees and Investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:42-9.
10. Lilly press release. Trulicity® (dulaglutide) demonstrates superiority in reduction of cardiovascular events for broad range of people with type 2 diabetes. 2018. Disponible en:

- URL: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicityr-dulaglutide-demonstrates-superiority-reduction> [último acceso: 20 de enero de 2019].
11. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
 12. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
 13. Intarcia press release. Intarcia Announces Successful Cardiovascular Safety Results in Phase 3 FREEDOM-CVO Trial for ITCA 650, an Investigational Therapy for Type 2 Diabetes. 2016. Disponible en: URL: <https://www.intarcia.com/media/media-archive/press-releases/intarcia-announces-successful-cardiovascular-safety-results-in-p.html> [último acceso: 20 de enero de 2019].
 14. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab* 2018. [Epub ahead of print.]
 15. Novo-Nordisk company announcement No 90/2018. Oral semaglutide demonstrates favourable cardiovascular safety profile and significant reduction in cardiovascular death and all-cause mortality in people with type 2 diabetes in the PIONEER 6 trial. 2018. Disponible en: URL: <https://www.novonordisk.com/media/news-details.2226789.html> [último acceso: 20 de enero de 2019].
 16. Gorgojo-Martínez JJ. Mi experiencia con liraglutida en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 frente a otros agonistas del receptor del GLP-1. *Endocrinol Diabetes Nutr Supl*. 2017;1:19-28.
 17. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl. 1):S22-33.
 18. Valentine V, Goldman J, Shubrook JH. Rationale for Initiation and Titration of the Basal Insulin/GLP-1RA Fixed-Ratio Combination Products, IDegLira and IGLarLixi, for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8:739-52.
 19. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al.; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
 20. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:1501-9.
 21. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:642-9.
 22. Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: a randomized, open-label trial. *Diabetes Care* 2015;38:1263-73.
 23. Rosenstock J, Reusch J, Bush M, Yang F, Stewart M; Albiglutide Study Group. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* 2009;32:1880-6.
 24. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al.; DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50.
 25. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1301-10.
 26. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37:2159-67.
 27. Trautmann ME, Vora J. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among individuals on basal insulin requiring treatment intensification. *Diabet Med* 2018;35:694-706.
 28. Inman TR, Plyushko E, Austin NP, Johnson JL. The role of basal insulin and GLP-1 receptor agonist combination products in the management of type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018;9:151-5.
 29. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.
 30. Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012;14:910-7.
 31. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013;36:2489-96.

32. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013;36:2497-503.
33. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
34. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al.; GetGoal Duo-2 Trial Investigators. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: the GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1318-28.
35. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, De Loredó L, Tornøe K, et al.; NN2211-3917 Study Group. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1056-64.
36. Pozzilli P, Norwood P, Jódar E, Davies MJ, Ivanyi T, Jiang H, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1024-31.
37. Guja C, Frías JP, Somogyi A, Jabbour S, Wang H, Hardy E, et al. Effect of exenatide QW or placebo, both added to titrated insulin glargine, in uncontrolled type 2 diabetes: the DURATION-7 randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1602-14.
38. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De la Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2291-301.
39. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FC, et al.; Harmony 6 Study Group. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care* 2014;37:2317-25.
40. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al.; BEGIN:VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) study group. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 2014;16:636-44.
41. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Bottcher SG, et al.; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014;37:2926-33.
42. Lingvay I, Pérez Manghi F, García-Hernández P, Norwood P, Lehmann L, Tarp-Johansen MJ, et al.; DUAL V Investigators. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycosylated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:898-907.
43. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:1009-16.
44. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: the LixiLan-L Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972-80.
45. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614-24.
46. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.

CONCLUSIONES. IMPORTANCIA DE LA GLUCEMIA POSPRANDIAL E IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS

1. Monnier L, Colette C. Target for glycemic control: concentrating on glucose. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl. 2):S199-204.
2. Van Dijk JW, Manders RJ, Hartgens F, Stehouwer CD, Praet SF, Van Loon LJ. Postprandial hyperglycemia is highly prevalent throughout the day in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:31-7.
3. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57:1349-54.
4. 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;26:881-5.
5. 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;77:280-5.

6. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2508-14.
7. Faerch K, Alsema M, Mela DJ, Borg R, Vistisen D. Relative contributions of preprandial and postprandial glucose exposures, glycemic variability, and non-glycemic factors to HbA_{1c} in individuals with and without diabetes. *Nutr Diabetes* 2018;8:38.
8. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673-8.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. 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.
10. 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 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
11. NAVIGATOR Study Group, Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76.
12. Raz I, Wilson PW, 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;32:381-6.
13. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battioui C, Su EW, Kerr L, et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511-3.
14. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA_{1c} target <7 % with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:228-33.
15. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 2019;42:400-5.
16. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:2370-6.
17. Daenen S, Sola-Gazagnes A, M'Bemba J, Dorange-Breillard C, Defer F, Elgrably F, et al. Peak-time determination of post-meal glucose excursions in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab* 2010;36:165-9.
18. Khunti K, Seidu S. Therapeutic Inertia and the Legacy of Dysglycemia on the Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:349-51.

A PROPÓSITO DE UN CASO. CUANDO LA GLUCEMIA BASAL NO EXPLICA LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A PESAR DE UN TRATAMIENTO INTENSIVO

1. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001;24:775-8.
2. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
3. Gæde P, Oelgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298-307.
4. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck 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.
5. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34:2237-43.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe de posicionamiento terapéutico de insulina aspart (Fiasp®) en diabetes mellitus. 2018. Disponible en: URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-insulina-asparta-Fiasp-DM.pdf> [último acceso: febrero de 2019].
7. European Medicines Agency-Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Fiasp. Disponible en: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fiasp-epar-public-assessment-report_en.pdf [último acceso: febrero de 2019].
8. Ficha técnica de Fiasp. Disponible en: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_en.pdf [último acceso: febrero de 2019].

