

## Hiperglicemia postprandial y complicaciones cardiovasculares de la diabetes

### Postprandial hyperglycemia and cardiovascular complications of diabetes

ANTONIO CERIELLO • UK

En los últimos años, las organizaciones mundiales de diabetes han empezado a reconocer que la regulación de la glucosa postprandial (RGP) lleva a una mejoría en los resultados de los pacientes con diabetes. En consecuencia, se han fortalecido las recomendaciones para el monitoreo y el tratamiento de la glucosa postprandial (GPP) (1).

Existe una gran cantidad de evidencia que sustenta estas recomendaciones.

Muchos datos epidemiológicos reafirman este concepto demostrando que el valor de la glucosa después de 2 horas durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular, mientras que la glucosa en ayunas no lo es (2-7). Está claro que la PTGO no es fisiológica y no se puede considerar como una comida. Sin embargo, dos estudios confirmaron que la GPP es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en diabetes tipo 2 en el escenario clínico: “The Diabetes Intervention Study” demostró que en la diabetes tipo 2, la GPP 1 h produce el infarto del miocardio (8) y, más recientemente un estudio prospectivo, con un seguimiento medio de 5 años, demostró que la GPP es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 (9) particularmente en las mujeres.

También existen estudios intervencionistas que confirman la relevancia de la GPP en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. El estudio STOP-NIDDM demostró que el tratamiento de los pacientes con IGT con acarbose, inhibidor de la aglucosidasa, un compuesto que reduce específicamente la hiperglicemia postprandial, está asociado no solamente con un 36% de reducción del riesgo de progresión de la diabetes (10), sino también un 34% de reducción del riesgo en el desarrollo de nuevos casos de hipertensión y un 49% de reducción de riesgo de eventos cardiovasculares, (11) más particularmente el infarto del miocardio silencioso (12). Además, en un subgrupo de pacientes estudiado, se midió el espesor neto íntima media carotídea antes de la aleatorización y al final de la investigación (13). El tratamiento con Acarbose se

asoció con una significativa disminución del progreso del espesor medio íntima media, un subrogado aceptado para la aterosclerosis (13). Más aún, en un meta-análisis reciente en pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con acarbose estuvo asociado con una reducción de los eventos cardiovasculares en relación con el tratamiento con placebo, aún antes de ajustarlo para otros factores de riesgo (14). Finalmente, se evaluaron los efectos de dos secretagogos de insulina, repaglinida y gliburido, conocidos por tener distinta eficacia en la hiperglicemia postprandial, el espesor de la íntima-media de la carótida (EIMC) y los marcadores de la inflamación vascular sistémica en los pacientes con diabetes tipo 2. A pesar de que en ambos grupos se observó una reducción similar en A1c (-0.9%), el EIMC, la interleucina-6 y la proteína C reactiva, disminuyeron más en el grupo de repaglinida que en el grupo de gliburido. Esta reducción del EIMC se asoció con cambios en la hiperglicemia postprandial, más no en la hiperglicemia en ayunas (15).

El mecanismo por el cual la GPP ejerce sus efectos, se puede identificar en la producción de radicales libres, que a su vez, puede inducir una disfunción endotelial y la producción de inflamación (16). Los estudios confirman que después de una comida se genera estrés oxidativo (17-18) y que éste está relacionado con el nivel de hiperglicemia alcanzado (19), y en particular, según se demostró muy recientemente, con las fluctuaciones en el nivel de glucosa (20). De manera paralela, la producción de este estrés oxidativo induce disfunción endotelial y la liberación de citocinas (21-22) muy relacionados con la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, que juega un papel clave en la función endotelial y en la inflamación (23). Por lo tanto, no debe sorprendernos que el control de la GPP con diferentes compuestos, que actúan específicamente sobre la GPP, tales como los análogos de insulina de acción rápida, agentes hipoglicémicos que mejoran la

---

Dr. Antonio Ciriello: Warwick Medical School, Clinical Science Research Institute, Clinical Science Building, University Hospital – Walsgrave Campus, Clifford Bridge Road Coventry CV2 2DX. U.K., E-mail antonio.ciriello@warwick.ac.uk

primera fase de la secreción de insulina, un análogo de ampicilina y acarbose, está acompañado de una mejoría significativa, no únicamente del estrés oxidativo (18, 24-26), sino de la disfunción endotelial (26-29), flujo sanguíneo del miocardio (30), inflamación (15) y activación de NF- $\kappa$ B (31).

Sin embargo, también la dislipidemia es un factor de riesgo conocido de enfermedad cardiovascular en la diabetes (32) y, hoy en día la contribución de la hiperlipidemia postprandial relacionada con este riesgo también es conocida (33). En los pacientes diabéticos tipo 2 con hipertrigliceridemia moderada en ayunas, se amplía el perfil de las lipoproteínas aterogénicas en el estado postprandial (34). Estas evidencias han hecho que surja con frecuencia la pregunta de si la hiperglicemia postprandial va acompañada de un aumento concomitante de la hiperlipidemia postprandial, siendo esta última el verdadero factor de riesgo (35).

Hoy en día está reconocido el hecho de que la disfunción endotelial es un factor temprano involucrado en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (36). La evidencia sugiere que tanto la hipertrigliceridemia postprandial como la hiperglicemia, inducen a la disfunción endotelial, a través del estrés oxidativo (21, 37).

Los hallazgos muestran un efecto acumulativo independiente de la hipertrigliceridemia postprandial y la hiperglicemia en la función endotelial, cuando sugieren que el estrés oxidativo es un mediador común de tal efecto (21-22). Por lo tanto, hay evidencia que sustenta este papel específico y directo de la hiperglicemia postprandial, independiente de los lípidos en la enfermedad cardiovascular.

La producción de estrés oxidativo en el estado postprandial, debido a la hiperglicemia postprandial, es de especial relevancia porque los estudios recientes demuestran que un solo proceso inducido por hiperglicemia de superproducción de superóxido por la cadena transportadora de electrón mitocondria, aparentemente es el primero y el evento clave en la activación de todas las otras rutas involucradas en la patogenia de las complicaciones de la diabetes (38). Es interesante, y se demostró recientemente, que la hiperlipidemia funciona en la generación de un estrés oxidativo en la mitocondria a través de la misma ruta de la hiperglicemia (39).

La evidencia descrita hasta ahora, nos prueba que la hiperglicemia puede inducir alteraciones de manera aguda de la homeostasis humana normal. Es de advertir que esos aumentos agudos en los niveles de glucosa producen alteraciones aún en las personas sanas y normoglicémicas (16). Las personas diabéticas también tienen una hiperglicemia basal y se puede plantear la hipótesis de que los efectos agudos de la hiperglicemia durante las comidas pueden exacerbar a los producidos por la hiperglicemia crónica, contribuyendo así al cuadro final de la diabetes complicada. Recientemente se cuantificó la relevancia precisa de la GPP en la vida diaria de los

pacientes diabéticos. Se obtuvieron tres perfiles de glucosa autoevaluados durante un período de una semana, incluyendo 18 lecturas de glucosa antes y 2 h después de la comida, de 3.284 pacientes no seleccionados con diabetes tipo 2 no tratada con insulina quienes asisten a 500 clínicas de diabetes que funcionan en toda Italia. Se registró un valor de GPP  $>8.89$  mmol/l (160 mg/dl) por lo menos una vez en 84% de los pacientes, y 81% de los pacientes tuvo por lo menos una deltaglucosa (la diferencia entre la glucosa pre y postprandial)  $\geq 2.22$  mmol/l (40 mg/dl). Entre los pacientes que aparentemente tenían un buen control metabólico, 38% tenían  $>40\%$  de GPP en las lecturas de glucosa en la sangre  $>8.89$  mmol/l, y 36% tenían  $>40\%$  de Deltaglucosa  $>2.22$  mmol/l. Estos resultados indican que la GPP es un fenómeno muy frecuente en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento activo y pueden ocurrir aún cuando el control metabólico sea aparentemente bueno (40).

Por lo tanto, actualmente, y dada la tendencia a las variaciones rápidas de hiperglicemia durante la vida de los pacientes diabéticos, especialmente en la fase postprandial, es apropiado pensar que puede tener una influencia importante en la aparición de complicaciones. Así que el corregir la hiperglicemia postprandial debería ser parte de la estrategia para la prevención y manejo de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos.

## References

1. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, Tajima N, Tuomilehto J. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004; **164**:2090-2095
2. de Vegt F, Dekker JM, Ruhè HG, Stehouwer CDA, Nijpels GBLM, Heine RJ. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; **42**: 926-931
3. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; **36**: 689-692
4. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; **20**: 163-169
5. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; **354**: 617-621
6. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; **22**: 233-240
7. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwège E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; **21**: 360-367
8. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegler HJ, Lindner J, The DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; **39**: 1577-1583
9. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus,

- particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 813-819
10. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; **359**: 2072-2077
  11. 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**: 486-494
  12. Zeymer U, Schwarzaier-D'assie A, Petzinna D, Chiasson JL; STOP-NIDDM Trial Research Group. Effect of acarbose treatment on the risk of silent myocardial infarctions in patients with impaired glucose tolerance: results of the randomised STOP-NIDDM trial electrocardiography substudy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; **11**: 412-415.
  13. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; **35**: 1073-1078
  14. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; **25**: 10-16
  15. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in Type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; **29**: 2978-2984
  16. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; **54**: 1-7
  17. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Crescentini A, Lizzio S, Russo A, Tonutti L, Taboga C. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1529-1533
  18. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B, Marra G, Tonutti L, Taboga C, Motz E. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1439-1443
  19. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, Lizzio S, Feletto F, Catone B, Taboga C. Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism* 1999; **48**: 1503-1508
  20. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; **295**: 1681-1687
  21. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002; **106**: 1211-1218
  22. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Esposito K, Giugliano D. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; **53**: 701-710
  23. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; **26**: 1589-1596
  24. Assaloni R, Da Ros R, Quagliaro L, Piconi L, Maier A, Zuodar G, Motz E, Ceriello A. Effects of S21403 (mitiglinide) on postprandial generation of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; **48**: 1919-1924
  25. Ceriello A, Piconi L, Quagliaro L, Wang Y, Schnabel CA, Ruggles JA, Gloster MA, Maggs DG, Weyer C. Effects of pramlintide on postprandial glucose excursions and measures of oxidative stress in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**: 632-637
  26. Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, Paolisso G. Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; **28**: 366-371
  27. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Motz E. The post-prandial state in Type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med* 2004; **21**: 171-175
  28. Shimabukuro M, Higa N, Takasu N, Tagawa T, Ueda S: A single dose of nateglinide improves post-challenge glucose metabolism and endothelial dysfunction in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2004; **21**: 983-986.
  29. Shimabukuro M, Higa N, Chinen I, Yamakawa K, Takasu N. Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 837-842
  30. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; **29**: 95-100
  31. Rudofsky G Jr, Reismann P, Schiekofer S, Petrov D, Eynatten M, Humpert PM, Isermann B, Muller-Hoff C, Thai TP, Lichtenstein S, Bartsch U, Hamann A, Nawroth P, Bierhaus A. Reduction of postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes reduces NF-kappaB activation in PBMCs. *Horm Metab Res* 2004; **36**: 630-638
  32. Taskinen MR, Lahdenpera S, Syv anne M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; **28**: 335-340
  33. Hamsten A, Bj rkegren J, Boquist S, Nilsson L, Ruotolo G, Eriksson P, Silveira A, Karpe F. Postprandial lipaemia and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1998; **11**: 141-149
  34. Cavallero E, Dachet C, Neufcou D, Wirquin E, Mathe D, Jacotot B. Postprandial amplification of lipoprotein abnormalities in controlled type II diabetic subjects: relationship to postprandial lipemia and C-peptide/glucagon levels. *Metabolism* 1994; **43**: 270-278
  35. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002; **45**: 461-475
  36. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000; **11**: 9-23
  37. Bae JH, Bassenge E, Kim KB, Kim YN, Kim KS, Lee HJ, Moon KC, Lee MS, Park KY, Schwemmer M. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis* 2001; **155**: 517-523.
  38. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; **414**: 813-820
  39. Du X, Edelstein D, Obici S, Higham N, Zou MH, Brownlee M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 2006; **116**: 1071-1080
  40. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, Meigs JB. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; **49**: 846-854