

# Hiperglucemia posprandial: importancia y tratamiento

E. FAURE-NOGUERAS

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

## POSTPRANDIAL HYPERGLYCEMIA: RELEVANCE AND TREATMENT

Postprandial hyperglycemia as a cardiovascular risk factor is reviewed. Sufficient physiological and associated data were found to allow intervention studies to classify it with level IIb evidence and grade B recommendation. Determinations should be performed 2 hours after food intake and when therapy is modified. Several useful drugs are reviewed and a general therapeutic protocol is proposed.

Se revisa la hiperglucemia posprandial como factor de riesgo cardiovascular. Se han encontrado suficientes datos fisiopatológicos y de asociación, lo que ha permitido a los estudios de intervención catalogarla con un nivel de evidencia IIb, con un grado de recomendación B. Se recomienda su determinación a las 2 h postingesta y con la frecuencia de la que se deriven modificaciones terapéuticas. Se hace una revisión de diversos fármacos útiles, para lo que se propone un esquema general terapéutico.

*Palabras clave:* Hiperglucemia posprandial. Factor de riesgo macrovascular. Tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la variedad más frecuente de diabetes suponiendo una prevalencia 10 veces superior, aproximadamente, a la diabetes mellitus tipo 1<sup>1</sup> (DM1). La principal causa de mortalidad en los pacientes con DM2 es la enfermedad cardiovascular, siendo, según Haffner et al<sup>2</sup>, el riesgo de desarrollar un infarto de miocardio similar al de los pacientes no diabéticos que ya han tenido un infarto de miocardio. Estudios similares como el de Do Lee et al<sup>3</sup> no encuentran un riesgo tan elevado, en torno al 10% a los 10 años. Por todo lo anterior, trataremos a la hiperglucemia posprandial como factor de riesgo cardiovascular en la población con DM2.

Factor de riesgo es, en términos generales, cualquier rasgo o característica mensurable de un individuo que predice la probabilidad individual de que se manifieste clínicamente una enfermedad.

El riesgo puede ser absoluto (la posibilidad generalmente, expresada en porcentaje, de que un individuo desarrolle la enfermedad en un período determinado) y relativo (la relación de riesgo absoluto de un individuo con respecto a una población de referencia cuyo riesgo absoluto es conocido<sup>4</sup>).

Como criterios de causalidad se reconocen los siguientes:

1. Intensidad. El riesgo asociado con el rasgo es alto.
2. Respuesta a la dosis. Cuanto más intenso es el rasgo mayor es el riesgo.
3. Constancia. La asociación está presente en estudios con poblaciones diferentes y con grupos que viven en diversas condiciones.
4. Independencia. El rasgo se asocia con un mayor riesgo cuando se eliminan otros factores.

Correspondencia: Dr. E. Faure-Nogueras.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Secretaría Endocrinología y Nutrición.  
Avda. San Juan Bosco, 15. Planta 11. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: endh@hcu-lblesa.es

*Key words:* Postprandial hyperglycemia.  
Macrovascular risk factor. Treatment.

Manuscrito recibido el 4-7-2005; aceptado para su publicación el 13-9-2005.

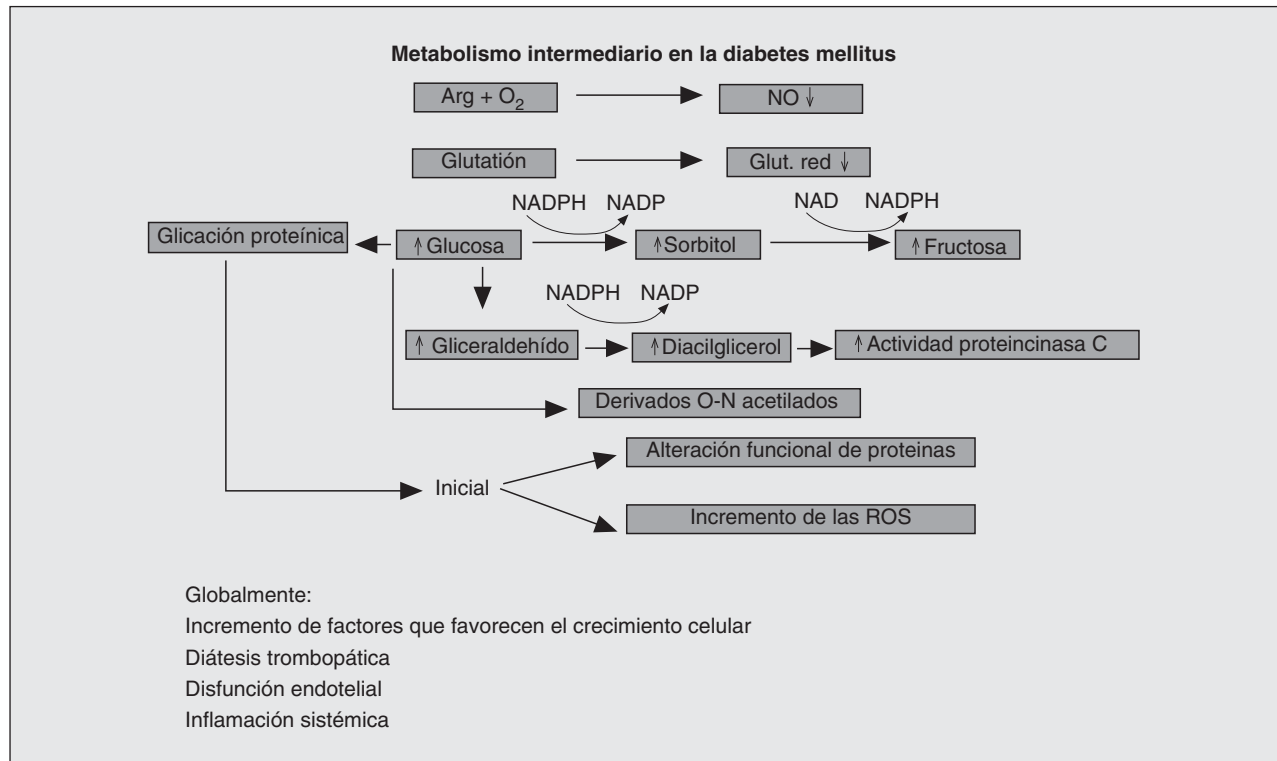


Fig. 1. Metabolismo intermediario en la diabetes mellitus. ARG: arginina; NO: óxido nítrico; glut. red: glutación reducido; ROS: especie reactiva de oxígeno.

5. Secuencia temporal. El rasgo precede a la enfermedad.

6. Coherencia. La asociación concuerda con otras fuentes de datos como investigación clínica, animal o estudios *in vitro*.

7. Especificidad. El rasgo predice la aparición de una sola enfermedad.

8. Reversibilidad. Cuando se disminuye o elimina el rasgo disminuye la incidencia o la intensidad de la enfermedad.

Desde un punto de vista práctico se puede realizar la siguiente integración:

1. Asociación.

- Intensidad.
- Respuesta a la dosis.
- Constancia.
- Independencia.

2. Fisiopatología.

- Secuencia temporal.
- Coherencia.

3. Especificidad. Estudios genéticos.

4. Reversibilidad. Estudios de intervención.

La presencia de una doctrina fisiopatológica, además de proporcionar un sustrato de carácter científico, apoya indudablemente la causalidad. Una secuencia fisiopatológica permite la valoración de múltiples características mensurables como posibles factores de riesgo.

La presencia de la asociación probablemente es el criterio de causalidad menos fuerte, a pesar de que

frecuentemente se propone como justificante de la causalidad del factor de riesgo.

Los estudios genéticos suponen una mayor relación de causalidad aunque, sin embargo, tienen poco valor en el paciente diabético.

Sin duda el mejor criterio de causalidad se encuentra en los resultados de los estudios de intervención. Si la disminución o desaparición del factor de riesgo se sigue de una disminución significativa o de la desaparición de la enfermedad, sin modificar otros mecanismos patogénicos, la causalidad es prácticamente segura.

A continuación, analizaremos la fisiopatología, la asociación y los estudios de intervención que ligan, como factor de riesgo, la hiperglucemia posprandial y la enfermedad macrovascular en el paciente diabético.

## FISIOPATOLOGÍA

La excesiva entrada de glucosa en las células insulino dependientes da lugar a un aumento de la glucosa citosólica, y estimula la vía de los polioles, con  $K_m$  elevada, la formación de glucoproteínas, y derivados O-N acetilado. Como consecuencia del incremento de la vía de los polioles se produce un incremento de sorbitol, lesivo para los tejidos, induciendo disfunción endotelial. Consecuencia también del incremento de la vía de los polioles es la modificación de la relación NADH/NAD, y se produce un incremento de la actividad de la pro-

teincinasa C con disfunción endotelial, entre otras consecuencias. El consumo de NADPH en la vía de los polioles modifica la relación NADPH/ NADP, y se produce menos glutatión reducido y óxido nítrico (fig. 1)<sup>5,6</sup>.

La mayor producción de glucoproteínas se produce en dos fases: en primer lugar, se producen los productos iniciales de la glucosilación, importantes en la fase posprandial y finalmente los productos terminales. Como consecuencia de la mayor producción de productos iniciales de la glucosilación se produce, fundamentalmente, alteración funcional de las proteínas que las sustentan: la glucosilación de la hemoglobina supone una menor interacción con el 2-3 DPG, y la curva de disociación se desvía de la hemoglobina hacia la izquierda e induce hipoxia tisular; la glucosilación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) impide una correcta interacción por sus receptores y fenómenos similares se producen en multitud de otras proteínas como la antitrombina con diátesis trombopática. La formación de productos iniciales de la glucosilación también se acompaña de mayor formación de especies reactivas de oxígeno con mayor estrés oxidativo que se suma al defecto del mayor agente antioxidante (el glutatión reducido)<sup>7</sup>.

El aumento de la glucosa citosólica también induce la formación de derivados O-N acetilados derivados de la glucosa que inducen en el núcleo un incremento de la transcripción fundamentalmente de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y factor de crecimiento de transformación (TGF)  $\beta_1$ <sup>8</sup>.

Como consecuencia de la disfunción endotelial se produce también mayor cantidad de moléculas de adhesión<sup>9</sup> y marcadores inflamatorios<sup>10</sup>.

Existe una teoría unificadora que podría justificar la puesta en marcha de todos los mecanismos anteriormente referidos. La hiperglucemia induce la producción de NADH derivado del existente en el citosol como consecuencia de la glucólisis anaerobia y mitocondrial por el ciclo de los ácidos tricarbónicos; este NADH a escala mitocondrial induce la transferencia de electrones a los complejos metabólicos 1, 3 y 4 a través de los transportadores ubiquinona y citocromo C; desde la ubiquinona se libera un anión superóxido que estimularía los polioles, la glucosilación de proteínas, el incremento de la actividad proteincinasa C y la vía de la hexosamina<sup>11</sup>. Todo lo anterior actuaría, sobrepuesto al daño de base, a modo de oleadas durante la fase posprandial.

Como vemos en lo anteriormente expuesto, en la DM se produce una alteración global del metabolismo intermediario. Sin embargo, la hiperglucemia parece ser el acontecimiento fundamental que desencadena todos los demás.

Durante la fase posprandial también se produce un aumento de las partículas ricas en triglicéridos, aterógenas, que dan lugar a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) ricas, a su vez, también en triglicéridos y aterógenas. Desde estas partículas se transfieren triglicéridos a las LDL y las lipoproteínas de alta densidad

(HDL), que se hacen muy susceptibles a la actividad de la lipasa hepática, son intensamente deslipidadas y dan lugar a LDL y HDL pequeñas y densas; son las primeras más aterógenas y las segundas más rápidamente catabolizadas.

### Asociación

Son varios los estudios que han hallado asociación entre la hiperglucemia posprandial y la enfermedad cardiovascular, entre los que destacan Hoorn, Honolulu, Chicago y, más recientemente, el estudio DECODE<sup>12</sup>. En este último estudio, se demuestra una intensa asociación entre la hiperglucemia posprandial y el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular para cualquier valor de glucemia basal evidente, ya desde valores inferiores a 110 mg/dl. En el análisis multivariable únicamente se encuentra asociación entre la hiperglucemia posprandial y el riesgo cardiovascular; no se halla asociación con la glucemia basal. Existen, también, varios metaanálisis entre los que destaca el estudio Whitehall y el estudio de Coutinho et al<sup>13</sup>, en los que se objetiva también una asociación estadísticamente significativa entre la glucemia a las 2 h de sobrecarga oral de glucosa y el riesgo cardiovascular. En estos metaanálisis es destacable que la mayor asociación se observa con la glucosa a las 2 h más que a la hora así como el hallazgo de correlación positiva entre la glucemia basal y el riesgo cardiovascular.

Se ha hallado también asociación entre la hiperglucemia posprandial y, mejor aun, entre la amplitud del pico posprandial y el grosor de la media íntima de la carótida<sup>14</sup>.

No obstante, como ya se ha dicho, la asociación no es el mejor de los indicadores de causalidad, ya que puede ser indicativa de una genuina causalidad o de una mera expresión de que se trata de caracteres que obedecen paralelamente a un mismo factor de riesgo.

### ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

Son muy pocos los estudios en los que se haya producido una intervención exclusiva o muy predominante sobre la glucemia posprandial. Los grandes estudios, como DCCT, UKPDS, KUMAMOTO, etc., se han diseñado esencialmente para conseguir un último control de la glucemia basal y sobre todo de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>).

Como estudios con un fármaco, acarbosa, que actúa preferentemente controlando la hiperglucemia posprandial podemos destacar el STOP-NIDDM<sup>15</sup> y el metaanálisis MERIA<sup>16</sup>.

En el STOP-NIDDM se comparó a 211 pacientes tratados con acarbosa en relación con 130 pacientes tratados con placebo y se obtuvo una reducción del riesgo infarto de miocardio del 95% con una  $p = 0,02$  y una reducción de cualquier acontecimiento cardiovascular del 49% ( $p = 0,03$ ). Sin embargo, el número de infartos de miocardio fue de 1 en el grupo de acar-

bosa y 12 en el de placebo, es decir, muy pocos pacientes. El estudio no tuvo potencia estadística suficiente para objetivar una reducción del riesgo de morbimortalidad total. En el metaanálisis MERIA se comparó a 1.248 pacientes tratados con acarbosa en relación con 932 pacientes tratados con placebo y se objetivó una reducción del riesgo para infarto de miocardio ( $p = 0,01$ ) y de cualquier acontecimiento cardiovascular ( $p = 0,006$ ) sin observarse una reducción del riesgo total. Asimismo, el número de infartos de miocardio fue muy escaso: 9 en el grupo de acarbosa y 19 en el de placebo. En el estudio DIGAMI-I en el que se comparaba insulino-terapia intensiva con mejor control de la glucemia postprandial con relación al tratamiento convencional se obtuvo, inicialmente, una reducción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, en el recientemente publicado DIGAMI-II<sup>17</sup> no se han confirmado estos hallazgos, y la glucemia y la HbA<sub>1c</sub> obtenidas son similares en ambos grupos, por lo que se concluye que es el valor de control conseguido y no la terapéutica empleada el factor importante.

Ante la escasez de resultados con los objetivos finales –morbimortalidad cardiovascular–, se han desarrollado estudios sobre la prevención de objetivos intermedios como el grosor de la íntima media de la carótida<sup>18</sup>. En el estudio de Esposito et al<sup>18</sup> se comparó a 88 pacientes en tratamiento con repaglinida, una glicinida que controla fundamentalmente la glucemia posprandial con 87 pacientes que seguían tratamiento con gliburida, una sulfonilurea que controla fundamentalmente la glucemia basal. Ambas fueron tituladas con la intención de conseguir objetivos similares sobre la glucemia basal y posprandial, y se obtuvieron diferencias significativas en la glucemia posprandial a favor de la repaglinida y de la glucemia basal a favor de la gliburida; la HbA<sub>1c</sub> fue similar al final del estudio. Con estas modificaciones de la glucemia se obtuvo una reducción significativamente estadística ( $p = 0,02$ ) del espesor de la íntima media carótida favorable a la repaglinida. Asimismo, se produjeron descensos significativos de marcadores inflamatorios como las interleucinas 6, 18, 10 y la proteína C reactiva estadísticamente significativos.

Como vemos en los estudios de intervención, disponemos de un ensayo clínico aleatorio con resultados positivos pero con pocos pacientes, intervalos de confianza amplios y sin repercusión sobre morbimortalidad total y un metaanálisis al que se le pueden aplicar consideraciones similares, en consecuencia, nos encontramos en un nivel de evidencia 2b con un grado de recomendación B, es decir, favorable pero no imperativo.

## DIAGNÓSTICO DE LA HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL

Una vez reconocida la recomendación del tratamiento de la hiperglucemia posprandial conviene realizar algunas consideraciones acerca de su diagnóstico.

En primer lugar hiperglucemia postprandial es aquella que aparece después de una comida; sin embargo, los resultados obtenidos tras una comida estándar y tras sobrecarga oral de glucosa son muy superponibles<sup>19</sup>. Además la mayoría de los estudios epidemiológicos con fines diagnósticos están realizados con sobrecarga oral de glucosa.

Para el seguimiento en el paciente diabético se recomienda la determinación en glucemia capilar después de las comidas. El punto en el que la glucemia es mayor acostumbra a ser 60 min después de la ingesta; sin embargo, los estudios epidemiológicos están realizados con los valores a las 2 h y, además, en alguno de ellos se demuestra correlación con la enfermedad cardiovascular a las 2 h y no en otros momentos.

La frecuencia con que debe investigarse es aquella de la que se deriven modificaciones terapéuticas. Posteriormente de modo más espaciado para controlar la correcta evolución<sup>20</sup>.

## TRATAMIENTO

### Fármacos que retrasan la absorción de glucosa intestinal

Inhibidores de las alfa-glucosilasas: acarbosa, migitol<sup>21</sup>.

#### *Mecanismo de acción*

Inhiben la acción de las alfa-glucosilasas intestinales.

#### *Eficacia*

Reducción de la glucemia basal inferior a 50 mg/dl, de la glucemia posprandial inferior a 100 mg/dl y de la HbA<sub>1c</sub> inferior al 0,5%. Se ha demostrado, con un nivel de evidencia 2b, prevención en la morbimortalidad cardiovascular.

#### *Seguridad*

Intolerancia digestiva. No producen hipoglucemias. No se produce aumento de peso. Pueden emplearse en insuficiencia renal y hepática.

#### *Asociación*

Su asociación se ha demostrado eficaz tanto con secretagogos como insulinsensibilizadores e insulina.

### Fármacos que estimulan la secreción de insulina

Estimulantes de la secreción de la fase 1 de insulina: repaglinida, nateglinida<sup>22</sup>.

#### *Mecanismo de acción*

Estimulan la secreción de la fase 1 de insulina.

**Eficacia**

Reducción de la glucemia basal inferior a 100 mg/dl, de la glucemia posprandial inferior a 100 mg/dl y de la HbA<sub>1c</sub> inferior al 1%.

**Seguridad**

Disminución del número de hipoglucemias sobre todo tardías, nocturnas y graves, en relación con las sulfonilureas. Flexibilidad en el horario de comidas con mayor calidad de vida. No incrementan el peso. Pueden emplearse en insuficiencia renal.

Se han mostrado efectivas en asociación con insulinsensibilizadores, insulina e inhibidores de las alfa-glucosidasas.

**Análogos del GLP1**

Exenidina<sup>23-25</sup>.

**Mecanismo de acción**

Estimulan la producción de insulina, disminuyen la producción de glucagón, disminuyen el vaciamiento gástrico, disminuyen la ingesta y disminuyen el peso mejorando la resistencia a la insulina ¿efectos betacitoprotectores?

**Eficacia**

Reducción de la glucemia basal inferior a 100 mg/dl, de la glucemia posprandial inferior a 100 mg/dl y de la HbA<sub>1c</sub> inferior al 1%. Pérdida en torno al 5% del peso corporal.

**Seguridad**

No producen hipoglucemias. Con relativa frecuencia aparecen náuseas que obligan a retirar el medicamento en menos del 10% de los pacientes.

Se han demostrado eficaces en asociación con anti-diabéticos orales

**Análogos de insulina de acción ultrarrápida**

Lispro o aspártica<sup>26</sup>.

**Eficacia**

Similar a la obtenida con insulina rápida en relación con la HbA<sub>1c</sub> con mejores posprandiales y peores preprandiales.

**Seguridad**

Menor número de hipoglucemias particularmente tardías y nocturnas. Mayor flexibilidad en las comidas con mayor calidad de vida.

Se han demostrado eficaces en asociación con secretagogos e insulinsensibilizadores.

**Insulina inhalada**

Exubera, AER<sub>x</sub><sup>27,28</sup>.

Perfil farmacocinético similar a insulina ultrarrápida. Absorbida tras inhalación.

**Eficacia**

Similar a la insulina ultrarrápida con mejores resultados en relación con la basal.

**Seguridad**

Consideraciones similares a las insulinas ultrarrápidas. Dolor retrosternal, tos y disnea. Alteraciones de la función respiratoria iniciales con estabilización posterior; no se aconseja su empleo en pacientes fumadores o con enfermedad cardiopulmonar previa

Se han demostrado eficaces en asociación con secretagogos e insulinsensibilizadores.

**TRATAMIENTO GENERAL DE LA DIABETES MELLITUS**

Tanto en la DM1 como en la DM2 se mantienen los esquemas habituales. La insulina inhalada parece ser una buena alternativa a las insulinas ultrarrápida y rápida, si bien su baja biodisponibilidad (inferior al 20% lo que disminuye su eficiencia) y los efectos secundarios dolorosos y sobre la función pulmonar aconsejan una actitud expectante. Más discutible es su empleo como primera línea terapéutica en los pacientes con DM2 o en asociación. Respecto a los análogos de GLP1 su indicación está restringida a la DM2. Dada su acción pleiotrópica, podrían estar indicados como fármacos de primera línea pero, dado su precio, efectos secundarios y vía de administración parenteral, a excepción de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa intravenosa, quedan por definir sus indicaciones concretas, bien en asociación o como alternativa a la insulina. Un impulso definitivo podría provenir si se demostrará su capacidad protectora de la función celular beta.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Tamayo B, Faure E, Roche MJ, Rubio E, Sánchez E, Salvador JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care*. 1977;20:534-6.
2. Haffner, SM, Lehto, S, Ronnema, T, Pyorala, K, Laakso, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med*. 1998;339:229-34.
3. Do Lee C, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. For the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109:855-60.
4. Grundy SC, Pasternak R, Greenland P, Smith J, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation*. 1999;100:1481-2.
5. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med*. 1987;316:599-606.
6. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes*. 1994;43:1122-9.

7. Ceriello A. Perspectives in diabetes. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. Is it time to treat? *Diabetes*. 2005;54:1-7.
8. Kolm-Litly V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Scheleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta 1 production is mediated by hexosamina pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*. 1998;101:160-9.
9. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation*. 2000;101:2247-51.
10. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106:2067-72.
11. 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;13:787-90.
12. The DECODE Study Group; European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617-21.
13. 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.
14. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Schaper F, Leonhardt W, Henkel H, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose and HbA1c level. *Diabetes Care*. 2000;23:1830-4.
15. Chiasson JL, Josée RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Lakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA*. 2003;290:486-94.
16. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch 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;25:10-6.
17. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Fasttrack intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
18. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, for the Campanian postprandial hyperglycemia study group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004;110:214-9.
19. Wolever TMS, Chiasson JL, Csima A, Hunt JA, Palmason C, Ross SA, et al. Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose. *Diabetes Care*. 1998;21:336-40.
20. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care*. 2001;24:775-8.
21. Faure E, Pallardo LF, Mesa J, Puig-Domingo M, García-Mayor R, Benito P, et al. HbA1c and glycemic profile, basal and post-treatment with miglitol, in an area with a Mediterranean diet. *Diabetes Care*. 2002;25:1896-7.
22. Faure E. Nuevos tratamientos en la diabetes mellitus. *Endocr Nutr*. 2001;48:174-6.
23. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA, et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-9.
24. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Finemna MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
25. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-91.
26. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes*. 1997;46:265-70.
27. Holander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2356-62.
28. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NHJV, Schwartz SL, for the exubera phase III study group. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2622-7.