

Comparación del efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos

Nallely Haydee Flores Leal,* Alberto F Rubio Guerra,** Saúl Huerta Ramírez***

RESUMEN

Antecedentes: el índice tobillo-brazo menor de 0.09 es un marcador de enfermedad vascular periférica y un predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Actualmente y a pesar de que la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte de los pacientes diabéticos, no se evalúa el riesgo-beneficio cardiovascular de los medicamentos hipoglucemiantes orales.

Objetivo: comparar el efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos.

Material y método: ensayo clínico controlado efectuado en 68 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, normotensos, divididos en dos grupos. En uno se inició tratamiento con glibenclamida (36 pacientes) y en otro con repaglinida (32 pacientes), se agregó metformina cuando fue necesario. En ambos grupos se determinaron: índice tobillo-brazo, glucosa en ayuno y perfil de lípidos al inicio y a los tres meses de seguimiento.

Resultados: el 43% del grupo de estudio eran mujeres, la media de edad 52.66 años. En cada grupo 25 pacientes recibieron combinación con metformina. El índice tobillo-brazo con glibenclamida aumentó de 1.17 a 1.19 ($p=0.4764$) y con repaglinida de 1.16 a 1.21 ($p=0.1338$). Aunque el incremento del índice tobillo-brazo fue mayor con repaglinida, la diferencia no fue significativa ($p=0.0786$). La hemoglobina glucosilada con glibenclamida disminuyó de 9.19 a 8.29%, ($p=0.0733$) y con repaglinida de 10.71 a 7.74% ($p=0.00001$), al comparar ambos grupos hubo una diferencia significativa a favor de repaglinida ($p=0.0026$).

Conclusiones: repaglinida logró mejor control de la hemoglobina glucosilada que glibenclamida, y ambos mejoraron el índice tobillo-brazo, aunque esta mejoría mostró una tendencia a mayor incremento con repaglinida, sin que se alcanzara significación estadística.

Palabras clave: glibenclamida, repaglinida, índice tobillo-brazo, riesgo cardiovascular, diabetes mellitus HbA1c, hemoglobina glucosilada.

ABSTRACT

Background: Ankle/brachial index (ABI) <0.09 is a marker of peripheral vascular disease and a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Currently, despite that heart disease is the leading cause of death in diabetic patients, the effect of oral hypoglycemic drugs on cardiovascular risk is not evaluated.

Methods: In this controlled clinical trial, we included 68 normotensive diabetic type 2 patients. One group was treated with glibenclamide (36 patients) and another with repaglinide (32 patients), metformin was added when necessary. In both groups ABI, fasting glucose and lipid profile were evaluated at baseline and after 3 months follow-up.

Results: 43% female, mean age 52.66 years. 25 patients in each group received combination with metformin. The ABI with glibenclamida increased of 1.17 to 1.19 $p=0.4764$ and with repaglinide from 1.16 to 1.21 $p=0.1338$, when comparing both groups, although the increase was higher with repaglinide, the difference was not significant, ($p=0.0786$). HbA1c decreased from 9.19% to 8.29% with glibenclamide, $p=0.0733$ and 10.71% to 7.74% with repaglinide, $p=0.00001$, when comparing both groups there was a significant difference in favor of repaglinide, $p=0.0026$.

Conclusions: In this study we found that repaglinide achieved better control of HbA1c than glibenclamide, and that both drugs improved the ABI, although this improvement showed a trend to a further increase with repaglinide, it does not reach statistical significance.

Key words: glibenclamida, repaglinide, ankle/brachial index, cardiovascular risk, Diabetes Mellitus, HbA1c

* Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.
** Jefe de Enseñanza e Investigación y profesor adjunto del Curso de Medicina Interna.
*** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital General de Ticomán. Servicios de Salud del Distrito Federal.

Correspondencia: Dra. Nallely Haydee Flores Leal, Calle Tajín número 123. México 03020, DF. Correo electrónico: nflores1@live.com.mx

Recibido: 26 de agosto 2011. Aceptado: octubre 2011.

Este artículo debe citarse como: Flores-Leal NH, Rubio-Guerra AF, Huerta-Ramírez S. Comparación del efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos. Med Int Mex 2011;27(6):546-551.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica con tratamiento multidisciplinario que puede evolucionar con complicaciones micro y macroangiopáticas; estas complicaciones disminuyen la calidad de vida del paciente y aumentan su morbilidad y mortalidad.¹ Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un incremento de 3 a 4 veces en la morbilidad y mortalidad cardiovascular que se constituye en su principal causa de muerte.^{1,2} Para la evaluación del control de la glucosa, la hemoglobina glucosilada es una técnica adecuada y aceptada que proporciona las cifras de glucosa promedio de los últimos tres meses; refleja el promedio de la glucosa en ayuno y posprandial.³

En la actualidad se dispone de nueve nuevas clases de medicamentos antidiabéticos orales, entre ellos los secretagogos: sulfonilureas y glinidas que estimulan la liberación pancreática de insulina por diferentes receptores.⁵ Estos medicamentos tienen diferentes efectos en el perfil de lípidos, pues las sulfonilureas no afectan de manera importante el perfil de lípidos, las glinidas disminuyen discretamente los triglicéridos.^{5,6}

La repaglinida tiene una vida media y duración de acción muy corta. Su principal acción es sobre la hiper glucemia postprandial,^{7,12} su efecto de acción corta ayuda a disminuir la incidencia de hipoglucemias. Algunos estudios sugieren que las glinidas pueden preservar la función de las células beta mejor que otros hipoglucemiantes. Las glinidas disminuyen la glucosa en ayuno en 10 mg/dL y su efecto en las concentraciones de glucosa postprandial puede tener un efecto protector cardiovascular a largo plazo.^{5,6,7}

La seguridad cardiovascular de los medicamentos antidiabéticos es un tema de importancia actual. Los únicos agentes antidiabéticos orales que han demostrado disminuir las complicaciones cardiovasculares en ensayos clínicos son las sulfonilureas y la metformina,^{8,9} aunque estudios recientes cuestionan la eficacia de las primeras. Las tiazolidinedionas se han estudiado en diversos ensayos que analizan implicaciones cardíacas. Estos medicamentos están indicados para mejorar la glucosa, sin evaluar su riesgo-beneficio cardiovascular como medida de seguridad, que es la principal causa de muerte. El hallazgo reciente de que algunos fármacos incrementen el riesgo de eventos isquémicos miocárdicos ha llevado al debate de la evaluación del riesgo cardiovascular como parte del

proceso de aprobación para medicamentos antidiabéticos.⁹

El índice tobillo-brazo es una medición sumamente específica de selección no invasora y prueba diagnóstica para la enfermedad arterial periférica. Es una prueba escrutinio-diagnóstica que puede realizarse fácilmente y repercutir positivamente en el tratamiento a largo plazo de un paciente.¹⁰ La enfermedad arterial periférica es una manifestación de aterosclerosis por debajo de la bifurcación de la aorta abdominal, raramente una enfermedad aislada de las arterias de las extremidades inferiores. Con frecuencia, los pacientes con enfermedad arterial periférica también tienen enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, por lo que el índice tobillo-brazo es un método eficiente para identificar a pacientes con riesgo cardiovascular incrementado.^{10,11}

El objetivo de este estudio es comparar el efecto de glibenclamida y repaglinida en el índice tobillo-brazo en pacientes diabéticos tipo 2 normotensos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, longitudinal, analítico, con universo finito a tres meses de seguimiento. Se incluyeron 76 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 atendidos en hospitales de la Secretaría de Salud del gobierno del Distrito Federal (Hospital General Ticomán, Xoco, Balbuena e Iztapalapa), que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, edad mayor de 18 años, normotensos, sin tratamiento previo con insulina, con creatinina menor de 1.5 mg/dL o depuración de creatinina mayor a 60 mL/min, personas autosuficientes e independientes, sin cumplir criterios para descompensación de diabetes mellitus tipo 2 por cetoacidosis o estado hiperosmolar. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, que estuvieran recibiendo inhibidores del sistema renina-angiotensina, o tratados con otros medicamentos, como: estatinas, fibratos, antioxidantes, vitamina C, E, coenzima Q10, ácido fólico, ácidos omega 3, o tuvieran diagnóstico de algún padecimiento psiquiátrico. Se eliminaron los pacientes que se hospitalizaron durante el tiempo del estudio por descompensación de diabetes, quienes suspendieron el tratamiento durante el tiempo de seguimiento, quienes no desearon seguir participando en el estudio y los que fallecieron durante el seguimiento.

Procedimientos e intervenciones

Previo consentimiento informado y por medio de un muestreo probabilístico tipo aleatorio simple, se inició el tratamiento médico con 5 mg de glibenclamida por vía oral cada ocho horas o 2 mg por vía oral de repaglinida cada 30 minutos, a dosis inicial antes de los alimentos (en general, tres veces al día). La dosis mensual se podía titular en caso de descontrol; en los pacientes con datos clínicos de hipoglucemia en el seguimiento se disminuyó la dosis de cualquier medicamento; en ambos grupos, en caso necesario, se agregaron 850 mg de metformina por vía oral cada 12 horas.

En los pacientes que referían no tener control dietético, se realizó interconsulta con el servicio de dietología para consejo. A todos los pacientes se les explicó, de la misma manera, la importancia del control glucémico y la toma de sus medicamentos, así como las posibles complicaciones de la enfermedad. También se les recomendó la práctica de ejercicio físico a todos los pacientes según sus condiciones, caminata de al menos 10 minutos cada tercer día, con aumentos semanales hasta alcanzar 30 minutos cada tercer día.

En caso de que la glucosa en ayuno superara 200 mg/dL, se acortó la cita a cada semana, con ajuste en el tratamiento médico y dietético. Cuando en la segunda semana no había disminución se suspendía el tratamiento oral y se inciaba con insulina, y se eliminaban del estudio.

Mediciones

A todos los pacientes se les pesó, midió y calculó el índice de masa corporal al inicio del estudio. Se calculó el índice tobillo-brazo al inicio y al finalizar el seguimiento. Esto fue posible midiendo la presión arterial en el brazo y el tobillo del mismo lado derecho o izquierdo, con un monitor de presión arterial automático, marca Omron, modelo HEM-742INT.

Se documentó al inicio del estudio el tiempo de diagnóstico de diabetes, tratamiento observado al momento del inicio del estudio, toma de otros medicamentos, diagnóstico de alguna otra enfermedad. Se tomó una muestra sanguínea en dos momentos del estudio: al inicio y al final para determinar lo siguiente: glucosa en ayuno, creatinina, BUN, urea, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y HbA1c.

Análisis estadístico

La selección de la muestra se realizó con un muestreo no probabilístico invitando a participar conforme su contac-

to con el médico y el proceso de asignación fue de tipo aleatorio simple. Se calculó la muestra para obtener un poder estadístico de 90%, con una probabilidad alfa de 5%, con una varianza de 15 según la bibliografía previa, para lo que se determinó la cantidad de 34 pacientes en cada grupo. Se calcularon las medias de las variables cuantitativas continuas. Cuando fue de interés se dicotomizaron esas variables en nominales, en las que se calcularon las frecuencias; se compararon medias y frecuencias entre grupos. Para variables paramétricas cuantitativas se utilizó la T de Student y para las no paramétricas cuantitativas la de Wilcoxon. Para comparar el tratamiento en dos tiempos, se utilizó la T pareada y para comparar frecuencias χ^2 o Fisher, según correspondiera en cada caso. Se realizó un análisis multivariado para variables con diferencia estadística, correlación simple en algunas variables para buscar asociación entre ellas. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características basales de la población general en estudio se describen en el Cuadro 1. Se incluyeron 76 pacientes, 40 en el grupo de glibenclamida y 36 en el grupo de repaglinida, en un periodo comprendido entre marzo de 2010 y marzo de 2011. Durante el seguimiento se perdieron ocho pacientes: tres fallecieron por causas no relacionadas con la diabetes: dos del grupo de glibenclamida, uno del grupo de repaglinida; cuatro se perdieron en citas de seguimiento: dos del grupo de glibenclamida y dos del grupo de repaglinida. Un paciente decidió no continuar en el estudio (grupo de repaglinida). La pérdida fue menor a 11%, para el análisis final quedaron 68 pacientes (Cuadro 1); 7 y 11 pacientes recibieron monoterapia con repaglinida y glibenclamida respectivamente, mientras que 25 pacientes en cada grupo recibieron la combinación con metformina.

El índice tobillo-brazo se comportó de la siguiente manera: al inicio del estudio la media del índice tobillo-brazo en la población general fue de 1.17 (DE 0.94, 95% IC, 1.15-1.19), al finalizar los tres meses de seguimiento se encontró con una media de 1.20 (DE 0.97; 95% IC, 1.18-1.22); con una $p = 0.029$ (Cuadro 2). En la comparación de ambos grupos se encontró que en el de glibenclamida se inició con una media de 1.17 (DE 0.083, 95% IC, 1.15-1.20), y en el grupo de repaglinida de 1.16 (DE 0.10, 95%

Cuadro 1. Características generales de la población

Variable	Medida	Glibenclamida	Repaglinida	P
Pacientes	n (%)	36 (53%)	32 (47%)	
Edad	años/DE*	56.83 (\pm 13.43)	47.96 (\pm 47.96)	0.0042
Género	n (%)			0.193
Femenino		18 (50%)	11 (34%)	
Masculino		18 (50%)	21 (66%)	
Tiempo de evolución de la diabetes mellitus tipo 2	años	9.6	7.5	0.1852
IMC	M**	26.54	25.65	1.1754
ITB***	Indice (DE)			
Inicio		1.17 (\pm 0.083)	1.16 (\pm 0.106)	0.1802
HbA1c	% (DE)			
Inicio		9.19 (\pm 2.3)	10.71 (\pm 2.9)	0.0279
Glucosa en ayuno				
Inicio		177.52 (\pm 51.19)	186.53 (\pm 58.81)	0.6493
Tres meses		155.58 (\pm 35.77)	142.58 (\pm 51.02)	0.1306
Dieta al inicio	n (%)			
Sí		14 (39%)	6 (19%)	
No		22 (61%)	26 (81%)	
Dieta al final	n (%)			
Sí		28 (78%)	26 (81%)	
No		8 (22%)	6 (19%)	

*DE: Desviación estándar

**M: Media

*** ITB: Índice tobillo/brazo

Cuadro 2. Comparación ITB al inicio y a los 3 meses

m** (DE)*	Al inicio	3 meses	P
n= 68**	1.17	1.20	0.029
Glibenclamida	1.17 (\pm 0.083)	1.19 (\pm 0.111)	0.4764
Repaglinida	1.16 (\pm 0.106)	1.21 (\pm 0.196)	0.1338

m**: Media DE*: Desviación Estándar

IC, 1.12-1.20), con una p= 0.1802 (Cuadro 1). La comparación de ambos grupos a los tres meses se distribuye de la siguiente manera: el grupo de glibenclamida concluyó con índice tobillo-brazo de 1.19 (DE 0.083, 95% IC 1.16-1.22) comparado con el grupo repaglinida que tuvo una media de 1.12 (DE 0.11, 95% IC 1.17-1.25) con una p= 0.1077 (Cuadro 1). La comparación en tiempo de ambos grupos al inicio y tres meses del índice tobillo-brazo resultó en el grupo de glibenclamida con una media inicial de 1.17 y al término con media de 1.19, p= 0.4764 (Cuadro 2). El grupo repaglinida inició con una media de 1.16, al término con 1.12 y una p= 0.1338.

Con respecto a la HbA1c se encontró, en el total de la población, una media de 9.9% (DE 2.75). Al inicio del estudio, en el grupo de glibenclamida de 9.19% (DE 2.3, 95% IC, 8.39-10), y en el grupo repaglinida, la media fue de 10.71% (DE 2.9, 95% IC, 9.6-11.78) con una p= 0.0279; al término de los tres meses la media de HbA1c fue de 8.03% (DE 1.87) en la población general. En el grupo de glibenclamida fue de 8.29% (DE 1.77) y en el grupo de repaglinida de 7.74% (DE 1.96). Para mayores detalles véase el Cuadro 1. Al comparar la disminución de la HbA1c de cada grupo al inicio y a los tres meses se encontró que la HbA1c disminuyó de manera importante en ambos grupos pero en el grupo de glibenclamida la p=0.0733, en el grupo repaglinida con una p=0.00001 (Cuadro 3).

En una análisis multivariado se comparó la influencia existente en la HbA1c de diversas variables: edad, género, tiempo de diagnóstico (menor o mayor a 10 años), dieta y glucosa en ayuno. Se encontró que el cambio en la HbA1c estuvo asociado con el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, que fue una correlación inversa, a mayor

Cuadro 3. Comparación de la HbA1c al inicio y a los 3 meses

<i>m **(DE)*</i>	<i>Al inicio</i>	<i>3 meses</i>	<i>P</i>
Glibenclamida	9.19 (\pm 2-3)	8.29 (\pm 1.77)	0.0733
Repaglinida	10.71 (\pm 2.9)	7.74 (\pm 1-9)	0.00001

*m**:* Media *(DE)*:* Desviación estándar

tiempo de diagnóstico (más de 10 años) menores concentraciones de HbA1c que reflejan mejor control metabólico, $p=0.022$. La dieta influyó en los cambios de HbA1c, al mejorar la dieta hubo un mejor control metabólico con disminución de la HbA1c ($p=0.024$); a menores concentraciones de glucosa en ayuno, una correlación directamente proporcional con la disminución en la HbA1c; con un coeficiente de correlación $r=0.5230$ y un coeficiente de determinación $r^2=0.2736$ con $p=0.0001$. Las variables género y edad no influyeron en los cambios de la HbA1c.

En la correlación de HbA1c e índice tobillo-brazo no se encontró correlación. Con un coeficiente de correlación de $r=0.1081$ y un coeficiente de determinación $r^2=0.0117$ ($p=0.3806$).

Al comparar los cambios entre ambos grupos de dos variables índice tobillo-brazo y hemoglobina glucosilada se encontró que el aumento en el índice tobillo-brazo en glibenclamida fue de +0.014 (DE 0.85, 95%, IC 0.43-0.14), mientras que en repaglinida, fue de +0.047 (DE 0.106, 95% IC 0.085-0.009), aunque el aumento del índice tobillo-brazo fue mayor con repaglinida, no alcanzó significación ($p=0.0786$). Con respecto a la hemoglobina glucosilada, se encontró una media en su disminución de -0.90 en el grupo de glibenclamida, mientras que en el grupo repaglinida fue de -2.97, con una diferencia de $p=0.0026$ entre ambos grupos. (Cuadro 4)

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que ambos fármacos aumentaron el índice tobillo-brazo, y aunque este incremento fue

Cuadro 4. Comparación de las diferencias en cada grupo por el tiempo

	<i>Glibenclamida</i>	<i>Repaglinida</i>	<i>P</i>
ITB <i>m*(DE)**</i>	0.014 (\pm 0.85)	0.047 (\pm 0.106)	0.0786
<i>HbA1c m*</i>	-0.90	-2.97	0.0026

m:* media *DE**:* Desviación Estándar

mayor con repaglinida, no alcanzó significación estadística, mientras que en la reducción de la HbA1c, el control logrado con repaglinida fue significativamente mejor que con la sulfonilurea, lo que se explica por la acción de la glinida sobre la glucosa postprandial, y que prácticamente no existe con glibenclamida.¹²

En nuestro estudio los pacientes no recibieron estatina ni inhibidores del eje renina angiotensina porque ambos grupos de fármacos actúan sobre el índice brazo tobillo al mejorar la función endotelial. También hay que resaltar la no coexistencia de hipertensión arterial, que también influye en el índice tobillo-brazo; ello evitó sesgos en la interpretación de los resultados.¹³

El análisis multivariado demuestra que la variable con mayor significación estadística es la HbA1c, su disminución estuvo influida por tres variables: dieta, tiempo de diagnóstico de la diabetes y glucosa en ayuno. Con respecto al tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se encontró mejor control en pacientes con mayor tiempo de evolución (mayor a 10 años) diferente a lo que se describe, que a mayor tiempo de evolución la célula beta del páncreas disminuye su función respondiendo pobremente al tratamiento oral, sobre todo a medicamentos estimuladores de la célula beta pancreática para la liberación de insulina.⁵

Por tradición, el registro del índice tobillo-brazo se realiza con doppler; en nuestro estudio utilizamos un equipo oscilométrico. Hace poco se publicó que ambos métodos poseen la misma sensibilidad y especificidad para la determinación del índice, por lo que el monitor oscilométrico es una alternativa aceptable, de ahí que se haya utilizado en nuestro estudio.¹⁴

En un estudio con asignación al azar, repaglinida aumentó la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con dieta, lo que se traduce en mejoría de la función endotelial. Esta mejoría correlacionó con los cambios en la glucosa posprandial.¹⁵ Estos resultados concuerdan parcialmente con nuestro estudio, donde encontramos mayor incremento del índice tobillo-brazo en pacientes que recibieron la glinida, aunque no encontramos diferencia significativa en los incrementos.

La determinación del índice tobillo-brazo es importante en pacientes con alto riesgo cardiovascular, como los diabéticos, pues un índice tobillo-brazo menor de 0.9 se asocia con riesgo cardiovascular y renal,¹³ incluso en sujetos asintomáticos y con aumento de la mortalidad.

Por todo esto es interesante conocer el comportamiento del índice tobillo-brazo. La repercusión del tratamiento sobre el mismo, donde ambos fármacos mejoraron el índice tobillo-brazo, aunque sin diferencia estadística entre ellos.

CONCLUSIÓN

En este estudio encontramos que repaglinida se asoció con mayor reducción de la HbA1c que con glibenclamida, y también con mejoría del índice tobillo-brazo, aunque en este rubro no alcanzó significación estadística.

REFERENCIAS

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35); prospective, observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
2. Standars of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009;32 supplement 1.
3. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycaemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006;295:1688-1697.
4. Hamilton SJ. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:89-102.
5. Koski RR. Oral antidiabetic agents: a comparative review. *J Pharmacy Prac* 2004;17:39.
6. Bicklé JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab* 2006;32:113-120.
7. Robert M. Fixed combination of repaglinide and metformin in the management of type 2 diabetes; *Diabetes, Metabolic syndrome and Obesity. Targets and Therapy* 2009;2:101-109.
8. Allison BG. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Eng J Med* 2008;359:1092-1095.
9. Scarsi M, Podvinec M, Roth A, et al. Sulfonylureas and Glinides Exhibit Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma Activity: A combined Virtual Screening and Biological Assay Approach. *Mol Pharmacol* 2007;71:398-406.
10. Pearson T, Kukulka G, Rahman ZU. Ankle brachial index measurement in primary care setting: how long does it take? *South Med J* 2009;102:1106-1110.
11. Päivi E, Korhonen KT, Syvänen RK, Vesalainen IM, et al. Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive individuals in a cardiovascular risk population. *J Hypertens* 2009;27:2036-2043.
12. Schweizer A, Ball M, Owens DR, Cressier F, et al. Comparison of the postprandial glucose and insulin profiles with nateglinide and gliclazide in type 2 diabetic patients. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002;2:228-232.
13. Pale-Torres LJ, Lozano-Nuevo JJ, Rubio-Guerra AF. Indice brazo tobillo y albuminuria en pacientes normotensos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49:311-314.
14. Kollias A, Xilomenos A, Protoplerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens Res* 2011;34:825-830.
15. Hamilton SJ, Chew GT, Watts GF. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:89-102.