



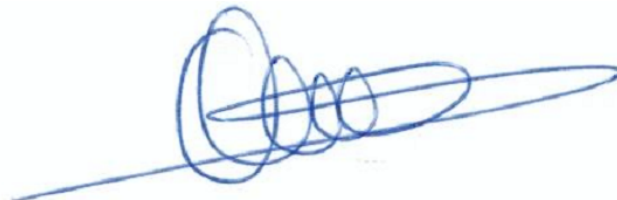
**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**  
**Departamento de Medicina**

**“ INFLUENCIA DEL ESTADO PREDIABÉTICO  
SOBRE LA FLEXIBILIDAD METABÓLICA EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD  
CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA ”**

Trabajo presentado por Ana León Acuña, licenciada en Medicina, para optar al  
grado de Doctor.

Programa de doctorado en Biomedicina.

Línea de Nutrigenómica: Interacción genes-ambiente.



Fdo.: Ana León Acuña

Córdoba, a 14 de Septiembre de 2016

TITULO: *INFLUENCIA DEL ESTADO PREDIABÉTICO SOBRE LA  
FLEXIBILIDAD METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA*

AUTOR: *Ana León Acuña*

---

© Edita: UCOPress. 2017  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---





**TÍTULO DE LA TESIS:** INFLUENCIA DEL ESTADO PREDIABÉTICO SOBRE LA FLEXIBILIDAD METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA.

**DOCTORANDO:** ANA LEÓN ACUÑA.

**INFORME RAZONADO DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS:**

**D. PABLO PÉREZ MARTÍNEZ, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA Y D. JOSÉ LÓPEZ MIRANDA, CATEDRÁTICO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA,**

**HACEN CONSTAR:**

Que el trabajo titulado “INFLUENCIA DEL ESTADO PREDIABÉTICO SOBRE LA FLEXIBILIDAD METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA”, ha sido realizado por Dña. Ana León Acuña, bajo nuestra dirección, en el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), dentro del grupo GC9: Nutrigenómica. Síndrome Metabólico. Este trabajo ha conseguido un nivel científico de suficiente relevancia como para derivar en la publicación de un artículo en revista internacional en Q1 de su categoría (*Cardiovascular Diabetology* 2016 Apr 19;15(1):68. doi: 10.1186/s12933-016-0380-y), con un índice de impacto de 4,534.

A nuestro juicio reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, a 14 de Septiembre de 2016.

Firma de los directores

Fdo.: Dr. Pablo Pérez Martínez

Fdo.: Dr. Prof. José López Miranda



*A mis padres.*

*A Pedro.*

## AGRADECIMIENTOS

Al concluir el trabajo arduo y no libre de obstáculos como es el desarrollo de una tesis, se suma el momento no exento de dificultad de redactar este apartado, mostrándome el análisis objetivo que realizo en este momento, que hubiese sido imposible que dicho trabajo llegase a su fin sin la participación de personas e instituciones que lo han facilitado, por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y consecuente con ellas, expresándoles mis agradecimientos.

En primer lugar, expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, el **Dr. José López Miranda** y el **Dr. Pablo Pérez Martínez**, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección, por su estímulo y apoyo constante.

Al **Dr. José López Miranda**, ejemplo de trabajo, esfuerzo y dedicación incesante, gran profesor, médico e investigador, gracias por transmitirnos día a día el verdadero camino a seguir: "*la necesidad de continuar trabajando*", demostrándonos que todo trabajo y esfuerzo tiene su fruto y recompensa.

Debo agradecer de manera especial y sincera al **Dr. Pablo Pérez Martínez** por su y paciencia y confianza en mi trabajo, por su capacidad para guiar mis ideas siempre enmarcadas en su orientación, ello ha sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación y rigurosidad. Gracias por tu ayuda incondicional, sin importar el momento ni el lugar, la cual ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigadora.

Al profesor **Francisco Pérez Jiménez**, ejemplo en su máxima extensión y a la vez meta inalcanzable de realización profesional y calidad humana, gracias por transmitirnos que la ilusión y llama por el aprendizaje constante en el campo de la medicina y la investigación, pueden mantenerse vivas intensamente con el devenir de los años y pese a las dificultades.

Agradecer igualmente al **Dr. Javier Delgado Lista**, **Dr. Antonio García Ríos**, **Dr. Francisco Fuentes Jiménez**, en ellos el sentimiento de compañerismo se cumple a la perfección, gracias por vuestra acogida, disponibilidad y ayuda en todo momento. Gracias al **Dr. Francisco Gómez Delgado** y **Dr. Juan Francisco Alcalá Díaz**, (a este último especialmente por su contribución en el análisis estadístico), en mi trayectoria y en términos cronológicos son los que encuentro más cerca, pero a su vez los que me marcan la trayectoria a seguir, los que día a día me exigen esforzarme, gran apoyo y ayuda para mí en esta etapa profesional, segura de que en caso de necesidad no encontraré un no por respuesta si a su alcance está.

Agradecer del mismo modo **al resto de compañeros, a todos los integrantes del Servicio de Medicina Interna**, que de una u otra forma han contribuido a mi formación como médico, excepcionales transmisores del entusiasmo y pasión a su profesión, así como del sentido del trabajo bien hecho, gracias por haberme transmitido durante estos años vuestros conocimientos, de los que hoy día continúo aprendiendo, gracias por haberme enseñado no a ser *buen* médico, que es aquel que trata la enfermedad, sino a ser *gran* médico, el que trata al paciente que tiene la enfermedad.

A los pacientes, verdaderos artífices de este trabajo, gracias por permitir hacernos crecer día a día.

A mis padres, por darme todo y hacer de mí lo que hoy soy. A Pedro, mi mitad, por hacerme feliz caminando a mí lado en esta aventura que es la vida. Al resto de mi familia y amigos, a todos aquellos que de uno u otro modo me han dejado su huella, a todos los que hoy leen estas líneas, y también a ellos que desde algún lugar más lejano igualmente las están leyendo, por ello, puedo concluir que me siento verdaderamente afortunada de tenerlos a todos.





## INDICE

I. RESUMEN .....	15
II. INTRODUCCIÓN .....	22
1. DIABETES MELLITUS.....	23
1.1 Definición de la diabetes mellitus.....	23
1.2 Historia de la diabetes mellitus.....	23
1.3 Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2.....	25
1.4 Criterios diagnósticos de diabetes.....	28
1.4.1 Diagnóstico clínico de diabetes.....	29
1.4.2 Criterios diagnósticos de 1985.....	31
1.4.3 Modificaciones en el año 1997.....	31
1.4.4 Modificaciones en el año 2003.....	32
1.4.5 Criterios diagnósticos actuales de diabetes.....	33
1.5 Clasificación etiológica de la diabetes.....	34
1.6 Patogenia de la diabetes mellitus.....	38
1.6.1 Diabetes mellitus insulino dependiente o tipo 1.....	38
1.6.2 Diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo 2.....	38
1.6.3 Diabetes gestacional.....	39
1.7 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.....	40
1.7.1 Resistencia a la insulina.....	40
1.7.2 Daño de la célula beta.....	41
1.7.3 Otros factores implicados en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 .....	45
1.7.4 Resistencia a la insulina en músculo.....	45
1.7.5 Insulinorresistencia hepática.....	48
1.8 Factores de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.....	51

1.8.1	Dislipemia.....	52
1.8.2	Hipertensión arterial.....	54
1.8.3	Hiperglucemia.....	55
1.8.4	Hipercoagulabilidad.....	56
1.8.5	Tabaquismo.....	56
1.8.6	Dieta.....	57
1.8.7	Sobrepeso y obesidad.....	57
1.9	Criterios para el cribado de diabetes y prediabetes en pacientes asintomáticos.....	59
2	PREDIABETES.....	61
2.1	Definición.....	61
2.2	Evolución conceptual de los criterios de prediabetes.....	63
2.3	Epidemiología de prediabetes.....	65
2.4	Riesgo de progresión de prediabetes a diabetes mellitus.....	66
2.5	Reversión de prediabetes a normoglucemia.....	67
2.6	Criterios diagnósticos de prediabetes.....	68
2.7	Validez de predicción clínica y Test de Findrisc.....	69
2.8	Factores de riesgo de desarrollo de prediabetes.....	72
2.9	Fisiopatología de prediabetes.....	73
2.10	Diferencias presentes en los criterios de GBA e ITG de forma aislada.....	75
2.11	Prediabetes y presencia de complicaciones micro y macrovasculares.....	77
2.11.1	Nefropatía y enfermedad renal en prediabetes.....	77
2.11.2	Neuropatía y prediabetes.....	77
2.11.3	Retinopatía diabética y prediabetes.....	78
2.11.4	Enfermedad macrovascular y prediabetes.....	78
2.12	Implicación socioeconómica de la prediabetes.....	79

3	LIPEMIA POSTPRANDIAL.....	80
3.1	Definición.....	80
3.2	Metabolismo de quilomicrones, VLDL y remanentes.....	80
3.3	Lipemia postprandial y riesgo cardiovascular.....	83
3.4	Factores moduladores de la lipemia postprandial.....	85
3.4.1	Factores genéticos.....	85
3.4.1.1	Grupos étnicos.....	86
3.4.1.2	Polimorfismos genéticos y lipoproteínas.....	87
3.4.2	Factores ambientales.....	96
3.4.2.1	Ejercicio físico.....	96
3.4.2.2	Alcohol.....	96
3.4.2.3	Tabaco.....	97
3.4.3	Factores fisiológicos.....	97
3.4.3.1	Edad.....	97
3.4.3.2	Sexo.....	98
3.4.4	Condiciones patológicas.....	99
3.4.4.1	Obesidad.....	99
3.4.4.2	Hipertrigliceridemia.....	100
3.4.4.3	Resistencia a la insulina.....	100
3.4.4.4	Enfermedad cardiovascular.....	101
3.4.4.5	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	101
3.5	Lipemia postprandial y diabetes mellitus tipo 2.....	102
3.6	Concepto de flexibilidad metabólica.....	105
III.	HIPÓTESIS .....	110
IV.	OBJETIVOS .....	113
V.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	116

5.4 Determinaciones analíticas y bioquímicas.....	124
Estudio postprandial.....	125
5.4.2 Prueba oral de tolerancia a la glucosa.....	126
5.4.3 Estimación de la resistencia a la insulina, sensibilidad a la insulina e índices de función de célula beta.....	127
5.5 Análisis estadístico.....	128
5.6 Métodos de obtención bibliográfica.....	128
VI. RESULTADOS.....	131
6.1 Características basales de los pacientes.....	132
6.2 Evaluación de la respuesta postprandial.....	134
6.3 Evaluación y prevalencia de respuesta lipémica postprandial inadecuada.....	137
6.4 Evaluación de insulinoresistencia órgano-específica.....	139
VII. DISCUSIÓN .....	145
VIII. CONCLUSIONES .....	162
IX. ABREVIATURAS .....	165
X. BIBLIOGRAFÍA .....	172



# I. RESUMEN

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Prediabetes is an intermediate state in the natural history of diabetes although its progression is avoidable. The presence of an exaggerated postprandial response in diabetic patients suggests a loss of metabolic flexibility thus increasing cardiovascular risk. However, the response in prediabetes population and clinical impact have not been established in prediabetic patients.

Our hypothesis consists in demonstrate that subjects with prediabetes have a lower metabolic flexibility with exaggerated postprandial lipemic response, and therefore, with an increase cardiometabolic risk, with the implications this would have to take more intensive therapeutic.

## **OBJECTIVES:**

- 1.- To analyze the degree of postprandial lipemia response after overload fast test of plasma triglycerides (TGs) and and large triacylglycerol-rich lipoproteins (TRLs-TGs) as determinants of a loss metabolic flexibility in prediabetic patients compared with those diabetic patients and normoglycemic cohort of CORDIOPREV study (NCT 00924937).
- 2.- To determine the prevalence of undesirable postprandial response determinates for postprandial triglycerides (TGs) concentration at any point  $>2.5$  mmol/L (220 mg/dL) in the three subgroups of study population.
- 3.- To evaluate the postprandial response after oral fat overload test of TGs and TRLs-TGs in non-diabetic and diabetic patients without farmacologic treatment, according with the presence or absence of insulin resistance in liver tissue and / or muscle, to enable us to establish a link among the insulin resistance and the presence of higher magnitude of postprandial response.



**MATERIALS AND METHODS:** 1002 patients were submitted to an oral fat load test meal (OFTT) with 0.7 g fat/kg body weight. Serial blood test analyzing lipid fractions were drawn at 0, 1, 2, 3 and 4 hours during postprandial state. We explored the dynamic response in 57 non-diabetic, 364 prediabetic and 581 diabetic patients.

**RESULTS:** Prevalence of undesirable postprandial TGs was 35% in non-diabetic, 48% in prediabetic and 59% in diabetic subgroup, respectively ( $p < 0.001$ ). Interestingly, prediabetic patients displayed higher plasma TGs and large triacylglycerol-rich lipoproteins (TRLs-TGs) postprandial response compared with those non-diabetic patients ( $p < 0.001$  and  $p = 0.003$  respectively). Moreover, the area under the curve (AUC) of TGs and AUC of TRLs-TGs was greater in the prediabetic group compared with non-diabetic patients ( $p < 0.001$  and  $p < 0.005$  respectively). Patients with liver insulin resistance (liver-IR) showed higher postprandial response of TGs compared with those patients with muscle-IR or without any insulin-resistance respectively ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Our findings demonstrate that prediabetic patients show a lower metabolic flexibility after external aggression such as OFTT, and the postprandial response increases progressively according to non-diabetic, prediabetic and diabetic state and it is higher in patients with liver insulin-resistance. To identify this subgroup of patients is important to treat more intensively.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La prediabetes supone un estado intermedio en la historia natural del desarrollo de diabetes, aunque su progresión es evitable. La presencia de una respuesta postprandial exagerada en el paciente diabético sugiere una pérdida de flexibilidad metabólica con el consiguiente aumento de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en el paciente prediabético se desconoce si tiene una respuesta postprandial exagerada con la repercusión clínica que esto tendría.

Nuestra hipótesis es demostrar que la persona en situación de prediabetes presenta una menor flexibilidad metabólica con una respuesta lipémica postprandial exagerada, con las implicaciones que esto tendría para tomar una actitud terapéutica más intensiva.

### OBJETIVOS:

- 1.-Analizar el grado de respuesta lipémica postprandial tras una comida mixta rica en grasa estandarizada, sobre los niveles de triglicéridos (TGs) plasmáticos y TGs vehiculados en lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL-TGs, *siglas en inglés*) como determinante de flexibilidad metabólica en pacientes prediabéticos, comparado con pacientes diabéticos y normoglucémicos de la cohorte del estudio CORDIOPREV (NCT 00924937).
- 2.- Evaluar la prevalencia de respuesta postprandial exagerada determinada por la presencia de nivel de TGs >220 mg/dl a lo largo del TSOG en los diferentes subgrupos de población estudiados.
- 3.- Evaluar si el grado de insulinoresistencia en el tejido hepático y/o muscular influye sobre la respuesta postprandial de TGs y TRL-TGs, en la población de pacientes no diabéticos y diabéticos sin tratamiento farmacológico en el momento de entrada en el estudio.

**POBLACIÓN, DISEÑO Y METODOLOGÍA:** Se incluyeron un total de 1002 pacientes: 57 no diabéticos, 364 prediabéticos atendiendo a la clasificación de la American Diabetes Association (ADA) y 581 pacientes diabéticos, los cuales recibieron una comida mixta rica en grasa estandarizada con 0.7 gr de grasa/kg de peso (12% ácidos grasos (AG) saturados, 10% AG poliinsaturados, 43% AG monoinsaturados, 10% proteínas y 25 % de carbohidratos). Se determinaron los niveles de TGs y TRL-TGs en el tiempo 0, 1, 2, 3 y 4 horas respectivamente.

**RESULTADOS:** Los pacientes diabéticos presentaron mayores niveles de TGs y TRL-TGs al compararlos con los pacientes prediabéticos y no diabéticos ( $p < 0.001$  y  $p < 0.001$  respectivamente). Además, los prediabéticos presentaron mayores niveles de TGs y TRL-TGs comparado con los no diabéticos ( $p < 0.001$  y  $p < 0.003$  respectivamente). De forma consistente, el área bajo la curva (ABC) de TGs y TRL-TGs fue significativamente mayor en los pacientes prediabéticos ( $p < 0.001$  y  $p < 0.005$  respectivamente) comparado con el subgrupo de pacientes no diabéticos. La prevalencia de respuesta postprandial exagerada determinada por la presencia de niveles de TGs  $> 220$  mg/dl, fue del 35% en pacientes no diabéticos, en el grupo de pacientes prediabéticos del 48%, y un 59% en el grupo de pacientes diabéticos

En relación a la presencia de insulinoresistencia (IR) en órganos diana, el grupo de pacientes con presencia de IR hepática presentó una mayor magnitud de la respuesta postprandial comparado con aquellos pacientes con presencia de IR muscular y/o grupo de pacientes sin presencia de IR. No se objetivaron diferencias en relación al grado de respuesta postprandial entre pacientes con IR hepática e IR hepática y muscular.

**CONCLUSIONES:** Nuestros hallazgos demuestran una gradación en la respuesta lipémica postprandial atendiendo al status diabético. Así, los pacientes diabéticos presentan una mayor magnitud de la respuesta postprandial que los pacientes

prediabéticos, y estos últimos mayor que los normoglucémicos. Además, hemos establecido que la presencia de IR- hepática puede ser considerado un determinante de la respuesta postprandial. Identificar este subgrupo de pacientes es importante con el objetivo de intensificar las medidas terapéuticas y evitar posibles complicaciones cardiometabólicas futuras.



## **II. INTRODUCCIÓN**

# I. DIABETES MELLITUS

## 1.1 DEFINICIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña en mayor o menor medida de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos. El origen y etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conllevan inexorablemente la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, de sensibilidad a la acción de la hormona, o de ambas en algún momento de su historia natural. En aquellos casos en los que los síntomas son floridos y las cifras de glucemia suficientemente elevadas, el diagnóstico es obvio, sin embargo en la mayoría de las ocasiones, el diagnóstico se realiza en sujetos asintomáticos y a través de una exploración analítica de rutina. La prevalencia de DM, sus complicaciones específicas, así como la presencia de otras entidades que suelen acompañarla, hacen de esta enfermedad uno de los principales problemas socio-sanitarios en la actualidad.

## 1.2 HISTORIA DE LA DIABETES MELLITUS

La palabra diabetes etimológicamente proviene del griego “*atravesar o fluir a través*” y mellitus del latín “*dulce como la miel*”. En el caso de la DM, entidad clínica tan antigua como nuestra civilización, los hitos a lo largo de la historia son numerosos y de especial relevancia para la ciencia. Desde antaño, numerosos nombres de hombres de ciencia han pasado a la posteridad, y en nuestros días, los avances y conocimientos sobre esta enfermedad permiten que no pocos científicos alcancen renombre mundial y hayan sido merecidos de varios Premios Nobel.

El papiro de Ebers, escrito en el año 1500 a.n.e descubierto en una tumba de Tebas en 1862, está considerado la primera referencia histórica de esta entidad, ya que en él se

establecen remedios para combatir el exceso de azúcar y detalles sobre dietas para tratar esta enfermedad.

El término de diabetes se acuña por primera vez en el siglo I por un médico turco, Areteo de Capadocia. Es en este mismo siglo, cuando Celso describe la poliuria y polidipsia que caracterizan al estado de diabetes y define el “*peligro*” y “*emoción*” de estos pacientes, siendo el primero en aconsejar el ejercicio físico como medida terapéutica.

Más adelante, en el siglo II, Galeno promulga que la DM se debe a una incapacidad del riñón para retener agua, teoría que es mantenida hasta el s. XVII cuando Thomas Willis describe el sabor dulce tras probar la orina de un paciente diabético. En 1775, Mathew Dobson descubrió que el sabor dulce de la orina era debido a la presencia de azúcar en sangre, concluyendo que la pérdida de peso y fuerza en los diabéticos se debía a un déficit nutricional por pérdidas urinarias.

En la época moderna, la historia de la diabetes coincidió con el surgimiento de la medicina experimental. Un hito importante es el establecimiento de la función del hígado en la glucogénesis y el concepto de que la diabetes se debe a una síntesis excesiva de glucosa descrita por Claude Bernard (Francia) en 1857.

En 1869, Paul Langerhans publica su tesis doctoral sobre la histología del páncreas, descubriendo un grupo de células agrupadas en islotes independientes del resto de la glándula [1].

Una década más tarde, los experimentos realizados en 1880 (Austria) por dos cirujanos, Von Mering y MinKowsky, permitieron esclarecer el papel de páncreas en la patogénesis de la diabetes tras observar que a los animales a los que se extirpaba esta glándula desarrollaban diabetes, siendo por lo tanto el páncreas responsable de la síntesis de una sustancia a la sangre, dado que su ausencia provocaba la aparición de diabetes [2].



La búsqueda de esta sustancia que es la insulina tiene lugar en 1921 (Canadá) cuando se establece su aislamiento por Banting y Best, se evidencia que dicha sustancia es sintetizada por la célula beta del páncreas que se encuentra localizada en los islotes de Langerhans. El uso clínico de la insulina no tiene lugar hasta un año más tarde, en 1922 por Leonard Thomson. Los ensayos para preparar un agente hipoglucémico administrado por vía oral terminó con éxito con la primera comercialización de tolbutamida y carbutamida en 1955 [3].

### **1.3 EPIDEMIOLOGÍA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la forma más común de diabetes en la población general representando el 90% de todos los pacientes diabéticos. Esta entidad clínica se ha convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial. El análisis de datos estadísticos recientes revela que la incidencia y prevalencia de DM2 en nuestros días posee nuevas connotaciones epidemiológicas importantes de reseñar.

En primer lugar, la incidencia de DM mantiene un aumento constante en los países desarrollados como Estados Unidos y Japón, sí bien cabe destacar que la DM2 se ha convertido en un problema grave a un ritmo alarmante en los países aún en desarrollo.

La prevalencia global de DM2 en el año 2013 en adultos de edades comprendidas entre los 20-79 años fue de 382 millones de sujetos. El rango de edad donde se concentra el mayor número de pacientes se encuentra entre los 40-59 años. Además, se calcula que aproximadamente 175 millones de personas a nivel mundial se encuentran aún sin diagnosticar. Según datos del *"US Centre for disease control"*, se estima que la población diabética pasará a ser de 382 (8,3%) millones en el año 2013 a 592 (10,1%) millones de sujetos en el año 2035 [4].

La prevalencia de DM es baja en las zonas rurales de los países en desarrollo, e intermedia en los países desarrollados, perteneciendo la tasa más alta en determinados grupos étnicos, y en particular, en aquellos países en los que se ha implantado el estilo de vida occidental, donde la tasa de incidencia actual estimada se sitúa en 7/1.000 habitantes/año.

Los diferentes estudios manifiestan que la incidencia de DM2 continuará aumentando en los próximos veinte años, lo cual se traduce en que más de un 70% de la población en los países en desarrollo en el rango de edad comprendido entre los 45 y 64 años la padecerán. Hoy en día, siete de los diez países con mayor número de incidencia y prevalencia de diabetes se correspondan con países de bajos o medianos ingresos como son la India, China, Rusia, Brasil, Pakistán, Indonesia y Bangladesh, en los que la tasa de prevalencia oscila entre el 9,7% y 12,1% en China e India respectivamente [5]. De igual forma, los países con mayores tasas de diabetes se corresponden con aquellos de mayor obesidad, y aunque la incidencia de diabetes se incrementa igualmente con la edad, existe una sustancial diferencia en relación al género existiendo 14 millones más de hombres diabéticos respecto a las mujeres diabéticas: 198 millones frente a 184 millones respectivamente.

Otra cuestión de especial relevancia es que a pesar de que la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de DM2, las crecientes tasas de obesidad en niños, jóvenes y adolescentes supone un punto clave en la grave emergente epidemia y un nuevo problema de salud pública de proporciones significativas.

A nivel nacional, datos epidemiológicos derivados del estudio [Di@bet.es](http://Di@bet.es) en 2014, demuestra como la tasa de prevalencia e incidencia de diabetes en Andalucía es significativamente mayor en relación al resto de Comunidades Españolas, siendo de un 16,3 % en la región Andalucía respecto a un 12,5% del resto del país. Los datos indican que esta mayor prevalencia se debe a la presencia de una alta tasa de obesidad,

sedentarismo y bajo nivel económico. Igualmente, el número de eventos cardiovasculares es sustancialmente superior en nuestra comunidad respecto al resto de autonomías [6].

La conclusión actual es que las variantes genéticas proporcionan una visión de las vías biológicas y patogénesis de la diabetes pero no su predicción. Es probable que las interacciones entre el medio ambiente-estilo de vida y los factores genéticos proporcionen explicación para el riesgo de DM2, pero la demostración de dicha interacción es un reto. Resultados de la investigación alentadores han demostrado recientemente mayor riesgo absoluto de la diabetes asociada a la obesidad en cualquier nivel de riesgo genético [7-10].

**Tabla 1.** Estimación de la prevalencia esperada de diabetes mellitus tipo 2 en diferentes países y a nivel mundial para el año 2035. Datos extraídos de la Federación Internacional de Diabetes Atlas, 6º ed 2013.

PREVALENCIA DE DIABETES EN ADULTOS (20-79 años)				
	2013		2035	
	Nº millones	Prevalencia	Nº millones	Prevalencia
África	19.8	5.7%	41.5	6.0%
Europa	56.3	6.8%	68.9	7.1%
Oriente Medio y Norte de África	34.6	10.9%	67.9	11.3%
Norteamérica y Caribe	36.8	9.6%	50.4	9.9%
Sudamérica y América Central	24.1	8.2%	38.5	8.2%
Sudeste asiático	72.1	8.7%	123.0	9.4%
Pacífico oeste	138.2	8.1%	201.8	8.4%
<b>PREVALENCIA MUNDIAL</b>	<b>381.8</b>	<b>8.3%</b>	<b>592.0</b>	<b>10.1%</b>

#### 1.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES

No es hasta finales de los años setenta cuando la “Organización Mundial de la Salud” (OMS) y el “National Diabetes Data Group” (NDDG) deciden clarificar los criterios diagnósticos de DM y demás alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, encontrándonos hasta ese momento en lo que podemos considerar una situación incierta en relación a los criterios diagnósticos así como en lo que respecta a la nomenclatura empleada [11, 12].

La gran expansión del conocimiento en la historia natural de la DM respecto a las bases etiológicas y fisiopatológicas de la misma así como en las complicaciones clínicas crónicas derivadas de la misma, obligó a realizar una revisión y reclasificación con el objetivo de clarificar y unificar los criterios diagnósticos. Así, se revisaron los niveles de corte de glucemia basal, así como aquellas determinaciones obtenidas mediante el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG).

Esta profunda revisión queda plasmada en sendos documentos consensuados por los comités de expertos de las diferentes sociedades científicas: Sociedad Americana de Diabetes: “*American Diabetes Association*” (ADA) y de la OMS en 1997 y 1998.

#### **1.4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DIABETES**

El diagnóstico de DM se basa en múltiples ocasiones en la presencia de síntomas derivados de la hiperglucemia crónica como sed intensa, mayor volumen de orina y pérdida de peso inexplicable, presentando en algunos casos extremos somnolencia y coma. De forma global, se observan elevadas concentraciones de glucosuria. Una sola estimación de glucosa sanguínea que exceda los valores determinados determina el diagnóstico en estos casos, así como en los casos donde los síntomas son triviales o no existen. Únicamente en los casos en los que los niveles de glucosa se encuentran cercanos a los valores que confirman o excluyen la diabetes, se debería de realizar una prueba oral de tolerancia a la glucosa a fin de confirmar el diagnóstico. Cuando el paciente se encuentra completamente asintomático, es necesario confirmar el diagnóstico de diabetes obteniendo un resultado en rango de diabetes bien en una muestra aleatoria o con la realización de una prueba de sobrecarga oral de glucosa.

**Tabla 2.** Valores diagnósticos en la prueba oral de sobrecarga de glucosa.

	<b>SANGRE</b>				<b>PLASMA</b>			
	<b>Sangre</b>		<b>Capilar</b>		<b>Venoso</b>		<b>Capilar</b>	
	<b>(mmol/L) (mg/dl)</b>		<b>(mmol/L) (mg/dl)</b>		<b>(mmol/L) (mg/dl)</b>		<b>(mmol/L) (mg/dl)</b>	
<b><i>Diabetes mellitus</i></b>								
<i>En ayunas</i>	(≥ 6.7) (≥ 120)	(≥ 6.7) (≥ 120)	(≥ 7.8) (≥ 140)	(≥ 7.8) (≥ 140)				
<i>2h después SOG</i>	(≥ 10.0) (≥ 180)	(≥ 11.1) (≥ 200)	(≥ 11.1) (≥ 200)	(≥ 12.2) (≥ 220)				
<b><i>Alteración de la tolerancia a la glucosa</i></b>								
<i>En ayunas</i>	(< 6.7) (< 120)	(< 6,7) (< 120)	(< 7.8) (< 140)	(< 7.8) (< 140)				
<i>2h después SOG</i>	(6.7-10.0) (120-180)	(7.8-11.1)(140-200)	(7.8-11.1) (140-200)	(8.9-12.2) (160-220)				

- Valores diagnósticos de DM y alteración de la tolerancia a la glucosa en función de la determinación de glucosa en ayunas o bien mediante el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) en sangre y plasma definidos en mmol/L y mg/dl respectivamente.

#### 1.4.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE 1985:

A continuación se exponen los criterios diagnósticos de DM establecidos en el año 1985.

El diagnóstico se establece al cumplir al menos uno de los tres criterios:

- 1) Sintomatología cardinal de diabetes y/o
- 2) Glucemia en ayunas  $> 7.8$  mmol /L ( $>140$  mg/dl) y/o
- 3) Glucemia a las 2h de SOG  $> 11.1$  mmol /L ( $> 200$  mg/dl) (con la muestra 1h  $> 11.1$  mmol/L para excluir la posibilidad de absorción retardada).

Adicionalmente, se establece una categoría intermedia denominada "*intolerancia a la glucosa*" (ITG) definida por: glucosa plasmática en ayunas (GPA)  $<7.8$  mmol/L y/o ( $<140$  mg/dl) valor de glucosa a las 2h de la SOG entre 7.8 y 11.1 mmol/L (140-199 mg/dl).

#### 1.4.3 MODIFICACIONES EN EL AÑO 1997

En 1997 tuvo lugar una reordenación de los criterios atendiendo a la relación entre los niveles de glucosa y las complicaciones cardiovasculares derivadas centrándose fundamentalmente en la determinación de los niveles de glucemia, disminuyendo el umbral de diagnóstico en GPA a  $\geq 7$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dl). Los niveles establecidos previamente de diagnóstico mediante la SOG no sufren modificación y continúan promulgándose como técnica estándar para establecer el diagnóstico de DM2 [13].

Se introduce el término "*glucosa basal alterada en ayunas*" (GBA): niveles de glucemia basal entre 6.1-7 mmol/L y "*glucosa intermedia, intolerancia a la glucosa*" (ITG): niveles a las 2h SOG entre 7.8-11.1 mmol/L.

Es a partir de este momento cuando se empieza a poner de manifiesto la relación existente entre la presencia de complicaciones cardiovasculares (específicamente retinopatía) y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) comprendidos

fundamentalmente entre 6-7%, aunque aún la determinación de HbA1c no es considerado criterio diagnóstico [14].

La modificación en el punto de corte que se establece en el criterio de GPA a  $\geq 126$  mg/dl (anteriormente 140 mg/dl), se basa en el hecho de que este punto de corte es equivalente en estudios de base poblacional al que se obtiene al diagnosticar diabetes mediante una GPA  $\geq 200$  mg/dl en un SOG, y representa un mejor punto de corte a la hora de separar la distribución bimodal que tiene la GPA en la población. Adicionalmente, en varios estudios, esta cifra marca el punto de inflexión a la hora de establecer el riesgo de microangiopatía [15].

#### **1.4.4 MODIFICACIONES EN EL AÑO 2003**

La siguiente modificación de los criterios diagnósticos tiene lugar en el año 2003, momento en el que el mismo panel de expertos se plantea de nuevo el uso de los niveles de HbA1c para el diagnóstico, debido a que su determinación presenta las siguientes ventajas: se trata de la determinación mediante un método más estandarizado, con menor inestabilidad pre-analítica, sujeto a menor variabilidad interindividual, sin obligatoriedad de ser determinada en ayunas lo que supone una variabilidad intersujeto  $< 2\%$  respecto al 12–15 % con respecto al resto de los criterios vigentes hasta la fecha y, adicionalmente, puede utilizarse de referencia para la modificación de tratamiento en el seguimiento del paciente proporcionando igualmente información sobre los niveles crónicos de glucemia [16].

Entre los inconvenientes cabe destacar que no existe una relación perfecta con los niveles de glucemia y no es una determinación apropiada para el diagnóstico de diabetes gestacional. Además, su determinación implica un mayor coste, no encontrándose disponible en todas las regiones de los países desarrollados,



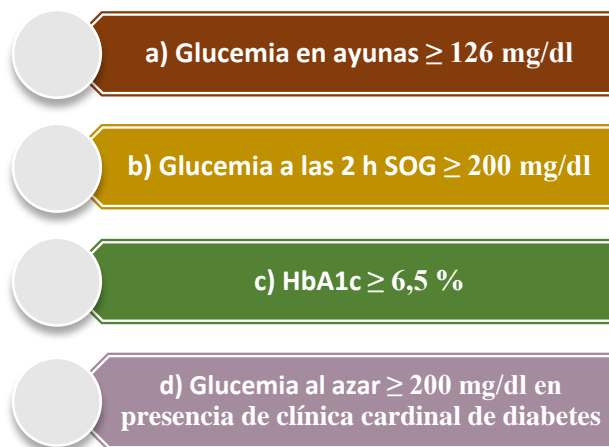
necesitando valorar la raza, etnia, hemoglobinopatías y anemia que puedan inferir en su resultado [17, 18].

Debido a estas ventajas en su análisis, así como la correlación con el riesgo de complicaciones, se decide su inclusión como criterio diagnóstico un valor  $\geq 6.5\%$ , debiendo repetirse para su confirmación en el caso de que el paciente se encuentre asintomático.

#### 1.4.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

El diagnóstico actual de DM2 puede establecerse ante al menos una de las siguientes situaciones [19]:

**Figura 1.** Criterios diagnósticos actuales de DM2.



a) Entendiendo por ayunas un período sin ingesta de al menos 8 horas.

b) La SOG debe de realizarse según la descripción de la OMS en 1895, con 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.

SOG: sobrecarga oral de glucosa; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación metabólica aguda, los criterios deben de repetirse (cualquiera de ellos) en una segunda ocasión. En el caso de producirse efectos discordantes entre la determinación con dos criterios diagnósticos diferentes debe de repetirse el que se encuentra fuera de rango, es decir, el que se considera diagnóstico de diabetes aunque, no obstante, el paciente ya de entrada debe de ser considerado diabético.

Puesto que todas las pruebas tienen variabilidad pre-analítica y analítica, es posible que un resultado anormal, es decir, por encima del umbral de diagnóstico, cuando se repite reproduzca un valor por debajo del punto de corte de diagnóstico. Este escenario es menos probable con niveles de HbA1c y mayor con glucemia en ayunas y SOG respectivamente.

Mientras que la SOG no se recomienda como método rutinario de diagnóstico en la práctica clínica diaria, en las recomendaciones de la ADA, la OMS aboga por mantener su realización en tanto que algunos de los sujetos diagnosticados mediante la GPA pueden ser diferentes a aquellos en los que el diagnóstico se ha establecido mediante SOG.

## **1.5 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES**

El nuevo intento de clasificación de la DM se ha basado fundamentalmente en la base etiológica. Los antiguos y confusos términos de DM insulino dependiente y no insulino dependiente desaparecen y se conservan los de DM tipo 1 y 2.

Los otros dos tipos de DM incluidos en la clasificación actual, hacen referencia a otros tipos específicos de diabetes asociados a defectos genéticos de la célula  $\beta$ , defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades asociadas a procesos que afectan al páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos o sustancias químicas, infecciones,

formas infrecuentes de diabetes autoinmunes y a otros síndromes que a veces se asocian a la enfermedad, además de la diabetes gestacional.

Es importante mencionar, que la categorización de un paciente a uno u otro grupo en ocasiones no es una tarea fácil. Su asignación, puede depender entre otros factores de las circunstancias en las que se produce el diagnóstico, la precocidad del mismo, la intensidad inicial de la hiperglucemia y/o la presencia de otras entidades clínicas o tratamientos concomitantes.

Del mismo modo, tenemos que tener en cuenta que la DM no es un proceso inerte sino que constituye una entidad en continua evolución. Así su severidad puede empeorar, mantenerse o mejorar encontrándose el grado de control metabólico estrechamente ligado a la propia historia natural de la enfermedad o al tratamiento considerado idóneo en cada momento.

La clasificación actual etiológica de los diferentes tipos de DM se presenta a continuación.

**Tabla 3.** Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.

### CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS

#### **1.) Diabetes mellitus tipo 1.**

- Debido a una destrucción de célula  $\beta$ , lo que usualmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina.

#### **2.) Diabetes mellitus tipo 2.**

- Debido a un progresivo defecto en la secreción de insulina sobre una base de resistencia insulínica.

#### **3.) Diabetes mellitus gestacional.**

(No considerar como diabetes manifiesta aquella diagnosticada durante el segundo-tercer trimestre).

#### **4.) Otros tipos específicos de diabetes debidos a otras causas:**

- Síndromes monogénicos asociados a diabetes: neonatal, tipo MODY.
- Defectos genéticos de función de célula B.
- Defectos genéticos en la acción de la insulina.
- Enfermedades del páncreas exocrino ej. Fibrosis quística.
- Endocrinopatías.
- Inducida por drogas o químicos, ej. fármacos de VIH, tras trasplante de órganos.
- Infecciones.
- Formas no comunes inmunomediadas.

**Tabla 4.** Principales complicaciones micro y macrovasculares del paciente diabético.

### COMPLICACIONES MICROVASCULARES

#### 1) OCULARES:

(presentes en el 100% de los pacientes tipo 1 y hasta el 60% tipo 2)

- Retinopatía diabética
- Glaucoma
- Catarata

#### 2) RENALES:

(10% pacientes con DM2 desarrollan nefropatía diabética. La incidencia de ERC terminal es del 40%)

- Insuficiencia renal crónica progresiva

#### 3) SISTEMA NERVIOSO:

- Central
- Periférico
- Autónomo
- Mononeuropatía
- Polineuropatía

### COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Principales causas de morbimortalidad en diabéticos:

- Cardiopatía isquémica
- Aterosclerosis generalizada
- Pie diabético
- Enfermedad cerebrovascular

## 1.6 PATOGENIA DE DIABETES MELLITUS

### 1.6.1 DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE O TIPO 1.

Se caracteriza por comenzar generalmente antes de los 30 años de forma brusca con presencia de clínica cardinal. Generalmente los pacientes afectados presentan un peso normal y a menudo se asocia a cetoacidosis en su debut. Requiere de forma imprescindible y vital insulina como tratamiento. Existe asociación familiar y se ha demostrado su asociación con algunos genes del sistema HLA ejemplo DR 2, DR 3, DR 4, B8 y B15 [20, 21].

Mecanismos de autoinmunidad:

- **INSULINITIS:** en diabéticos de reciente comienzo se ha objetivado reacción inflamatoria adyacente a la célula beta, mientras que los diabéticos de larga evolución presentan destrucción casi absoluta de células beta en los islotes pancreáticos.
- **AUTOANTICUERPOS:** anticuerpos contra las células del islote, los cuales se encuentran presentes en un 75% de los pacientes al diagnóstico y preceden en años a la aparición de diabetes; Ac antiinsulina en el 50% de los diabéticos al inicio. Estos anticuerpos manifiestan por tanto una base autoinmune y se consideran marcador de riesgo de desarrollo de diabetes en familiares.

### 1.6.2 DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE O TIPO 2.

Aparición a edad adulta, generalmente mayor de los 40 años con un comienzo lento, insidioso, en personas frecuentemente obesas o con sobrepeso. No es frecuente la

aparición de cetosis y pueden llegar a requerir insulina para controlar la glucemia, no así para evitar la cetosis a diferencia de lo que ocurre en el paciente diabético tipo I.

Los mecanismos fisiopatológicos implicados se citan a continuación: [22]

- **ALTERACIONES GENÉTICAS:** Herencia poligénica y multifactorial, conjugándose a los genes implicados factores exógenos, ejemplo la dieta, sobrepeso y sedentarismo. Se han implicado alteraciones en la insulina así como determinadas alteraciones en los cromosomas 7, 12 y 20. En gemelos homocigotos, la posibilidad de que uno de ellos sea diabético siéndolo el otro, es del 90 %.
- **INSULINORRESISTENCIA:** disminución de la absorción de glucosa por los tejidos mediada por la insulina. Igualmente, la estimulación para la secreción de insulina debido a la glucosa es menor. Asimismo, por esa relativa insulinopenia tras la ingesta aumenta excesivamente la producción hepática de glucosa.
- **DEFECTO EN LA SECRECIÓN DE INSULINA:** defecto cualitativo en la célula beta que implica déficit en la fase inicial de la secreción de insulina, así como en su pulsatilidad.
- **FACTORES EXÓGENOS:** cada vez más conocida la implicación de elementos vitales destacando principalmente dieta inadecuada, obesidad y sedentarismo.

### 1.6.3 DIABETES GESTACIONAL

Forma de diabetes que se diagnostica por primera vez durante el embarazo. Se presenta en un 2-6 % de embarazadas. Sí bien es una situación que puede ser

reversible tras el parto, conlleva un mayor riesgo de padecer diabetes en un futuro próximo.

## **1.7 FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

La DM2 está íntimamente relacionada con un estado de resistencia a la insulina (RI), pero se requiere adicionalmente un deterioro de la célula  $\beta$  pancreática.

Para vencer la RI, la célula  $\beta$  inicia un proceso que termina en el aumento de la masa muscular produciendo mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo) que inicialmente logra vencer la RI y mantener niveles normales de glucemia. Con el tiempo, la célula  $\beta$  pierde su capacidad de mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI. Esta situación conlleva la aparición de hiperglucemia, en un primer momento en estado postprandial, y posteriormente en ayunas dando lugar al diagnóstico de DM2.

### **1.7.1 RESISTENCIA A LA INSULINA**

La RI es un fenómeno fisiopatológico en el cual para una concentración dada de insulina no se logra una reducción adecuada de los niveles de glucemia. Este fenómeno guarda una estrecha relación con la presencia de obesidad. Por definición, todo paciente obeso debería presentar RI, excepto aquellos “metabólicamente sanos” como puede suceder en aquellos sujetos que realizan ejercicio con frecuencia.

El adipocito presenta un punto clave en el proceso, se trata de una célula que acumula AG (AG) en forma de triglicéridos (TGs). Además, a través de determinadas señales químicas y mediante adipoquinas puede actuar sobre la funcionalidad de otros órganos. Su capacidad de almacenamiento aunque importante, es limitada, por lo que una vez superado este límite se produce el acúmulo de AG en órganos que normalmente no se



encuentran destinados para ello como son el hígado y músculo esquelético (ME), en este último principalmente, el cuál alberga el 80% de la glucosa circulante. La llegada de AG bloquea la señalización de la insulina lo que conlleva a RI en el tejido muscular esquelético[23] (Figura 2).

**Figura 2.**

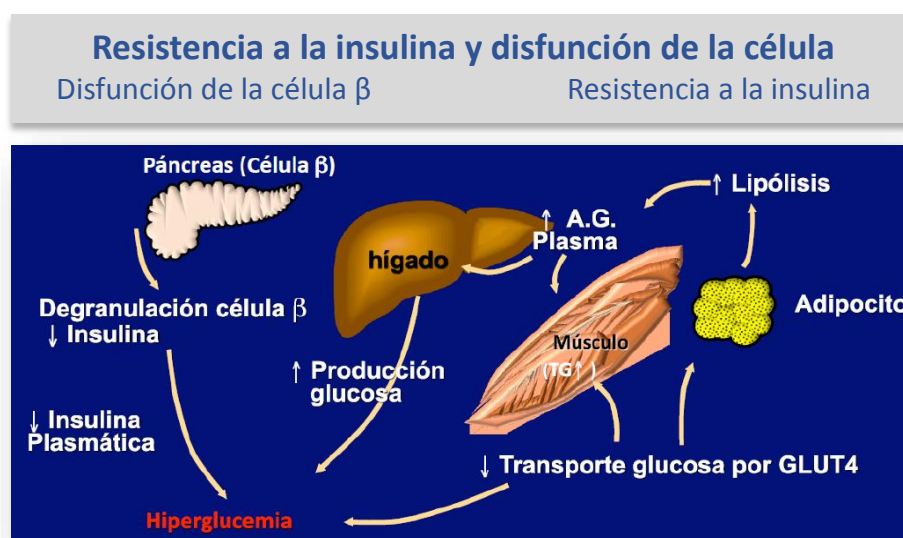


Imagen modificada de De Fronzo RA. Diabetes. 1988;37:667-687 y De Fronzo RA. Med Clin N Am. 2004;88:787-835.

### 1.7.2 DAÑO DE LA CÉLULA BETA

La célula pancreática secreta insulina en función de la concentración extracelular de glucosa y otros nutrientes circulantes como los AG, lo cual podría definirse como una adaptación fisiológica de secreción de la hormona en función de la demanda. Sin embargo, este patrón secretor se pierde en condiciones de hiperglucemia e hiperlipidemia crónicas típicas de la patología diabética[24]. La evidencia experimental correlaciona la presencia en exceso de dichos nutrientes con el desarrollo de la enfermedad. Este fenómeno denominado glucotoxicidad para la glucosa o lipotoxicidad

para los AG, contempla la propiedad por parte de dichos nutrientes de controlar diversos mecanismos génicos con profundas alteraciones fenotípicas en la célula[25].

En este sentido, en un primer momento la célula tiene mecanismos de adaptación y detoxificación para esta situación desfavorable, manteniendo una respuesta secretora adecuada. Sin embargo, ante una situación de hiperglucemia o hiperlipidemia mantenida, más aún de forma conjunta, el exceso de nutrientes circulantes afecta al funcionamiento de la célula  $\beta$  pancreática alterando sus rutas de transducción y patrón de expresión génica, produciéndose secreción defectuosa e insuficiente de insulina, así como descompensación del sistema endocrino pancreático mediada por mecanismos apoptóticos con la subsiguiente aparición de diabetes[26-29]. Aunque la glucosa es el nutriente esencial desencadenante de dicha respuesta, otros nutrientes, como los AG y ciertos aminoácidos, también son capaces de regular respuestas secretoras dependientes de glucosa[30].

En situación de normalidad, la elevación postprandial de glucemia es el elemento esencial inductor de la SI. La glucosa entra en la célula  $\beta$  a través del transportador de glucosa GLUT1 [31], es metabolizada rápidamente por la enzima glucoquinasa entrando en la ruta glucolítica [32]. Se produce incremento en el flujo metabólico a nivel del ciclo de Krebs con la elevación de los niveles de ATP, equivalentes reducidos (NADH) e hiperpolarización de la membrana mitocondrial[33]. El incremento del ATP citosólico produciría el cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, despolarización de la membrana plasmática, apertura de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje y la consiguiente liberación de insulina[34].

En situación de hiperglucemia crónica, la elevada concentración de glucosa modifica los niveles de expresión del gen codificador del transportador de glucosa, activa la vía glucolítica, se produce modificación de la expresión génica de enzimas de la glucólisis, anaplerosis y lipogénesis[35], conllevando desdiferenciación de la propia célula  $\beta$  y cambios metabólicos y funcionales como por ejemplo curva de secreción de insulina

alterada, deposición de glucógeno, flujo glucolítico aumentado, y marcada producción de TGs y lípidos complejos. En su conjunto, estas profundas alteraciones han dado pie a la hipótesis de la glucotoxicidad, postulando efectos nocivos a nivel de la célula  $\beta$  pancreática sometida a elevadas concentraciones de glucosa de forma mantenida.

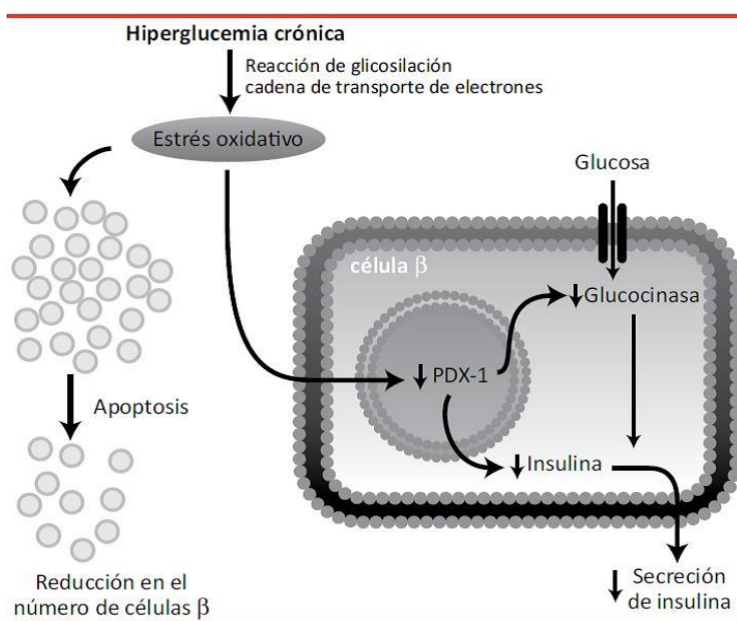
Igualmente, la exposición crónica de la célula  $\beta$  a concentraciones elevadas de AG produce una SI basal aumentada, y a su vez una disminución en la liberación estimulada por glucosa, provocando incremento en las concentraciones intracelulares de diferentes factores de acoplamiento metabólico como resultado de un incremento en la  $\beta$ -oxidación, activación de ciertas isoformas y acilación de proteínas como mecanismos de compensación[36]. La importancia radica en que elevadas concentraciones de AG en ausencia de hiperglucemia no resultarían excesivamente tóxicas, ya que la baja concentración extracelular de glucosa no permitiría un aumento en los niveles intracelulares de malonil-CoA, permitiendo la  $\beta$ -oxidación y resultando en una lipodetoxicación[37]. Esta situación es la que se da en situación de ayuno prolongado, con niveles bajos de glucemia y elevada concentración de lípidos circulantes, lo que resulta beneficioso para mantener un nivel basal de SI. Por lo tanto, el mayor problema ocurrirá en una situación de prediabetes, donde la RI va acompañada de hiperglucemia y de elevadas concentraciones circulantes de AG, situación que favorece los procesos de esterificación y aumento de los depósitos lipídicos de la célula beta cuya misión no es almacenar grasa.

Un aspecto interesante a destacar es que no necesariamente todos los pacientes con RI desarrollarán DM2. Esto es debido a que se requiere adicionalmente una predisposición genética que conlleva un daño en la célula  $\beta$  relacionado con un estado de estrés oxidativo como resultado de la oxidación de la glucosa (glucogenolisis) y de la oxidación de los AG (beta-oxidación).

En conclusión, la célula  $\beta$ , celular es capaz de adaptarse inicialmente a los niveles elevados mantenidos de glucosa y AG mediante cambios en los niveles de expresión de genes clave en el metabolismo intermediario, mecanismos a largo plazo insuficientes conllevando a la disfunción y pérdida de masa  $\beta$  pancreática, situación fisiopatológica en la cual desde el punto de vista clínico conduce a una pérdida gradual en la eficacia de las opciones terapéuticas, encontrándose presente muchos años antes de que se establezca el diagnóstico de DM en base a los criterios diagnósticos actuales.

Es importante reseñar la necesidad de mantener el control glucémico a largo plazo para preservar el funcionamiento de la célula pancreática, teniendo en cuenta desde el punto de vista terapéutico, que cualquier fármaco que disminuya la concentración de AGL o de glucosa, ayudará a preservar la función de la célula  $\beta$  [38].

**Figura 3.** El estrés oxidativo disminuye factores de transcripción (expresados en el páncreas y duodeno: PDX-1) que ayudan a la reparación y regeneración de la célula  $\beta$ . Imagen modificada de *Involvement of Oxidative Stress in Suppression of Insulin Biosynthesis under Diabetic Conditions. Int. J. Mol. Sci. 2012, 13(10), 13680-13690.*



### **1.7.3 OTROS FACTORES IMPLICADOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE DM2**

Recientemente se ha puesto de manifiesto la implicación de otros órganos en el desarrollo de DM2 además del páncreas, hígado y ME.

Uno de estos órganos que juega un papel reseñable es el intestino. En íleon y colon las células L producen GLP-1 (glucagón like peptide 1), “incretina” que incrementa la producción pancreática de insulina tras las comidas mediante la vía del AMP-c involucrando a los receptores de la célula  $\beta$ , siendo glucosa-dependiente, es decir, únicamente actúa en condición de hiperglucemia.

El riñón es otra pieza clave al ser un órgano gluconeogénico que adicionalmente actúa regulando la pérdida de glucosa en estado de hiperglucemia absorbiendo casi la totalidad de glucosa filtrada a través del transportador SGLPT2 [39]. La inhibición de esta proteína es una reciente diana terapéutica sin llevar asociado ganancia de peso concomitante [40].

En conclusión, la DM es una entidad hasta el momento incurable pero controlable en la medida en que se neutralicen sus efectos fisiopatológicos. Su aparición es debida a la incapacidad de almacenaje de AG en forma de TGs por el adipocito, desencadenando una serie de eventos que terminan por deteriorar aún más el resto de órganos.

### **1.7.4 RESISTENCIA A LA INSULINA EN MÚSCULO**

El músculo en situación de reposo es responsable del 20% del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, bajo condiciones de estimulación por insulina, es responsable de la captación del 80% de glucosa, y más de un 80% de esta glucosa, se acumula en forma de glucógeno. Por lo tanto, el músculo es el mayor contribuidor a la resistencia a la insulina en la DM2. Específicamente en estos sujetos, la glucosa captada en respuesta a insulina es un 30-40% menor que en individuos no diabéticos, y hasta un

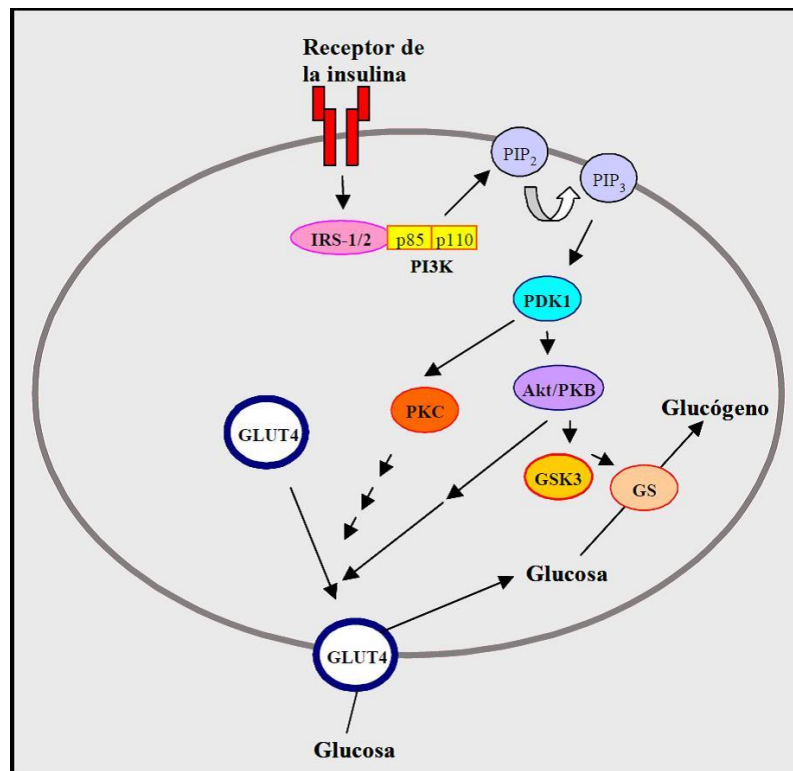
90% de esta reducción se debe a la menor captación por tejidos periféricos, entre ellos principalmente el músculo. Todo esto confiere al músculo esquelético una vital importancia en el desarrollo de la resistencia a la insulina así como una posible diana farmacológica para el tratamiento de la DM2.

### **Transducción de la señal de la insulina en músculo esquelético**

Los efectos de la insulina en el transporte de glucosa y otros eventos metabólicos en ME están mediados por una cascada de señales intracelulares. La insulina inicia su acción uniéndose a su receptor. El receptor de la insulina pertenece a una familia de receptores de factores de crecimiento, todos ellos con una actividad tirosina quinasa endógena. El receptor de la insulina es una glucoproteína heterotetramérica de membrana que se compone de dos subunidades  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$ . La insulina se une a la subunidad  $\alpha$  extracelular y induce un cambio conformacional que provoca un acercamiento de las dos subunidades  $\alpha$ . Esto conduce a una rápida autofosforilación del receptor en diversos residuos de tirosina. La fosforilación de la tirosina 960 (Tyr960) crea un sitio de reconocimiento para el dominio de unión a fosfotirosinas de los sustratos del receptor de la insulina o IRSs. Los IRSs unidos al receptor de la insulina pueden ser fosforilados por éste en diversas tirosinas, creando a su vez nuevos lugares de interacción para otras proteínas.

El transporte basal de glucosa en la célula muscular depende del transportador GLUT 1, y en respuesta a insulina el transporte de glucosa aumenta por la estimulación de la translocación del transportador de glucosa de alta afinidad GLUT 4 desde compartimentos intracelulares a la membrana plasmática. Bajo ciertas condiciones patológicas puede darse una desregulación de todo este proceso de control de la señal de la insulina, siendo esto un factor importante en la aparición de la resistencia a la insulina (Figura 4).

Figura 4.



- **Esquema de la vía de transducción de señal de la insulina en el músculo.** La insulina se une a su receptor que se autofosforila y une IRSs. Estas proteínas son puntos de unión a su vez de otras proteínas como la PI3K, que cataliza la formación de PIP3. Este segundo mensajero es capaz de activar la PDK y esta a su vez fosforila y activa la Akt/PKB y PKC. La fosforilación de esta proteína es necesaria para la activación del transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno. Imagen modificada de **Shepard PR, Kahn BB. *N Engl J Med.* 1999;341:248-257. Lewis GF, et al. *Diabetes.* 1999;48:570-576.**

### 1.7.5 INSULINORRESISTENCIA HEPÁTICA

Los principales efectos de la insulina son promover el transporte de glucosa del torrente sanguíneo a los tejidos periféricos, especialmente a las células del tejido muscular esquelético y suprimir la producción de glucosa hepática inhibiendo la gluconeogénesis y la degradación del glucógeno.

La RI produce reducción de la captación periférica, especialmente en el músculo de glucosa después de las comidas, y una mayor producción de glucosa hepática tanto en condiciones normales como en situación postprandial. Se produce una mayor lipólisis en el tejido adiposo, con un incremento de los AG circulantes.

El hígado tiene un papel clave en el metabolismo glucídico. Libera glucosa en los estados postabsortivos y de ayuno (del glucógeno y de la neoglucogénesis), mientras que almacena glucosa (procedente del plasma o por neoglucogénesis) en forma de glucógeno después de las comidas. También se encarga de metabolizar la insulina. Los pacientes que desarrollan RI llegan a la esteatosis hepática merced a dos mecanismos principales: la lipólisis y la hiperinsulinemia.

La lipólisis causa un incremento de los AG circulantes, lo que conlleva que los hepatocitos capten una mayor cantidad; ello lleva a una sobrecarga de la betaoxidación, con la consiguiente acumulación de los AG en el hepatocito. Estos AG son los sustratos e inductores del citocromo P450, 2E1 y 4A. Estos citocromos, que están elevados en la esteatohepatitis, favorecen la producción de radicales de oxígeno libre capaces de inducir la peroxidación lipídica de las membranas de los hepatocitos. También la hiperinsulinemia acompañante a la RI favorece el incremento de la glucólisis con un aumento de la síntesis de AG en los hepatocitos, favoreciendo asimismo, la acumulación de TGs en los hepatocitos debido a que se reduce la producción hepática de apolipoproteína B-100.

Los valores intrahepáticos elevados de AG aportan una fuente para el estrés



oxidativo. La mitocondria es la fuente principal de especies de oxígeno reactivas (ROS), que desencadenarán peroxidación lipídica, inducción de citocinas e inducción del ligando FAS. Los productos de la peroxidación lipídica alteran el ADN mitocondrial y reaccionan con proteínas mitocondriales, con lo que se inhibe el transporte de electrones en la cadena respiratoria; esto incrementa todavía más la producción de ROS y crea un círculo vicioso de estrés oxidativo y peroxidación lipídica. Existe una producción anómala de citocinas que ha sido atribuida a diversas causas: función macrofágica alterada, efecto del estrés oxidativo sobre la translocación nuclear del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, secreción por el tejido adiposo de TNF- $\alpha$  y sobrecrecimiento bacteriano.

En una situación postprandial en el tejido adiposo, la insulina frena la lipólisis de los TGs almacenados al provocar la inactivación de la lipasa sensible a hormonas (LSH) aumenta la entrada de glucosa y su oxidación glucolítica que proporciona glicerol-3-fosfato, el esqueleto de 3 carbonos necesario para la síntesis de TGs activa a la lipoproteína lipasa (LPL) del endotelio vascular -que rompe los triglicéridos de los quilomicrones (QM) y las VLDL liberando los AG que entran por difusión al adipocito. En el músculo esquelético y cardíaco, la insulina incrementa la entrada de glucosa al hacerlo la expresión de los transportadores GLUT4 en la membrana plasmática, activándose también su oxidación mediante la glucólisis y su almacenamiento en forma de glucógeno, al tiempo que se frenan la  $\beta$ -oxidación de AG y la glucogenolisis. De esta manera la glucosa proporciona el acetil-CoA y el NADPH necesarios para la síntesis de novo de los AG. Por tanto, los hepatocitos presentarán concentraciones elevadas de los intermediarios lipogénicos, que a su vez frenarán coordinadamente la lipólisis, la  $\beta$ -oxidación, la glucogenolisis y la gluconeogénesis, entre otras rutas. Por citar un caso, el malonil-CoA (primer metabolito producido en la lipogénesis), frena la entrada de los AG a la matriz mitocondrial para su oxidación actuando sobre la proteína que los transporta, la carnitina palmitiltransferasa II (CPT-II).

En un sujeto con resistencia periférica a la insulina es de esperar una elevada concentración de AGL en el hepatocito, al encontrarse inducidas las tres principales fuentes de AG, la dieta, el tejido adiposo y la síntesis de novo hepática. Como la acumulación de AGL es citotóxica, los hepatocitos los procesan incorporándolos en lípidos complejos y oxidándolos en mitocondrias y peroxisomas. En esencia, la esteatosis hepática se genera siempre que la formación de triglicéridos supere a su tasa de recambio y secreción en VLDL, lo cual no excluye que todos los procesos operen a ritmos frenéticos.

El ensamblaje de las VLDL tiene lugar en la ruta secretora del hepatocito. La apoB100 es la proteína estructural obligada y su síntesis es constitutiva; de modo que a medida que el polipéptido se sintetiza se transloca al lumen del retículo endoplasmático, secretándose solo la apoB100 que se lipida en grado suficiente. El hígado secreta, por tanto, un espectro de partículas de VLDL con un grado de maduración, tamaño y contenido en TGs muy variable. La producción de VLDL está regulada principalmente a nivel postraduccional mediante mecanismos que implican a la ubiquitina y al proteasoma, de modo que se degrada la apoB100 que no recluta un mínimo de lípidos. Se admite hoy día, que si la disponibilidad de lípido intracelular es elevada, aumenta la probabilidad de que una elevada proporción de apoB100 pueda alcanzar una forma de partícula competente para su secreción. A pesar de ello, sin embargo, y siendo la insulina una hormona lipogénica, su papel en la regulación de la producción de VLDL es controvertido. Se ha descrito que concentraciones elevadas de insulina promueven la degradación de apoB y una menor secreción de VLDL en cultivos primarios de hepatocitos humanos y murinos (108). En esta línea, también se ha registrado una menor secreción de VLDL-apoB100 en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (52). Sin embargo, otros estudios relacionan hiperinsulinemia y RI con un aumento en la síntesis y secreción de apoB100 (109,110).

Existen evidencias que apuntan que en situaciones de IR hepática, coexisten activación de gluconeogénesis, b-oxidación de AG y menor coeficiente respiratorio con niveles altos de insulina. Las adipocitocinas, los AGL y la hiperglucemia pueden contribuir al desarrollo de dicha resistencia hepática a insulina al modular la respuesta a la insulina, el metabolismo de lípidos o la respuesta inflamatoria e inmune en el hígado con una contribución de hasta el 50% del total de TGs en modelos animales (32).

Por lo tanto, podemos establecer que: a) la esteatosis hepatocitaria se produce porque la entrada y síntesis endógena de AGL y lípidos complejos supera a la también incrementada capacidad del hepatocito para su manejo y secreción en forma de VLDL, y b) que en una esteatosis establecida hay alteración no sólo de procesos biológicos implicados en el metabolismo energético (todos activados), sino de inmunidad y defensa -coagulación, detoxificación y respuesta al estrés, todos reprimidos.

## **1.8 FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes debemos de diferenciar entre factores de riesgo no modificables y factores de riesgo modificables, los cuales se enumeran a continuación:

### **Factores de riesgo no modificables.**

- Edad igual o superior a los 45 años.
- Sexo.

### **Factores de riesgo modificables.**

- Obesidad.
- Antecedentes familiares de primer grado con DM.

- Antecedentes personales de diabetes gestacional alteración de la glucosa en ayunas o ITG.
- Antecedente en mujeres de partos macrosómicos (>4.5 Kg).
- Hipertensión arterial (HTA).
- c-HDL < 35 mg/dl y/o TGs >150 mg/dl.
- Presencia de posibles complicaciones asociadas a DM: enfermedad cardiovascular establecida, proteinuria, paresia o parálisis ocular.

### **1.8.1 DISLIPEMIA**

La dislipemia asociada a la DM2 es una alteración global del metabolismo lipídico que se manifiesta con un exceso de TGs por aumento de las VLDL, disminución de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), aumento leve-moderado de la concentración de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), aumento del índice colesterol total (CT)/c-HDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de apoproteína B, aumento de AGL y aumento de partículas residuales.

La prevalencia de dislipemia es 2-3 veces más frecuente en la población diabética respecto a los sujetos sanos, afectando al 40-60% del total de los pacientes diabéticos [41]. Si bien el c-LDL es el principal factor predictor de riesgo y objetivo terapéutico primario a conseguir, el c-HDL y TGs son factores de riesgo independientes para el desarrollo de DM2. El nivel objetivo establecido de c-LDL debe mantenerse <100 mg/dl, e <70 mg/dl en el caso de que el paciente haya sufrido un evento cardiovascular. En segundo lugar, es necesario normalizar el c-no HDL, cuyos valores de referencia son 30 mg/dl mayor que los del c-LDL, es decir tendríamos que disminuirlo por debajo de 130

mg/dl, y si es posible <100 mg/dl. El tercer objetivo es mantener el c-HDL > 40 mg/dl en los hombres y >50 mg/dl en las mujeres, y niveles de TGs >150 mg/dl.

Estudios de prevención han demostrado que mediante el tratamiento hipolipemiante se consigue reducir hasta un 55% el riesgo cardiovascular reduciendo la tasa ingresos y de eventos cardiovasculares duros como infarto agudo de miocardio (IAM) fatal y no fatal, así como disminución del requerimiento de técnicas de revascularización [42, 43].

Por lo tanto, en el tratamiento de la dislipemia aterogénica, son fundamentales las medidas relacionadas con los hábitos de vida, como una alimentación adecuada, la realización de actividad física regular y el control óptimo de la DM y de la obesidad. Las estatinas son los fármacos de primera elección para tratar la dislipemia diabética y lograr los objetivos de c-LDL y c-No HDL, ya que el beneficio de esta medida ha sido bien demostrado mediante numerosos ensayos clínicos de prevención cardiovascular [44-46].

En las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana de Diabetes (SAD) se recomienda además que se prescriba una estatina a todo paciente diabético con enfermedad cardiovascular, o a los de edad superior a 40 años que presenten otros factores de riesgo cardiovascular asociados con independencia de los valores de c-LDL. En aquellos pacientes diabéticos en los que una vez normalizado el c-LDL y el c-no HDL con una estatina persista un exceso de TGs o un déficit de c-HDL, es razonable asociar fenofibrato o AG omega-3. Las evidencias de los efectos preventivos de esta intervención adicional sobre el c-HDL y los triglicéridos son menos consistentes, si bien éstas apuntan a que cuando se aplica a los pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica se añade un efecto preventivo adicional al logrado con las estatinas en monoterapia.

## 1.8.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La prevalencia de hipertensión arterial en la población diabética global alcanza entre el 40 y 55 %. Estudios recientes han demostrado que la consecución y mantenimiento de un control riguroso de las cifras de tensión arterial (TA) implica una reducción de eventos cardiovasculares de hasta el 32-44% en diversas series, así como una disminución de nefropatía diabética. El objetivo marcado por las guías actuales de práctica clínica de cifras óptimas de tensión arterial en pacientes diabéticos se corresponde con cifras de tensión arterial sistólica TAS <140 mmHg (IA). Cifras de TAS<130 mmHg se recomiendan en ciertos sujetos diabéticos jóvenes, con presencia de microalbuminuria, y/o pacientes con hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) si estos no se encuentran dentro de objetivos con tratamiento dirigido (C).

En relación a las cifras de tensión arterial diastólica (TAD), el objetivo general se establece < 90 mmHg [47, 48]. TAD<80 mmHg en ciertos sujetos diabéticos jóvenes, con presencia de microalbuminuria, y/o pacientes con hipertensión y otros FRCV si estos no se encuentran dentro de objetivos con tratamiento dirigido.

En todos los pacientes con TA >120/80 mmHg, se debe de dar consejo sobre modificaciones del estilo de vida (incremento de actividad física, reducción de peso en casos de sobrepeso y/o obesidad, dieta baja en sal con incremento en potasio y moderación en la ingesta de alcohol) que logran reducir la presión arterial.

En adultos cifras de TA<130/70 mmHg no son recomendadas ya que una TAS<130 mmHg no ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares, y además la presencia de TAD<70 mmHg en el paciente diabético se ha asociado con un incremento de la mortalidad.

Todas las clases farmacológicas antihipertensivas pueden utilizarse en el paciente diabético, no obstante, en presencia de microalbuminuria o proteinuria los inhibidores

del sistema renina-angiotensina (SRA) son preferidos (IA). Los fármacos antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de aldosterona (ARA- II) adicionalmente a su efecto hipotensor per se, actúan reduciendo la excreción de proteínas, reduciendo por ambos mecanismos el riesgo cardiovascular, habiendo demostrado mayor efecto sobre protección cardiovascular y una mayor eficacia, al ser comparados con los fármacos betabloqueantes (BB) [49, 50].

Se considera obligatorio iniciar tratamiento farmacológico en diabéticos con TAS  $\geq 160$  mmHg, estando profundamente recomendado iniciarlo si la TAS  $\geq 140$  mmHg y/o TAD  $\geq 90$  mmHg. (IA). Rangos recomendados objetivo TAS/TAD  $< 130$  mmHg/80 mmHg únicamente se recomiendan en determinados individuos, fundamentalmente personas jóvenes.

En cualquier caso, se debe de individualizar el tratamiento de acuerdo a las comorbilidades del paciente y tratamiento farmacológico concomitante (IC). La administración simultánea de dos fármacos bloqueantes del SRA no está recomendada y debería evitarse en diabéticos (IIIB) [51].

### **1.8.3 HIPERGLUCEMIA**

La hiperglucemia per se, tanto en ayunas como en el período postprandial es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares [52]. El estado de hiperglucemia es responsable de las modificaciones que se producen en las lipoproteínas y por tanto, de perfil aterogénico induciendo aterosclerosis precoz. La HbA1c es un buen marcador continuo de enfermedad cardiovascular y riesgo de mortalidad. Existe una marcada evidencia de la existencia de una relación directa entre descenso en los niveles de HbA1c y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares [53].

Las recomendaciones generales en el paciente diabético:

- *Glucemia en ayunas entre 80-130 mg/dl (4.4-7.2 mmol/L).*
- *Glucemia postprandial <180 mmHg (10.0 mmol/L).*
- *HbA1c < 7%, preferiblemente <6%.*

#### **1.8.4 HIPERCOAGULABILIDAD**

La DM se considera un estado de hipercoagulabilidad, con presencia de un aumento en los niveles de fibrinógeno, haptoglobina y tromboxano A2, lo que da lugar a una alteración de la función plaquetaria aumentando a adhesividad y agregabilidad [54].

#### **1.8.5 TABAQUISMO**

La prevalencia de pacientes fumadores en España continúa siendo muy elevada. Según resultados de la Encuesta Europea de Salud en España en 2009, casi el 30% de la población de edad  $\geq 16$  años, fumaba a diario u ocasionalmente durante el último año, lo que supone un incremento de dos puntos respecto a los últimos datos disponibles. El 26,2% fumaba a diario, el 3,7% es fumador ocasional, el 20,4% se declaró exfumador y el 49,7% nunca había fumado. Por sexo, el porcentaje de fumadores fue del 31,2% en los hombres y 21,3% en mujeres. El consumo de tabaco es algo más frecuente en las personas más jóvenes o de edad media. Sin embargo, el abandono del tabaco es más frecuente en los hombres mayores y en las mujeres más jóvenes [55].

A pesar de la mejoría experimentada en España en los últimos años, todavía nos encontramos en cifras muy mejorables respecto a países que lideran la lucha internacional contra el tabaquismo.



### **1.8.6 DIETA**

Según la Encuesta Europea de Salud en España en 2009 respecto a los hábitos de alimentación, de cada 100 personas de edad  $\geq 16$  años, el 61,9% afirman comer verduras y frutas al menos una vez al día. Estos hábitos alimenticios se van consolidando a medida que aumenta la edad. Así, sólo cinco de cada 10 jóvenes de 16 a 24 años consumen fruta diariamente, aumentando a nueve de cada 10 en los mayores de 64 años. El consumo de verduras es algo inferior al de fruta, y sigue el mismo patrón de consumo por sexo y edad. Nuestra dieta en la actualidad corresponde a una “dieta mediterránea evolucionada” debido a la incorporación en las últimas décadas de un alto consumo de carne y otros productos ricos en grasa animal, así como alimentos ricos en azúcares.

### **1.8.7 SOBREPESO Y OBESIDAD**

El exceso de peso constituye un reseñable problema de salud en nuestro país. Datos procedentes de la Encuesta Europea de Salud en España en 2009, mostró que el 16% de sujetos con edad  $\geq 18$  años presentó obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y el 37,6% sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>). Esta situación es más frecuente en el caso de los hombres (17,3% con obesidad y 45,5% con sobrepeso) con respecto al sexo femenino (14,7% y 29,8% respectivamente), aumentando con la edad para ambos sexos [56].

La frecuencia de obesidad es mayor en hombres que en mujeres (excepto en las mayores de 65 años), y aumenta con la edad. Cuando se considera específicamente el perímetro de cintura, la frecuencia de obesidad abdominal (perímetro de cintura  $>102$  cm en hombres y  $>88$  cm en mujeres) es 31,7% en los hombres y 39% en las mujeres. Por otro lado, el IMC medio en países de Europa occidental en la actualidad es solo ligeramente inferior al medido en España. En cambio, en Estados Unidos de América la prevalencia de obesidad (basada en peso y talla medidos) en adultos blancos fue 33,8%,

muy superior a la nuestra conforme era de esperar. El 19,9% de los sujetos en sobrepeso y el 43% de los obesos dicen seguir el consejo de reducir el peso corporal que se les había prescrito. El consejo prescrito es algo más seguido por las mujeres, sobre todo en edades medias y las más jóvenes. Es llamativo que más de un tercio de los hombres y mujeres obesos no referían cumplir este consejo a pesar de haber sido indicado por un profesional sanitario, y que a más del 50% de los sujetos con sobrepeso y al 21% de los obesos no se les ha prescrito perder peso.

## 1.9 CRITERIOS PARA EL CRIBADO DE DIABETES Y PREDIABETES EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS.

Las recomendaciones en el momento actual marcadas por la Asociación Americana de Diabetes en 2016 para el cribado de diabetes y prediabetes en sujetos asintomáticos se reflejan en la siguiente tabla, debiendo realizarse en las siguientes situaciones[57]:

**1). El cribaje debe de realizarse en todos los adultos con IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> o IMC  $\geq$  23 Kg/m<sup>2</sup> en americanos asiáticos con factores de riesgo asociados:**

- Inactividad física.
- Familiar de primer grado con diabetes.
- Alto riesgo racial/étnico: afroamericanos, latinos, americanos nativos, americanos asiáticos, islas del Pacífico.
- Mujeres que han tenido hijos macrosómicos (peso > 4.5 Kg).
- Hipertensión arterial ( $\geq$  140/90 mmHg o en tratamiento farmacológico).
- Niveles de HDL colesterol (c-HDL) < 35 mg/dl (0.90 mmol/L) y/o TGs > 250 mg/dl (2.82 mmol/L).
- Mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).
- Niveles de HbA1c  $\geq$  5.7%, glucosa alterada en ayunas (GBA), y/o ITG en test previo.
- Otras condiciones clínicas asociadas a resistencia a la insulina: obesidad mórbida, acantosis nigricans.
- Historia previa de enfermedad cardiovascular.

**2). Para todos los pacientes especialmente aquellos con sobrepeso y obesidad, debe de comenzar a los 45 años.**

**3). Si el resultado es normal, debe de repetirse el cribado cada 3 años, modificando esta frecuencia en relación a los resultados iniciales y riesgo.** (En pacientes prediabéticos, está indicado el cribado anual).

## ESTRATEGIAS DE CRIBADO DE PREDIABETES Y DIABETES

- Cribado oportunista actual dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular.
  
- Cribado en dos etapas mediante el test FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años, y entre los 25-39 años si existen factores de riesgo de DM2, y realizando la GB en segundo término:
  - <15 puntos: repetir FINDRISC a los 4 años.
  - >15 puntos: realizar GB si se cumple al menos uno de los 3 siguientes supuestos:
    - *Si ausencia de DM2 ni prediabetes: FINDRISC anual, si  $\geq 15$ , realizar GB.*
    - *Si presencia de prediabetes: HbA1c (o SOG) y control anual con GB y HbA1c.*
    - *Si existe DM2 iniciar tratamiento y seguimiento clínico.*

## II. PREDIABETES

### 2.1. DEFINICIÓN

El término de “*prediabetes*” también denominado “*hiperglucemia intermedia*” o “*disglucemia*”, se caracteriza por presentar niveles elevados de glucosa en sangre aunque en valores inferiores a los considerados en rango de diabetes.

El término de “*prediabetes*” se utilizó por primera vez aplicándolo de forma retrospectiva a individuos con diabetes ya diagnosticada. En un primer momento, la prediabetes fue considerada la fase más temprana, como diagnóstico de sospecha pero no como diagnóstico, es decir, incluía alteraciones genéticas que hacían al individuo susceptible de desarrollar DM2 con ausencia de alteraciones metabólicas demostrables en pruebas diagnósticas.

En 1979, el NDDG (Grupo Nacional de Datos en Diabetes, siglas en inglés) junto con los aportes del Comité de Expertos de la OMS, propusieron una categoría clínica de “*intolerancia a la glucosa*” y las categorías estadísticas de “*anormalidad previa*” y “*anormalidad potencial a la tolerancia a la glucosa*”. Pese a que se conocían estos estados los cuales suponían un mayor riesgo de desarrollo de DM2, no fue empleado el término de prediabetes para hacer referencia a las mismas.

No es hasta el día 27 de Marzo de 2003 cuando la ADA, en base a los resultados del “*Programa de Prevención de Diabetes*” (PPD), adopta una posición y propone una definición específica de prediabetes: “Es un estado que precede al diagnóstico de DM2. Esta condición es común, está en aumento epidemiológico y se caracteriza por elevación de los niveles plasmáticos de glucosa más allá de los valores normales sin alcanzar los niveles diagnósticos de diabetes”. Se puede identificar mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa o bien determinando el nivel de glucosa en

ayunas. La mayoría de sujetos con cualquiera de estas dos condiciones, desarrollará diabetes manifiesta dentro de un período de 10 años”.

En función de la definición expuesta anteriormente, el criterio de prediabetes exclusivamente se establece con la determinación de glucosa en plasma: GBA y/o ITG.

Varios estudios han indicado discordancia entre los diagnósticos de GBA e ITG. Los dos ejemplos más significativos son DECODE y NHANES III. En DECODE, el 28% de los sujetos presentaron ambas alteraciones. Por su parte, NHANES III estudió a pacientes de edades comprendidas entre los 20 y 74 años sin diagnóstico previo de anomalías en el metabolismo de la glucosa. De aquellos en los que se evidenció alguna alteración, un 44% de ellos presentaron alteraciones combinadas (GBA+ITG), un 14% GBA aislada y un 41% ITG.

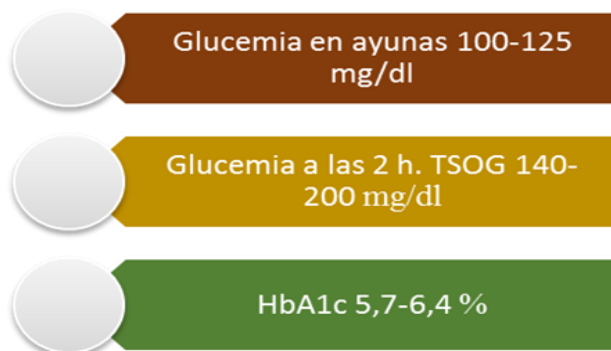
La prevalencia de prediabetes en nuestros días está aumentando de forma global a un ritmo muy acelerado. Se asocia simultáneamente con RI y disfunción de la célula  $\beta$ , anomalías ambas que subyacen previamente a que las alteraciones en sangre puedan ser detectables.

Recientes estudios observacionales han puesto de manifiesto la relación de prediabetes con formas precoces de nefropatía, insuficiencia renal crónica, neuropatía periférica, retinopatía diabética e incremento de complicaciones macrovasculares.

La modificación del estilo de vida constituye la piedra angular en el tratamiento y prevención de la prediabetes logrando una reducción de hasta un 40-70% el riesgo de desarrollo de DM en un futuro. Estudios previos han demostrado igualmente eficacia del tratamiento farmacológico.

Los criterios actuales para el diagnóstico de prediabetes se muestran a continuación en la figura 5. Para establecer el diagnóstico de prediabetes debe de cumplirse al menos uno de los tres criterios:

**Figura 5.** Criterios diagnósticos actuales de prediabetes.



- TSOG: test de sobrecarga oral de glucosa; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

## 2.2 EVOLUCIÓN CONCEPTUAL DE LOS CRITERIOS DE PREDIABETES

Los criterios empleados para el diagnóstico del estado de prediabetes han cambiado a lo largo del tiempo y en función de las diferentes instituciones.

En la siguiente tabla se muestran los diferentes criterios diagnósticos empleados hasta nuestros días:

**Tabla 5.** Evolución histórica de los criterios de prediabetes.

<b>INSTITUCIÓN, AÑO</b>	<b>PLASMA VENOSO</b>
WHO 1965	Tras SOG 7.1-8.2 mmol/L
WHO 1980	Ayunas: <8.0 mmol/L; 2h tras SOG (8-11 mmol/L)
WHO 1985	Ayunas: <7.8 mmol/L; 2h SOG ( $\geq 7.8$ -<11.1 mmol/L)
WHO 1999 y 2006	<u>ITG</u> : Ayunas <7 mmol/L; 2h SOG ( $\geq 7.8$ -<11.1 mmol/L) <u>GBA</u> : Ayunas ( $\geq 6.1$ -<7 mmol/L); 2h SOG <7.8 mmol/L Se recomienda realizar SOG para excluir diabetes o ITG
ADA 1997	<u>ITG</u> : Ayunas <7 mmol/L; 2h SOG ( $\geq 7.8$ -<11.1 mmol/L) <u>GBA</u> : Ayunas (6.1-6.9 mmol/L)
ADA 2003	<u>ITG</u> : Ayunas <7 mmol/L; 2h SOG ( $\geq 7.8$ -<11.1 mmol/L) <u>GBA</u> : Ayunas (6.1-6.9 mmol/L) No recomendado realización de SOG
ADA 2010	<u>ITG</u> : Ayunas <7 mmol/L; 2h SOG ( $\geq 7.8$ -<11.1 mmol/L) <u>GBA</u> : Ayunas (5.6-6.9 mmol/L). (No recomendado SOG) <u>HbA1c</u> 5.7-6.4% (Nueva categoría alto riesgo para DM)

**Abreviaciones:** ADA: Asociación Americana de Diabetes; WHO: Organización Mundial de la Salud; ITG: intolerancia a la glucosa; GBA: glucosa basal alterada; HbA1c: hemoglobina glicosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa. Un resultado anormal define prediabetes, no se requiere repetición del test.



## 2.3 EPIDEMIOLOGÍA DE PREDIABETES

El riesgo de padecer DM en la población con niveles normales de glucosa es de un 0.7% al año y entre un 5-10% en los sujetos que padecen “glucosa basal alterada” (GBA) o “intolerancia a la glucosa” (ITG). Los pacientes que simultáneamente presentan ambas alteraciones presentan el doble de probabilidad de desarrollo de DM2.

Datos epidemiológicos recientes han evidenciado que durante un período de seguimiento de pacientes prediabéticos comprendido entre 3 y 5 años, alrededor de un 25% de pacientes progresan hacia situación de diabetes, 25 % de ellos revierten a una situación de normalidad y un aproximadamente un 50% permanecen en estado prediabético.

Datos remitidos de “*U.S National Health and Nutrition Examination Survey*” (NHANES) revelan que un 35 % de adultos estadounidenses de 20 años de edad y el 50% mayores de 65 años, fueron diagnosticados de prediabetes entre los años 2005 y 2008 basados en la determinación de la glucosa en ayunas y niveles de HbA1c alterada [58].

Previos estudios epidemiológicos estiman que alrededor de 470 millones de personas a nivel mundial padecerán prediabetes en el año 2030 [59]. Dicha entidad clínica se asocia a un mayor riesgo de desarrollar diabetes pero su progresión es evitable. El riesgo de conversión anual de situación de prediabetes a desarrollo de diabetes es de un 5-10%. No obstante, similar proporción puede revertir a una situación de normalidad glucémica anualmente [60, 61].

Otro dato de especial relevancia es que los niveles de glucemia basales en la población general están incrementando rápidamente en los países desarrollados y de forma destacada en los países en vías de desarrollo [62]. Datos agrupados procedentes de estudios epidemiológicos y encuestas de salud reflejan un aumento de los niveles basales de glucosa de 0,1 mmol/l desde el año 1980 al año 2008. Oceanía presentó la media de GBA más elevada con respecto al resto de las regiones, siendo países como

Sur y Centro de Asia, América Latina, Caribe y Norte de África, los que presentaron mayores niveles respecto a los países occidentales [62].

Incrementos en niveles de glucemia, se traducen en aumento en la prevalencia de prediabetes, aunque con excepción en algunas poblaciones en las que este aumento de cifras de GBA no se traduce en un incremento de diabetes fundamentalmente debido a que la presencia de obesidad afecta fundamentalmente a la GBA más que a la alteración de los niveles al determinar la SOG a las 2h.

La presencia de GBA y/o ITG varía en función del grupo étnico y racial, siendo más común la presencia de ambos en pacientes de mayor edad. Además, GBA es más prevalente en hombres respecto en mujeres, aunque las razones no están claramente establecidas.

## **2.4 RIESGO DE PROGRESIÓN DE PREDIABETES A DIABETES MELLITUS**

Aproximadamente, entre un 5-10% de pacientes prediabéticos desarrollan anualmente DM, aunque esta proporción varía en función de las características de las diferentes poblaciones así como en los criterios diagnósticos utilizados.

Un meta-análisis de estudios prospectivos hasta 2004 donde se analizó la incidencia anual de DM en función de la presencia de ITG aislada (4-6%), GBA aislada (6-9%) y ambos (GBA + ITG) (15-19%) [63].

Más recientemente, diversos amplios estudios han estimado una tasa de incidencia anual similar:

- Diabetes Prevention Program (DPP) Outcomes Study: 11% [64]
- US Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): 6 % GBA aislada [65]
- En un estudio población japonesa 9 % GBA, 7% HbA1c [66]

Los estudios desarrollados hasta la fecha establecen un riesgo en general similar de desarrollo de DM en función de la presencia de ITG o el propuesto por HbA1c alterada [63, 67].

El Panel de Expertos de la ADA promulga que un 70% de los pacientes prediabéticos desarrollará diabetes, porcentaje mayor aún, de hasta un 90% en población china prediabética en un ensayo de prevención de 20 años de evolución [68].

Como dato comparativo, el riesgo de desarrollar diabetes en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional se estima entre un 20 y 60% en los 5- 10 años siguientes al embarazo. Un reciente meta-análisis establece un riesgo de conversión de un 13% en mujeres con diabetes gestacional frente a 1% en madres sin diabetes durante el embarazo.

## **2.5 REVERSIÓN DE PREDIABETES A NORMOGLUCEMIA**

Son varios los estudios que han evidenciado la probabilidad de reversión de pacientes prediabéticos a una situación de normalidad glucémica fundamentalmente tras modificación del estilo de vida y/o tratamiento farmacológico [64, 69-73].

En concreto, destacar un estudio observacional llevado a cabo en una cohorte de prediabéticos ingleses, donde se lograron tasas de reversión de hasta 55-80% en 10 años de seguimiento. En otras series el porcentaje de regresión observado ha sido menor, rozando aproximadamente el 20% en DPP Outcomes Study [64].

## 2.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PREDIABETES

Los criterios diagnósticos de prediabetes se han ido modificando a lo largo del tiempo existiendo diversos criterios en función de diferentes instituciones.

De acuerdo con la **Organización Mundial de la Salud (OMS)**, el riesgo de desarrollar diabetes se relaciona con la presencia de GBA definida por concentración de glucosa en plasma en ayunas entre 110 y 126 mg/dl, o ITG niveles de glucosa entre 140-199 mg/dl a las 2 h SOG con 75 gr de glucosa o combinación de ambos estados.

La **Asociación Americana de Diabetes (ADA)** aplica los mismos niveles para ITG, reduciendo los niveles diagnósticos de glucemia en ayunas a valores comprendidos entre 100-125 mg/dl. Adicionalmente, introduce como criterio diagnóstico niveles de HbA1c entre 5.7-6.4%.

Sin embargo, el término de prediabetes ha sido cuestionado en base a que en primer lugar, no todo paciente con prediabetes progresa y desarrolla diabetes por lo que el término puede implicar que no es necesaria ninguna intervención si la enfermedad no está presente, y en segundo lugar, porque el riesgo último de diabetes en pacientes con prediabetes no difiere de otros pacientes con varios FRCV presentes. A ello es debido que la OMS utilice el término de "*hiperglucemia intermedia*" y el Panel Internacional de Expertos el de "*estado de alto riesgo de desarrollar diabetes*" en lugar del término de "prediabetes" para hacer referencia a dicha situación.

La reproducibilidad de prediabetes (en torno 50%) es inferior a diabetes (>70%) debido a la superposición de los diferentes grupos con la posibilidad de una o más anomalías presentes.

La presencia aislada de GBA o ITG implica mecanismos fisiopatológicos diferentes, la combinación de ambos expresa un deterioro más marcado de la homeostasis glucémica.

Los factores de riesgo individuales para desarrollar diabetes o bien combinación de varios ej. Síndrome Metabólico (SMet), se usan en la población general para establecer el riesgo de diabetes, sin embargo, su valor predictivo para establecer el desarrollo de prediabetes es inferior.

## **2.7 VALIDEZ DE REGLAS DE PREDICCIÓN CLÍNICA Y TEST DE FINDRISC.**

Se han publicado diversos estudios en los que se han desarrollado diferentes métodos para la evaluación del riesgo de diabetes en los pacientes no diabéticos o prediabéticos sin la necesidad de someterlos a las pruebas de diagnóstico establecidas, utilizando en su lugar parámetros fácilmente realizables por cualquier facultativo.

No existe un único modelo ampliamente aceptado, sino que difieren en relación a las características de la población ya que la presencia de diabetes se encuentra fuertemente asociada con la raza. En general, los diferentes modelos presentan similares factores de riesgo aunque el peso de cada factor difiere en ellos de forma sustancial [74].

Un planteamiento razonable sería una valoración conjunta mediante modelos de riesgo fundados fundamentalmente en la presencia de factores de riesgo y antecedentes personales y familiares, complementado conjuntamente con un cuestionario de estilo de vida, lo cual se traduciría en una reducción de coste y esfuerzo. Los datos de laboratorio, en concreto la determinación de glucemia basal en ayunas, se utilizaría adicionalmente conllevando a una mejora del rendimiento de los modelos predictivos.

Por lo tanto, en pacientes que se consideren a priori con aumento de riesgo, los modelos incluyen la realización de forma rutinaria de determinaciones analíticas que implican una mayor precisión en la estimación global del riesgo.

La disyuntiva se encuentra en la diversidad de los diferentes métodos resultando complicado establecer una valoración comparativa entre ellos y asignar un estimador común debido a su variabilidad en muchos aspectos [75, 76]. Sin embargo, la escala o test de FINDRISC podría ser un buen indicador. Se trata de un test con 8 ítems, que permite detectar a pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2 en la práctica clínica habitual, así como en la población en general, con el fin de identificar a pacientes con DM2, SMet e ITG, pudiendo comportarse como una alternativa a la SOG, suponiendo un método de cribado no invasivo, mucho menos costoso y realizable en escasa cantidad de tiempo [77]. El cribado de diabetes en nuestro medio se establece fundamentalmente mediante la determinación de GB en el contexto de hallazgo o seguimiento de otros factores de riesgo cardiovascular.

La controversia con respecto al test de FINDRISC se encuentra en la fijación del punto de corte. El estudio Pizarra, fue el que mostró una mayor sensibilidad y especificidad, estableciendo el valor en 9 puntos con un valor predictivo positivo (VPP) del 22.2% y valor predictivo negativo (VPN) del 95.1%[78]. No obstante, el riesgo de corte de 15 puntos establecido por las guías europeas en recomendación por los autores del test, se estableció con el ensayo DE-PLAN (estudio de prevención). En este estudio, el área bajo la curva ROC determinó una sensibilidad (S) del 75.9%, especificidad (E) del 52.3% y VPN para diabetes del 95.5% [79, 80].

Las recomendaciones acerca de las indicaciones y frecuencia para emplear o realizar este test, difiere en función de las diferentes sociedades, detallándose a continuación:

- **NICE**, realización al menos cada 2-3 años en pacientes a partir de los 40 años o bien entre los 25-39 años ante la presencia de otros FRCV y/o raza negra o china.
- **Canadian Task Force on Preventive Health Care**, realización cada 3-5 años, y anualmente si existen factores de riesgo para desarrollo de DM2,

recomendando como prueba diagnóstica posterior al test la determinación de HbA1c.

- **ADA**, realización cada 4 años a partir de los 45 años, y de forma anual en pacientes con alto riesgo de desarrollo de DM o previa GBA.
- La “*Sociedad Española de Diabetes*” lo recomienda con una periodicidad de 4 años a partir de los 40-45 años, y de forma anual en pacientes con alto riesgo de desarrollo de DM2.

En resumen, el cribado oportunista de diabetes debe de realizarse en pacientes >45 años dentro del contexto de la determinación de otros factores de riesgo, o bien, el cribado en dos etapas: test FRINDRISC seguido de determinación de GB si el valor obtenido es superior o igual a 15 puntos.

**Figura 6.** Test de FINDRISC adaptado al castellano.

<p>Elija la opción correcta y sume los puntos obtenidos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edad Menos de 45 años (0 p.) 45-54 años (2 p.) 55-64 años (3 p.) Más de 64 años (4 p.)</li> <li>2. Índice de masa corporal (calcule su índice, según el apartado al final del test) Menor de 25 kg/m<sup>2</sup> (0 p.) Entre 25-30 kg/m<sup>2</sup> (1 p.) Mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> (3 p.)</li> <li>3. Perímetro de cintura, medido por debajo de las costillas (normalmente, al nivel del ombligo) <i>Varones</i> Menos de 94 cm Entre 94-102 cm Más de 102 cm <i>Mujeres</i> Menos de 80 cm (0 p.) Entre 80-88 cm (3 p.) Más de 88 cm (4 p.)</li> <li>4. ¿Realiza habitualmente al menos 30 minutos de actividad física, en el trabajo y/o en el tiempo libre? Sí (0 p.) No (2 p.)</li> <li>5. ¿Con qué frecuencia come verduras o fruta? Cada día (0 p.) No cada día (1 p.)</li> <li>6. ¿Toma medicación para la presión regularmente? No (0 p.) Sí (2 p.)</li> <li>7. ¿Le han encontrado alguna vez valores de glucosa (azúcar) altos (p. ej., en un control médico, durante una enfermedad, durante el embarazo)? No (0 p.) Sí (5 p.)</li> <li>8. ¿Alguno de sus familiares allegados u otros parientes han sido diagnosticados de diabetes (tipo 1 o tipo 2)? No (0 p.) Sí: abuelos, tía, tío, primo hermano (no padres, hermanos o hijos) (3 p.) Sí: padres, hermanos o hijos (5 p.)</li> </ol>	<p><b>Fecha</b> (d/m/a, p. ej., 101005)</p> <p>d d m m a a</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> </tr> </table> <p><b>Puntuación test</b> <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td></tr></table></p>															

## 2.8 FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE PREDIABETES

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de prediabetes no difieren en relación a aquellos que son responsables de la aparición de DM2. Fundamentalmente, cabe destacar como factor de riesgo de especial relevancia la presencia de obesidad (visceral, abdominal), hipertrigliceridemia, disminución de c-HDL e HTA. Adicionalmente, se deben de controlar los siguientes factores considerados de riesgo, que deben de ser evaluados en las sucesivas consultas de seguimiento, importantes determinantes del curso clínico de la entidad a lo largo del tiempo y su implicación en su posterior progresión hacia diabetes.

- **Peso:** En toda visita de seguimiento de los pacientes prediabéticos debe de determinarse el peso, así como el perímetro de cintura y realizar el cálculo del IMC, pues la obesidad central es un predictor de riesgo cardiovascular elevado y por consiguiente de desarrollo de diabetes.

- Los valores de elevación del perímetro abdominal definidos por la ATP-III en 2005 los puntos de  $\geq 102$  para hombres y  $\geq 88$  en mujeres.

- Desde "*Estrategia para la nutrición, actividad física, y prevención de la obesidad*" (NAOS) se establecen dos valores de riesgo en función del perímetro de cintura:

- Riesgo aumentado: Hombres  $\geq 95$  cm. Mujeres  $\geq 82$  cm.
- Riesgo muy aumentado: Hombres  $\geq 102$  cm; Mujeres  $\geq 88$  cm.

Los pacientes con IMC  $\geq 35$ , además de la intervención dietética adecuada deben de valorarse individualmente para intervención quirúrgica.

- **Presión arterial:** los niveles de objetivos de tensión arterial no difieren respecto a los pacientes diabéticos, recomendándose cifras de TA  $\leq 140/85$  marcadas en las guías de las sociedades europeas de cardiología y diabetes, y TA  $\leq 140/80$  mmHg en la ADA.



- **Dislipemia:** Al igual que en la población diabética, el nivel de c-LDL es el objetivo principal para el tratamiento de la dislipemia, manteniéndose el nivel de c-HDL como objetivo secundario. El límite a considerar dependerá de la presencia de enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria) o bien, prevención secundaria, sin diferencia en relación a los niveles recomendados en pacientes diabéticos. La ADA establece como objetivo de c-LDL <100 mg/dL opcionalmente en prevención primaria y <70 mg/dL en prevención secundaria o reducción del 30-40% incluso más del 50% respecto al valor inicial si no se consigue objetivos mediante estatinas. Aunque las estatinas se han asociado con el desarrollo de diabetes en pacientes no diabéticos, los beneficios superan con creces este riesgo añadido.
- **Tabaquismo:** Debe de constar en toda historia clínica de un paciente prediabético su hábito tabáquico reflejado mediante el consumo acumulado (CA: nº cigarrillos/día x años de consumo/20) debido a que el tabaco es considerado un factor de riesgo independiente, debiéndose de llevar a cabo medidas o programas si procede para lograr una abstinencia completa.

Adicionalmente, es importante la determinación del riesgo cardiovascular mediante escalas como Framingham, SCORE, o las propuestas por la Sociedad Americana del Corazón.

## 2.9 FISIOPATOLOGÍA DE PREDIABETES

En sujetos sanos, los niveles plasmáticos de glucosa se encuentran ampliamente regulados, manteniéndose niveles de glucosa estables en ayunas entre 70-100 mg/dl, con un aumento postprandial que raramente excede 55 mg/dl. Sin embargo, en situación de prediabetes, esta regulación se encuentra alterada [81].

El desarrollo de diabetes es un proceso continuo desde situación de normalidad en el que se han descrito diversos mecanismos en relación al control de la glucemia en ayunas y en estado postprandial, sensibilidad y disfunción de la célula  $\beta$  que preceden al desarrollo de DM [82].

En sujetos que finalmente han desarrollado diabetes, la presencia de valores elevados de glucosa, se encuentran presentes incluso hasta 13 años antes de su diagnóstico, aunque los mecanismos reguladores compensadores suelen mantener valores normales hasta 2-6 años previos al diagnóstico. Por lo tanto, observamos que la presencia de IR comienza mucho antes al diagnóstico y que en el estado prediabético ya existe una disfunción de la célula  $\beta$ .

1) Inicialmente, existe un estado de IR que es compensado mediante un aumento en la secreción de insulina con aumento de masa de la célula  $\beta$ .

2) El segundo período implica un estado en la que la célula  $\beta$  no es capaz de compensar totalmente el estado de IR. Los niveles de glucemia tanto en ayunas como en situación postprandial no están completamente regulados y mantenidos dentro de límites de normalidad. Este hecho asociado fundamentalmente a un descenso en la sensibilidad a la insulina (SI) da lugar a GBA. Estos cambios que se producen durante las fases 1 y 2 tienen lugar de forma subyacente previamente a que se haya alcanzado el estado de prediabetes.

3) Finalmente, la célula  $\beta$  se hace insuficiente para vencer la IR lo cual conlleva a que los niveles plasmáticos de glucosa se incrementen de forma rápida. En este período probablemente tenga lugar el desarrollo de prediabetes hacia diabetes.

En resumen, inicialmente se produce un período de compensación donde los niveles plasmáticos de glucosa se encuentran estables aunque de forma subyacente ya se están produciendo diversas alteraciones fisiopatológicas que conllevan finalmente al

desarrollo de diabetes, con expresión de alteración del control en los niveles plasmáticos de glucosa.

La regulación de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas se encuentran determinados fundamentalmente por la secreción de glucosa endógena que ocurre fundamentalmente a nivel hepático. El producto de la secreción endógena de glucosa hepática y niveles de insulina en ayunas se usa como marcador de IR hepática y muestra una fuerte asociación con glucemia en ayunas. Durante la ingestión de las comidas, los niveles de glucosa plasmáticos se encuentran regulados por la absorción de glucosa a nivel intestinal de glucosa, suspensión de la secreción de glucosa hepática, y absorción total de glucosa. Cuando tiene lugar la absorción intestinal de glucosa, se suprime la secreción hepática de glucosa, esta supresión en diabetes y prediabetes es menos pronunciada. La absorción total de glucosa también se ve afectada en un 85-90 % lo que provoca una posterior RI a nivel muscular.

En consecuencia, mientras que la secreción de insulina pueda compensar la IR, no se objetivan cambios en los niveles plasmáticos de glucosa. No obstante, ello significa que la disfunción de la célula  $\beta$  ya se encuentra presente en situación de prediabetes, siendo corroborado por diversos estudios en los que se ha valorado la funcionalidad de la célula  $\beta$ , reportando aproximadamente en un 80% de los casos una funcionalidad anormal con una disminución de la secreción de insulina en la población prediabética [83].

## **2.10 DIFERENCIAS PRESENTES EN LOS CRITERIOS DE GBA E ITG DE FORMA AISLADA**

Los sujetos que presentan GBA o ITG difieren en relación a los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas, en los valores de glucemia obtenidos en la determinación a las 2

horas de SOG y presentan igualmente diferencias en relación a la morfología de la curva en relación a la concentración de glucosa plasmática.

Ambas situaciones, GBA e ITG presentan IR, pero el lugar donde se establece dicha IR difiere entre ambos criterios. Los pacientes con presencia de GBA principalmente presentan IR a nivel hepático con niveles normales en relación al ME [81, 84, 85]. En cambio, los pacientes con presencia de ITG, el principal lugar donde se produce se encuentra a nivel del tejido musculoesquelético, con mínimos cambios objetivados a nivel de SI hepática [81, 82]. Por lo tanto, podemos establecer que se produce un deterioro progresivo gradual de la absorción de glucosa en relación a la presencia de normoglucemia, GBA e ITG respectivamente [86].

En ambas situaciones, la disfunción de la célula  $\beta$  se encuentra presente. En presencia de GBA, se produce un deterioro precoz durante la prueba de SOG, mejorando la SI en la segunda fase de la SOG. Sin embargo, en situación de ITG se produce un deterioro global que afecta a toda la curva de la SOG, encontrándose afectadas tanto la fase precoz como la tardía.

En conclusión, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en ambas condiciones prediabéticas son diferentes, aunque queda por establecer la relevancia clínica de una forma más clara y concisa.

## **2.11 PREDIABETES Y PRESENCIA DE COMPLICACIONES MICRO Y MACROVASCULARES**

### **2.11.1 NEFROPATÍA Y ENFERMEDAD RENAL EN PREDIABETES**

Diversos estudios han puesto de manifiesto la relación existente entre la presencia de prediabetes y aumento del riesgo de nefropatía e insuficiencia renal crónica, fundamentalmente determinado por la presencia de microalbuminuria y deterioro de la tasa de filtrado glomerular [87-91]. El estudio NANHES realizado durante los años 1999-2006, estableció una correlación positiva directamente proporcional entre los niveles de micro y macroalbuminuria con los niveles de glucosa plasmáticos. No obstante, los estudios longitudinales sugieren que la prediabetes es un factor de riesgo para la posterior enfermedad renal crónica pero no está claro si esta asociación prospectiva es atribuible a los efectos per se propios de prediabetes, aumento de la incidencia de la diabetes, o causas comunes que contribuyen a la hiperglucemia y por tanto al daño renal [92, 93].

### **2.11.2 NEUROPATÍA Y PREDIABETES**

Las neuropatías pueden dividirse en varias subcategorías. La mayor asociación evidenciada se encuentra en relación con la neuropatía autonómica, por lo tanto la detección debe de ser crítica.

- **Neuropatía autonómica:** existe asociación entre aumento de disfunción eréctil en hombres, empeoramiento de la función simpática y parasimpática, sin haberse objetivado asociación respecto a cambios en la presión ortostática, lo cual supone un claro marcador de afectación tardía en diabetes [94-99].

- **Neuropatía sensitivo-motora:** los estudios sugieren que en estado de prediabetes se produce un deterioro precoz de las fibras pequeñas de mielina. Sin embargo, las pruebas de conducción nerviosa clásicas como la vibración y percepción de temperatura pueden ser normales en el estado de prediabetes [100, 101].

### **2.11.3 RETINOPATÍA DIABÉTICA Y PREDIABETES**

La situación de prediabetes puede estar asociada con un aumento de riesgo de retinopatía diabética aunque los resultados obtenidos difieren fundamentalmente por el método diagnóstico empleado, por lo que la evidencia no está del todo contrastada [102-105].

### **2.11.4 ENFERMEDAD MACROVASCULAR Y PREDIABETES**

Existe clara asociación entre prediabetes y aumento de eventos mayores cardiovasculares, pero no obstante, no queda del todo claro si el mayor riesgo de estos pacientes ocurre una vez desarrollada la diabetes [106, 107].

Estudios transversales argumentan un exceso en la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes prediabéticos tanto con cifras de glucemia en ayunas como en SOG. Estos datos sin embargo no se encuentran tan claramente establecidos en la prevalencia de enfermedad cerebrovascular y la presencia de aneurisma aórtico, por lo que nos cabe establecer estas entidades con aumento de riesgo una vez que se ha establecido el diagnóstico de DM [108].

- Aumento de riesgo coronario y muerte cardiovascular global. En pacientes con ITG, independientemente de GBA, pero no al contrario. Igualmente los niveles de HbA1c predicen riesgo incipiente de enfermedad coronaria al menos tanto como GBA e ITG,

aunque comparativamente con los otros criterios existe menor número de estudios prospectivos en este sentido.

Es cierto, que en la asociación de prediabetes con enfermedad cardiovascular, la presencia de otros factores de riesgo asociados (obesidad, HTA, etc) pueden ser considerados factores de confusión [106].

## **2.12 IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA PREDIABETES**

El estado de prediabetes no está únicamente relacionado con un aumento de riesgo para el desarrollo de diabetes sino que además existe suficiente evidencia que avala la presencia de afectación de daño renal y nervioso, ya presentes en el estado prediabético, por lo que la identificación y tratamiento de este subgrupo de pacientes es importante desde el punto de vista clínico. Estudios recientes muestran que la reversión a estado normal es posible, aunque la evidencia de disminuir el riesgo cardiovascular asociada es limitada.

No cabe duda el inmenso impacto socioeconómico y político que supone la prediabetes, aunque en la actualidad no existen protocolos de cribado ni datos en términos de tratamiento coste-efectivo y beneficios para la salud. Estrategias basadas en recomendaciones dietéticas y de nutrición son por tanto hoy día extremadamente necesarias.

## **III. LIPEMIA POSTPRANDIAL**

### **3.1 DEFINICIÓN**

La situación postprandial es el período comprendido entre la ingesta alimentaria y el estado postabsortivo, definiéndose por la extensión y duración del incremento de los TGs plasmáticos en respuesta a una comida grasa. La relación entre lipemia alimentaria y enfermedad coronaria es un tópico de gran interés por las evidencias epidemiológicas y experimentales que la apoyan.

Los TGs y partículas ricas en TGs están presentes en quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y remanentes. Las lipoproteínas ricas en TGs (TRL-TGs) y sus remanentes incrementan de forma significativa en plasma durante el período postprandial, y están claramente relacionadas con un incremento del riesgo cardiovascular independientemente de los niveles de c-LDL, c-HDL y TGs en ayunas.

Zilversmit, fue el primero que relacionó el aumento de remanentes como principal factor de riesgo de aterogénesis. Posteriormente y hasta nuestros días, en esta hipótesis ha sido ampliamente aceptada la implicación de QM y remanentes con un incremento a nivel intestinal tras las comidas y paso al torrente sanguíneo y conducto torácico, constituyendo las principales lipoproteínas implicadas en la hiperlipidemia postprandial.

### **3.2 METABOLISMO DE QUILOMICRONES, VLDL Y REMANENTES**

Los TGs en situación de ayuno se transportan en la circulación fundamentalmente en las VLDL, que contienen Apo B100. En el torrente sanguíneo, VLDL se convierte por la acción de la lipoproteín lipasa (LPL) de las células endoteliales en remanente de VLDL (IDL, lipoproteína de densidad intermedia)[109]. La apo CII es un cofactor requerido para la hidrólisis de TGs por LPL, que se encuentra presente en la superficie de VLDL y QM.



Una vez en la circulación sanguínea, los remanentes de VLDL, se enriquecen con Apo E, ligando del receptor-LDL y del hipotético LRP (receptor relacionado con las proteínas).

En condiciones fisiológicas, las IDL son internalizadas en el hígado mediante el receptor de LDL (r-LDL), donde las lipoproteínas son degradadas, y el colesterol mediante la secreción biliar, y a través vía intestinal o a través del intestino es eliminado del organismo. No obstante, una parte de estas IDL se convierte en LDL por la acción de determinadas enzimas localizadas en los sinusoides hepáticos como por ejemplo la lipasa de los TGs hepáticos (HTGsL).

En el período postprandial, por consiguiente, VLDL y quilomicrones con apo B100 y apo B48 como proteínas estructurales respectivamente, contribuyen a la lipemia postprandial [110]. Los QM que son partículas ricas en TGs, son sintetizados y excretados por los enterocitos para transportar la grasa de la dieta a los tejidos periféricos cuando se encuentran en el torrente sanguíneo; las HDL realizan una transferencia de apo CII, actuando como cofactor de LPL, facilitando la unión de QM al endotelio vascular para la transferencia de TGs a los tejidos periféricos. Esta hidrólisis parcial, permite que los QM presenten el tamaño adecuado para ser captados por receptores hepáticos dependientes de Apo E. En este momento, los lípidos pueden ser almacenados o bien, pasar nuevamente a la circulación en forma de VLDL.

La concentración de TGs en plasma fluctúa a lo largo del día en respuesta a la ingestión de comidas. Incluso, como habitualmente se analizan tras 10-12 h de ayuno, los niveles de triglicéridos presentan mayor variabilidad respecto a los niveles de c-LDL y c-HDL.

En este sentido, los niveles de TGs se consideran un FRCV independiente incluso en situación de no ayunas, pero en la actualidad el análisis de las lipoproteínas postprandiales ha sido reconocido con una mayor implicación que los triglicéridos. Como se demuestra en Stanhope et al, los niveles plasmáticos de TGs aumentan

significativamente durante el día asociado con la ingesta. Fue únicamente durante la primera hora de la mañana cuando los niveles de TGs se encontraban en niveles basales. Tras la administración de fructosa, se produce un incremento significativo de TGs en comparación con la ingesta de comida habitual. Sin embargo, los niveles de colesterol en plasma no se modificaron sustancialmente durante el día, por lo que se considera más importante la determinación de las lipoproteínas postprandiales que en situación de ayuno [111].

Por tanto, los niveles de lipoproteínas remanentes se incrementan significativamente en el estado postprandial y en gran medida en relación al tipo de ingesta, variando a lo largo del día mucho más que los niveles de colesterol que permanecen más estables.

En estudios que se han llevado a cabo mediante el test de sobrecarga oral grasa (TSOG), se objetivó un aumento significativo de apo B48 correlacionándose con los niveles de TGs plasmáticos, sin embargo, no ocurre así con los niveles de Apo B100. Estos resultados sugieren que los quilomicrones y sus remanentes contienen gran cantidad de TGs, componente principal del aumento de lipoproteínas remanentes postprandiales. En cambio, la apoB-100 en LDL descendió durante el TSOG, lo que refleja ausencia de cambio sustancial en niveles Apo B a pesar de aumento de Apo B-100 en partículas ricas TGs.

La presencia de colesterol en las lipoproteínas postprandiales ha sido igualmente analizado en diferentes estudios objetivándose que durante el estado postprandial la acumulación de colesterol en las partículas remanentes QM es limitado en relación al colesterol presente en VLDL remanentes.

### 3.3 LIPEMIA POSTPRANDIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La presencia de hipertrigliceridemia en ayunas está claramente considerada como un factor de riesgo independiente de aterosclerosis [112]. El estudio Framingham mostró correlación entre los diferentes FRCV y los niveles de triglicéridos contenidos en VLDL, y posteriores metaanálisis, han demostrado la contribución a aterosclerosis independientemente de otros parámetros ateroscleróticos [113].

Con todo esto, la lipemia postprandial elevada constituye igualmente un FRCV, ya que además el ser humano se encuentra la mayor parte del día en esta situación. Zilversmit, en la década de los 70, fue el primero en establecer en la década de los 70 la relación aterogénica de la lipemia postprandial al considerar como fenómeno aterogénico la interacción de las lipoproteínas postprandiales con la lipoproteína lipasa arterial [114]. Posteriormente, han sido varios los estudios epidemiológicos e in vitro que los han manifestado la relación existente de las lipoproteínas postprandiales en el inicio y desarrollo de aterosclerosis.

Estudios en cultivos celulares han demostrado la citotoxicidad de QM y VLDL para las células endoteliales. El “*Physicians Health Study*”, objetivó que los niveles plasmáticos determinados a las 3-4 horas tras las comidas, se correlaciona mejor con el desarrollo de cardiopatía isquémica comparado con los niveles de TGs en ayunas. Más recientemente, estudios prospectivos han puesto de manifiesto la relación de forma independiente de TGs postprandiales con episodios de cardiopatía isquémica y mortalidad [115, 116].

No obstante, en el desarrollo de aterosclerosis mediada por la lipemia postprandial se encuentran implicados mecanismos de estrés oxidativo (EO) e inflamación. La ingesta crea un estado pro-oxidante con aumento de biomarcadores de inflamación, moléculas de adhesión celular y disfunción endotelial, todos ellos implicados en la génesis de aterosclerosis. [117] Castro y Cols, demuestran que el período postprandial determinado

por aumento en los niveles de glucosa y TGs conlleva un incremento de neutrófilos, citoquinas proinflamatorias y aumento de EO [118].

Igualmente, una vez desarrollada aterosclerosis prematura la lipemia postprandial induce una up-regulación de la activación linfocitaria, uniéndose Apo B a neutrófilos y monocitos, actuando por consiguiente transportando AG diabéticos. Durante el estado postprandial se produce aumento de citoquinas proinflamatorias, fundamentalmente: IL 6, IL 8 y TNF  $\alpha$ , y su aumento se produce de forma proporcional al aumento de niveles de TGs postprandiales.

Por lo tanto, el mecanismo más probable es que se produzca una activación directa de los leucocitos por QM y sus remanentes, desencadenando un aumento de citoquinas y ROS favoreciendo la adhesión al endotelio vascular.

Por último destacar que en experimentos *in vitro*, se ha puesto de manifiesto que los QM producen un aumento en la expresión de E-selectina y VCAM-1 en las células endoteliales, favoreciendo el reclutamiento de células inflamatorias[119]. Asimismo, se ha objetivado igualmente la implicación de CRLP induciendo la expresión de COX-2 en células endoteliales, lo cual se puede ver modificado en función del tipo de grasa ingerida en la dieta.

### **3.4 FACTORES MODULADORES DE LA LIPEMIA POSTPRANDIAL**

La tasa de síntesis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la hidrólisis de los triglicéridos mediada por la lipoproteína lipasa (LPL), y la captación hepática de los remanentes de quilomicrones por interacción del receptor de lipoproteínas con la apo E y LPL, son los pilares básicos del metabolismo de tales lipoproteínas y de su modificación. En la modulación de tales fenómenos influyen tanto los factores genéticos como los ambientales, explicando la extraordinaria variabilidad individual observada.

A continuación, se analizan las distintas evidencias científicas existentes, que incluyen al sustrato genético, ambiental (ejercicio físico, tabaco, consumo de alcohol), factores fisiológicos (edad, sexo, menopausia) y situaciones patológicas (dislipemia, diabetes mellitus, obesidad) que modifican la respuesta del metabolismo postprandial.

#### **3.4.1 FACTORES GENÉTICOS**

En la actualidad, a pesar de que está secuenciada la totalidad del genoma humano, desconocemos la gran mayoría de los genes que intervienen en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Por ello, conocer el efecto que tienen las variaciones genéticas en cada uno de los locus genéticos involucrados en el metabolismo lipídico sobre los niveles plasmáticos de lípidos y su interacción con otros genes y con factores ambientales, son de especial interés. Dichos estudios se han realizado valorando el carácter predictivo de las determinaciones lipídicas hechas en estado de ayuno. Pero como se ha indicado anteriormente, esta circunstancia no constituye el estado fisiológico del ser humano, sino que es la situación postprandial la que resulta más habitual a lo largo del día. Este hecho hace que la variabilidad en la respuesta lipémica postprandial sea de igual o mayor interés, si cabe, que lo que sucede con las determinaciones basales convencionales.

Son varias las modificaciones que experimentan las lipoproteínas plasmáticas en su concentración y composición, durante el estado postprandial. La capacidad del organismo para responder adecuadamente a la grasa de la dieta, consiguiendo catabolizar eficazmente los TGs acumulados postprandialmente, determina el grado de alteración en el perfil lipoproteico y la posibilidad de alcanzar un equilibrio en el período postabsortivo. La tasa de síntesis de las TRL-TGs, su hidrólisis, mediada por la LPL, y la captación hepática de los remanentes QM, por interacción del receptor de lipoproteínas (r-LPR) con la apo-E y LPL, son los pilares básicos del metabolismo de las lipoproteínas. Es más, su modificación, bajo circunstancias genéticas o ambientales, explica la extraordinaria variabilidad individual observada en la respuesta lipémica postprandial.

#### **3.4.1.1 Grupos Étnicos**

Diversos estudios han demostrado que existen diferencias en la respuesta lipémica en función de las características étnicas de la población. En un grupo de jóvenes adultos procedentes de Vietnam, se observó una marcada hiperglicemia e hiperinsulinemia postprandial comparados con una población caucasiana. En el sur de Asia se ha objetivado que durante el período postabsortivo, tanto la glucemia postprandial como la insulinemia son superiores que en algunas regiones del Norte de Europa y Latinoamérica. Sin embargo, no se han observado diferencias en las concentraciones de TGs ni en la sensibilidad periférica a la insulina[120]. De forma consistente, estudios previos indican que los japoneses presentan menores concentraciones de colesterol vehiculizados en los remanentes de quilomicrones comparados con las poblaciones caucasianas[121]. Aunque los mecanismos que justifican las diferencias raciales no se conocen en la actualidad se ha implicado a la LPL como elemento regulador que puede modificar la expresión, así como la actividad o su disponibilidad intravascular.

### **3.4.1.2. Polimorfismos genéticos y lipemia postprandial**

En la última década se han estudiado la influencia de diferentes polimorfismos relacionados con el metabolismo postprandial. Dichos estudios se han limitado en la mayoría de las ocasiones a identificar polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), que como su nombre indica, consisten en la variación de la secuencia de ADN que afecta a un solo nucleótido. Sin embargo, existen menores evidencias sobre la combinación de alelos que se encuentran en desequilibrio de unión y que tienden a transmitirse conjuntamente (haplotipos), aportando una información muy valiosa. En este sentido, los datos previos sugieren que la respuesta postprandial es altamente compleja y variable, implicando numerosos polimorfismos involucrados en múltiples rutas metabólicas. A continuación se exponen algunos de los más representativos.

#### **Polimorfismos en apolipoproteínas.**

##### ***Apolipoproteína A-I***

La apo A-I es el principal constituyente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y desempeña un papel importante en el metabolismo lipídico. Es el principal activador de la enzima lecitín-colesterol acil transferasa (LCAT), la cual interviene en el proceso de transporte reverso de colesterol. Este hecho hace que sea relevante en el metabolismo postprandial. Calabresi y col.[122], mostraron que los portadores de la mutación apo AI-Milano presentan un aumento en la magnitud de la respuesta lipémica postprandial. Sin embargo tras corregir por las concentraciones basales de TGs, dichos hallazgos fueron similares a los del grupo control. Posteriormente, en un interesante estudio se puso de manifiesto que aquellos sujetos portadores del alelo A en la región promotora de apo A-I (-76 pares de bases, genotipo G/A) presentaron un mayor incremento postprandial de las LRT grandes y un menor descenso de los niveles de C-LDL y apo B tras el consumo de una sobrecarga grasa al compararlos con portadores del genotipo G/G[123]. Las diferencias observadas se han intentado explicar por varios

mecanismos entre los que se encuentran posibles variaciones en la absorción de la grasa y del colesterol de la dieta, o un menor aclaramiento de las lipoproteínas de origen intestinal como se deduce del aumento de la apo B-48 y de los TGs en las lipoproteínas.

### ***Apolipoproteína A-II***

La apo A-II es la segunda proteína más abundante de las HDL. Juega un papel importante en el metabolismo de las HDL asociándose con niveles elevados de TGs plasmáticos como resultado de la acumulación de QM y VLDL, probablemente debido a la inhibición de la LPL y de la lipasa hepática (LH) por Apo A-II presente en las VLDL[124]. Un polimorfismo funcional en la región promotora del gen de la *apo A-II* y consistente en la sustitución de T por C en la posición-265, se ha asociado en hombres sanos con menores concentraciones plasmáticas de Apo A-II, así como con una mayor respuesta postprandial de las VLDL grandes tras la ingesta aguda de una comida grasa.

### ***Apolipoproteína A-IV***

La apo A-IV es una glicoproteína sintetizada principalmente en el intestino. Estudios *in vitro* han demostrado que está involucrada en la activación de la LPL mediada por la apo C-II [125] y es un activador importante de la LCAT. Algunos de los polimorfismos más comunes descritos en la apo A-IV son Gln360His y Thr347Ser. Los sujetos portadores del alelo 360His tenían mayor respuesta postprandial que los sujetos homocigotos para el alelo 360Gln [126], todo ello debido probablemente a un menor aclaramiento hepático de los remanentes de QM. El polimorfismo Thr347Ser también condiciona la respuesta lipémica postprandial de modo que los portadores del alelo 347Ser presentan mayores niveles de TGs en los remanentes de QM, junto a mayores niveles plasmáticos de apo A-IV en los QM, frente a los homocigotos para el alelo 347 Thr. Este polimorfismo induce cambios en la estructura secundaria lo que disminuiría la afinidad por las partículas lipídicas de las TRL-TGs facilitando el intercambio con la apo C-II y el incremento en la actividad de la LPL.



***Apolipoproteína A-V***

La apo A-V desarrolla un papel importante en el metabolismo lipídico modulando la síntesis y/o la secreción hepática de las LRT a nivel de la LPL. El gen que codifica la apo A-V está formado por tres exones de 58, 111 y 1679 pb; y por dos intrones de 112 y 517 pb. Se han descrito múltiples mutaciones en la secuencia del gen *APOA5* causadas por el cambio de un solo nucleótido[127]. Dos de ellos -1131T>C (SNP3) y 56C>G (S19W), han sido extensamente estudiados y se han asociado de forma independiente con mayores niveles plasmáticos de TGs<sup>[128]</sup>. Los portadores del alelo menos frecuente -1131C tienen mayores concentraciones de TGs plasmáticos tanto en ayunas como en el postprandio, menor tamaño de las partículas de LDL [129, 130] y un incremento del riesgo cardiovascular[131]. Por otra parte, los portadores del alelo 56G presentan un incremento en torno al 30% en los niveles de TGs, como efecto independiente del polimorfismo anterior, así como un aumento del riesgo de padecer arteriosclerosis[132]. Sin embargo, para aumentar la capacidad de detectar asociaciones e interacciones verdaderas, se han realizado estudios de asociación con haplotipos. En un estudio se seleccionaron los cinco polimorfismos más importantes (c.1259T>C, IVS3+476G>A, -3A>G, -1131T>C y 56C>G) lo que ha permitido definir los tres haplotipos más frecuentes (*APOA5*\*1, *APOA5*\*2 y *APOA5*\*3). Moreno y col. han demostrado que la presencia de los haplotipos *APOA5*\*2 y *APOA5*\*3 se asoció con una mayor respuesta postprandial, lo cual puede justificar, al menos en parte, el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que se asocia a los alelos 56G y -1131C[133].

***Apolipoproteína B***

La apo B es requerida para el ensamblaje y secreción de los QM en el intestino y de las VLDL en el hígado actuando como el ligando para el reconocimiento de las LDL por los receptores de LDL. El polimorfismo determinado por la enzima de restricción XbaI es una mutación silente que afecta a la tercera base del codón 2488 (ACC - ACT) en el exón 26. Los portadores del alelo X- (falta de lugar de corte por la enzima) tienen unos

niveles plasmáticos de CT, c-LDL y TGs inferiores[134]. Sin embargo, paradójicamente, el alelo X- es más frecuente en los pacientes afectados de enfermedad coronaria que en los controles. En un estudio posterior se observó que los sujetos portadores del alelo X- presentan una mayor respuesta postprandial de los QM y partículas remanentes de QM de origen intestinal que los sujetos con el genotipo X+X+. Esta mutación no presenta un efecto funcional por sí mismo, sin embargo al interactuar en desequilibrio de unión con el polimorfismo de la apo B Val<sup>591</sup>→Ala Ag a1/d), hace que dicho polimorfismo sea funcional. En un estudio posterior, los sujetos portadores del alelo D (leu-ala-leu) I/D en el polimorfismo de la apoB del péptido señal presentaron un descenso de la respuesta lipémica postprandial al compararlos con los homocigotos para el alelo I sugiriendo que dicha mutación puede afectar la secreción de la apo B en el postprandio[135]. Recientemente se ha demostrado que otro polimorfismo presente en la región promotora del gen de la *apoB* (-516C/T) modifica el metabolismo postprandial, de tal forma que los portadores del genotipo C/T presentaron mayores niveles de TGs vehiculizados en LRT pequeñas que los homocigotos para el alelo mayoritario C.

### ***Apolipoproteína C-I***

La apolipoproteína C-I es un componente de las LRT distribuida principalmente en las VLDL y, en menor proporción, en HDL. Participa en la asimilación adecuada de los QM por parte de las células hepáticas en la modulación que ejerce sobre la APOE. La presencia del alelo 317-321ins del gen *APOC1*, aumenta la expresión de APOC-I en un 50%. Así, un mecanismo inhibitorio directo de la captación mediada de APOE explicaría los altos niveles de LRT observados en los sujetos con el polimorfismo 317-321ins/ins en el gen de la *APOC1* [136].

### ***Apolipoproteína C-III***

La apolipoproteína C-III inhibe a la LPL y la unión de las lipoproteínas que poseen APOE al receptor de LDL. Su gen contiene 3.2 KB y se encuentra estrechamente ligado a los

genes de la *APOA1* y *A4* en el cromosoma 11. Recientemente se ha demostrado la presencia de cinco polimorfismos (-641C/A, -630G/A, 6-25T/delección, -482C/T, y -455T/C) en la región promotora del gen de la *APOC3*. Estas mutaciones se encuentran en fuerte desequilibrio de unión con el polimorfismo SstI. En un estudio realizado por Waterworth y col. se ha demostrado que los niveles plasmáticos de partículas remanentes son modificados por la variante 482C/T del gen de la *APOC3*. Por otro lado, una segunda variante, -455C/T, que también participa en el elemento de respuesta insulínica, y que se encuentra en fuerte desequilibrio de unión con la variante -482C/T, ha demostrado una asociación con los niveles de TGs en las partículas remanentes. Estos datos sugieren que en el postprandio, donde la insulina regula a la baja la apo C-III con la consiguiente inhibición sobre la LPL, los portadores del alelo -482T presentarían niveles elevados de apo C-III y como consecuencia una reducción de la hidrólisis de la LPL, con un menor aclaramiento de las LTR. En otro estudio, los sujetos homocigotos para el alelo 2854G del gen de la *apoC3* presentaron niveles elevados de TGs plasmáticos durante el postprandio [137].

### ***Apolipoproteína E***

La apolipoproteína E es un componente de la superficie de las lipoproteínas que actúa como ligando para diversos receptores (receptor LDL y LRP) situados en el hígado y otros tejidos, interviniendo en el proceso de captación de las LRT. Además, interviene en el transporte reverso de colesterol entre los tejidos periféricos y el hígado, facilita el eflujo celular del colesterol y regula su absorción intestinal y su excreción por la bilis, siendo necesaria para el ensamblaje y secreción de las partículas nacientes de VLDL a la vez que regula su lipólisis [138].

Las variaciones genéticas en su locus originan tres alelos frecuentes en la población, denominadas isoformas E\*4, E\*3, E\*2 y cuya frecuencia en las poblaciones caucásicas es de 0.15, 0,796 y 0.18 respectivamente [139]. Varios estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de CT, C-LDL y APOB son mayores en los portadores del alelo

E\*4, intermedio en aquellos con el alelo E\*3 e inferiores en los que poseen el alelo E\*2. Pero además, los pacientes con síndrome metabólico que no tienen el genotipo E3/3, presentan mayor riesgo de hipertrigliceridemia postprandial e hiperuricemia tras la ingesta aguda de una sobrecarga grasa [140].

## **Polimorfismos en Proteínas Transportadoras**

### ***Proteína Ligadora de Ácidos Grasos Intestinales 2 (FABP-2)***

La FABP-2 se localiza en el intestino y actúa regulando el metabolismo y el transporte de los AG de cadena larga. Una mutación consistente en la sustitución de una alanina por treonina, en el codón 54 (A54T) del gen de la *FABP2*, se ha asociado a hipertrigliceridemia, obesidad, hiperinsulinemia, y mayor resistencia a la insulina. Algunos estudios sugieren que el alelo T54 se relaciona con un aumento de la lipemia postprandial en personas obesas y diabéticas[141]. Sin embargo hay otros estudios contradictorios. Esta posible asociación, puede depender del tipo de grasa ingerida. En este sentido se ha observado que en un grupo de personas portadoras del alelo T54, que recibieron una sobrecarga con distintos tipos de grasa (mantequilla, aceite de oliva y aceite de cártamo), solamente aumentaron las concentraciones postprandiales de colesterol en QM tras la ingesta aguda de los aceites.

### ***Proteína Transportadora de Ácidos Grasos (FATPs)***

La FATPs actúa en el tejido adiposo facilitando la captación celular de los AG no esterificados (NEFA) y por consiguiente regulando, a nivel local y sistémico, las concentraciones y el metabolismo de los NEFA. Algunas hipótesis sugieren que el gen de la *FATPs* podría influir sobre la respuesta postprandial, habiendo sido estudiada la sustitución de G por A, en la posición 48 del intrón 8 en el gen de la *FATPs*. Aunque las concentraciones basales de TGs no se modificaron, los hombres con el genotipo A/A presentaron mayores concentraciones postprandiales de TGs y del cociente VLDL1 (Sf

60-400 apoB100) -VLDL2 (Sf 20-60 apoB100) comparado con los portadores del genotipo G/A y G/G.

## **Polimorfismos en Enzimas y Receptores del metabolismo lipídico**

### ***Lipoprotein lipasa (LPL)***

El gen de la LPL está situado en el brazo corto del cromosoma 8. Hasta un total de 80 mutaciones en dicho gen han sido descritas, condicionando una hiperlipoproteinemia tipo1. Wilson y col., en sujetos portadores de la mutación 188LPL describieron un fenotipo caracterizado por hipertrigliceridemia, elevación de VLDL y descenso de LDL y HDL. En otros, sin embargo, analizando la mutación 207LPL, encontraron cambios tanto en la concentración como en la composición de las partículas VLDL y en la composición de las partículas LDL, con enriquecimiento de TGs y APOB. Talmud y col. han estudiado la interacción entre las variantes funcionales del polimorfismo LPL-93T/G en la región promotora del gen y la sustitución LPL D9N. Los portadores del haplotipo constituido por la variante minoritaria LPL93G (presumiblemente con mayor actividad transcripcional) y por la variante común LPL9N (presumiblemente con un defecto de secreción de la proteína LPL), presentaron mayores niveles de TGs plasmáticos tras la ingesta de una sobrecarga grasa, comparados con los otros haplotipos. La variante A291S en el locus de la LPL afecta la actividad específica de la enzima, y dos estudios previos han demostrado que los portadores de este polimorfismo presentan una mayor concentración postprandial de TGs. En un estudio reciente, se han analizado la influencia de los polimorfismos HindIII (H1/H2) y Serina447-Stop (S447X) y la respuesta postprandial. Así, los portadores del alelo H1 (genotipos H1S447 y H1X447) presentaron una menor respuesta que los portadores del genotipo H2S447 (homocigoto para el alelo H2 del polimorfismo HindI y el alelo S447), de forma independiente a la concentración basal de TGs.

***Lipasa Hepática (LH)***

La LH al igual que la LPL interviene en el procesamiento hepático de los remanentes de QM hidrolizando sus TGs y fosfolípidos. Un importante número de estudios han demostrado un mayor riesgo de enfermedad coronaria cuando la actividad de la LH está disminuida. El polimorfismo presente en el promotor del gen *LH* -480C/T (también llamado 514C/T), se ha asociado con alteraciones en la actividad enzimática y en los niveles plasmáticos de lipoproteínas. Jansen y col. han demostrado que este polimorfismo no afecta a la globalidad de los TGs postprandiales pero sí a la retención de una subespecie de lipoproteínas en el postprandio: LpCIII:B, las cuales reflejan las partículas remanentes. Sin embargo, en un reciente estudio los sujetos homocigotos para el alelo T mostraron una menor respuesta postprandial de los TGs vehiculizados en LRT grandes y pequeñas.

***Proteína Microsomal Transferidora de Triglicéridos (MTP)***

La MTP juega un papel importante en la formación de las VLDL en el hígado y de los QM en el intestino, y regula la transferencia de TGs y fosfolípidos a las lipoproteínas que contienen apo-B nacientes durante su formación. Se han descrito varios polimorfismos en las posiciones -493G/T, -400A/T y -164T/C en la región promotora de la *MTP*. Los homocigotos para el alelo minoritario -493T, que se ha asociado con una mayor actividad transcripcional "in vitro" mostrando una marcada elevación postprandial de las apoB48 en las LRT pequeñas. La variante -400 A/T ofreció similares resultados aunque se observó un desequilibrio de unión entre los dos polimorfismos. No se han encontrado diferencias entre el polimorfismo -164 T/C y las concentraciones plasmáticas de lípidos o la respuesta lipémica postprandial.

***Receptor "Scavenger".***

El receptor *scavenger* clase B tipo I (SR-BI) pertenece a la familia de los receptores *scavenger* por su propiedad para unir LDL modificadas. Puede ejercer un papel

importante como receptor de las HDL y es capaz de mediar la captación selectiva de ésteres de colesterol. También existen estudios que lo han involucrado en la absorción del colesterol dietético y los TGs sugiriendo que modula la respuesta posprandial. El gen del receptor *SR-BI*, localizado en 12q24, reveló que este locus es polimórfico en hombres de raza blanca. En un estudio previo, la presencia del alelo minoritario 2 en el exón 1 del gen del *SR-BI* se ha asociado con un aclaramiento más rápido de las LRT pequeñas, probablemente relacionado con una captación hepática más rápida. Recientemente Tanaka y col., han demostrado que el polimorfismo c.1119C>T presente en el exón 8 del gen disminuye la respuesta postprandial de los TGs en las LRT en hombres sanos.

### ***Receptor gamma activado del peroxisoma proliferador (PPARG)***

El PPARG es un receptor nuclear que actúa como factor de transcripción dependiente del ligando, se expresa en los tejidos diana de la insulina y su activación regula el metabolismo de la glucosa y de los AG. En un estudio reciente se ha demostrado que el polimorfismo Pro12Ala presente en el gen del *PPARG* se asocia con una mayor hipertrigliceridemia postprandial en pacientes con síndrome metabólico y portadores de la isoforma E\*2 y E\*4 para el gen de la apoE.

### **3.4.2 FACTORES AMBIENTALES**

#### **3.4.2.1 Ejercicio físico**

Son múltiples los estudios que han demostrado el efecto beneficioso de la actividad física sobre el metabolismo de las lipoproteínas postprandiales. En un estudio comparando la respuesta lipémica en hombres sanos normolipémicos previo y después de la realización de ejercicio físico moderado, se observó un descenso en los niveles de TGs en ayunas y de la concentración de QM postprandiales tras la actividad física. Dichos resultados se han atribuido a un incremento en el catabolismo de las LRT. Datos similares obtuvieron Aldred y col. cuando analizaron el efecto del ejercicio de baja intensidad sobre la respuesta lipémica atribuyendo este efecto a un incremento de la actividad de la LPL. Sin embargo, para otros autores, el efecto beneficioso del ejercicio exige que éste sea de alta intensidad, por lo tanto con un gasto energético mayor. Conjuntamente, un meta-análisis ha demostrado una reducción en la respuesta de los TGs postprandiales en aquellos grupos que realizaban ejercicio físico antes de la sobrecarga grasa. En otro estudio se ha observado que la combinación de ejercicio físico junto con suplementos de n-3 PUFA se traduce igualmente en una reducción de la respuesta postprandial de TGs en hombres que realizaban actividad física de forma regular.

#### **3.4.2.2. Alcohol**

El efecto que ejerce el alcohol sobre el metabolismo postprandial ha sido fuente de creciente interés. En términos generales, el consumo de etanol con los alimentos incrementa las concentraciones plasmáticas de TGs en las VLDL. En un estudio reciente, la adición de 47,5 g de alcohol a una sobrecarga grasa se asoció con un aumento del 60% en las concentraciones pico de TGs comparados con aquellos que únicamente consumieron la sobrecarga grasa. Los resultados se atribuyeron a un incremento en la estimulación en la secreción de las VLDL grandes. Por otro lado,



algunos estudios indican que el etanol per se incrementa la síntesis de AG y reduce el aclaramiento de TGs.

### **3.4.2.3. Tabaco**

Axelson y col. han observado un incremento del 50% en los TGs postprandiales en fumadores habituales sin encontrar cambios en los niveles TGs basales. Por otra parte, Mero y col. objetivaron que el consumo de tabaco aumentaba los ésteres de retinil palmitato y niveles de apo B-48, no así los de apo B-100. Estos datos obtenidos son igualmente confirmados en una amplia población de hombres y mujeres, de tal forma que el tabaco se asoció con el incremento de las lipoproteínas de origen intestinal (apo B-48 y retinil palmitato). En base a estas evidencias, se sugiere que el tabaco modifica la respuesta lipémica postprandial independientemente de otros factores ambientales.

## **3.4.3 FACTORES FISIOLÓGICOS**

### **3.4.3.1 Edad**

En condiciones normales, la respuesta a la ingesta de una sobrecarga grasa disminuye con la edad avanzada. Además, los niveles de TGs postprandiales se han correlacionado directamente con la edad y con los niveles de TGs basales, e inversamente con los niveles de c-HDL. La información que poseemos en otras edades ejemplo los niños, es actualmente escasa. Recientemente un estudio ha demostrado que los niveles basales de TGs y c-HDL, pero no los de c-LDL, predicen la respuesta postprandial. Un dato interesante fue que se encontraron diferencias significativas entre la forma en la que respondieron los niños y sus madres, independientemente de presentar similares niveles de TGs en el estado basal. Además, se puso de manifiesto una relación entre la edad y los cambios de actividad de la LPL, lo cual puede atribuirse en parte a la ganancia de peso que se produce fisiológicamente con el crecimiento.

### 3.4.3.2 Sexo

Uno de los elementos que explica en parte el incremento del riesgo cardiovascular en los hombres es su mayor respuesta lipémica postprandial. Para estudiar este fenómeno, el grupo de Couillard y col. analizó las diferencias entre hombres y mujeres tras la ingesta de una comida grasa. Los primeros mostraron una mayor respuesta de los TGs plasmáticos y un retraso en el pico postprandial de éstos, lo que podría explicarse por un peor aclaramiento de las LRT debido a que la mayor concentración de TGs en ayunas en los varones, lo que podría modificar la actividad de la LPL y el aumento de la producción hepática de VLDL en las fases finales del periodo postprandial, contribuyendo así al retraso en el aclaramiento de todas las LRT. En cambio, en las mujeres existen distintos factores para explicar la menor respuesta lipémica postprandial como son el grado de actividad lipolítica de la LPL y niveles de estrógenos. En este sentido, en un trabajo realizado por Van Beek y col. estudiaron el papel de la menopausia con el consecuente descenso del nivel de estrógenos que conlleva. Para ello, analizaron la lipemia en dos grupos de mujeres, antes y después de la menopausia, todas ellas normolipémicas y sin diferencias en el genotipo de *APOE*, actividad de la LPL, concentración de C-HDL e índice de masa corporal (IMC). En la fase postprandial, las mujeres postmenopaúsicas mostraron una mayor respuesta de los TGs, incluso tras ser estratificadas por sus niveles de TGs basales. Existen diversos mecanismos que pueden favorecer la captación de grasa en las mujeres. El estradiol facilita el rápido aclaramiento de los remanentes de QM a través de sus efectos sobre el receptor de LDL, pero también puede promover un atrapamiento más efectivo de los AG por el tejido adiposo. Además, el estradiol aumenta la producción de óxido nítrico, un potente vasodilatador que aumentaría la superficie endotelial para que la LPL se exprese durante el postprandio. Es ampliamente conocido que tras una sobrecarga grasa, la respuesta lipídica postprandial es menor en mujeres que en hombres debido a que el aclaramiento de las partículas lipídicas se produce más rápido por el incremento en la actividad de la LPL.

### 3.4.4 CONDICIONES PATOLÓGICAS

#### 3.4.4.1 *Obesidad*

La **obesidad** es uno de los factores conocidos que modifican la lipemia postprandial. Su capacidad para alterar el perfil lipoproteico basal a través de un aumento en la producción hepática de VLDL, está claramente demostrada, pero son escasos los estudios que contemplan su repercusión sobre el metabolismo postprandial. En este sentido, Lewis y col, analizando sujetos normales y obesos, encontraron una respuesta más pronunciada en estos últimos, aunque no consideraron el posible hiperinsulinismo que subyace en la enfermedad. La obesidad y especialmente la central, se asocia habitualmente con múltiples alteraciones metabólicas entre las que destacan la hipertrigliceridemia y la hiperinsulinemia, las cuales predicen una exagerada respuesta lipídica postprandial. Sin embargo, incluso ante la ausencia de dichas situaciones, los individuos obesos presentan hasta tres veces mayores niveles de TGs postprandiales que los no obesos [142]. Un estudio previo incluyendo personas obesas y controles, Goldberg y col. han observado únicamente en el grupo de los controles no obesos, una correlación positiva entre la actividad de la LPL y la respuesta postprandial de TGs (99). Estos hallazgos sugieren que la relación entre la actividad de la LPL y las lipoproteínas postprandiales no siguen el patrón definido en la obesidad. La obesidad se ha asociado con una exagerada respuesta postprandial, y algunas evidencias indican que la pérdida de 10 kg de peso pueden reducir el tamaño de los QM, aunque no así el número de partículas [143].

En contraposición es importante reseñar el concepto de “obesidad metabólicamente sana”, es decir, la presencia de sujetos metabólicamente saludables, aquellos que aún en presencia de sobrepeso u obesidad, muestran una mayor flexibilidad determinada por una mejora en la respuesta postprandial de TGs de forma mantenida así como menor inflamación comparado con aquellos sujetos con una respuesta postprandial anormal, independientemente de su condición: normal, sobrepeso u obesidad [144].

#### **3.4.4.2. Hipertrigliceridemia**

La presencia de hipertrigliceridemia en ayunas está claramente relacionada de forma independiente con la presencia de una respuesta postprandial exagerada y prolongada, presentando un incremento en la vida media de las LRT circulantes de hasta cuatro veces, particularmente de origen intestinal, posiblemente debido a una reducción en la actividad de la LPL. Los niveles basales de TGs, por incremento en las partículas de VLDL circulantes, favorecen el acúmulo de las LRT postprandiales y son el factor desencadenante más importante que subyace durante el estado postabsortivo.

#### **3.4.4.3 Resistencia a la insulina**

La RI se asocia con una serie de alteraciones en el metabolismo lipídico y de la glucosa descritas en detalle previamente, destacando niveles elevados de TGs, bajos de c-HDL, e incremento en el número de partículas de LDL pequeñas y densas[145]. Previos estudios indican también que se produce un deterioro del metabolismo de los AG no esterificados, del intercambio de las lipoproteínas pequeñas y un aumento de la secreción hepática de las VLDL[146]. Sin embargo, en personas sanas, la producción hepática de las VLDL-1 y su secreción se encuentran suprimidas por la acción aguda que produce la hiperinsulinemia, mientras dicho mecanismo se encuentra alterado en los pacientes con DM2 [147, 148]. Otro aspecto interesante son los pacientes con síndrome metabólico los cuales también presentan un deterioro del perfil lipídico, en parte motivado por el estado de hiperinsulinismo que presentan[149].

Las concentraciones elevadas de colesterol en las partículas remanentes, son más frecuentes en individuos con RI que sanos.

Se conoce además, que tanto en el estado basal como en el postprandio, los niveles de colesterol en las partículas remanentes se encuentran elevadas. Por otro lado, el impacto de la DM2 sobre el riesgo de desarrollar un perfil lipídico más aterogénico, así como una enfermedad coronaria, se ve potenciada en las mujeres. Así, las diabéticas presentan una mayor proporción de partículas de LDL pequeñas y densas, así como de

colesterol en los remanentes, que los hombres, aumento que se encuentra en relación con los niveles plasmáticos de TGs [150]. Ambos parámetros contribuyen de forma significativa con el perfil lipoproteico aterogénico de los pacientes con DM2.

#### **3.4.4.4 Enfermedad cardiovascular**

Los pacientes afectados de enfermedad cardiovascular presentan una respuesta postprandial prolongada y mayores concentraciones de TGs postprandiales que las personas sanas. Además dicho efecto es independiente de los niveles basales de TGs [151, 152].

#### **3.4.4.5 Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).**

El aclaramiento postprandial de las lipoproteínas se encuentra alterado en los pacientes portadores del VIH. Adicionalmente a las características propias del patrón dislipémico atribuidas al empleo de la terapia antirretroviral, la magnitud de la respuesta postprandial se encuentra aumentada. Sin embargo, datos de estudios previos sugieren que dicha magnitud no depende del tipo de terapia antirretroviral empleada[153]. Otro aspecto interesante es el síndrome de lipodistrofia, ya que presenta por sí mismo un marcado empeoramiento del metabolismo postprandial con una alteración del almacenamiento de los TGs vehiculizados en los quilomicrones. Estos efectos contribuyen de forma importante a la hipertrigliceridemia que suelen presentar dichos pacientes[154].

En resumen, la relación entre lipemia alimentaria y enfermedad coronaria es un tópico de gran interés. La capacidad del organismo para responder adecuadamente a la grasa de la dieta consiguiendo catabolizar eficazmente los TGs acumulados postprandialmente, determina el grado de alteración en el perfil lipoproteico y la posibilidad de alcanzar un equilibrio en el período postabsortivo. En la modulación de tales fenómenos influyen tanto factores genéticos como ambientales, explicando la extraordinaria variabilidad interindividual observada.

En la actualidad, estos datos hay que comprenderlos dentro de un marco global, cuyo objetivo es definir las peculiaridades que le dan carácter individual a cada sujeto.

### **3.5 LIPEMIA POSTPRANDIAL Y DIABETES MELLITUS TIPO 2.**

La DM se asocia con un aumento de enfermedad cardiovascular, en parte no justificada por los factores de riesgo clásicos que con frecuencia la acompañan[155]. Uno de los candidatos a explicarlo es la respuesta lipémica postprandial. La hipertrigliceridemia ha demostrado ser un predictor de enfermedad coronaria y mortalidad en numerosos estudios[156-158], y el incremento de TRL-TGs se relaciona con la gravedad de la aterosclerosis coronaria en pacientes con DM[159].

Como ya se indicó previamente, las alteraciones lipoproteicas dependientes de TGs, no siempre evidentes en ayunas, se encuentran magnificadas en situación postprandial. Por tanto, el análisis del metabolismo lipídico tras la ingesta de una comida de prueba puede clarificar la fisiopatología, y aclarar algunas de las incógnitas del elevado riesgo cardiovascular del paciente diabético.

La velocidad de la síntesis hepática de las partículas VLDL se encuentra limitada por la disponibilidad de AGL [160-162]. Esta disponibilidad está aumentada en la DM2 como consecuencia de que el efecto inhibitorio de la insulina sobre la lipólisis del tejido adiposo[163, 164] y sobre la síntesis hepática de VLDL[165] es deficiente. Por otro lado, la síntesis hepática de apoB100 está aumentada en la diabetes[166] y la actividad de la LPL, dependiente también de la insulina, está disminuida[167, 168]. Si a la mayor concentración de VLDL inicial y a la menor actividad de la enzima se añade la aparición de quilomicrones tras la ingesta, cabe esperar una lipemia postprandial incrementada en estos individuos. Sin embargo, los resultados obtenidos en pacientes con DM2 son controvertidos. En estos sujetos, con frecuencia obesos, los triglicéridos en ayunas ya

son superiores a los de la población no diabética. Se ha descrito una mayor ABC de TGs en pacientes diabéticos que desaparece al corregir por los TGs basales, aunque persisten alteraciones cualitativas en la fracción (VLDL), con aumento de los remanentes QM[169]. Cuando se seleccionan pacientes diabéticos cuyo IMC y TGs basales no difiere de los del grupo control, no se encuentran diferencias en el ABC de TG en la mayoría de trabajos [170, 171], pero sí en otros .

Por otra parte, en un estudio reciente se observó una mayor lipemia postprandial a igualdad de TGs basales en familiares de primer grado de pacientes con DM y RI pero con tolerancia normal a la glucosa, respecto a los controles[172]. Estos hallazgos sugieren que la repercusión de la RI sobre la tolerancia a los lípidos es más temprana que aquella sobre la de la glucosa.

Las TRL-TGs son más ricas en apoE en los sujetos diabéticos con enfermedad coronaria que en controles no diabéticos y sin enfermedad coronaria, lo que puede justificar una mayor aterogenicidad de las mismas, en relación con la mayor captación de las lipoproteínas por los macrófagos y la transformación de éstos en células espumosas. Por otro lado, también se han descrito alteraciones cualitativas, como la glicación de las apolipoproteínas, pero la implicación que pueda tener sobre la afinidad de las lipoproteínas por la LPL o el receptor hepático de remanentes no es conocida. El aclaramiento lento de lipoproteínas favorece un intercambio de TGs por colesterol entre éstas y las LDL y HDL, mediado por la enzima transferidora de ésteres de colesterol. Estas partículas HDL y LDL enriquecidas en TGs, al ser metabolizadas por la LH, cuya actividad con frecuencia está incrementada en la DM y en la obesidad, se deplecionan de TGs. El resultado son partículas más pequeñas y más densas, con una alta relación proteína/colesterol: partículas LDL altamente aterogénicas y partículas HDL rápidamente aclaradas y, por tanto, poco protectoras [173].

Aunque parece probable que la actividad disminuida de la LPL desempeñe un papel importante en el desarrollo de la repuesta lipémica postprandial, no existen evidencias

que definan a una única de estas múltiples alteraciones enzimáticas y lipoproteicas como desencadenante del resto.



### 3.6 CONCEPTO DE FLEXIBILIDAD METABÓLICA

La capacidad de adaptación metabólica del organismo ante la perturbación de la homeostasis interna está determinada por una serie de procesos fisiológicos y moleculares interconectados, desarrollados en diferentes órganos y tejidos. La capacidad de amplitud de esta respuesta de adaptación, determina en qué medida el individuo puede reaccionar adecuadamente a desafíos externos de diversa naturaleza, y por lo tanto determinar el estado de salud y la predisposición del individuo a la enfermedad. Llamamos “*flexibilidad fenotípica*” a esta capacidad de respuesta del organismo logrando la homeostasis general y por lo tanto, una vida sana.

El término fue acuñado por Kelley y Mandarino. Los procesos y los mecanismos que constituyen la base de la flexibilidad fenotípica incluyen flujos de sustrato para la biosíntesis de ATP, estrés oxidativo, respuestas inflamatorias, funciones inmunes, así como la reparación del ADN y la apoptosis entre otras.

En condiciones normales, los diferentes sistemas reguladores permiten la adaptación de forma continua del organismo a los cambios en el entorno, de los cuales la alimentación juega un papel importante. Los nutrientes proporcionan impulsos de energía que son de manera eficiente absorbida y distribuida para las necesidades inmediatas de la producción de ATP, o bien almacenada como glucógeno o lípidos. En contraposición, las reacciones de estrés que generan requieren la movilización inmediata de energía endógena, e igualmente, situaciones de estrés crónico mantenido, pueden inducir la adaptación de procesos que van más allá de los límites de la normalidad flexibilidad metabólica, lo cual conduce a la rigidez progresiva, que a su vez contribuye a una aparición de la enfermedad. Componentes de los alimentos, tanto por exceso como por falta en la dieta, desafían la flexibilidad fenotípica. Los nutrientes esenciales y otros compuestos bioactivos de los alimentos, cuando se consumen apropiadamente, desempeñan un papel clave en los mecanismos que mantienen dicha

flexibilidad, por ejemplo como cofactores, mientras que el exceso de energía, ingesta elevada de glucosa y fructosa, o ciertos AG trans, causan una disminución en la flexibilidad fenotípica.

Por consiguiente, la aparición de muchas enfermedades metabólicas crónicas, son el resultado del deterioro o incluso pérdida de flexibilidad en las partes del sistema regulador. El ejemplo clave de pérdida de flexibilidad es el desarrollo de DM2, con deterioro de respuesta a la secreción de insulina. Por lo general, a partir de un deterioro inicial de acción de la insulina en los tejidos periféricos e hígado, la presencia de hiperglucemia e hiperinsulinemia crónicas, conlleva a una progresiva pérdida de la capacidad de respuesta de las células  $\beta$ , y la pérdida completa finalmente de la masa de células  $\beta$ .

La identificación de la capacidad de adaptación de un organismo a una agresión externa se puede hacer mediante el análisis de todos los cambios en compartimentos accesibles, (plasma, aire exhalado, orina), durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, y definir la amplitud de los cambios en el tiempo en individuos sanos y aquellos con RI o DM. Pero este ejemplo, igualmente ilustra la compleja naturaleza del concepto de flexibilidad fenotípica, en particular para la grasa de la dieta como un mecanismo para explicar cómo se pueden acumular los lípidos en el ME [174, 175].

Las dietas ricas en grasa por lo general conducen a un balance energético positivo, ya que los alimentos ricos en grasas son más apetecibles y tienen una mayor densidad de energía que otros alimentos. La sobrecarga de grasa puede representar un desafío metabólico para muchos sujetos, incluso en condiciones de balance de energía, que de hecho pueden alterar la regulación positiva de la oxidación de lípidos apropiadamente en el tejido esquelético muscular, dando lugar a la acumulación de lípidos intracelulares y RI.

Kelley y Simoneau [176], compararon el estado postprandial de no diabéticos frente a los sujetos diabéticos en respuesta a una comida rica en grasas. Durante las condiciones de postabsorción, las personas diabéticas tuvieron mayor coeficiente respiratorio (QR) 6 h después de la comida rica en grasas en comparación con sujetos no diabéticos. Al parecer, la función mitocondrial se conservó, ya que enzimas mitocondriales clave, tales como citrato sintasa (número mitocondrias), citocromo c oxidasa (actividad de la cadena de transporte de electrones), y las actividades deshidrogenasa 3-hidroxiacil-CoA reductasa fueron similares en ambos grupos. A nivel global, la caída del QR después de una comida rica en grasas (1.000 kcal, 76% de la energía de la grasa) se examinó en individuos con SI similar pero con historia familiar positiva o negativa de la DM2 [177]. En ambos grupos, los cambios en la glucosa en plasma, aflujo de AGL, y las concentraciones de insulina fueron similares; Sin embargo, los individuos sin historia de diabetes tenían mayor disminución de QR comparación con la descendencia de padres diabéticos. La menor dependencia de la oxidación de grasas para el suministro de energía en los hijos de padres diabéticos sugiere que la oxidación de grasas deterioro podría preceder a la RI.

En contraste, un estudio en 113 no obesos y 701 sujetos obesos que consumieron ~ 50% de su requerimiento diario de energía en forma de grasa, mostró que la RI medida por modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) se asoció con una mayor oxidación de grasas postprandial (como porcentaje del gasto de energía) después de controlar por las variables de confusión como la masa grasa, el ayuno oxidación de las grasas, el sexo y la actividad física.

En conclusión, la velocidad a la que la oxidación de grasas se ajusta a la ingesta elevada de grasa es variable entre los individuos [178, 179], pero sólo existe escasa evidencia acerca de qué factores determinan esta variabilidad.

En conclusión, la flexibilidad fenotípica presenta un sistema de visión compleja en la maquinaria molecular y fisiológica de las respuestas de estrés relacionados con el metabolismo y desafíos calóricos. La importancia de la flexibilidad metabólica implica una característica clave en la salud óptima, siendo necesaria una adecuada relación entre la nutrición y la salud y en particular, con la identificación de biomarcadores válidos de salud en relación a la dinámica de los procesos de regulación.



### **III. HIPÓTESIS**

La prediabetes es una entidad clínica de especial relevancia ya que supone un estado intermedio en el desarrollo de diabetes aunque su progresión es evitable. La prevalencia estimada en nuestro medio es del 15 % y al menos un 70% de sujetos acaban desarrollando finalmente diabetes. Estudios previos han evidenciado la relación entre la presencia de cambios en el perfil lipídico, como la presencia de hiperlipemia postprandial como factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes.

En esta línea, en los últimos años se ha despertado un creciente interés por conocer el estado postprandial, en parte debido a que importantes estudios han demostrado que el riesgo de enfermedades cardiovasculares puede depender de la magnitud de la elevación de triglicéridos a lo largo de ese período de tiempo. Así, las personas que tienen niveles más elevados presentan más episodios cardiovasculares. Dado que la diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por una pérdida de la flexibilidad metabólica y que causa un 70-80% de muertes por enfermedad cardiovascular, y dado que en la actualidad generan un importante impacto socio-sanitario, es importante conocer la fisiopatología de esta enfermedad desde sus primeros estadios, como un elemento clave para la prevención y optimización del tratamiento, y con la consiguiente mejora en la calidad de vida.

Sin embargo se desconoce si esta situación ya se objetiva en el estado de prediabetes, con las implicaciones fisiopatológicas derivadas de la misma. En este sentido, nuestra hipótesis es demostrar que la persona en situación de prediabetes tiene una menor flexibilidad metabólica con una respuesta lipémica postprandial exagerada, con las implicaciones que esto tendría para tomar una actitud terapéutica más intensiva. La hipótesis nula es que nuestro estudio no consiga demostrar que los pacientes prediabéticos presenten una menor flexibilidad metabólica.





## **IV. OBJETIVOS**

**OBJETIVOS:**

1.) Analizar el grado de respuesta lipémica postprandial tras una comida rica en grasa estandarizada, sobre los niveles de triglicéridos plasmáticos y triglicéridos vehiculizados en las lipoproteínas ricas en triglicéridos como determinante de flexibilidad metabólica en pacientes prediabéticos, comparado con pacientes diabéticos y normoglucémicos de la cohorte del estudio CORDIOPREV.

2.) Evaluar la prevalencia de respuesta postprandial exagerada, determinada por la presencia de niveles de TG >220 mg/dl en alguna determinación tras la ingesta de la comida rica en grasa estandarizada en los diferentes subgrupos de población estudiados.

3.) Evaluar si el grado de insulinoresistencia en el tejido hepático y/o muscular influye sobre la respuesta postprandial de triglicéridos y triglicéridos vehiculizados en las lipoproteínas ricas en triglicéridos en la población de pacientes no diabéticos y diabéticos sin tratamiento farmacológico en el momento de entrada en el estudio.



## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

El estudio CORDIOPREV es un ensayo clínico, aleatorizado, simple ciego en prevención secundaria cardiovascular que incluye a 1.002 pacientes. El principal objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de una dieta mediterránea (DMed) rica en aceite de oliva en comparación con una dieta baja en grasas (DBG) para prevenir nuevos eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con patología coronaria previa. Los detalles del estudio se encuentran recogidos en la web *clinicaltrials.gov* (NCT00924937).

Este ensayo clínico ha sido diseñado y se está desarrollando por el grupo de Nutrigenómica-Síndrome Metabólico del Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), adscrito al Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). El protocolo del ensayo y todas sus enmiendas han sido aprobadas por el comité ético del Hospital Universitario Reina Sofía siguiendo las indicaciones de la Declaración de Helsinki y el código de buenas prácticas clínicas. Para asegurar que la principal fuente de grasa en la dieta mediterránea fuese el aceite de oliva, a todos los pacientes incluidos en esta dieta se les proporcionó este alimento donado por Hojiblanca® y la Fundación Patrimonio Comunal Olivarero®. Por otro lado a los pacientes incluidos en el grupo baja se les proporcionaron lotes de alimentos ricos en hidratos de carbono con un contenido graso aportado fundamentalmente por el aceite de girasol. Ninguno de los sponsors mencionados tiene ninguna intervención en el diseño, análisis y obtención de resultados del estudio.

## 5.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO:

Los pacientes incluidos en el estudio de ambos sexos, hombres y mujeres, fueron elegidos con edad que estuviese comprendida entre los 20 y los 75 años y hubiesen presentado un evento coronario de más de 6 meses de evolución con respecto a la fecha de su inclusión en el estudio y asimismo, dispuestos a seguir el ensayo durante

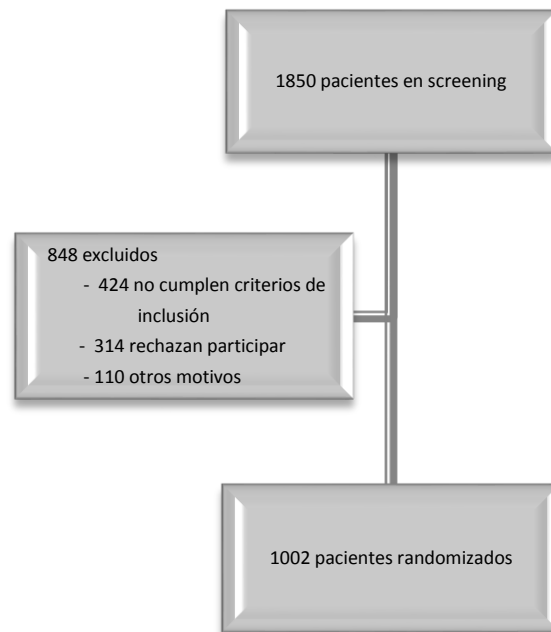
los 5 años de duración. Los criterios de inclusión y exclusión se encuentran detallados en la **Tabla 6**.

Los pacientes fueron reclutados en el período comprendido entre noviembre de 2009 y febrero de 2012, la mayor parte de ellos en el Hospital Universitario Reina Sofía aunque también se incluyeron pacientes de otros centros de las provincias de Córdoba y Jaén. Las variables usadas para la randomización fueron: 1) género (hombre/mujer); 2) edad ( $\leq 60$  años/ $> 61$  años) y 3) historia de IAM previo (sí/no). Con las combinaciones posibles de esas 3 categorías se crearon 8 grupos con los que se randomizó a los pacientes a los 2 grupos de intervención. Este proceso de randomización se llevó a cabo por la Escuela Andaluza de Salud Pública, expertos en el proceso de randomización de pacientes en estudios de intervención. La dieta asignada al paciente fue comunicada por teléfono utilizando un sistema de codificación por el que el grupo de la Escuela Andaluza de Salud Pública encargado de randomización asignaba al paciente a uno u otro grupo con el fin de actuar manteniendo el ciego simple.

Para la categorización de pacientes prediabéticos se utilizaron los criterios diagnósticos establecidos por la ADA en 2009. En el análisis de nuestro trabajo se han incluido a todos los pacientes que forman parte del ensayo clínico.

**Tabla 6.** Criterios de inclusión y exclusión del estudio CORDIOPREV[180].

<b>Edad para ser elegible</b>	- 20 a 75 años.
<b>Género para ser elegible</b>	- Ambos.
<b>Voluntarios sanos</b>	- No.
<b>Criterios de Inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patología coronaria inestable</li> <li>- IAM</li> <li>- Angina inestable</li> <li>- Angina estable crónica con alto riesgo de evento cardiovascular</li> </ul>
<b>Criterios de Exclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &lt;20 ó &gt;75 años (o esperanza de vida inferior a 5 años).</li> <li>- Pacientes con una revascularización programada con &lt; 6 meses antes de su inclusión en el ensayo.</li> <li>- Grado II-IV de insuficiencia cardiaca (<i>New York Heart Association</i>).</li> <li>- Disfunción ventricular izquierda con una FEVI &lt; 35 %.</li> <li>- Incapacidad o impedimento para seguir el protocolo.</li> <li>- Pacientes con DM2 severa o no controlada, o aquellos con insuficiencia renal con creatinina plasmática &gt; 2 mg/dl.</li> <li>- Otras patologías crónicas: enfermedades psiquiátricas, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, neoplasia activa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades digestivas.</li> </ul>

**Figura 7.** Diagrama de flujo de los pacientes del estudio CORDIOPREV[180].

Los 1002 pacientes randomizados fueron clasificados en tres subgrupos atendiendo a su condición diabética como se ha indicado previamente de acuerdo a los criterios diagnósticos actuales establecidos por la American Diabetes Association (ADA): no diabéticos, prediabéticos y diabéticos. Todos ellos, en el momento de inicio del estudio fueron sometidos a una comida mixta rica en grasa estandarizada, realizándose determinación de triglicéridos y triglicéridos vehiculizados en las lipoproteínas ricas en triglicéridos en el momento 0 y a las 1, 2, 3 y 4 horas tras la realización de la prueba.



### **5.3 INTERVENCIÓN DIETÉTICA:**

#### **5.3.1 Generalidades:**

La intervención dietética del estudio CORDIOPREV está siendo llevada a cabo por dietistas especializadas encargadas de la revisión de los cuestionarios de adherencia a la dieta, de las directrices a seguir en cada grupo de intervención, elaboración del material escrito y proporcionado a los participantes junto con la programación de sesiones grupales periódicas con los participantes en el estudio. Durante el primer año de intervención se diseñaron varias sesiones de grupo con el fin de revisar el seguimiento de los pacientes, discutir problemas encontrados durante el seguimiento y empleo de soluciones para la resolución de los mismos. El objetivo principal de la intervención fue adaptar los hábitos dietéticos de cada individuo al patrón dietético por encima de nutrientes concretos.

##### **5.3.1.1 Visita basal:**

La valoración basal se llevó a cabo en 2 visitas consecutivas. En cada una de las visitas el paciente se entrevistó personalmente con la dietista durante 1 hora aproximadamente. Además, durante la primera visita se llevó a cabo, tras la firma de los consentimientos informados, una valoración por el especialista en Medicina Interna encargado de realizar un cuestionario clínico al paciente y de valorarlo físicamente.

De manera añadida, se llevó a cabo la extracción de una analítica general, la realización de un test de resistencia a la insulina y una lipemia postprandial tras una sobrecarga grasa que se detallará más adelante.

La valoración nutricional durante la primera visita incluía una explicación detallada sobre la intervención dietética junto con la realización de los siguientes cuestionarios:

- 1) Cuestionario de frecuencia de consumo (FFQ) compuesto por 137 ítems con el fin de poder determinar la ingesta dietética general del año previo a la inclusión del paciente.
- 2) Cuestionario para valorar la adherencia a la dieta BG
- 3) Versión española del “*Minnesota physical activity questionnaire*” para valorar la actividad física de los pacientes.
- 4) Cuestionario SF36 para valorar la calidad de vida de los pacientes.

Las medidas antropométricas (peso, estatura, IMC y perímetro de cintura) fueron tomadas en la primera visita por dietistas entrenadas de una forma estandarizada. La medición del perímetro de cintura se llevó a cabo a una distancia media entre la última costilla y la cresta iliaca utilizando una cinta métrica. El cálculo del IMC se llevó a cabo con la fórmula:  $\text{kg/m}^2$ .

En la segunda visita tras la aleatorización, los dietistas revisaron los cuestionarios realizados previamente y proporcionaron recomendaciones dietéticas específicas del grupo de intervención asignado, adaptando la información a las condiciones clínicas de los pacientes (DM2, obesidad, dislipemia, etc.) y proporcionando estrategias para ayudar a los pacientes a conseguir la modificación de sus hábitos dietéticos y poder mantenerlos a largo plazo. A todos los pacientes se les proporcionó un folleto informativo con recomendaciones dietéticas y recursos para adecuar la frecuencia de consumo, porciones y tamaño de las raciones.

### **5.3.2 Descripción de los modelos dietéticos:**

Los patrones dietéticos del estudio CORDIOPREV (BG y DMed) incluyen alimentos de todos los grandes grupos alimenticios sin una restricción específica sobre el consumo calórico. La principal diferencia entre los 2 grupos de intervención se encuentra en la

ingesta de grasa total, así como en su composición cualitativa. La DMed presenta un contenido elevado en el aporte graso, fundamentalmente proporcionado por alimentos ricos en MUFA como el aceite de oliva mientras que en la dieta BG se encuentra restringido el aporte de grasa.

#### 5.4 DETERMINACIONES ANALÍTICAS Y BIOQUÍMICAS:

Para el estudio del perfil lipídico se determinaron los niveles de CT, c-LDL, c-HDL, TGs, apoA1 y apoB. Para analizar el metabolismo de la glucosa se determinaron los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, así como el índice HOMA-IR.

Las determinaciones bioquímicas de los pacientes se obtuvieron tras un período de ayuno de 12 horas al comienzo del seguimiento. Las muestras sanguíneas para la insulina, glucosa, perfil lipídico se obtuvieron de la vena antecubital y fueron recogidas en tubos con EDTA (10 mL) siendo inmediatamente almacenados a 4 °C. Para minimizar la degradación proteolítica, el plasma fue complementado con 40 µL de un inhibidor de la proteasa (*Roche Diagnostic®*) por mL de plasma. Las muestras de plasma y suero se congelaron a -80 ° C hasta el análisis de laboratorio.

Los parámetros séricos se midieron en el analizador Architect c-16000 (*Abbott®*, *Chicago, Illinois, EE.UU.*), utilizando las siguientes técnicas espectrofotométricas: método de la hexoquinasa para la glucosa, oxidación-peroxidación para CT, c-HDL y TGs. El c-LDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald (siempre que el nivel de triglicéridos fuera inferior a 400 mg/dl). Los niveles de apoA1 y apoB se determinaron mediante inmunoturbidimetría. Los niveles plasmáticos de insulina fueron medidos por inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas utilizando un analizador (*i-2000 Abbott Architect ®, Chicago, Illinois, EE.UU.*).

Para la estimación de la resistencia a la insulina y la funcionalidad de las células  $\beta$  se determinaron los índices QUICKI como parámetro de sensibilidad a la insulina y HOMA-IR mediante la evaluación matemática del equilibrio entre la producción de glucosa hepática y la secreción de insulina a partir de los niveles basales de ambas. El índice HOMA-IR (glucosa en ayunas (mg/dl) x insulina en ayunas (mU/L) /22,5), se considera una medida fiable de la resistencia a la insulina.

Por último, los niveles de PCR se determinaron con una técnica ultrasensible por inmunoturbodimetría y se midió en el analizador Architect c-16000 (*Abbott®*, Chicago, Illinois, EE.UU.).

#### **4.4.1 ESTUDIO POSTPRANDIAL**

Al inicio del seguimiento y con el objetivo de analizar el grado de respuesta lipémica postprandial, los participantes fueron sometidos a una comida mixta rica en grasa estandarizada. Previamente a la realización de la prueba, los pacientes habían estado en ayunas durante 12 horas pidiéndoles que además se abstuviesen de fumar durante dicho período de ayuno, así como abstinencia de alcohol durante los 7 días anteriores. Igualmente, se les pidió que evitasen la actividad física extenuante el día previo al examen. La hora de comienzo de la prueba se estimó a las 8:00 am, hora a la que los pacientes se personaron en el laboratorio y se les recogieron las medidas antropométricas incluyendo peso, talla y perímetro de cintura, así como medida de presión arterial. Las diferentes mediciones bioquímicas se obtuvieron de una muestra de sangre en ayunas y posteriormente de forma horaria durante las 4 horas posteriores tras la comida mixta rica en grasa: 0,7 g de grasa/Kg de peso corporal (12% SFA, 10% de PUFA, 43% MUFA), 10% de proteínas y 25% de hidratos de carbono. El desayuno se ingirió en una duración aproximada de 20 minutos. Durante la realización de la prueba, a los pacientes únicamente se les permitía tomar agua durante las determinaciones postprandiales. La sobrecarga oral grasa se ha realizado en el momento inicial, a los tres años de seguimiento, y se encuentra programada para realizar en el momento de finalización del período de seguimiento del estudio en todos los participantes.

Las muestras de sangre para las determinaciones bioquímicas se recogieron siguiendo las recomendaciones de Mihás et al.

#### **5.4.2 PRUEBA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA**

La prueba oral de tolerancia a la glucosa se emplea principalmente para fines diagnósticos cuando los niveles de glucosa en sangre son dudosos durante el embarazo o en los exámenes colectivos de estudios epidemiológicos de diabetes y de disminución de tolerancia a la glucosa.

La prueba se realizó por la mañana tras un período nocturno de ayuno mínimo de entre 10-16 horas durante el cual únicamente se permitía la ingesta de agua. Durante los tres previos a la realización de la misma, se permitió una dieta libre de restricciones (más de 150 g/carbohidratos/día) y realización de actividad física habitual. No se permitió fumar durante la prueba. Se registraron todos aquellos factores que pudiesen influir en la interpretación de los resultados, por ejemplo, medicamentos, infección, inactividad, etc.

Una vez obtenida la muestra de sangre en ayunas, el sujeto tomó 75 gramos de glucosa (o hidrolizados parciales de almidón con un contenido equivalente de carbohidratos) en 250-300 ml de agua en un período de 5 minutos.

Se realizó una nueva determinación sanguínea 2 horas después de la administración de sobrecarga de glucosa; en casos seleccionados, si se considera apropiado, también pueden obtenerse muestras cada media hora durante ese período.

A menos que la concentración de glucosa pueda determinarse inmediatamente, la muestra de sangre fue recogida en un tubo que contenía fluoruro sódico (6 mg/ml de sangre entera) centrifugándose posteriormente para la obtención del plasma, el cual se mantuvo congelado hasta que pudo estimarse la concentración de glucosa. Para la interpretación de resultados consúltese la tabla 2 (página 30).

### **5.4.3 ESTIMACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA, SECRECIÓN DE INSULINA E ÍNDICES DE FUNCIÓN DE CÉLULA BETA.**

Los índices utilizados para la determinación de IR órgano específica, fueron el índice de resistencia hepática a la insulina y el índice de sensibilidad muscular a la insulina (9).

El índice de resistencia hepática se estimó mediante la determinación de insulina en ayunas (mU/l) x glucosa en ayunas (mg/dl). El índice de sensibilidad muscular a la insulina (MISI), se midió =  $(dG/dt) / I$  la concentración de insulina en plasma, donde  $dG/dt$  es la tasa de decadencia de la concentración de glucosa en plasma desde su valor de pico a su punto más bajo durante la SOG/media.

### **5.4.4 DETERMINACIÓN DE LOS DIFERENTES SUBGRUPOS DE INSULINO-RESISTENCIA.**

Al inicio del estudio y con tras el cálculo de los índices de IR hepática y sensibilidad muscular respectivamente, los pacientes fueron clasificados en cuatro subgrupos de acuerdo a la presencia o ausencia de IR hepática: 1) hepática, 2) muscular, 3) hepática y muscular y 4) ausencia de IR hepática y muscular. Para este propósito, se ha usado un método descrito por Abdul-Ghani et al (10). Los pacientes se dividieron en terciles según su índice de IR-hepática e índice de IR- muscular. El tercil más alto de HIRI y el tercil inferior en MISI fueron considerados para indicar IR en cada órgano respectivamente. Una segunda definición operativa basada en el valor de la mediana de IR en el ME y a nivel hepático proporcionó resultados similares.

## 5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para contrastar la normalidad de las variables bioquímicas se empleó el test Kolmogorov-Smirnov. Aquellos datos que no seguían una distribución normal fueron transformados logarítmicamente ( $\log_{10}$ ). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® versión 21.0 para *Windows* (SPSS Inc., Chicago, IL). Para variables cualitativas: frecuencias y porcentajes; para variables cuantitativas: media  $\pm$  error estándar. Las diferencias en los valores medios se evaluaron mediante análisis de varianza (ANOVA). Se consideraron la edad, género e IMC como factores de confusión potenciales. La prueba de Bonferroni se utilizó en todos los casos que requirieron un análisis post-hoc. La prueba de ANOVA para medidas repetidas se utilizó también para valorar la influencia del status diabético sobre determinadas variables bioquímicas ( $P$  global para el efecto del status), la cinética de la respuesta en función de los diferentes subgrupos (diferentes estados) ( $P$  para el tiempo) y la interacción de ambos factores ( $P$  para el tiempo\*gen).

Posteriormente, para establecer la asociación entre la magnitud de la respuesta lipémica postprandial y la presencia de IR hepática y/o muscular, se utilizó la correlación de Pearson y análisis de regresión lineal multivariante utilizando el ABC-TGs y el incremento del ABC (iABC) como variables dependientes.

Todos los análisis fueron ajustados por factores de confusión potenciales y los valores de  $P < 0,05$  fueron considerados significativos.

## 5.6 MÉTODOS DE OBTENCIÓN BIBLIOGRÁFICA:

Para la revisión bibliográfica se usó la web (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) conocida como *PUBMED* y el motor de búsqueda *MEDLINE* ofrecido por la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos, utilizándose varias entradas, palabras clave o



encabezamientos MeDH del *Index Medicus*. Se empleó a su vez el proveedor de información *Ovid Technologies* al que se accede a través del *Ovid Web Gateway* y la biblioteca virtual Scielo formada por una colección de revistas científicas españolas de ciencias de la salud seleccionadas de acuerdo a unos criterios de calidad preestablecidos. Todas estas plataformas utilizadas junto con la consulta directa de determinadas revistas científicas se realizó a través de la Biblioteca Virtual del Servicio de Salud Público de Andalucía (SSPA) (<http://www.bvsspa.es/profesionales/>).

Las referencias aparecen presentadas con el estilo o normas de ***The New England Journal of Medicine*** para la publicación de manuscritos en el ámbito de las [Ciencias de la Salud](#).



## **VI. RESULTADOS**

## 6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Como se ha indicado previamente en el apartado de diseño y metodología (**Tabla 6**), en el estudio CORDIOPREV se encuentran incluidos un total de 1002 pacientes de edad comprendida entre los 20 y 75 años que han presentado un evento coronario al menos en los 6 meses previos a la fecha de inclusión en el estudio.

La totalidad de los pacientes han sido clasificados en tres subgrupos en función de su condición diabética en pacientes con DM2, prediabetes o ausencia de DM2 (no diabéticos). La clasificación de los diferentes grupos objeto de estudio se han establecido de acuerdo con los criterios diagnósticos vigentes de DM2 y prediabetes en el momento de entrada en el estudio mediante la anamnesis dirigida y las subsiguientes determinaciones analíticas.

El número de pacientes en el subgrupo de pacientes no diabéticos (N=57), pacientes prediabéticos atendiendo a los criterios diagnósticos establecidos por la ADA 2009 (N=364), y un tercer grupo constituido por los pacientes diabéticos (N=581).

Los parámetros cardiometabólicos principales determinados en los grupos de estudio en el momento basal se reflejan a continuación (**Tabla 7**). Parámetros como la edad, IMC, perímetro de cintura, niveles de HbA1c y/o índice HOMA-IR, mostraron diferencias significativas en los diferentes subgrupos.

**Tabla 7.** Características basales de la población.

	Diabéticos n=581	Prediabéticos n=364	No diabéticos n=57	valor P
Edad (años)	60.78 ± 8.67*	58.41 ± 9.28*	54.68 ± 8.39*	0.005
IMC	31.73 ± 4.54*	30.57 ± 4.26*	28.1 ± 4.54*	0.001
P. cintura (cm)	107.14 ± 11.69*	103.32 ± 19.88*	96.59 ± 10*	0.001
HbA1c (%)	7.19 ± 1.26*	5.96 ± 0.28*	5.39 ± 0.22*	0.001
AST (mg/dl)	24.72 ± 16.67	26.31 ± 13.16	24.00 ± 6.37	0.219
ALT (mg/dl)	27.96 ± 23.73	28.58 ± 16.52	27.28 ± 13.88	0.136
Triglicéridos (mg/dl)	144.88 ± 72.72	124.76 ± 62.81	105.75±62.22	0.040
PCR (mg/dl)	2.76 ± 2.13	2.08 ± 1.86	1.61 ± 1.46	0.090
Insulina (mU/L)	12.51 ± 13.50	9.19 ± 6.60	6.92 ± 3.87	0.016
Ferritina (ng/ml)	97.45 ± 101.14	108.39 ±100.77	14.58 ± 99.90	0.679
HOMA-IR	5.49 ± 6.49*	2.13 ± 1.60*	1.56 ± 0.94*	0.001
Glucosa basal (mg/dl)	128.53 ± 44.24*	94.11 ± 10.24	81.18 ± 6.7	0.001
Glucosa 2h SOG (mg/dl)	247.28 ± 108.3*	125.13 ± 38.35	106.11± 21.09	0.001
Índice IR hepática	2227.5 ± 2631.6*	1170.36±904.67*	768.57±406.98*	0.001
Índice IS muscular	0.025 ± 0.016	0.019 ± 0.021	0.022 ± 0.044	0.100

IMC: índice de masa corporal; P. cintura: perímetro de cintura; AST: aspartato aminotransferasa; ALT alaninoaminotransferasa; usPCR: proteína C reactiva ultrasensible; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment; glucosa 2h SOG: glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa; Los datos son expresados con la media ± desviación estándar. Letras diferentes (\*) expresan diferencias estadísticamente significativas con valor de p inferior a 0,05.

## 6.2 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA POSTPRANDIAL

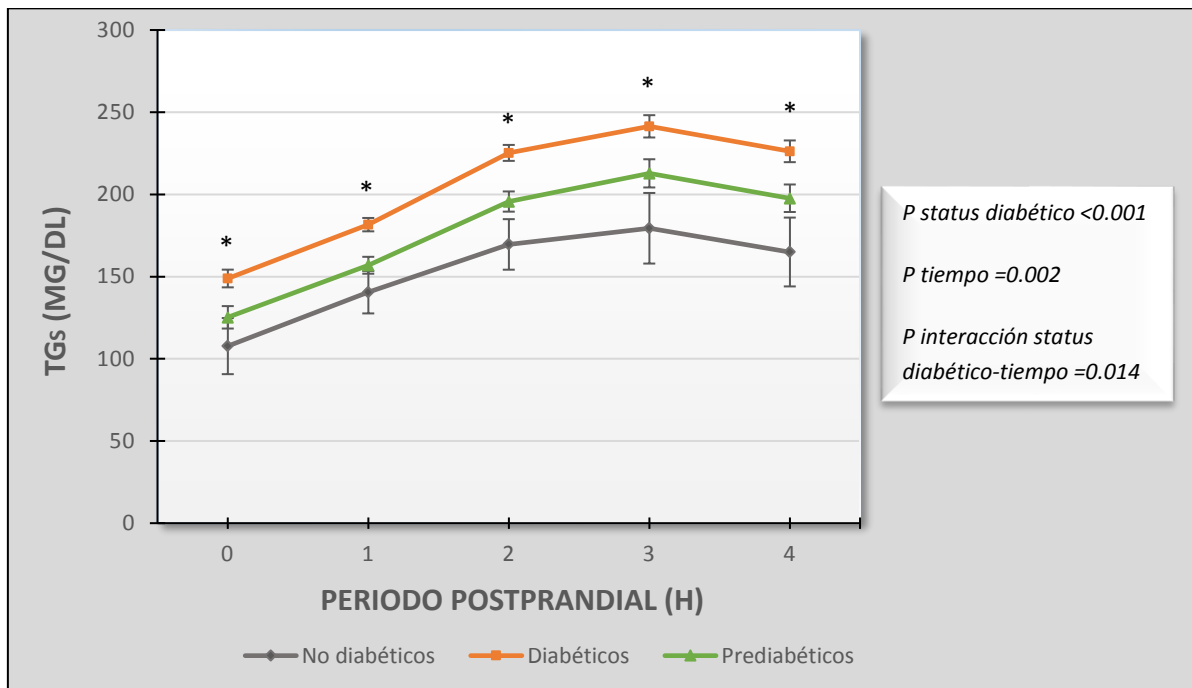
En primer lugar se analizó la respuesta postprandial en la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio CORDIOPREV tras la ingesta de una comida mixta rica en grasa estandarizada, descrita previamente con detalle en el apartado de material y métodos.

Se objetivó que los pacientes diabéticos presentaron una mayor magnitud de respuesta lipémica postprandial determinada por mayores niveles plasmáticos de TGs postprandiales ( $p < 0.001$ ) y TRL-TGs ( $p = 0.002$ ) comparado con aquellos pacientes prediabéticos (**Figuras 8A y 8B**).

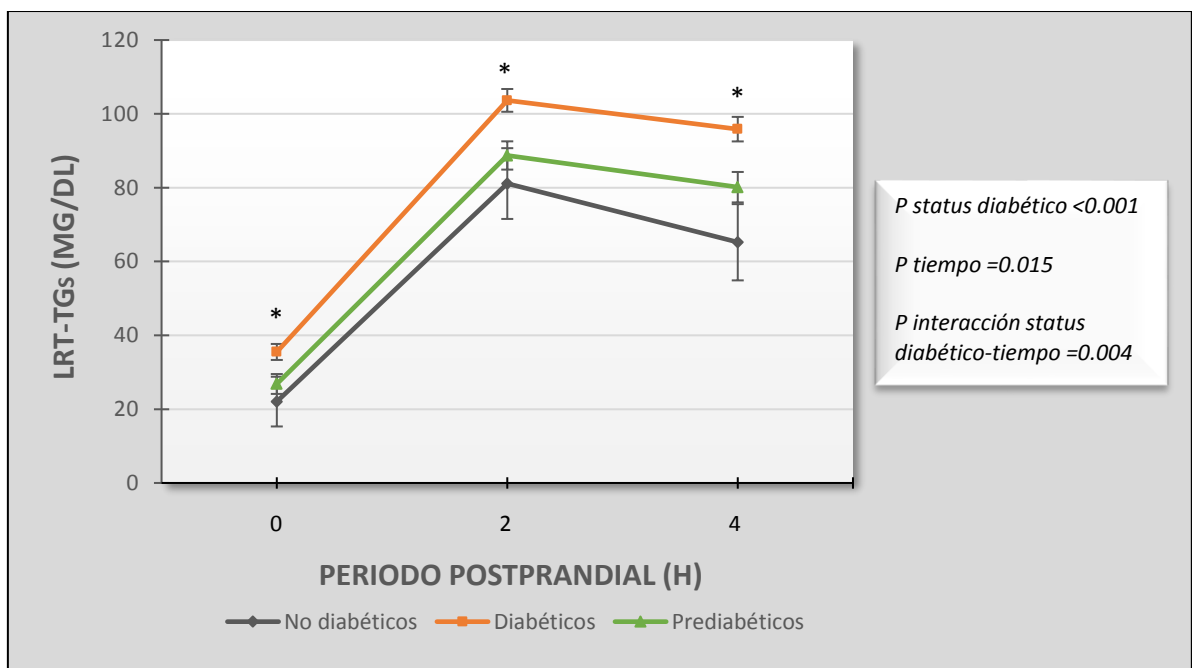
Específicamente, los pacientes prediabéticos presentaron una mayor respuesta lipémica postprandial de TGs y TRL-TGs-s en relación al subgrupo de pacientes no diabéticos ( $p < 0.001$ ) (**Figuras 8A y 8B**).

En conclusión, podemos afirmar que la magnitud de la respuesta postprandial se incrementa de forma progresiva en relación a la ausencia de diabetes, prediabetes y posterior desarrollo de DM2 de forma significativa ( $p < 0.001$ ). El análisis del ABC-TGs y ABC de TRL-TGs de forma consistente, mostraron el mismo efecto ( $p < 0.001$  y  $p < 0.001$  respectivamente) (**Tabla 8**).

## 8.A)



## 8.B)



- Evolución de TGs (8.A) y TRL-TGs (8.B) tras la comida mixta rica en grasa, en relación a la presencia de prediabetes, diabetes o no diabetes. Los resultados son expresados con la media  $\pm$  desviación estándar. Las variables fueron analizadas mediante ANOVA test de medidas repetidas utilizando la edad, sexo e IMC como covariables. Letras diferentes (\*) expresan diferencias estadísticamente significativas con valor de p inferior a 0,05.

De forma consistente, el área bajo la curva (ABC) de TGs y ABC de TRL-TGs-s fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos ( $p < 0.001$  y  $p = 0.002$  respectivamente) comparado con subgrupo de pacientes prediabéticos (**Tabla 8**).

A continuación, se evaluó el incremento del área bajo la curva (iABC) de TGs. Los pacientes diabéticos mostraron igualmente, un mayor incremento del ABC (iABC) de TGs ( $p < 0.001$ ) y PRL-TGs ( $p < 0.001$ ) comparados con el subgrupo de pacientes prediabéticos y no diabéticos (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Valor del área bajo la curva de TGs e incremento del ABC de acuerdo al status diabético.

	<b>Diabéticos n=581</b>	<b>Prediabéticos n=364</b>	<b>No diabéticos n=57</b>	<b>Valor P</b>
<b>ABC-TGs</b>	48153.31 ± 21486.26*	42542.64 ± 18250.47*	7612.5 ± 16874.66*	0.001
<b>ABC TRL-TGs</b>	20319.69 ± 16633.45*	17064.00 ± 10771,03*	14970.29 ± 8080.98*	0.001
<b>iABC TGs</b>	14824,47 ± 10363,01*	13348.15 ± 8737.19	12284.71 ± 9291,00	0.038
<b>iABC TRL-TGs</b>	11801.26 ± 8184.73*	10628.53 ± 8179.69	9680.13 ± 6259.98	0.040

- Las variables se compararon mediante ANOVA con edad, el sexo y el IMC como covariables. Letras diferentes expresan diferencias estadísticamente significativas con valor de p inferior a 0,05. ABC-TGs: área bajo la curva de los triglicéridos; ABC TRL-TGs: área bajo la curva de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL-TGs); iABC-TGs: incremento del área bajo la curva de los triglicéridos. iABC -TRL-TGs. Los valores son expresados mediante la media ± DE. Letras diferentes (\*) expresan diferencias estadísticamente significativas con valor de p inferior a 0,05.



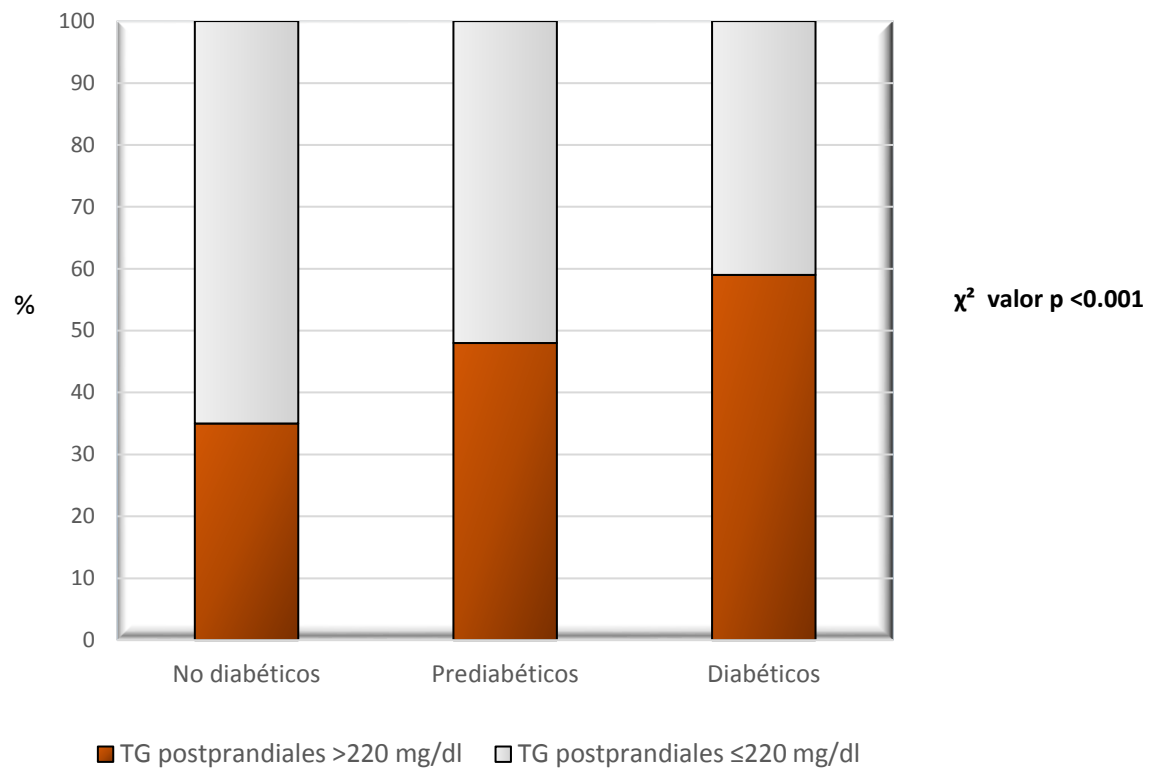
### 6.3 EVALUACIÓN DE RESPUESTA DE TRIGLICÉRIDOS POSTPRANDIAL INADECUADA

La existencia de una respuesta de TGs postprandiales alterados, respuesta se define de acuerdo a lo establecido en estudios previos por Mihás et al, considerándose ante la presencia de un nivel de triglicéridos  $\geq 220$  mg/dl presente en algún punto de la realización de la prueba, es decir en el tiempo 0, 1, 2, 3 y/o 4 respectivamente.

En este sentido, los pacientes de cada subgrupo se clasificaron en función de la presencia o ausencia de una respuesta de TGs postprandial alterada. Así, el porcentaje evidenciado de pacientes en el grupo de pacientes no diabéticos de respuesta postprandial inadecuada fue del 35%, en el grupo de pacientes prediabéticos del 48%, y un 59% en el grupo de pacientes diabéticos ( $p < 0.001$ ) **(Figura 9)**.

De estos resultados, se refleja que menos de la mitad de los pacientes no diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida presentan una respuesta lipémica inadecuada, aumentando a aproximadamente la mitad en el caso de los pacientes prediabéticos, y de forma superior al 50 % en el caso de los pacientes con DM2 establecida.

Figura 9.



- Prevalencia de respuesta postprandial alterada determinada por nivel de TGs  $\geq 220$  mg/dl en algún punto de las diferentes determinaciones: 35% en sujetos no diabéticos, 48% en prediabéticos y 59% en los pacientes diabéticos.

#### 6.4 EVALUACIÓN DE INSULINORRESISTENCIA ÓRGANO-ESPECÍFICA

Posteriormente, se evaluó la respuesta lipémica postprandial en los pacientes no diabéticos y diabéticos sin tratamiento farmacológico en el momento de inclusión en el estudio en relación a la presencia de forma predominante de los diferentes estados de insulinorresistencia (IR): hepática y/o muscular en función del cálculo de los diferentes índices de acuerdo a lo anteriormente expuesto en el apartado de material y métodos.

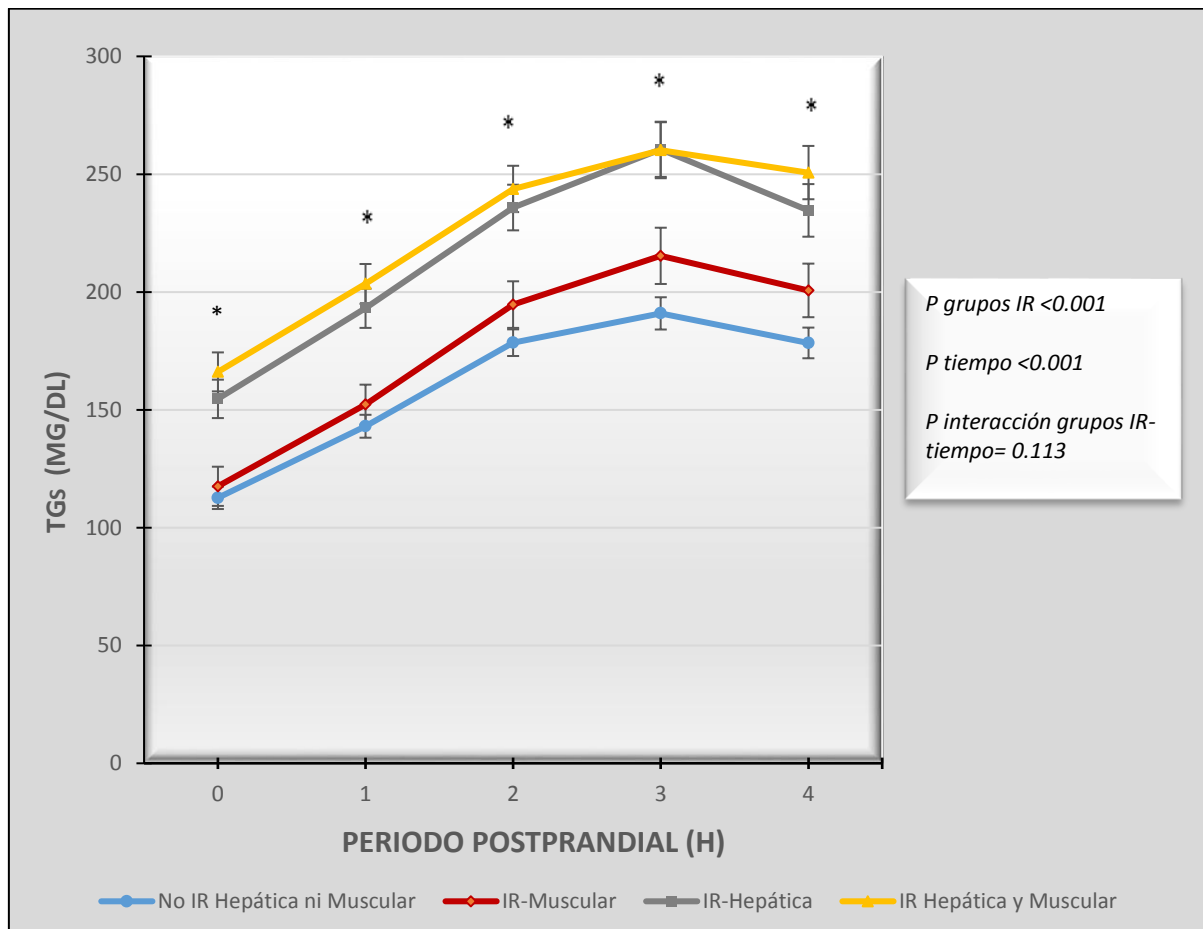
El motivo de exclusión del resto de los pacientes diabéticos que se encontraban recibiendo tratamiento farmacológico al inicio del estudio, fue evitar el efecto de los diferentes tratamientos antidiabéticos en la sensibilidad de la insulina en los diferentes tejidos, y por tanto la posible modificación de los índices de IR.

En este sentido, los pacientes (N=642) se clasificaron en cuatro grupos de acuerdo a la presencia de IR hepática y/o muscular: 1) presencia de IR hepática, 2) IR muscular, 3) ausencia de IR hepática y muscular y 4) presencia de ambas, IR hepática y muscular.

Aquellos pacientes con presencia de IR hepática de forma predominante, presentan de forma significativa una mayor magnitud de respuesta postprandial comparados con los pacientes con predominio de IR-muscular o ausencia de IR ( $p < 0.001$ ) (**Figura 10**). El ABC de TGs de forma consistente, fue mayor en los pacientes con IR-hepática.

No se objetivaron diferencias en relación a la magnitud de lipemia postprandial en el subgrupo de pacientes con IR hepática al compararlos con aquellos sujetos con presencia de IR hepática y muscular ( $p > 0.05$ ) (**Figura 10**).

Figura 10.



- Evolución de TGs tras el TSOG de acuerdo a los diferentes grupos de insulino-resistencia: IR-hepática, IR muscular, no IR hepática ni muscular, IR hepática y muscular. Los resultados son expresados en media  $\pm$  desviación estándar. Las variables son comparadas mediante ANOVA utilizando edad, sexo e IMC como covariables. Letras diferentes (\*) expresan diferencias estadísticamente significativas con valor de  $p$  inferior a 0,05.

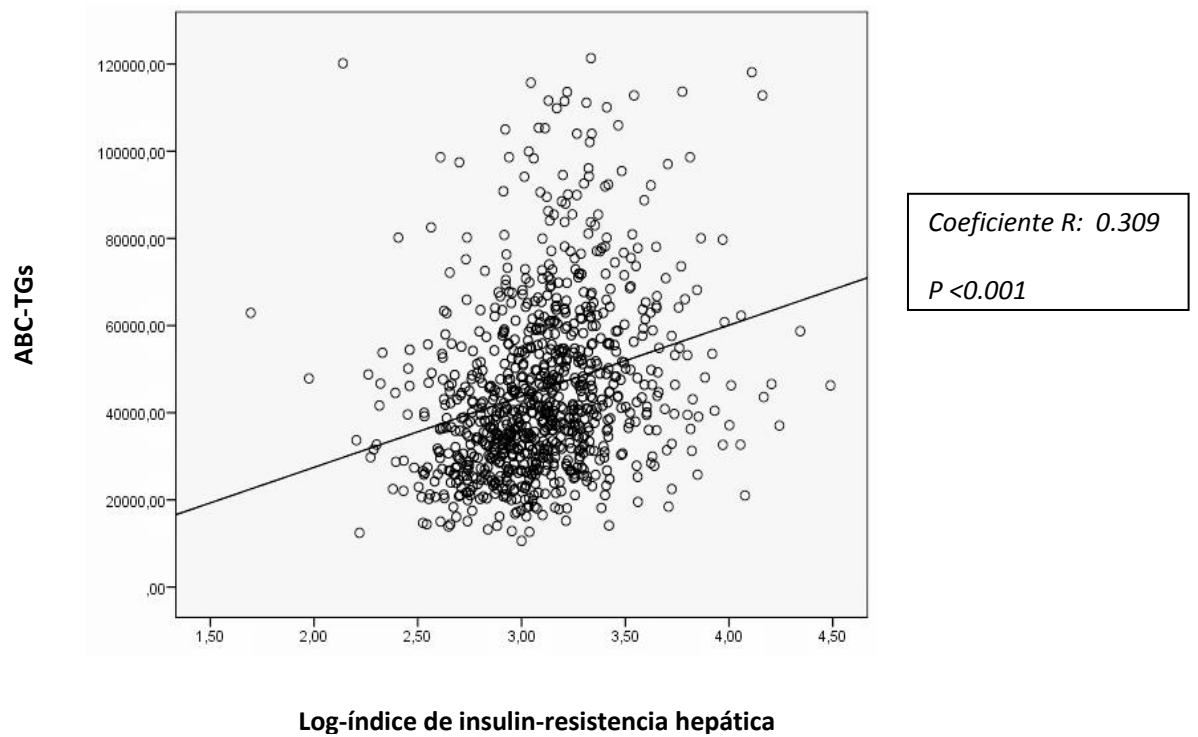
Posteriormente, se realizó una correlación de Pearson y análisis de regresión lineal multivariante para establecer la asociación entre la magnitud de la respuesta postprandial y los diferentes índices de IR estudiados: índice de IR hepática e índice IR muscular.

El análisis de regresión utilizando el ABC-TGs como variable dependiente, muestra una asociación significativa con el índice de IR-hepática (R: 0.309; CI 95% (15327.162 – 24080.365);  $p < 0,001$ ) (**Figura 11A**). No se evidenció asociación entre la respuesta lipémica postprandial y el índice de IR-muscular ( $p > 0.005$ ) (**Figura 11B**). De forma consistente, el iABC-TGs, igualmente mostró asociación con el IR hepática de forma significativa (R:0.2;  $p < 0.001$ ) (**Figura 11C**).

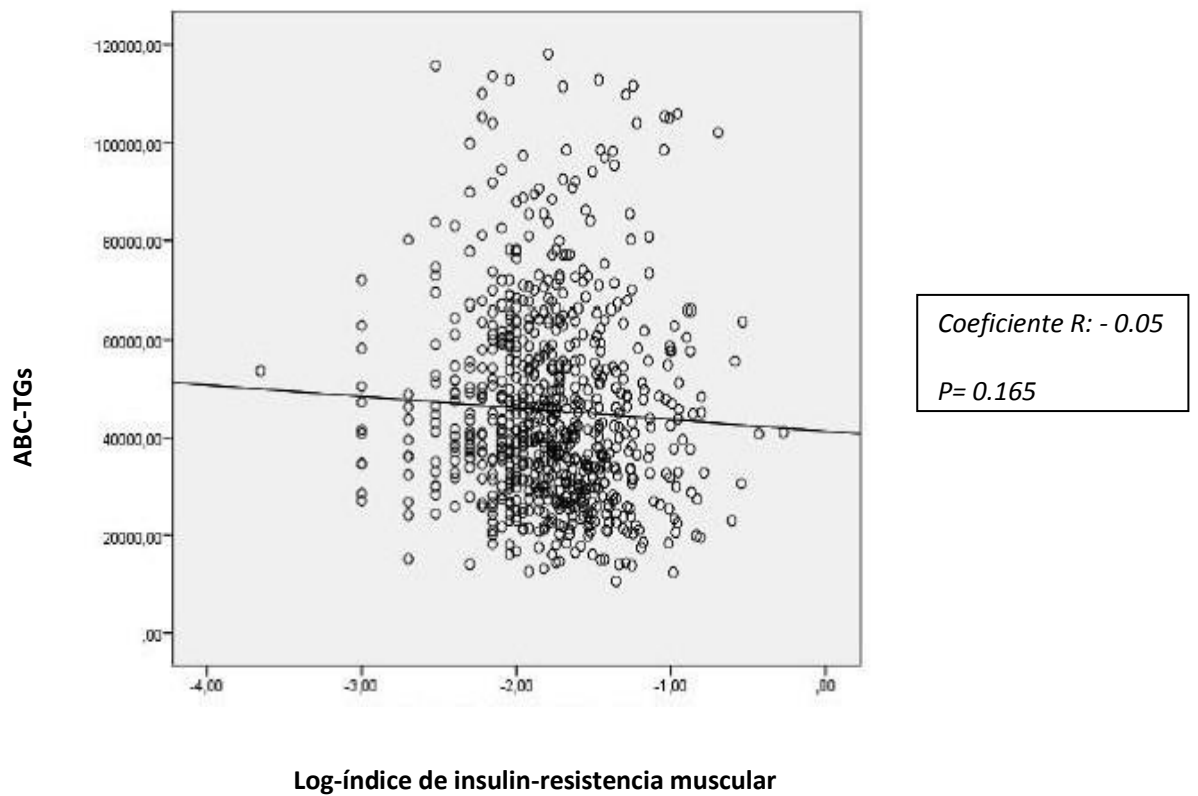
Finalmente, se evaluó el efecto de los principales tratamientos farmacológicos de los pacientes (antiagregantes, antihipertensivos, estatinas, otros hipolipemiantes) sin experimentar cambios en relación a la magnitud de la respuesta lipémica postprandial en los resultados mostrados.

Figura

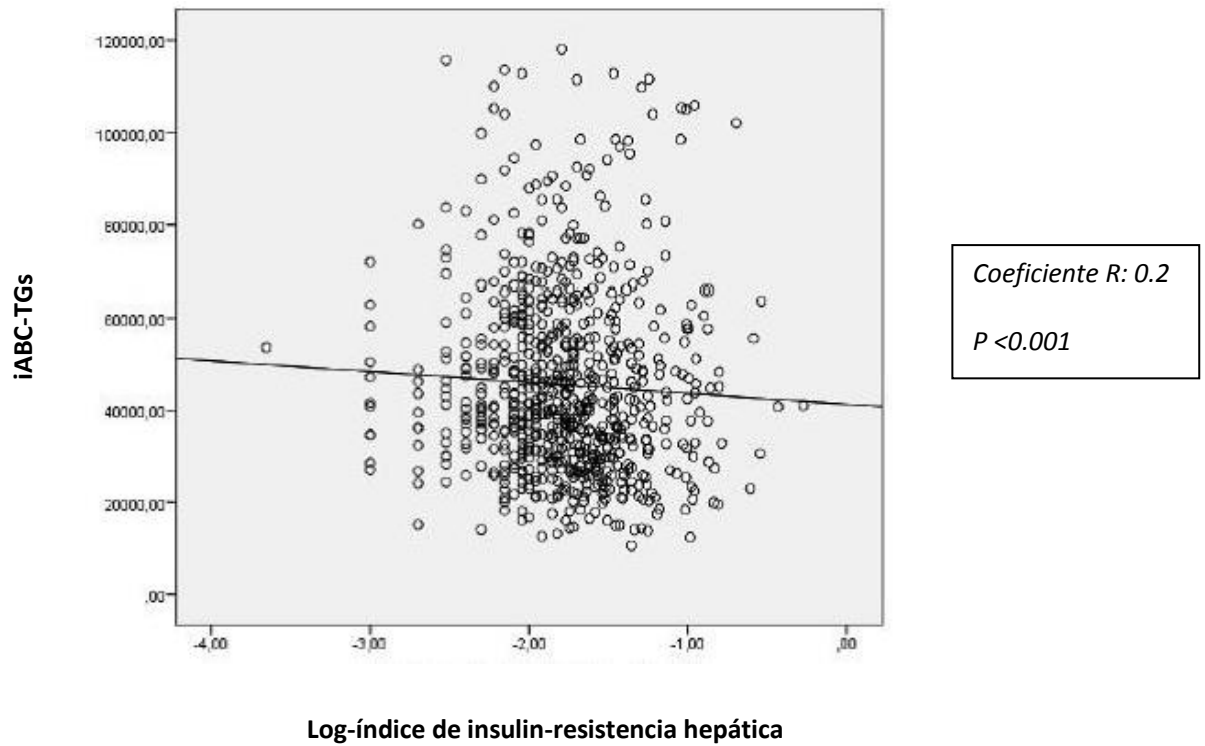
11. A)



11.B)



## 11.C)



- Diagrama de dispersión y regresión lineal en relación al ABC-TGs e índice de IR hepática **(11.A)** e índice de IS muscular **(11.B)**. Diagrama de dispersión y regresión lineal del iABC-TGs y el logaritmo del índice de IR hepática **(11.C)**.





## **VII. DISCUSIÓN**

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que los pacientes prediabéticos presentan un menor grado de flexibilidad metabólica determinada por una mayor magnitud de la respuesta lipémica postprandial en comparación con los pacientes no diabéticos. Por otra parte, en esta gran cohorte confirmamos los datos reportados en estudios anteriores que indican que el estado de diabetes se encuentra asociado con un metabolismo anormal de las lipoproteínas postprandiales[181, 182]. Por lo tanto, la prevalencia de una hipertrigliceridemia postprandial alterada, aumenta de forma progresiva en los pacientes no diabéticos (35%), prediabéticos (48%) y diabéticos (59%) respectivamente.

Asimismo, la magnitud de la respuesta postprandial fue significativamente mayor en los pacientes con IR hepática en comparación con aquellos pacientes con IR muscular o sin ningún tipo de IR. Por último, nuestros resultados indican una asociación entre IR hepática y la magnitud de respuesta postprandial de TGs.

La presencia de hipertrigliceridemia durante el período postprandial se encuentra determinada por la sobreproducción y/o disminución del catabolismo de TRL-TGs, siendo consecuencia de varios factores, incluyendo variaciones genéticas y condiciones médicas como la obesidad y la RI[183, 184]. Los TGs circulan en sangre formando parte de diversos tipos de lipoproteínas y en proporciones variables, ejemplo QM formados en el 85-90% por TGs; VLDL con un 50-60%; IDL contienen entre el 20-25% de TGs; c-LDL y c-HDL con alrededor del 10%. Tanto los QM como las VLDL son procesados en el músculo y el tejido adiposo por la LPL, por cuya acción se degrada la porción de TGs de estas partículas[185]. La acumulación de TRL-TGs en el estado postprandial, promueve la retención de partículas remanentes en la luz arterial y debido a su tamaño, dichas partículas no pueden cruzar el endotelio tan eficientemente como unas de menor tamaño, lo cual induce aterosclerosis acelerada[186]. En este sentido, datos reportados de previos estudios han relacionado la presencia de una exagerada respuesta postprandial TGs con la incidencia de enfermedad coronaria (EC) y accidente cerebrovascular[187]. El papel de los TGs en la patogénesis de la EC involucra distintos

mecanismos, directos e indirectos mediante efecto sobre el metabolismo de otras lipoproteínas, sistemas enzimáticos, coagulación y trombosis así como disfunción endotelial. Aun así, la relación entre los niveles de TGs e incidencia de enfermedad cardiovascular continúa siendo materia de discusión; sin embargo, la evidencia es creciente en cuanto a que sus concentraciones elevadas conllevan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares[188, 189]. En la mayoría de los estudios, las cifras de TGs se obtienen en ayunas; sin embargo, la hipertrigliceridemia postprandial desempeña un papel crítico en el desarrollo de aterosclerosis ya que indica la presencia de remanentes de lipoproteínas, lo cual favorece el desarrollo precoz y la progresión de aterosclerosis [190]. La elevación de TGs es una de las alteraciones lipídicas más frecuentes, incluso en presencia de cifras normales de colesterol. A su vez, no todos los sujetos con hipertrigliceridemia conllevan un mayor riesgo de EC, ya que diversos factores se encuentran igualmente implicados, entre ellos la alimentación, especialmente aquella rica en hidratos de carbono.

Por lo tanto, la relación entre TGs, aterosclerosis y EC ha sido punto de gran controversia debido a que los primeros estudios poblacionales entre ellos el de *Framingham*, mostraron tan sólo una relación directa entre EC y TGs en el sexo femenino[191], dándole mayor importancia a las cifras del c-HDL. En una revisión posterior, tras 14 años de seguimiento, se pudo demostrar que entre los sujetos con altos niveles de TGs y c-HDL bajo, la incidencia de EC era el doble, aunque este mismo patrón fue más acentuado en las mujeres[192].

Si bien el término postprandial se refiere al período que sigue a una comida, su duración depende de la composición de ésta. Así, para una comida rica en hidratos de carbono este período conlleva 2-4 h, en el caso de una ingesta con alto contenido en lípidos puede extenderse a más de 8 h [193]. No obstante, es en este período en el que el ser humano pasa la mayor parte de su tiempo. Como comentamos previamente, a finales de la década de los setenta, Zilversmit postuló la hipótesis que unía la dislipemia

postprandial con el desarrollo de la aterosclerosis en virtud de la importancia de las TRL-TGs y de los remanentes de QM por su potencial aterogénico y su largo tiempo de residencia en el espacio intravascular. Esta presunción fue comprobada posteriormente al conocerse los procesos relacionados con la oxidación del c-LDL y la inflamación vascular que involucraban a las TRL-TGs [194, 195]. En la era moderna, la adopción de un estilo de vida poco saludable, con una mayor ingesta de calorías que las necesarias (especialmente debida a la mayor cantidad de grasa saturada), en combinación con una reducida actividad física se han relacionado con un incremento de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y metabólicas.

Recientemente ha cobrado importancia la asociación de hipertrigliceridemia postprandial y riesgo de eventos vasculares[196]; relación ya previamente demostrada en diversos ensayos clínicos; el de la *Salud de los Médicos* es uno de los más relevantes al evidenciar una correlación inversa entre el diámetro de las partículas de c-LDL con el valor de TGs y una alta correlación directa con la concentración de c-HDL[197]. Tras el ajuste de diversas variables de confusión, la relación entre la concentración de TGs postprandial y el riesgo de infarto del miocardio fue aparentemente lineal a lo largo de la distribución: los varones en el quintil más elevado tuvieron un riesgo, aproximadamente, 2,5 veces mayor que aquellos en el quintil más bajo. Resultados provenientes del análisis de los datos del estudio *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) en 2.809 sujetos con determinación de TGs, tanto en ayunas como postprandial, mostraron en este último grupo una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia que los valores en ayunas e igualmente un incremento similar de riesgo, lo cual indica, teniendo en cuenta las limitaciones de este análisis por ser retrospectivo, que la determinación postprandial de TGs puede ser más útil que su determinación habitual en ayunas para la estratificación del riesgo[198].

El estudio prospectivo realizado en Dinamarca con más de 13.000 participantes (7.587 mujeres y 6.394 varones) con seguimiento por 26 años mostró una relación entre los niveles de TGs en no ayunas y el mayor riesgo de eventos coronarios y muerte[199]. En

el análisis del *Women's Health Study*, con la participación de 26.509 mujeres inicialmente sanas, durante el seguimiento de 11,4 años, la cifra de TGs postprandial (2 a 4 h) fue un marcador determinante de eventos cardiovasculares futuros independientemente de los factores de riesgo basales, valor de otras fracciones lipídicas y marcadores de RI [115]. Esta relación se debilitó en la medida que transcurría más tiempo tras la comida. El *Copenhagen City Heart Study* incluyó a 13.956 sujetos daneses de 20 a 93 años de edad que fueron seguidos por espacio de 30 años. De ellos, 1.529 sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico, con una incidencia acumulada en los grupos con valores más altos de TGs postprandial tanto en varones como en mujeres. El riesgo absoluto de un evento variaba entre el 2,6% en los varones menores de 55 años y con cifras de TGs < 89 mg/dl hasta el 16,7% en aquellos con más edad y valores > 443 mg/dl. En cuanto a las mujeres, estos índices eran del 1,9 y el 12,2%, respectivamente[200]. Además, en un análisis transversal, los sujetos con ACV previo tenían cifras de TGs y de remanentes de quilomicrones significativamente más elevados que los controles.

Más recientemente, se ha publicado el primer estudio prospectivo comparativo en 26.330 mujeres sanas (19.983 y 6.347 con determinación en ayunas y postprandial, respectivamente) con 11 años de seguimiento, cuyos resultados mostraron una mayor capacidad de determinación postprandial de c-HDL, TGs, relación colesterol total/c-HDL y ApoA-1 en la predicción de eventos cardiovasculares en comparación con la determinación en ayunas de las otras fracciones lipídicas; la más poderosa fue la calculada para los TGs postprandiales[201]. En este sentido, estudios recientes muestran una adecuada correlación entre las cifras de TGs en ayunas y postprandiales: un valor de TGs en ayunas < 90 mg/dl, predice por lo general una respuesta postprandial controlada, indicándose un valor <100 mg/dl como el umbral debajo del cual los TGs no influyen en el riesgo de EC[202].

De hecho, en el estudio *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction-22* (PROVE IT), el grupo de pacientes que alcanzó

cifras de triglicéridos <150 mg/dl tuvo un riesgo del 27% menor ( $p < 0.001$ ), en comparación con el grupo con cifras por encima de ese valor; en otras palabras, por cada 10 mg/dl de reducción en la cifra de TGs, la incidencia de muerte, infarto de miocardio y recurrencia del síndrome coronario agudo se redujo en el 1,6 y el 1,4% después de ajustar por los valores de c-LDL, colesterol no-HDL y otras covariables ( $p < 0.001$  y  $p < 0.01$  respectivamente)[203]. Nakamura et al, objetivaron niveles significativamente mayores de TGs y TRL-TGs, tras test de sobrecarga oral grasa, en pacientes diabéticos con RI comparados con aquellos diabéticos sin RI. Asimismo, se evidenció una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, reclutamiento de neutrófilos y generación de estrés oxidativo resultando en disfunción endotelial en sujetos sanos, pacientes con hipertrigliceridemia y/o DM2[204].

No obstante, estudios epidemiológicos recientes como el de Copenhague y el PROCAM, refieren que los triglicéridos son predictores independientes de enfermedad cardiovascular. Igualmente, un metaanálisis de 17 estudios prospectivos estima que, tras corregir por la concentración de c-HDL, por cada aumento de 1 mmol/l (88 mg/dl) en la concentración plasmática de triglicéridos, existe un incremento del riesgo cardiovascular del 14% en varones y del 37% en mujeres. Por otro lado, aunque no existen estudios de intervención dirigidos específicamente a pacientes con hipertrigliceridemia, aquellos en los que existe descenso de los TGs han demostrado una disminución del riesgo de EC[205, 206], de mortalidad[207] y de progresión angiográfica de las estenosis vasculares[208, 209]. En la mayor parte de estos estudios existen otros cambios lipídicos asociados a la disminución de TGs, como el descenso del c-LDL o el aumento del c-HDL, que dificultan la interpretación de los resultados.

En nuestra cohorte del estudio CORDIOPREV, con una gran representación diabética, nuestros resultados confirman de forma consistente que el estado diabético se asocia con una mayor magnitud de respuesta lipémica postprandial [210]. Asimismo, datos recientes indican que a diferencia de la situación en la población no diabética en la que

la medición de los niveles de TGs durante el período postprandial ha sido útil en la identificación de individuos con alto ECV, específicamente, la determinación de TGs postprandial en el paciente diabético ha mostrado resultados mucho menos prometedores.

La DM se asocia con un aumento de enfermedad cardiovascular no justificada por los factores de riesgo clásicos que con frecuencia la acompañan[211]. La hipertrigliceridemia y el incremento de TRL-TGs se relacionan con la gravedad de la aterosclerosis coronaria en pacientes con diabetes. Como ya se indicó previamente, las alteraciones lipoproteicas dependientes de TGs, no siempre evidentes en ayunas, se encuentran magnificadas en situación postprandial. Por tanto, el análisis del metabolismo lipídico tras la ingesta de una comida de prueba puede clarificar la fisiopatología diabética, y aclarar algunas de las incógnitas del elevado riesgo cardiovascular del paciente diabético. A esta serie de dudas aún no evidenciadas, es lo que tratamos de dar respuesta mediante nuestro estudio, realizado en sujetos con ECV establecida y por tanto con aún alto riesgo cardiovascular. La velocidad de la síntesis hepática de las partículas VLDL se encuentra limitada por la disponibilidad de AGL. Esta disponibilidad está aumentada en la DM2, como consecuencia de que el efecto inhibitorio de la insulina sobre la lipólisis del tejido adiposo y sobre la síntesis hepática de VLDL que es deficiente. Por otro lado, la síntesis hepática de apoB100 está aumentada en la DM, y la actividad de la LPL dependiente también de la insulina, se encuentra disminuida[212]. Si a la mayor concentración de VLDL inicial y a la menor actividad de la enzima se añade la aparición de quilomicrones tras la ingesta, cabe esperar una lipemia postprandial incrementada en estos individuos. Sin embargo, los resultados obtenidos en pacientes con DM2 son controvertidos. En estos sujetos, con frecuencia obesos, los TGs en ayunas ya son superiores a los de la población no diabética. Se ha descrito una mayor ABC de TGs en pacientes diabéticos que desaparece al corregir por los TGs basales, aunque persisten alteraciones cualitativas en las partículas VLDL, con

aumento de los remanentes QM. Cuando se seleccionan pacientes diabéticos cuyo IMC y TGs basales no difiere de los del grupo control, no se encuentran diferencias en el ABC de TGs en la mayoría de trabajos, pero sí en otros. Por otra parte, en un estudio reciente se observó una mayor lipemia postprandial a igualdad de TGs basales, en familiares de primer grado de pacientes con DM2 con RI pero con tolerancia normal a la glucosa, respecto a los controles. Estos hallazgos sugieren que la repercusión de la IR sobre la tolerancia a los lípidos es más temprana que sobre la de la glucosa.

Las TRL-TGs son más ricas en apoE en los sujetos diabéticos con EC comparados los controles no diabéticos y sin enfermedad coronaria, lo que puede justificar una mayor aterogenicidad de las mismas en relación con la mayor captación de las TRL-TGs por los macrófagos y la transformación de éstos en células espumosas[213]. Por otro lado, también se han descrito alteraciones cualitativas, como la glicación de las apolipoproteínas, pero la implicación que pueda tener sobre la afinidad de las TRL-TGs, por la LPL o el receptor hepático de remanentes no es conocida. El aclaramiento lento de TRL-TGs, favorece un intercambio de triglicéridos por colesterol entre éstas y las LDL y HDL, mediado por la enzima transferidora de ésteres de colesterol[214]. Estas partículas c-HDL y c-LDL enriquecidas en TGs, al ser metabolizadas por la LH cuya actividad con frecuencia está incrementada en la diabetes y en la obesidad, se deplecionan de TGs. El resultado son partículas más pequeñas y más densas, con una alta relación proteína/colesterol: partículas LDL altamente aterogénicas y partículas HDL rápidamente aclaradas y, por tanto, poco protectoras. Aunque parece probable que la actividad disminuida de la LPL desempeñe un papel importante en el desarrollo de la dislipemia diabética (basal y postprandial), no existen evidencias que definan a una única de estas múltiples alteraciones enzimáticas y lipoproteicas como desencadenante del resto.

Sin embargo, la importancia de nuestros resultados radica en la determinación de la respuesta lipémica postprandial en pacientes prediabéticos, cuya relación aún no ha



sido establecida. Datos procedentes de estudios epidemiológicos recientes revelan que hasta el 70% de los sujetos con prediabetes, finalmente desarrollarán diabetes. Sin embargo, del mismo modo, estudios observacionales sugieren que el estado de prediabetes igualmente puede revertir a situación de normogluceemia[215]. Es por esta razón, por la que decidimos explorar el estado de prediabetes, en primer lugar porque se considera el estado inicial en la historia natural de evolución de la diabetes y además es un estado reversible con un largo período a menudo asintomático en sus primeras etapas, y en segundo lugar porque varios estudios han demostrado reducciones en el riesgo de desarrollar diabetes tras intervenciones como modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico[216-218].

En nuestro estudio, se observó que los pacientes prediabéticos muestran una mayor magnitud de la respuesta postprandial determinada por TGs y TRL-TGs al compararlos con los pacientes no diabéticos, lo que sugiere que ya incluso en esta etapa inicial, el metabolismo de lipoproteínas se encuentra alterado. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la presencia de una respuesta lipémica exagerada no se encuentran definidos, y los resultados en este sentido son controvertidos. Llegados a este punto nos planteamos ¿es la resistencia a la insulina la base que influye en la magnitud respuesta postprandial o bien, una respuesta postprandial exagerada la que posteriormente favorece una condición de resistencia a la insulina?.

La acumulación hepatocelular de TGs parece ser una causa directa de IR hepática. El hígado representa un papel primordial en la regulación de la homeostasis de la glucosa manteniendo una concentración plasmática de glucosa estable. La acción de la insulina en el hígado deteriorado conduce a RI lo que implica deterioro en la capacidad de la insulina para inhibir la producción de glucosa. Así, la resistencia hepática a la insulina, determinada por una reducida sensibilidad del hígado a la insulina provoca gluconeogénesis e hipergluceemia. Ante el estado de IR, el adipocito aumenta la liberación de AGL a la circulación plasmática. A su vez, este aumento de flujo de AG en

el hígado estimula la lipogénesis hepática y promueve la sobreproducción de VLDL-TGs, lo que contribuye a la patogénesis de la hipertrigliceridemia en población diabética[219, 220].

A este respecto, estudios recientes muestran el efecto del estrés sobre la RI durante el estado postprandial sugiriendo que la presencia de lipemia postprandial exagerada juega un papel importante en el desarrollo de la diabetes no únicamente mediante resistencia a la insulina hepática, sino también en el desarrollo de la resistencia a la insulina en todo el cuerpo según de estos mecanismos. Aunque la RI a se desarrolla simultáneamente en múltiples órganos, la importancia puede diferir entre los diferentes tejidos[221, 222]. En este sentido, nuestros resultados demuestran que aquellos pacientes que presentan fundamentalmente IR a nivel hepático principalmente, presentaron una mayor magnitud de respuesta lipémica postprandial de TGs y TRL-TGs en comparación con aquellos sujetos con IR muscular, y además, existe una asociación significativa entre la magnitud respuesta postprandial y el grado de resistencia a la insulina hepática definido por el índice de IR hepática. Por lo tanto, este hallazgo es interesante, ya que sugiere que la presencia de IR hepática parece ser un factor contribuyente fundamental de la dislipidemia postprandial, ya que en el período postprandial el efecto de la insulina y la sensibilidad a la misma, son considerados importantes biomarcadores del riesgo cardiovascular. La insulina facilita la entrada de los AGL, su esterificación y el almacenamiento en forma de TGs en el tejido adiposo. En situaciones de RI esto no ocurre, de modo que en situación postprandial circula una cantidad inadecuada de AG libres que reduce la sensibilidad a la misma y acentúa la lipemia postprandial. Por lo tanto, la lipemia postprandial provoca cambios en el perfil de lípidos circulantes e induce RI y disfunción endotelial[38].

Bajo condiciones metabólicas normales, la insulina estimula la perfusión microvascular (reclutamiento capilar) en músculo esquelético y tejido adiposo subcutáneo, aumentando el flujo sanguíneo, principalmente después de la ingestión de la comida o

el ejercicio físico[223]. En el músculo esquelético, la insulina promueve el transporte de glucosa y las actividades de hexoquinasa y 6-fosfofructoquinasa y, posteriormente, de la glucólisis. En términos de metabolismo de las proteínas, la insulina aumenta la síntesis y disminuye la degradación de proteínas a favor de un proceso anabólico. Igualmente, la insulina mejora la vasodilatación capilar, aumentando en consecuencia el flujo de nutrientes en tejidos periféricos y especialmente en el músculo esquelético y actúa a través de los receptores de insulina tradicionales en el endotelio vascular para estimular la producción de ácido nítrico[224]. La respuesta de la insulina endotelial está mediada a través de una vía de la PI3-quinasa que tras varios pasos intermedios, termina con la activación de la sintetasa del óxido nítrico endotelial. El flujo de sangre es altamente importante para el metabolismo del músculo esquelético, aumentando tras la ingestión de comidas y durante el ejercicio, con una correlación entre la tasa de insulina estimulada y la captación de glucosa así como la vasodilatación[225]. La mejora por tanto del flujo de sangre de esta manera en los vasos de resistencia puede inducir la entrega de la glucosa y la insulina a los tejidos periféricos, y así contribuir a la eliminación total de la glucosa.

El tejido adiposo subcutáneo representa aproximadamente el 85% del total de la reserva de grasa corporal en sujetos con diversos grados de la adiposidad. Su papel metabólico principal es el almacenamiento de TGs, y la liberación de los lípidos almacenados en otros tejidos cuando es de necesidad. El metabolismo en el tejido adiposo se encuentra bajo riguroso control. Por lo general, cuando un sujeto ingiere una comida, dentro de la primera hora postprandial, el catabolismo de grasa se convierte en el almacenamiento de grasa, mientras que sucede lo contrario en el caso de la actividad física. El tejido adiposo interactúa con la circulación proporcionando triglicéridos y AG no esterificados dependiendo de las necesidades metabólicas en cada momento. Existen dos tipos de lipoproteínas ricas en triglicéridos: los quilomicrones, las partículas más grandes, que transportan la grasa de nutrientes absorbidos a nivel intestinal, y las lipoproteínas de

muy baja densidad, que transportan a través del torrente circulatorio triglicéridos "endógenos" liberados por el hígado. El tejido adiposo regula su metabolismo en parte mediante el aumento de su tasa de flujo de sangre principalmente en el período postprandial precoz siendo esencial la perfusión capilar para esta función. En situaciones de aumento de demanda de energía, como en la actividad física, el flujo sanguíneo aumenta para facilitar la entrega de productos lipolíticos a los tejidos periféricos[226]. Por otra parte, tras la ingesta de comida, ayuda la entrega de sustratos ingeridos los depósitos de grasa. Esta respuesta de flujo sanguíneo al tejido adiposo se encuentra sujeto a la estimulación u inhibición adrenérgica. Fisiológicamente, los picos de flujo sanguíneo en el tejido adiposo se producen entre media hora y una hora tras la ingestión de nutrientes, lo cual coincide con el pico de insulina en plasma y la inhibición de la lipólisis[227]. El flujo de sangre se eleva en respuesta a una mayor demanda para los productos lipolíticos como la energía, o que para la escisión de AG libres de la circulación.

Mediante el estudio de individuos obesos y diabéticos en la década de los 90, Janson et al, detectaron deterioro en el tejido adiposo a la respuesta del flujo sanguíneo interpretado como una faceta de la resistencia a la insulina junto con hipertensión y lipólisis elevada. Desde entonces, numerosos estudios han corroborado esta hipótesis en la cual en estados de disminución de la sensibilidad a la insulina, el aumento postprandial de flujo sanguíneo al tejido adiposo se reduce. Karpe et al, mostró que el aumento del flujo sanguíneo postprandial se encuentra asociado con sensibilidad a la insulina, independientemente del peso. Dimitriadis et al, mostró un ayuno y un flujo sanguíneo al tejido adiposo postprandial en todas las etapas de la regulación metabólica disminuido, incluyendo el estado prediabético y familiares de primer grado de pacientes diabéticos. En los pacientes diabéticos no es posible aumentar el flujo sanguíneo del tejido adiposo durante el ejercicio prolongado de intensidad moderada, en combinación con la incapacidad para regular la movilización de AG no esterificados que permitan la

eliminación de la glucosa[228]. El ejercicio, en los pacientes diabéticos, aumenta igualmente la lipólisis que tiene lugar en el tejido adiposo debido a una alteración respuesta del flujo sanguíneo, una alta proporción de AGL que provienen de la lipólisis y no pueden ser liberados en la circulación.

Por lo tanto, el aumento de AGL predice la progresión a ITG y DM2, ya que se produce un incremento de flujo de AGL hacia el hígado y músculo, siendo como hemos observado en nuestro estudio más importante el aflujo de AGL a nivel hepático, generación de RI y contribución a una mayor magnitud de respuesta lipémica postprandial, ya que los AGL compiten con la glucosa como sustrato de oxidación en el músculo[229]. En presencia de hiperinsulinemia, los AGL disminuyen el transporte al músculo. A mayor cantidad de TGs intramiocelular, mayor RI. Los AGL son captados por el músculo y por el hígado y transformados en acetilco-A, que es metabolizado a diacilglicerol y ceramidas[230]. Estos inducen la fosforilación de residuos de serina en receptor de insulina. No hay fosforilación de los residuos tirosina y en consecuencia, no se activa la vía PI-3K.

Desde un punto de vista clínico, la determinación de esta inflexibilidad metabólica en pacientes prediabéticos con una respuesta postprandial exagerada puede ser importante en términos de identificación precoz de pacientes que se encuentran en mayor riesgo, debiendo por tanto ser prioridad para la intervención del estilo de vida de acuerdo a las guías de práctica clínica[231].

La desventaja es que el reconocimiento de la hipertrigliceridemia postprandial en el ámbito clínico se ha visto gravemente obstaculizada por dificultades técnicas y la falta de protocolos clínicos establecidos para la investigación de la lipemia postprandial puesto que no existen: a) una comida de prueba o sobrecarga de grasa con una composición establecida, y b) protocolos disponibles que indiquen número y tiempo para la extracción de la muestra de sangre.

Aunque en este momento no existe un acuerdo aceptado internacionalmente para la gestión de la hipertrigliceridemia postprandial, un consenso previo ha sugerido un protocolo clínico simple para investigar mediciones TGs postprandial, y ha señalado puntos de corte para la respuesta indeseable (concentración de TGs  $>2,5$  mmol/L (220 mg /dl) en cualquier momento después de una comida mixta rica en grasa. En este sentido, actualmente dos cohortes, CORDIOPREV y GOLDN han confirmado dichos puntos de corte[232]. Históricamente, la determinación de TGs se ha realizado en ayunas por dos razones principales: la primera, por la estrecha relación con la alimentación y, en segundo lugar, el amplio uso de la fórmula de Friedewald para el cálculo de la concentración de c-LDL, que requiere el valor en ayunas de los TGs y del c-HDL. Sin embargo, la poca variabilidad de la concentración de TGs postprandial y su relación con el riesgo cardiovascular, como se ha expuesto en esta revisión, son dos razones de peso para tener en cuenta esta variable, especialmente en los sujetos aparentemente sanos pero con alteración metabólica (obesos, sedentarios con sobrepeso, prediabéticos y prehipertensos), debido a la estrecha relación entre la hipertrigliceridemia postprandial y la resistencia a la insulina.

Las últimas recomendaciones en base a estudios recientes, abogan por implantar estrategias para implementar el uso rutinario de la determinación de TGs en situación de no ayuno por su mayor asociación con el riesgo cardiovascular, no siendo requerida en este sentido la determinación de TGs en ayunas de forma habitual, aunque aún es necesario establecer los puntos de corte de laboratorio. En este sentido, la determinación en ayunas será complementaria no excluyéndose mutuamente[233].

En este contexto, otro dato analizado en el estudio es la determinación de la frecuencia de respuesta postprandial exagerada en cada subgrupo de pacientes. Como cabe esperar, los pacientes diabéticos comúnmente mostraron una respuesta TGs postprandial exagerada en más de la mitad de ellos, con lo cual podemos deducir que no se

beneficiarían plenamente del diagnóstico mediante test de comida mixta rica en grasa estandarizada. En cambio, en el subgrupo de pacientes prediabéticos, en los que este porcentaje se encuentra en torno al 50%, en consecuencia, sí que serían candidatos de una determinación precoz de lipemia postprandial en base a identificar pacientes con alto riesgo y posibilidad de intensificar tratamiento.

En resumen, este estudio demuestra que los pacientes prediabéticos muestran una menor flexibilidad metabólica tras una agresión externa como es una comida mixta rica en grasa, en comparación con los pacientes no diabéticos. El grado de respuesta postprandial inadecuada aumenta de forma progresiva de acuerdo con el estado no diabético, prediabético y DM, y es mayor en los pacientes que presentan fundamentalmente IR hepática, determinante por tanto de la magnitud de la respuesta postprandial en este subgrupo de pacientes, lo cual permite clarificar los mecanismos subyacentes de la presencia de una respuesta exagerada y situación de IR, como bases de una mayor riesgo cardiovascular.

Ante estos hallazgos y desde un punto de vista clínico, la identificación de estos pacientes es importante de cara a instaurar tratamiento precoz y realizar seguimiento estrecho de nuestros pacientes, de cara a revertir o enlentecer la progresión hacia diabetes con las consecuencias que de ello se derivan. Entre los pilares básicos de tratamiento, se encuentran medidas dietéticas y cambios en el estilo de vida, resaltando especialmente la realización de actividad física regular. Todo ello logrará el aumento en la calidad de vida de nuestros pacientes, así como la disminución del riesgo cardiovascular habida cuenta de su relación con la lipemia postprandial.

Este trabajo presenta a nuestro juicio una gran relevancia científica al tratarse de un estudio de base de intervención nutricional realizado sobre un millar de pacientes en prevención secundaria con una especial atención al paciente prediabético, un estado potencialmente reversible en estadios precoces. No obstante, el estudio CORDIOPREV

pretende valorar estas evidencias y otros efectos beneficiosos de la dieta en el total de sus 1002 pacientes tras un seguimiento de 5 años, sin que exista hasta la fecha un trabajo de investigación similar en su campo.

Como hemos mencionado a lo largo de este trabajo, existen numerosos trabajos que apoyan la relación de la lipemia postprandial con aumento de riesgo cardiovascular fundamentalmente en el paciente con DM2. Dada la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes como determinantes de la magnitud de la respuesta lipémica, los hallazgos de esta tesis abren el camino a una aproximación lo cual permita la instauración de tratamientos específicos dirigidos, ayudando a evitar la aparición de las complicaciones derivadas de esta enfermedad.





## **VIII. CONCLUSIONES**

- **CONCLUSIONES PRINCIPALES:**

1.) Nuestros resultados demuestran que los pacientes prediabéticos presentan un menor grado de flexibilidad metabólica determinada por mayores niveles de triglicéridos postprandiales y de triglicéridos vehiculizados en las lipoproteínas ricas en triglicéridos que los pacientes no diabéticos. De forma consistente, confirmamos que el estado de diabetes se asocia con un metabolismo anormal de las lipoproteínas postprandiales.

2.) La prevalencia de respuesta postprandial exagerada en el grupo de pacientes no diabéticos fue del 35%, en el grupo de prediabéticos del 48%, y en el grupo de pacientes diabéticos del 59%, sugiriendo una pérdida de la flexibilidad metabólica con la evolución natural de la enfermedad.

- **CONCLUSIONES SECUNDARIAS:**

3.) Los pacientes con insulinoresistencia hepática presentaron una mayor respuesta de triglicéridos postprandiales comparado con aquellos pacientes con insulinoresistencia muscular o sin insulinoresistencia. Nuestros resultados indican una asociación entre la presencia de insulinoresistencia hepática y la magnitud de la respuesta lipémica postprandial.

No se objetivaron diferencias en relación al grado de respuesta postprandial entre pacientes con insulinoresistencia hepática e insulinoresistencia hepática y muscular.



## ABREVIATURAS

- AAS: ácido acetilsalicílico
- ABC: área bajo la curva
- Ac: anticuerpo
- Acetil-CoA: acetil coenzima A
- ADA: American Diabetes Association
- ADN: ácido deoxirribonucleico
- AG: ácidos grasos
- AGL: ácidos grasos libres
- AMP-c: adenosín monofosfato cíclico
- a.n.e: antes de nuestra era
- ANOVA: análisis de la varianza
- Apo: apolipoproteínas
- Apo B100: apolipoproteína B100
- ARA II: antagonistas del receptor de la aldosterona
- ATP: adenosín trifosfato
- ATP-III: guía para el tratamiento en adultos
- BB: betabloqueantes
- BG: dieta baja en grasas
- CA: consumo acumulado de tabaco, paquetes/año
- CPT-II: carnitina palmitiltransferasa II
- CT: colesterol total
- c-HDL: lipoproteínas de alta densidad
- c-LDL: lipoproteínas de baja densidad

- cm*: centímetro
- Co-A*: coenzima A
- col.*: colaboradores
- CORDIOPREV*: CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study
- COX-2*: ciclooxigenasa 2
- CV*: cardiovascular
- °C*: grados centígrados
- DG*: diabetes gestacional
- dl*: decilitro
- DM*: diabetes mellitus
- DM1*: diabetes mellitus tipo 1
- DM2*: diabetes mellitus tipo 2
- DMed*: dieta mediterránea
- DOI*: Digital Object Identifier
- DPP Outcomes*: Diabetes Prevention Program Outcomes Study
- ECV*: evento cardiovascular
- Ej*: ejemplo
- EO*: estrés oxidativo
- EPOC*: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- FABP-2*: proteína ligadora de AG intestinales
- FATPs*: proteína transportadora de AG
- FRCV*: factor de riesgo cardiovascular
- GB*: glucemia basal
- GBA*: glucemia basal en ayunas

- GLUT*: "glucose transporter", transportador de glucosa
- GPA*: glucemia plasmática en ayunas
- GLP1*: glucagón-like peptide 1 receptor
- g*: gramos
- h*: horas
- HbA1c*: hemoglobina glicosilada
- HLA*: "human leukocyte antigen", antígeno humano leucocitario
- HTA*: hipertensión arterial
- HOMA-IR*: "Homeostasis model assessment", índice estimador de insulinoresistencia
- iABC*: incremento del área bajo la curva
- IAM*: infarto agudo de miocardio
- IECA*: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IDL*: lipoproteínas de densidad intermedia
- IL*: interleuquina
- IMIBIC*: Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba
- ISCI*: Instituto de Salud Carlos III
- ITG*: intolerancia a la glucosa
- IR*: insulinoresistencia
- IRSs*: inhibidores de la recaptación de serotonina
- Kg*: Kilogramo
- L*: litro
- LCAT*: lecitincolesterol aciltransferasa
- LH*: lipasa hepática
- log<sub>10</sub>*: logaritmo en base 10

- LPL: lipoprotein lipasa
- LPR: receptor de lipoproteínas
- TRL-TGs: lipoproteínas ricas en triglicéridos
- LSH: lipasa sensible a hormonas
- Malonil-CoA: malonil coenzima A
- ME: músculo esquelético
- Med. Clin: *Revista clínica* Medicina Clínica
- MESA: *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*
- mg: miligramos
- mmHg: milímetros de mercurio
- mmol/L: milimoles/litro
- mg/dl: miligramos/decilitro
- ml: mililitro
- MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial
- mU: miliunidades
- m<sup>2</sup>: metro cuadrado
- MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young
- MTP: proteína microsomal transferidora de triglicéridos
- NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
- NDDG: National Diabetes Data Group
- NEFA: AG no esterificados
- NEJM: *N Engl J Med*: The New England Journal of Medicine
- NF-KB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células  $\beta$  a-activadas.
- ng: nanogramos



- NHANES*: National Health and Nutrition Examination Survey
- NICE*: National Institute for Health and Care Excellence
- n*<sup>o</sup>: número
- OMS*: Organización Mundial de la Salud
- p*: valor de significación estadística “p”
- PPARG*: receptor gamma activado del peroxisoma proliferador
- PPD*: Programa de Prevención de Diabetes
- PTEC*: enzima transformadora de ésteres de colesterol
- PUFA*: ácidos grasos poliinsaturados
- Q1*: cuartil 1<sup>o</sup>
- QM*: quilomicrones
- QR*: coeficiente respiratorio
- RI*: resistencia a la insulina
- ROS*: “reactive oxygen species”, especies reactivas del oxígeno
- S*: sensibilidad
- SAD*: Sociedad Americana de Diabetes
- SI*: sensibilidad a la insulina
- SMet*: síndrome metabólico
- SRA*: *sistema* renina-angiotensina
- SOG*: sobrecarga oral de glucosa
- SGLPT2*: transportador sodio-glucosa tipo 2
- Test de FINDRISC*: formulario de evaluación del riesgo de diabetes tipo 2
- TA*: tensión arterial
- TAD*: tensión arterial diastólica

- TAS*: tensión arterial sistólica
- TGs*: triglicéridos
- TSOG*: test de sobrecarga oral grasa
- Tyr960*: tirosina 960
- TNF $\alpha$* : factor de necrosis tumoral  $\alpha$
- VCAM-1*: molécula de adhesión endotelial
- VIH*: virus de la inmunodeficiencia humana
- VLDL*: lipoproteínas de muy baja densidad
- VPN*: valor predictivo negativo
- VPP*: valor predictivo positivo
- WHO*: organización mundial de la salud
- $\chi^2$ : chi cuadrado



## BIBLIOGRAFÍA

1. Sergio AM: **Páncreas endocrino**. En: *Amaro Méndez Sergio Breve historia de la endocrinología La Habana: científico-técnica*; 1975:119-125.
2. Diaz-Nieto L G-CS, Fernández-Pardo G.: **Grupo de autocuidado de diabetes mellitus tipo 2**. *Rev Salud Púb Méx* 1993, **Marzo-Abril**.
3. F. FK: **De los extractos pancreáticos a la ingeniería genética**. Alemania. *Hoechst Marion Rousel*; 1999:1-96.
4. Prevention CfDCa: **National diabetes statistics report: Estimates of diabetes and its burden in the United States**. Atlanta, GA: *US Department of Health and Human Services* 2014.
5. Kharroubi AT, Darwish HM: **Diabetes mellitus: The epidemic of the century**. *World J Diabetes* 2015, **6**:850-867.
6. Sergio Valdes FG-T, Cristina Maldonado-Araque,, Albert Goday, Alfonso Calle-Pascual, Federico Soriguera, Luis Castaño, Miguel Catala, Ramon Gomisa y Gemma Rojo-Martinez, en nombre del grupo de estudio Di@bet.es: **Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparacion con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es**. *Rev Esp Cardiol* 2014, **67**:442-448.
7. Brunetti A, Chiefari E, Foti D: **Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus**. *World J Diabetes* 2014, **5**:128-140.
8. Doria A, Patti ME, Kahn CR: **The emerging genetic architecture of type 2 diabetes**. *Cell Metab* 2008, **8**:186-200.
9. Frayling TM: **A new era in finding Type 2 diabetes genes-the unusual suspects**. *Diabet Med* 2007, **24**:696-701.
10. Owen KR, McCarthy MI: **Genetics of type 2 diabetes**. *Curr Opin Genet Dev* 2007, **17**:239-244.
11. **Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance**. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979, **28**:1039-1057.
12. **WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report**. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980, **646**:1-80.
13. **Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**. *Diabetes Care* 1997, **20**:1183-1197.
14. **The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies**. *Diabetologia* 1999, **42**:647-654.
15. Thanopoulou A, Karamanos B, Archimandritis A: **Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults**. *N Engl J Med* 2010, **362**:2030-2031; author reply 2031.
16. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur JS, Sachdeva N, Bhadada SK, Walia R: **Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study**. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95**:2832-2835.
17. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, Narayan KM, Koch DD, Phillips LS: **Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies**. *Ann Intern Med* 2010, **152**:770-777.
18. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL: **Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data**. *Ann Intern Med* 2011, **154**:303-309.
19. International Expert C: **International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes**. *Diabetes Care* 2009, **32**:1327-1334.

20. Kantarova D, Pridavkova D, Sagova I, Vrlik M, Mikler J, Buc M: **[Genetic and molecular background in autoimmune diabetes mellitus]**. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2015, **64**:121-129.
21. Doyle EA: **Autoimmune Conditions Associated With Type 1 Diabetes**. *Pediatr Nurs* 2015, **41**:89-91.
22. Cornell S: **Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options**. *Ther Clin Risk Manag* 2015, **11**:621-632.
23. Thompson AK, Minihane AM, Williams CM: **Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes**. *Eur J Clin Nutr* 2011, **65**:553-564.
24. Bell GI, Polonsky KS: **Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function**. *Nature* 2001, **414**:788-791.
25. Gerich JE: **The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity**. *Endocr Rev* 1998, **19**:491-503.
26. Prentki M, Joly E, El-Assaad W, Roduit R: **Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes**. *Diabetes* 2002, **51 Suppl 3**:S405-413.
27. Roche E, Farfari S, Witters LA, Assimacopoulos-Jeannet F, Thumelin S, Brun T, Corkey BE, Saha AK, Prentki M: **Long-term exposure of beta-INS cells to high glucose concentrations increases anaplerosis, lipogenesis, and lipogenic gene expression**. *Diabetes* 1998, **47**:1086-1094.
28. Laybutt DR, Weir GC, Kaneto H, Lebet J, Palmiter RD, Sharma A, Bonner-Weir S: **Overexpression of c-Myc in beta-cells of transgenic mice causes proliferation and apoptosis, downregulation of insulin gene expression, and diabetes**. *Diabetes* 2002, **51**:1793-1804.
29. Efanova IB, Zaitsev SV, Zhivotovsky B, Kohler M, Efendic S, Orrenius S, Berggren PO: **Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic beta-cells. A process dependent on intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration**. *J Biol Chem* 1998, **273**:33501-33507.
30. Prentki M, Tornheim K, Corkey BE: **Signal transduction mechanisms in nutrient-induced insulin secretion**. *Diabetologia* 1997, **40 Suppl 2**:S32-41.
31. De Vos A HH, Quartier E, Huypens P, Bouwens L, Pipeleers D et al.: **Human and rat beta cells differ in glucose transporter but not in glucokinase gene expression**. *J Clin Invest* 1995, **96**:2489-2495.
32. Matschinsky FM: **Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics**. *Diabetes* 2002, **51 Suppl 3**:S394-404.
33. Maechler P, Wollheim CB: **Mitochondrial function in normal and diabetic beta-cells**. *Nature* 2001, **414**:807-812.
34. Takahashi N, Kishimoto T, Nemoto T, Kadowaki T, Kasai H: **Fusion pore dynamics and insulin granule exocytosis in the pancreatic islet**. *Science* 2002, **297**:1349-1352.
35. Laybutt DR, Sharma A, Sgroi DC, Gaudet J, Bonner-Weir S, Weir GC: **Genetic regulation of metabolic pathways in beta-cells disrupted by hyperglycemia**. *J Biol Chem* 2002, **277**:10912-10921.
36. Branstrom R, Corkey BE, Berggren PO, Larsson O: **Evidence for a unique long chain acyl-CoA ester binding site on the ATP-regulated potassium channel in mouse pancreatic beta cells**. *J Biol Chem* 1997, **272**:17390-17394.
37. Warnotte C, Gilon P, Nenquin M, Henquin JC: **Mechanisms of the stimulation of insulin release by saturated fatty acids. A study of palmitate effects in mouse beta-cells**. *Diabetes* 1994, **43**:703-711.
38. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PI, Jr., Newsholme P: **Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and beta-Cell Dysfunction**. *Oxid Med Cell Longev* 2015, **2015**:181643.
39. Dagan A, Dagan B, Segal LG: **[SGLT2 inhibitors: a new therapeutic class for the treatment of type 2 diabetes mellitus]**. *Harefuah* 2015, **154**:200-203, 210.

40. Ghosh RK, Ghosh SM, Chawla S, Jasdanwala SA: **SGLT2 inhibitors: a new emerging therapeutic class in the treatment of type 2 diabetes mellitus.** *J Clin Pharmacol* 2012, **52**:457-463.
41. Howard BV: **Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus.** *J Lipid Res* 1987, **28**:613-628.
42. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, et al: **Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.** *Lancet* 2005, **366**:1267-1278.
43. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ: **Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN).** *Diabetes Care* 2006, **29**:1478-1485.
44. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C: **Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis.** *Lancet* 2008, **371**:117-125.
45. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S: **Statins for the primary prevention of cardiovascular disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013, **1**:CD004816.
46. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, et al: **Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2004, **291**:1071-1080.
47. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM: **Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013, **10**:CD008277.
48. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, et al: **2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8).** *JAMA* 2014, **311**:507-520.
49. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, et al: **Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.** *Lancet* 2002, **359**:1004-1010.
50. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, et al: **Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy.** *Ann Intern Med* 2003, **138**:542-549.
51. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, et al: **2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.** *Blood Press* 2014, **23**:3-16.
52. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, et al: **Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2009, **360**:129-139.
53. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: **Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.** *BMJ* 2000, **321**:405-412.
54. Kapoor JR: **Platelet activation and atherothrombosis.** *N Engl J Med* 2008, **358**:1638; author reply 1638-1639.
55. <http://www.ine.es/> EEedSeE, le=inebase&L=0 jmdtppFpf, 2012. Adfd.
56. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR: **Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008.** *JAMA* 2010, **303**:235-241.

57. **Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016.** *Diabetes Care* 2016, **39** Suppl 1:S107-108.
58. Prevention. CfDCa: **National Diabetes Fact Sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011.** Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services Centers for Disease control and Prevention; 2011 2011.
59. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J: **IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030.** *Diabetes Res Clin Pract* 2011, **94**:311-321.
60. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, Wareham NJ: **Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990-2000.** *Diabet Med* 2007, **24**:200-207.
61. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, American Diabetes A: **Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care.** *Diabetes Care* 2007, **30**:753-759.
62. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Lin JK, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, et al: **National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants.** *Lancet* 2011, **378**:31-40.
63. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L: **Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies.** *Diabetes Res Clin Pract* 2007, **78**:305-312.
64. Diabetes Prevention Program Research G, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM: **10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study.** *Lancet* 2009, **374**:1677-1686.
65. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL: **Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis).** *J Am Coll Cardiol* 2011, **58**:140-146.
66. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, Kodama S, Hsieh SD, Mori Y, Shimano H, et al: **HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study.** *Lancet* 2011, **378**:147-155.
67. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL: **A1C level and future risk of diabetes: a systematic review.** *Diabetes Care* 2010, **33**:1665-1673.
68. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, et al: **The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study.** *Lancet* 2008, **371**:1783-1789.
69. Investigators DT, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, et al: **Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial.** *Lancet* 2006, **368**:1096-1105.
70. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research G: **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.** *N Engl J Med* 2002, **346**:393-403.
71. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, Indian Diabetes Prevention P: **The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1).** *Diabetologia* 2006, **49**:289-297.

72. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L: **XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients.** *Diabetes Care* 2004, **27**:155-161.
73. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, et al: **Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.** *N Engl J Med* 2001, **344**:1343-1350.
74. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T: **Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review.** *BMJ* 2011, **343**:d7163.
75. Rathmann W KB, Heier M, et al.: **Prediction models for incident type 2 diabetes mellitus in the older population: KORA S4/F4 cohort study.** *Diabet Med* 2010, **27**:1116-1123.
76. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr.: **Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study.** *Arch Intern Med* 2007, **167**:1068-1074.
77. Zhang Y, Hu G, Zhang L, Mayo R, Chen L: **A novel testing model for opportunistic screening of pre-diabetes and diabetes among U.S. adults.** *PLoS One* 2015, **10**:e0120382.
78. Soriguer F, Valdes S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, Morcillo S, Garcia Fuentes E, Rodriguez F, Rojo-Martinez G: **[Validation of the FINDRISC (FINnish Diabetes Risk SCORE) for prediction of the risk of type 2 diabetes in a population of southern Spain. Pizarra Study].** *Med Clin (Barc)* 2012, **138**:371-376.
79. Hellgren MI, Petzold M, Beteus-Forslund H, Wedel H, Jansson PA, Lindblad U: **Feasibility of a randomized controlled intervention with physical activity in participants with impaired glucose tolerance recruited by FINDRISC: A pilot study.** *Scand J Public Health* 2014, **42**:463-470.
80. Cos FX, Barengo NC, Costa B, Mundet-Tuduri X, Lindstrom J, Tuomilehto JO, Group D-PS: **Screening for people with abnormal glucose metabolism in the European DE-PLAN project.** *Diabetes Res Clin Pract* 2015, **109**:149-156.
81. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P: **Pathophysiology of prediabetes.** *Med Clin North Am* 2011, **95**:327-339, vii-viii.
82. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA: **Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose.** *Diabetes Care* 2006, **29**:1130-1139.
83. Kahn SE: **The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes.** *Diabetologia* 2003, **46**:3-19.
84. DeFronzo RA: **Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus.** *Diabetes* 2009, **58**:773-795.
85. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA: **Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention.** *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96**:2354-2366.
86. Ferrannini E BB, Coppack SW, et al: **Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**:2885-2892.
87. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC: **Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes.** *Diabetes Care* 2000, **23**:1113-1118.
88. Hoehner CM GK, Rith-Najarian S, et al: **Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans.** *The Inter-Tribal Heart Project J Am Soc Nephrol* 2002, **13**:1626-1634.
89. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ: **Microalbuminuria in a middle-aged workforce. Effect of hyperglycemia and ethnicity.** *Diabetes Care* 1993, **16**:1485-1493.



90. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, 3rd, Saran R, Yee J, Hedgeman E, Pavkov M, Eberhardt MS, Williams DE, et al: **Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, **5**:673-682.
91. Xu M LX, Wang JG, et al. : **Retinol-binding protein 4 is associated with impaired glucose regulation and microalbuminuria in a Chinese population.** *Diabetologia* 2009, **52**:1551-1559.
92. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D: **Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study.** *Diabetes Care* 2005, **28**:2436-2440.
93. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD: **Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, **6**:2364-2373.
94. Wu JS, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Chen JJ, Lu FH, Wu CH, Chang CJ: **Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**:3885-3889.
95. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM: **Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study.** *Diabetologia* 2000, **43**:561-570.
96. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D: **Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study).** *Am J Cardiol* 2000, **86**:309-312.
97. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G, Atherosclerosis Risk in Communities s: **Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.** *Diabetes Care* 2005, **28**:668-674.
98. Grover SA, Lowensteyn I, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, DeCarolis E, Zoccoli J, Defoy I: **The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease.** *Arch Intern Med* 2006, **166**:213-219.
99. Putz Z, Tabak AG, Toth N, Istenes I, Nemeth N, Gandhi RA, Hermanyi Z, Keresztes K, Jermendy G, Tesfaye S, Kempler P: **Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance.** *Diabetes Care* 2009, **32**:181-183.
100. Ylitalo KR, Sowers M, Heeringa S: **Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004.** *Diabetes Care* 2011, **34**:1642-1647.
101. Bruce SG, Young TK: **Prevalence and risk factors for neuropathy in a Canadian First Nation community.** *Diabetes Care* 2008, **31**:1837-1841.
102. Algvere P, Efendic S, Luft R, Wajngot A: **Retinal microangiopathy and pigment epithelial lesions in subjects with normal, borderline, and decreased oral glucose tolerance.** *Br J Ophthalmol* 1985, **69**:416-419.
103. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE, Australian Diabetes, Lifestyle Study G: **Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study.** *Diabetes Care* 2008, **31**:1349-1354.
104. Nguyen TT, Wang JJ, Wong TY: **Retinal vascular changes in pre-diabetes and prehypertension: new findings and their research and clinical implications.** *Diabetes Care* 2007, **30**:2708-2715.
105. Nguyen TT, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Tapp RJ, Zimmet PZ, Simpson R, Shaw J, Wong TY: **Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study.** *Diabetes* 2008, **57**:536-539.

106. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, et al: **Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.** *Lancet* 2010, **375**:2215-2222.
107. Emerging Risk Factors C, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, et al: **Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death.** *N Engl J Med* 2011, **364**:829-841.
108. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, et al: **Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab).** *Circulation* 2007, **116**:151-157.
109. Karpe F, Tornvall P, Olivecrona T, Steiner G, Carlson LA, Hamsten A: **Composition of human low density lipoprotein: effects of postprandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein.** *Atherosclerosis* 1993, **98**:33-49.
110. Castro Cabezas M dBT, Kock LAW, de Bruin TW.: **Postprandial apolipoprotein B100 and apo B48 in familial combined hyperlipemia before and after reduction of fasting plasma triglycerides.** *Eur J Clin Invest* 1994, **24**:669-678.
111. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Stanhope KL, Havel PJ, Okazaki M, et al: **Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons.** *Clin Chim Acta* 2011, **412**:1306-1318.
112. Austin MA HJ, Edwards KL: **Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor.** *Am J Cardiol* 1998, **87**.
113. Hokansen JE AM: **Plasma triglycerides is a risk factor for cardiovascular disease independent of HDL cholesterol, a meta-analysis of population-based prospective studies.** *J Cardiovasc Risk* 1996, **3**:213-219.
114. Zilversmit DB: **Atherogenesis: a postprandial phenomenon.** *Circulation* 1979, **60**:473-485.
115. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM: **Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women.** *JAMA* 2007, **298**:309-316.
116. NordestGsaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A: **Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women.** *JAMA* 2007, **298**:299-308.
117. Jagla A, Schrezenmeir J: **Postprandial triglycerides and endothelial function.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001, **109**:S533-547.
118. van Oostrom AJ ST, Verseyden C, Jansen EH, de Konin EJ, Rabelink TJ, Castro Cabezas M: **Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction.** *J Lipid Res* 2003, **44**:576-583.
119. Moers A, Fenselau S, Schrezenmeir J: **Chylomicrons induce E-selectin and VCAM-1 expression in endothelial cells.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997, **105 Suppl 2**:35-37.
120. Cruz ML, Evans K, Frayn KN: **Postprandial lipid metabolism and insulin sensitivity in young Northern Europeans, South Asians and Latin Americans in the UK.** *Atherosclerosis* 2001, **159**:441-449.
121. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ: **Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype.** *Circulation* 2004, **109**:1918-1925.
122. Calabresi L, Cassinotti M, Gianfranceschi G, Safa O, Murakami T, Sirtori CR, Franceschini G: **Increased postprandial lipemia in Apo A-IMilano carriers.** *Arterioscler Thromb* 1993, **13**:521-528.

123. Marin C, Lopez-Miranda J, Gomez P, Paz E, Perez-Martinez P, Fuentes F, Jimenez-Pereperez JA, Ordovas JM, Perez-Jimenez F: **Effects of the human apolipoprotein A-I promoter G-A mutation on postprandial lipoprotein metabolism.** *Am J Clin Nutr* 2002, **76**:319-325.
124. Boisfer E, Lambert G, ATGser V, Tran NQ, Pastier D, Benetollo C, Trottier JF, Beaucamps I, Antonucci M, Laplaud M, et al: **Overexpression of human apolipoprotein A-II in mice induces hypertriglyceridemia due to defective very low density lipoprotein hydrolysis.** *J Biol Chem* 1999, **274**:11564-11572.
125. Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL: **Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV.** *J Biol Chem* 1990, **265**:4266-4272.
126. Ostos MA, Lopez-Miranda J, Marin C, Castro P, Gomez P, Paz E, Jimenez Pereperez JA, Ordovas JM, Perez-Jimenez F: **The apolipoprotein A-IV-360His polymorphism determines the dietary fat clearance in normal subjects.** *Atherosclerosis* 2000, **153**:209-217.
127. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, Krauss RM, Rubin EM: **An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing.** *Science* 2001, **294**:169-173.
128. Martin S, Nicaud V, Humphries SE, Talmud PJ, group E: **Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges.** *Biochim Biophys Acta* 2003, **1637**:217-225.
129. Moreno R, Perez-Jimenez F, Marin C, Moreno JA, Gomez P, Bellido C, Perez-Martinez P, Jimenez-Gomez Y, Fuentes FJ, Lopez-Miranda J: **A single nucleotide polymorphism of the apolipoprotein A-V gene -1131T>C modulates postprandial lipoprotein metabolism.** *Atherosclerosis* 2006, **189**:163-168.
130. Austin MA, Talmud PJ, Farin FM, Nickerson DA, Edwards KL, Leonetti D, McNeely MJ, Viernes HM, Humphries SE, Fujimoto WY: **Association of apolipoprotein A5 variants with LDL particle size and triglyceride in Japanese Americans.** *Biochim Biophys Acta* 2004, **1688**:1-9.
131. Szalai C, Keszei M, Duba J, Prohaszka Z, Kozma GT, Csaszar A, Balogh S, Almassy Z, Fust G, Czinner A: **Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased susceptibility for coronary artery disease.** *Atherosclerosis* 2004, **173**:109-114.
132. Dallongeville J, Cotel D, Montaye M, Codron V, Amouyel P, Helbecque N: **Impact of APOA5/A4/C3 genetic polymorphisms on lipid variables and cardiovascular disease risk in French men.** *Int J Cardiol* 2006, **106**:152-156.
133. Moreno-Luna R, Perez-Jimenez F, Marin C, Perez-Martinez P, Gomez P, Jimenez-Gomez Y, Delgado-Lista J, Moreno JA, Tanaka T, Ordovas JM, Lopez-Miranda J: **Two independent apolipoprotein A5 haplotypes modulate postprandial lipoprotein metabolism in a healthy Caucasian population.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**:2280-2285.
134. Lopez-Miranda J, Ordovas JM, Ostos MA, Marin C, Jansen S, Salas J, Blanco-Molina A, Jimenez-Pereperez JA, Lopez-Segura F, Perez-Jimenez F: **Dietary fat clearance in normal subjects is modulated by genetic variation at the apolipoprotein B gene locus.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, **17**:1765-1773.
135. Boerwinkle E, Chan L: **A three codon insertion/deletion polymorphism in the signal peptide region of the human apolipoprotein B (APOB) gene directly typed by the polymerase chain reaction.** *Nucleic Acids Res* 1989, **17**:4003.
136. Waterworth DM, Hubacek JA, Pitha J, Kovar J, Poledne R, Humphries SE, Talmud PJ: **Plasma levels of remnant particles are determined in part by variation in the APOC3 gene insulin response element and the APOC1-APOE cluster.** *J Lipid Res* 2000, **41**:1103-1109.

137. Woo SK, Kang HS: **The apolipoprotein CIII T2854G variants are associated with postprandial triacylglycerol concentrations in normolipidemic Korean men.** *J Hum Genet* 2003, **48**:551-555.
138. Miettinen TA, Gylling H, Vanhanen H, Ollus A: **Cholesterol absorption, elimination, and synthesis related to LDL kinetics during varying fat intake in men with different apoprotein E phenotypes.** *Arterioscler Thromb* 1992, **12**:1044-1052.
139. Moreno JA, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F: **[Influence of genetic and environmental factors on lipid metabolism and cardiovascular risk associated with the apoE gene].** *Med Clin (Barc)* 2006, **127**:343-351.
140. Cardona F, Morcillo S, Gonzalo-Marin M, Tinahones FJ: **The apolipoprotein E genotype predicts postprandial hypertriglyceridemia in patients with the metabolic syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**:2972-2975.
141. Moreno JA, Lopez-Miranda J, Marin C, Gomez P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Fernandez de la Puebla RA, Paniagua JA, Ordovas JM, Perez-Jimenez F: **The influence of the apolipoprotein E gene promoter (-219G/ T) polymorphism on postprandial lipoprotein metabolism in young normolipemic males.** *J Lipid Res* 2003, **44**:2059-2064.
142. Dworatzek PD, Hegele RA, Wolever TM: **Postprandial lipemia in subjects with the threonine 54 variant of the fatty acid-binding protein 2 gene is dependent on the type of fat ingested.** *Am J Clin Nutr* 2004, **79**:1110-1117.
143. Gertow K, Skoglund-Andersson C, Eriksson P, Boquist S, Orth-Gomer K, Schenck-Gustafsson K, Hamsten A, Fisher RM: **A common polymorphism in the fatty acid transport protein-1 gene associated with elevated post-prandial lipaemia and alterations in LDL particle size distribution.** *Atherosclerosis* 2003, **167**:265-273.
144. Perez-Martinez P, Alcalá-Díaz JF, Delgado-Lista J, García-Ríos A, Gómez-Delgado F, Marin-Hinojosa C, Rodríguez-Cantalejo F, Delgado-Casado N, Pérez-Caballero AI, Fuentes-Jimenez FJ, et al: **Metabolic phenotypes of obesity influence triglyceride and inflammation homeostasis.** *Eur J Clin Invest* 2014, **44**:1053-1064.
145. Wilson DE, Emi M, Iverius PH, Hata A, Wu LL, Hillas E, Williams RR, Lalouel JM: **Phenotypic expression of heterozygous lipoprotein lipase deficiency in the extended pedigree of a proband homozygous for a missense mutation.** *J Clin Invest* 1990, **86**:735-750.
146. Bijvoet S, Gagne SE, Moorjani S, Gagne C, Henderson HE, Fruchart JC, Dallongeville J, Alaupovic P, Prins M, Kastelein JJ, Hayden MR: **Alterations in plasma lipoproteins and apolipoproteins before the age of 40 in heterozygotes for lipoprotein lipase deficiency.** *J Lipid Res* 1996, **37**:640-650.
147. Talmud PJ, Hall S, Holleran S, Ramakrishnan R, Ginsberg HN, Humphries SE: **LPL promoter -93T/G transition influences fasting and postprandial plasma triglycerides response in African-Americans and Hispanics.** *J Lipid Res* 1998, **39**:1189-1196.
148. Gerdes C, Fisher RM, Nicaud V, Boer J, Humphries SE, Talmud PJ, Faergeman O: **Lipoprotein lipase variants D9N and N291S are associated with increased plasma triglyceride and lower high-density lipoprotein cholesterol concentrations: studies in the fasting and postprandial states: the European Atherosclerosis Research Studies.** *Circulation* 1997, **96**:733-740.
149. Lopez-Miranda J, Cruz G, Gomez P, Marin C, Paz E, Perez-Martinez P, Fuentes FJ, Ordovas JM, Perez-Jimenez F: **The influence of lipoprotein lipase gene variation on postprandial lipoprotein metabolism.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**:4721-4728.
150. Jansen H, Verhoeven AJ, Weeks L, Kastelein JJ, Halley DJ, van den Ouweland A, Jukema JW, Seidell JC, Birkenhager JC: **Common C-to-T substitution at position -480 of the hepatic lipase promoter associated with a lowered lipase activity in coronary artery disease patients.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, **17**:2837-2842.
151. Jansen H, Chu G, Ehnholm C, Dallongeville J, Nicaud V, Talmud PJ: **The T allele of the hepatic lipase promoter variant C-480T is associated with increased fasting lipids and**

- HDL and increased preprandial and postprandial LpCIII:B : European Atherosclerosis Research Study (EARS) II.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, **19**:303-308.
152. Gomez P, Miranda JL, Marin C, Bellido C, Moreno JA, Moreno R, Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F: **Influence of the -514C/T polymorphism in the promoter of the hepatic lipase gene on postprandial lipoprotein metabolism.** *Atherosclerosis* 2004, **174**:73-79.
153. Karpe F, Lundahl B, Ehrenborg E, Eriksson P, Hamsten A: **A common functional polymorphism in the promoter region of the microsomal triglyceride transfer protein gene influences plasma LDL levels.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, **18**:756-761.
154. Phillips C, Mullan K, Owens D, Tomkin GH: **Microsomal triglyceride transfer protein polymorphisms and lipoprotein levels in type 2 diabetes.** *QJM* 2004, **97**:211-218.
155. Stamler J VO, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: **Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.** *Diabetes Care* 1993, **16**:434-444.
156. Fontbone A EE, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N et al.: **Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes; results from the 11-year follow-up study of the Paris Prospective Study.** *Diabetologia* 1989, **32**:300-304.
157. Laakso M, Lehto S, Penttila I, Pyorala K: **Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes.** *Circulation* 1993, **88**:1421-1430.
158. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelsch HJ, Lindner J: **Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up.** *Diabetologia* 1996, **39**:1577-1583.
159. Tkac I, Kimball BP, Lewis G, Uffelman K, Steiner G: **The severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus is related to the number of circulating triglyceride-rich lipoprotein particles.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, **17**:3633-3638.
160. Sniderman AD CK: **Substrate delivery as a determinant of hepatic apoB secretion.** *Atheroscler Thromb* 1993, **5**:629-636.
161. Dixon JL GH: **Regulation of hepatic secretion of apolipoproteinB-containing lipoproteins: information obtained from cultured liver cells.** *J Lipid Res* 1993, **34**:167-179.
162. Frayn KN: **Non-esterified fatty acid metabolism and postprandial lipaemia.** *Atherosclerosis* 1998, **141 Suppl 1**:S41-46.
163. Chen YD, Golay A, Swislocki AL, Reaven GM: **Resistance to insulin suppression of plasma free fatty acid concentrations and insulin stimulation of glucose uptake in noninsulin-dependent diabetes mellitus.** *J Clin Endocrinol Metab* 1987, **64**:17-21.
164. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA: **The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus.** *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **72**:96-107.
165. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, Shepherd J, Taskinen MR: **Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM.** *Diabetologia* 1997, **40**:454-462.
166. Kissebah AH AS, Evans DJ, Adams PW.: **Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus.** *Diabetes* 1982, **31**:217-225.
167. Deman FH.A CCM, Van Barlingen HH.J, Erkelens DW, De Bruin TWA: **Triglyceride rich lipoproteins in non-insulin dependent diabetes mellitus: postprandial metabolism and relation to premature atherosclerosis.** *Eur J Clin Invest* 1996, **26**:89-108.

168. Coppack SW ER, Fisher RM, Frayn KN, Gibbon GF, Humphreys SM et al.: **Adipose tissue metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal.** *Metabolism* 1992, **41**.
169. Chen Y-D.I SS, Skowronski R, Coulston AM, Reaven GM: **Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus.** *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **76**:172-177.
170. Durlach V AM, Zahouan.i, Leutenegger M, Girard-Globa A.: **Postprandial cholesteryl ester transfer and high density lipoprotein composition in normotriglyceridemic non-insulin-dependent diabetic patients.** *Atherosclerosis* 1996, **105**.
171. Cooper MB TKB, Hales CN, Betteridge DJ.: **Postprandial lipid metabolism and  $\beta$ -cell function in non-insulin dependent (type 2) diabetes mellitus after a mixed meal with a high fat content.** *Diabet Med* 1996, **13**:816-827.
172. Axelsen M SU, Eriksson JW, Taskinen MR, Jansson PA.: **Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes.** *Ann Intern Med* 1999, **131**:27-31.
173. Syväne M TM: **Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus.** *Lancet* 1997, **350** 20-23.
174. E R: **Cellular sensors of feast and famine.** *J Clin Invest* 2002, **109**:1540-2002.
175. Ruderman N, Prentki M: **AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome.** *Nat Rev Drug Discov* 2004, **3**:340-351.
176. Kelley DE, Simoneau JA: **Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus.** *J Clin Invest* 1994, **94**:2349-2356.
177. Heilbronn LK, Gregersen S, Shirkhedkar D, Hu D, Campbell LV: **Impaired fat oxidation after a single high-fat meal in insulin-sensitive nondiabetic individuals with a family history of type 2 diabetes.** *Diabetes* 2007, **56**:2046-2053.
178. Hill JO, Peters JC, Reed GW, Schlundt DG, Sharp T, Greene HL: **Nutrient balance in humans: effects of diet composition.** *Am J Clin Nutr* 1991, **54**:10-17.
179. Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD, Saris WH, Westerterp KR: **Changes in fat oxidation in response to a high-fat diet.** *Am J Clin Nutr* 1997, **66**:276-282.
180. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcala-Diaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, Fuentes F, Quintana-Navarro G, Lopez-Segura F, Ortiz-Morales AM, et al: **CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients.** *Am Heart J* 2016, **177**:42-50.
181. Tentolouris N, Stylianou A, Lourida E, Perrea D, Kyriaki D, Papavasiliou EC, Tselepis AD, Katsilambros N: **High postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria.** *J Lipid Res* 2007, **48**:218-225.
182. Leonard A, Tun TK, Gaffney R, Sharma J, Gibney J, Boran G: **Factors influencing elevated serum apolipoprotein B48 in diabetic and control participants.** *Br J Biomed Sci* 2014, **71**:145-150.
183. Lorenzo C, Wagenknecht LE, Rewers MJ, Karter AJ, Bergman RN, Hanley AJ, Haffner SM: **Disposition index, glucose effectiveness, and conversion to type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS).** *Diabetes Care* 2010, **33**:2098-2103.
184. Shojaee-Moradie F, Ma Y, Lou S, Hovorka R, Umpleby AM: **Prandial hypertriglyceridemia in metabolic syndrome is due to an overproduction of both chylomicron and VLDL triacylglycerol.** *Diabetes* 2013, **62**:4063-4069.
185. Zhu J, Lee B, Buhman KK, Cheng JX: **A dynamic, cytoplasmic triacylglycerol pool in enterocytes revealed by ex vivo and in vivo coherent anti-Stokes Raman scattering imaging.** *J Lipid Res* 2009, **50**:1080-1089.

186. Suryabhan LL, Chandrashekar MI, Ratnendra RS, Prerna DN: **A comparative study on the fasting and the postprandial dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus.** *J Clin Diagn Res* 2013, **7**:627-630.
187. **Postprandial lipemia as a cardiometabolic risk factor.** *Curr Med Res Opin* 2014, **30**:1489-1503.
188. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, NordestTGsaard BG: **Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up.** *J Intern Med* 2011, **270**:65-75.
189. NordestTGsaard BG: **Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology.** *Circ Res* 2016, **118**:547-563.
190. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Jr., Weisgraber KH: **Lipoproteins of special significance in atherosclerosis. Insights provided by studies of type III hyperlipoproteinemia.** *Ann N Y Acad Sci* 1985, **454**:209-221.
191. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB: **Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study.** *JAMA* 1986, **256**:2835-2838.
192. Castelli WP: **Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham.** *Am J Cardiol* 1990., **70 Suppl**:3H-9H.
193. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T: **The postprandial state and the risk of atherosclerosis.** *Diabet Med* 1997, **14 Suppl 3**:S6-11.
194. Zilvermit DB: **A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins.** *Circ Res* 1973, **33**:633-638.
195. Mamo JC, Proctor SD, Smith D: **Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma.** *Atherosclerosis* 1998, **141 Suppl 1**:S63-69.
196. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R: **Triglycerides and heart disease: still a hypothesis?** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011, **31**:1716-1725.
197. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH: **A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction.** *JAMA* 1996, **276**:882-888.
198. Eberly LE, Stamler J, Neaton JD, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.: **Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease.** *Arch Intern Med* 2003, **163**:1077-1083.
199. NordestTGsaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A: **[Non-fasting triglycerides and risk of for myocardial infarction and death among women and men].** *Ugeskr Laeger* 2007, **169**:3865-3868.
200. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, NordestTGsaard BG: **Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population.** *JAMA* 2008, **300**:2142-2152.
201. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: **Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events.** *Circulation* 2008, **118**:993-1001.
202. Miller M, Zhan M, Georgopoulos A: **Effect of desirable fasting triglycerides on the postprandial response to dietary fat.** *J Investig Med* 2003, **51**:50-55.
203. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, Investigators PI-T: **Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial.** *J Am Coll Cardiol* 2008, **51**:724-730.
204. Nakamura K, Miyoshi T, Yunoki K, Ito H: **Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor.** *J Cardiol* 2016, **67**:335-339.
205. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al.: **Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with**

- gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease.** *N Engl J Med* 1987, **317**:1237-1245.
206. Tenkanen L, Pietila K, Manninen V, Manttari M: **The triglyceride issue revisited. Findings from the Helsinki Heart Study.** *Arch Intern Med* 1994, **154**:2714-2720.
207. Carlson LA, Rosenhamer G: **Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid.** *Acta Med Scand* 1988, **223**:405-418.
208. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U: **Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients.** *Lancet* 1996, **347**:849-853.
209. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L: **Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts.** *JAMA* 1987, **257**:3233-3240.
210. Katsiki N, Kolovou G: **Postprandial lipid profile in patients with type 2 diabetes.** *Curr Med Res Opin* 2014, **30**:121.
211. Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR.: **Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor.** *Clin Chim Acta* 2014, **431**:131-142.
212. Goldberg IJ: **Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis.** *J Lipid Res* 1996, **37**:693-707.
213. Botham KM, Moore EH, De Pascale C, Bejta F: **The induction of macrophage foam cell formation by chylomicron remnants.** *Biochem Soc Trans* 2007, **35**:454-458.
214. Brewer HB, Jr.: **Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease.** *Am J Cardiol* 1999, **83**:3F-12F.
215. Bansal N: **Prediabetes diagnosis and treatment: A review.** *World J Diabetes* 2015, **6**:296-303.
216. Senechal M, Slaght J, Bharti N, Bouchard DR: **Independent and combined effect of diet and exercise in adults with prediabetes.** *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014, **7**:521-529.
217. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M: **Prediabetes: a high-risk state for diabetes development.** *Lancet* 2012, **379**:2279-2290.
218. Maraki MI, Sidossis LS: **The latest on the effect of prior exercise on postprandial lipaemia.** *Sports Med* 2013, **43**:463-481.
219. Taskinen MR, Boren J: **New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes.** *Atherosclerosis* 2015, **239**:483-495.
220. Biswas SK, Mohtarin S, Mudi SR, Anwar T, Banu LA, Alam SM, Fariduddin M, Arslan MI: **Relationship of Soluble RAGE with Insulin Resistance and Beta Cell Function during Development of Type 2 Diabetes Mellitus.** *J Diabetes Res* 2015, **2015**:150325.
221. Pedrini MT, Kranebitter M, Niederwanger A, Kaser S, Engl J, Debbage P, Huber LA, Patsch JR: **Human triglyceride-rich lipoproteins impair glucose metabolism and insulin signalling in L6 skeletal muscle cells independently of non-esterified fatty acid levels.** *Diabetologia* 2005, **48**:756-766.
222. Tatarczyk T, Ciardi C, Niederwanger A, Kranebitter M, Patsch JR, Pedrini MT: **Postprandial triglyceride-rich lipoproteins induce hepatic insulin resistance in HepG2 cells independently of their receptor-mediated cellular uptake.** *Mol Cell Endocrinol* 2011, **343**:71-78.
223. Mazzotti A, Caletti MT, Sasdelli AS, Brodosi L, Marchesini G: **Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Lifestyle-Gut-Gene Interaction.** *Dig Dis* 2016, **34 Suppl 1**:3-10.
224. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, Loy AL, Normandin D, Cheng A, Himms-Hagen J, Chan CC, et al: **Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene.** *Science* 1999, **283**:1544-1548.



225. Lambadiari V, Triantafyllou K, Dimitriadis GD: **Insulin action in muscle and adipose tissue in type 2 diabetes: The significance of blood flow.** *World J Diabetes* 2015, **6**:626-633.
226. Odland LM HG, Lopaschuck GD, Spriet LL.: **Effect of increased fat availability on fat carbohydrate interaction during prolonged exercise in men.** *Am J physiol* 1996, **274**:R894-R902.
227. Boyd AE CS, Mager M, Lebovitz HE: **Lactate inhibition of lipolysis in exercising man.** 1974, **23**:531-542.
228. McGarry JD: **Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes.** *Diabetes* 2002, **51**:7-18.
229. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: **The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes.** *Nature* 2014, **510**:84-91.
230. Thompson AL, Cooney GJ: **Acyl-CoA inhibition of hexokinase in rat and human skeletal muscle is a potential mechanism of lipid-induced insulin resistance.** *Diabetes* 2000, **49**:1761-1765.
231. **Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016.** *Diabetes Care* 2016, **39 Suppl 1**:S107-108
232. Pablo Perez-Martinez JFA-D, Edmon K. Kabagambe, Antonio Garcia-Rios, Michael Y. Tsai, Javier Delgado-Lista, Genovefa Kolovou, Robert J. Straka, Francisco Gomez-Delgado, Paul N. Hopkins, Carmen Marin, Ingrid Borecki, Elena M. Yubero-Serrano, James E. Hixson, Antonio Camargo, Michael A. Province, Javier Lopez-Moreno, Fernando Rodriguez-Cantalejo, Francisco J. Tinahones, Dimitri P. Mikhailidis, Francisco Perez-Jimenez, Donna K. Arnett, Jose M. Ordovas, Jose Lopez-Miranda: **Assessment of postprandial triglycerides in clinical practice: Validation in a general population and coronary heart disease patients.** 2016.
233. Nordestgaard BG1 LA, Mora S3, Kolovou G4, Baum H5, Bruckert E6, Watts GF7, Sypniewska G8, Wiklund O9, Borén J9, Chapman MJ10, Cobbaert C11, Descamps OS12, von Eckardstein A13, Kamstrup PR2, Pulkki K14, Kronenberg F15, Remaley AT16, Rifai N17, Ros E18, Langlois M19; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative.: **Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.** *Clin Chem Jul;62(7):930-46 doi: 101373/clinchem2016258897 Epub 2016 May 27 2016, Jul;62(7):930-946.*



ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



# Hepatic insulin resistance both in prediabetic and diabetic patients determines postprandial lipoprotein metabolism: from the CORDIOPREV study

A. Leon-Acuña<sup>1,2†</sup>, J. F. Alcalá-Díaz<sup>1,2†</sup>, J. Delgado-Lista<sup>1,2</sup>, J. D. Torres-Peña<sup>1,2</sup>, J. Lopez-Moreno<sup>1,2</sup>, A. Camargo<sup>1,2</sup>, A. García-Ríos<sup>1,2</sup>, C. Marin<sup>1,2</sup>, F. Gomez-Delgado<sup>1,2</sup>, J. Caballero<sup>3</sup>, B. Van-Ommen<sup>4</sup>, M. M. Malagon<sup>2,5</sup>, P. Perez-Martinez<sup>1,2\*†</sup> and J. Lopez-Miranda<sup>1,2†</sup>

## Abstract

**Background/aims:** Previous evidences have shown the presence of a prolonged and exaggerated postprandial response in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its relation with an increase of cardiovascular risk. However, the response in prediabetes population has not been established. The objective was to analyze the degree of postprandial lipemia response in the CORDIOPREV clinical trial (NCT00924937) according to the diabetic status.

**Methods:** 1002 patients were submitted to an oral fat load test meal (OFTT) with 0.7 g fat/kg body weight [12 % saturated fatty acids (SFA), 10 % polyunsaturated fatty acids (PUFA), 43 % monounsaturated fatty acids (MUFA), 10 % protein and 25 % carbohydrates]. Serial blood test analyzing lipid fractions were drawn at 0, 1, 2, 3 and 4 h during postprandial state. Postprandial triglycerides (TG) concentration at any point >2.5 mmol/L (220 mg/dL) has been established as undesirable response. We explored the dynamic response in 57 non-diabetic, 364 prediabetic and 581 type 2 diabetic patients. Additionally, the postprandial response was evaluated according to basal insulin resistance subgroups in patients non-diabetic and diabetic without pharmacological treatment (N = 642).

**Results:** Prevalence of undesirable postprandial TG was 35 % in non-diabetic, 48 % in prediabetic and 59 % in diabetic subgroup, respectively ( $p < 0.001$ ). Interestingly, prediabetic patients displayed higher plasma TG and large triacylglycerol-rich lipoproteins (TRLs-TG) postprandial response compared with those non-diabetic patients ( $p < 0.001$  and  $p = 0.003$  respectively). Moreover, the area under the curve (AUC) of TG and AUC of TRLs-TG was greater in the prediabetic group compared with non-diabetic patients ( $p < 0.001$  and  $p < 0.005$  respectively). Patients with liver insulin resistance (liver-IR) showed higher postprandial response of TG compared with those patients with muscle-IR or without any insulin-resistance respectively ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Our findings demonstrate that prediabetic patients show a lower phenotypic flexibility after external aggression, such as OFTT compared with nondiabetic patients. The postprandial response increases progressively according to non-diabetic, prediabetic and type 2 diabetic state and it is higher in patients with liver insulin-resistance. To identify this subgroup of patients is important to treat more intensively in order to avoid future cardiometabolic complications.

**Keywords:** Phenotypic flexibility, Triglycerides, Postprandial lipemia, Prediabetic, CORDIOPREV study, Insulin resistance

\*Correspondence: pablopermar@yahoo.es

†A. Leon-Acuña, J. F. Alcalá-Díaz, P. Perez-Martinez and J. Lopez-Miranda contributed equally to this work

<sup>1</sup> Lipid and Atherosclerosis Unit, IMIBIC/Reina Sofia University Hospital/ University of Cordoba, Cordoba, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

## Background

Prediabetes status forms an intermediate stage in the natural history of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and behaves a high risk of cardiovascular complications. It is estimated that 10 % of population have prediabetes, although only one third know it. The average risk of development diabetes increases 0.7 % per year in people with normal glucose levels, and 5–10 % per year in prediabetic patients [1]. Interestingly, at this stage of the disease, it is possible to return a normal state [2]. T2DM has been associated with abnormal postprandial lipoprotein metabolism, with a significant delay in the clearance of lipoproteins, including triglycerides (TG) and chylomicrons [3]. This fact could support the hypothesis to consider T2DM as a systems disease with loss of flexibility in one or more metabolic processes involved. Therefore, the capacity to adapt in time and location to alterations in external factors, such as environmental conditions, is called phenotypic flexibility [4]. One biomarker of this phenotypic inflexibility is the degree of postprandial triglyceride response. In this regard, the oral fat load test is a classic example of a challenge test [5] and the exaggerated response has been related to proatherogenic conditions. Moreover clinical studies provide evidence that exposure to postprandial lipoproteins is associated with cardiovascular diseases [6, 7]. However at this point, little is known about the role of postprandial lipemia in the prediabetes status. In fact, it is important to understand whether the underlying causes of metabolic inflexibility may influence the maintenance of overall triglycerides homeostasis in the prediabetic status.

Based in this previous evidence, the aim of this study was examined the degree of postprandial lipemia response measured with the fat tolerance test according to their diabetic status: prediabetic, non-diabetic and diabetic patients from the large cohort of CORDIOPREV clinical trial (NCT00924937). In a next step, we explored the postprandial response according to the presence or absence of muscle and/or liver insulin resistance.

## Methods

### Population

The current work was conducted within the framework of the CORDIOPREV study. The CORDIOPREV study is an ongoing prospective, randomized, opened, controlled trial including 1002 patients with coronary heart disease (CHD), which had their last coronary event more than 6 months before of the enrolment in two different dietary models (Mediterranean and low-fat) over a period of 5 years in addition to conventional treatment for coronary heart disease [8].

Patients were recruited from November 2009 to February 2012, mostly at the Reina Sofia University

Hospital (Cordoba, Spain), but other centers from the Cordoba and Jaen provinces were also included. Inclusion and exclusion criteria have been reported previously [9]. In summary, patients were eligible if they were older than 20 years, but younger of 75, had established CHD without clinical events in the last 6 months, were thought to follow a long-term dietary intervention and did not have severe diseases or expected life expectancy lower than 5 years. Patients were categorized depending on the presence of prediabetes criteria, T2DM diagnosis or non-diabetes subgroup. Later, non-diabetic and diabetic patients without pharmacological treatment were divided in four groups according the present of muscle and/or liver insulin resistance (IR): liver-IR, muscle-IR, insulin and muscle IR, without liver or muscle-IR.

### Criteria for prediabetes

Patients were classified according to American Diabetes Association (ADA) prediabetes criteria classification:

- Impaired fasting glucose (IFG): 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L) and/or
- Impaired glucose tolerance (IGT): 2 h plasma glucose in the 75 gr OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11 mmol/L) and/or
- Hemoglobin glycosylated (HbA1c) plasma levels 5.7–6.4 %.

All patients gave written informed consent to participate in the study. The trial protocol and all amendments were approved by the local ethics committees, following the Helsinki declaration and the good clinical practices.

### Study design

Before participants were enrolled in two different dietary models (Mediterranean diet and Low fat diet) from CORDIOPREV study, they received an oral fat tolerance test using a weight-adjusted meal (0.7 g fat and 5 mg cholesterol per kg body weight) with 12 % saturated fatty acids (SFA), 10 % polyunsaturated fatty acids (PUFA), 43 % monounsaturated fatty acids (MUFA), 10 % protein and 25 % carbohydrates (CHO). Meal preparation was performed by a group of nutritionists with olive oil, skimmed milk, white bread, cooked egg yolks and tomatoes.

### Methodology of the oral glucose tolerance test

Patients underwent a standard oral glucose tolerance test (OGTT) at baseline. After an overnight fast, blood was sampled from a vein before oral glucose intake (0-min) and then, after 75 gr flavoured glucose load (Trutol 75; Custom Laboratories, Baltimore, MD), blood samples were taken at 30, 60, 90 and 120 min to determine the glucose and insulin concentrations [10].

### Estimation of insulin resistance, insulin secretion and beta cell function indices

The indices used to determine tissue-specific IR were the validated hepatic insulin resistance index (HIRI) and the muscle insulin sensitivity index (MISI) [11]. HIRI was estimated by fasting insulin (mU/L)  $\times$  fasting glucose (mg/dL). MISI was measured  $MISI = (dG/dt)/\text{mean plasma insulin concentration}$ , where dG/dt is the rate of decay of plasma glucose concentration from its peak value to its nadir during the OGTT.

### Determination of muscle and liver insulin resistance groups

At baseline, the patients were distributed into four groups according to the presence or absence of muscle and/or liver IR. For this purpose, we have used a method based on that described by Abdul-Ghani et al. [12]. The patients were divided into tertiles according to their HIRI and MISI. The highest tertile of the HIRI and the lowest tertile in MISI were considered to indicate IR in each organ respectively. A second operational definition based on the median value for IR in skeletal muscle and liver resulted in similar results.

### Methodology of the oral fat tolerance test

Previously to the starting of the test, the patients had been fasting for 12 h and were asked to refrain from smoking during the fasting period and from alcohol intake during the preceding 7 days. They were also asked to avoid strenuous physical activity the day before the test given. At 8:00 a.m. patients presented in the laboratory, completed anthropometric (weight, height, waist circumference, BMI, blood pressure) and biochemical measurements, donated a fasting blood sample and under supervision, ingested the fatty food meal. The breakfast was eaten in 20 min. After the meal, volunteers were resting and consumed no food for 5 h, but were allowed to drink water. Blood samples for biochemical testing were collected before the meal and every hour during the next 4 h, following recommendations for an oral fat tolerance test proposed by Mihás et al. in a recent meta-analysis [13]. Postprandial TG concentration at any point  $>2.5$  mmol/L (220 mg/dL) has been established as undesirable response [5].

### Laboratory test

Venous blood was sampled from the antecubital vein and collected into vacutainer tubes with no anticoagulant and to tubes containing EDTA, and immediately transferred to 4 °C. To minimize proteolytic degradation, plasma was supplemented with protease inhibitor cocktail (Roche Diagnostic, Germany) 40  $\mu$ L per mL of plasma. Plasma and serum samples were frozen at  $-80$  °C for further

biochemical analysis. Serum parameters were measured in Architect c-16000 analyzers (Abbott®, Chicago, Illinois, USA) by spectrophotometric techniques (enzymatic colorimetric methods): hexokinase method for glucose, and oxidation-peroxidation for total cholesterol, HDL-C and triglycerides (TG). Plasma levels of insulin were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay using an analyzer (i-2000 Abbott Architect®, Chicago, Illinois, USA). HOMA-IR was derived from fasting glucose and insulin levels  $[(\text{fasting plasma glucose} \times \text{fasting serum insulin})/22.5]$ . As HOMA-IR takes into account both insulin and glucose levels, it may be a more complete index than plasma insulin. hsCRP were determined by high-sensitivity ELISA (BioCheck, Inc., Foster City, CA, USA) at the University College Dublin. Large triacylglycerol-rich lipoproteins fraction (TRL) containing chylomicrons and VLDL was removed from plasma by ultracentrifugation performed in a 70Ti fixed-angle rotor (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA) at 30,000 rpm and 4 °C during 30 min at density  $<1.006$  g/mL.

### Statistic analysis

All statistical analyses were made with PASW Statistics software, version 21.0.0. Continuous variables were compared using Student's "t" and the analysis of variance (ANOVA) depending on the existence of two or more groups in each comparison. When these variables did not follow a normal distribution, the required transformation of the data using for analysis the log<sub>10</sub>. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation for continuous variables and as frequencies or percentages for categorical variables. Qualitative variables were compared using Chi square test. To determine the influence of prediabetes in the postprandial metabolism, we used a general linear model of repeated measures of each postprandial parameter with the different groups, blood drawn time as within-subject variable and age, gender, BMI, waist circumference and pharmacological treatments as covariates. We used total area under the curve (AUC) and delta ( $\Delta$ ) AUC of the different postprandial parameters following the trapezoid rule to assess the magnitude of change during postprandial state as in previous works of our group [14]. Bonferroni's test was used in the post hoc analysis. All analyses were adjusted for potential confounders and  $p < 0.05$  was considered to be significant.

### Results

Baseline demographic and metabolic characteristics according to the patients are presented in Table 1. Age, BMI, waist circumference, HbA1c plasma levels, triglycerides and HOMA-IR were statistically significant among groups (Table 1). We explored the dynamic response

**Table 1** Baseline characteristics according to diabetic status

	Diabetic n = 581	Prediabetic n = 364	Non-diabetic n = 57	p value
Age (years old)	60.78 ± 8.67*	58.41 ± 9.28*	54.68 ± 8.39*	0.005
BMI	31.73 ± 4.54*	30.57 ± 4.26*	28.1 ± 4.54*	0.001
Waist circumference (cm)	107.14 ± 11.69*	103.32 ± 19.88*	96.59 ± 10*	0.001
HbA1c (%)	7.19 ± 1.26*	5.96 ± 0.28*	5.39 ± 0.21*	0.001
AST (mg/dL)	24.72 ± 16.67	26.31 ± 13.16	24 ± 6.37	0.219
ALT (mg/dL)	27.96 ± 23.73	28.58 ± 16.52	27.28 ± 13.88	0.136
Fasting triglycerides (mg/dL)	144.88 ± 72.72*	124.76 ± 62.81	105.75 ± 62.22	0.040
CRP (mg/dL)	2.76 ± 2.13	2.08 ± 1.86	1.61 ± 1.46	0.090
Insulin (mU/L)	12.51 ± 13.50	9.19 ± 6.60	6.92 ± 3.87	0.016
Serum ferritin (ng/mL)	97.45 ± 101.14	108.39 ± 100.77	114.58 ± 99.90	0.001
HOMA-IR	5.49 ± 6.49*	2.13 ± 1.60*	1.56 ± 0.94*	0.001
Fasting glucose (mg/dL)	128.53 ± 44.24*	94.11 ± 10.24	81.18 ± 6.7	0.001
Glucose 2 h OGTT (mg/dL)	257.28 ± 108.35*	125.13 ± 38.35	106.11 ± 21.09	0.001
HIRI	2227.52 ± 2631.69*	1170.36 ± 904.67*	768.57 ± 406.98*	0.001
MIRI	0.025 ± 0.016	0.019 ± 0.021	0.022 ± 0.044	0.100

Values are mean ± SD. One way ANOVA

BMI body mass index, HbA1c glycated hemoglobin, hsCRP high sensitivity C-reactive protein, HOMA-IR homeostatic model assessment insulin resistance, OGTT standard overload glucose tolerance test, HIRI hepatic insulin resistance index, MIRI muscle insulin resistance index

\* p < 0.05 posthoc Bonferroni analysis according three subgroups

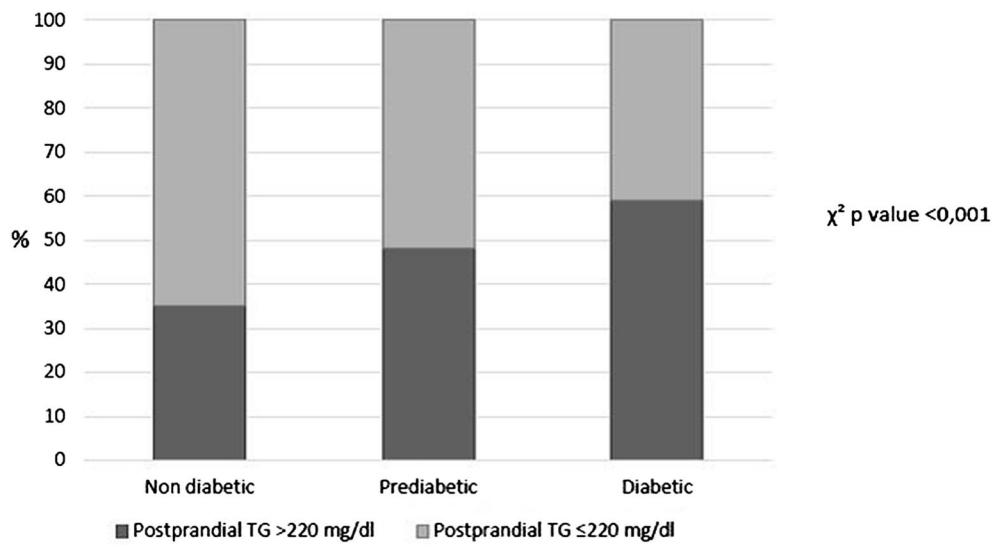
according to the diabetic status in the CORDIOPREV population: 57 non diabetic, 364 prediabetic and 581 diabetic.

We explored the dynamic response during the OFTT in order to identify those subjects with undesirable postprandial TG concentration at any point >2.5 mmol/L or 220 mg/dL. Thus, the prevalence of an undesirable response after the OFTT was 35 % in non-diabetic, 48 % in prediabetic, and 59 % in diabetic subgroup (p < 0.001) (Fig. 1). After the OFTT, diabetic patients showed greater postprandial response of TG (p < 0.001) and large triacylglycerol-rich lipoproteins (TRLs)-TG (p = 0.002) compared with the prediabetic subgroup. Consistently, the AUC-TG and AUC TRLs-TG was significantly greater in diabetic patients (p < 0.001 and p = 0.002 respectively) compared with those prediabetic patients (Table 2). Interestingly, prediabetic patients showed higher postprandial response compared with those non-diabetic (p < 0.001). Consequently, non-diabetic patients displayed lower postprandial response of TRLs-TG and AUC-TG, compared with prediabetic and diabetic patients, (p = 0.003 and p < 0.002) (Table 2).

In addition, the magnitude of the postprandial response increased progressively in relation to non-diabetic, prediabetic and diabetic state groups (p < 0.001) (Fig. 2a, b). Moreover, AUC-TG and AUC TRLs-TG showed the same effect (p < 0.001 and p < 0.001 respectively) (Table 2). Likewise, diabetic patients compared with prediabetic and non-diabetic subgroups showed higher increase of

AUC (iAUC) of TG and iAUC-TRLs-TG (p < 0.001 and p = 0.04 respectively).

Furthermore, the dynamic response was evaluated in non-diabetic patients and in diabetic patients without pharmacological treatment according to the different groups of baseline insulin resistance: liver-IR, muscle-IR, liver and muscle-IR, non-liver and non-muscle-IR. Patients with liver insulin resistance (liver-IR) showed higher postprandial response of TG compared with those patients with muscle-IR or without any insulin-resistance respectively (p < 0.001). No differences were observed according to the magnitude of postprandial response in group of patients with liver-IR group compared with those patients with liver-IR and muscle-IR (p > 0.05) (Fig. 3). Pearson's correlation and linear regression were used to associate postprandial response of TG and insulin resistance indices variables: HIRI and MISI. Multiple regression analysis using the AUC-TG as dependent variable showed a significant association with HIRI (R: 0.309; CI 95 % (15327.162–24080.365); p < 0.001). It has not been observed association between postprandial response and muscle-IR index. (p > 0.05) (Fig. 4a, b). Similar results were obtained using iAUC-TG as dependent variable. The analysis showed a significant association with HIRI (R: 0.2; IC 95 %: (4437.52–9238.68); p < 0.001). No significant association was observed between postprandial response and MIRI index (R: -0.012; IC 95 %: (-2047.05 to 1439.18); p = 0.732) (Fig. 4c). Finally, we explored the influence of pharmacological treatments



**Fig. 1** Prevalence of undesirable postprandial triglycerides (TG) in the CORDIOPREV population according to diabetic status: non-diabetic, prediabetic and diabetic subgroups. The *black bars* represent the percentage of patients with postprandial TG concentration at any point >220 mg/dL within each group

**Table 2** Postprandial area under the curve (AUC) an incremental (iAUC) of TG and TRLs-TG according to the diabetes status

	Diabetic n = 581	Prediabetic n = 364	Non Diabetic n = 57	p value
AUC-TG	48153.31 ± 21486.26*	42542.64 ± 18250.47*	37612.5 ± 16874.66*	0.001
AUC TRLs-TG	20319.69 ± 16633.45*	17064.00 ± 10771.03*	14970.29 ± 8080.98*	0.001
iAUC-TG	14824.47 ± 10363.01*	13348.15 ± 8737.19	12284.71 ± 9291.00	0.038
iAUC-TRLs-TG	11801.26 ± 8184.73*	10628.53 ± 8179.69	9680.13 ± 6259.98	0.040

Results are plotted as mean ± SE. Variables were compared using ANOVA with age, gender and BMI as covariates. Different letters express statistically significant differences with p value lower than 0.05. Values are mean ± SD. One way ANOVA

AUC-TG area under the curve of triglycerides, AUC of the large triacylglycerol-rich lipoproteins (TRLs)-TG, iAUC-TG incremental of the area under the curve of triglycerides, iAUC-TRLs-TG incremental of the area under the curve of the large triacylglycerol-rich lipoproteins (TRLs)-TG triglycerides

\* p < 0.05 posthoc analysis according three subgroups

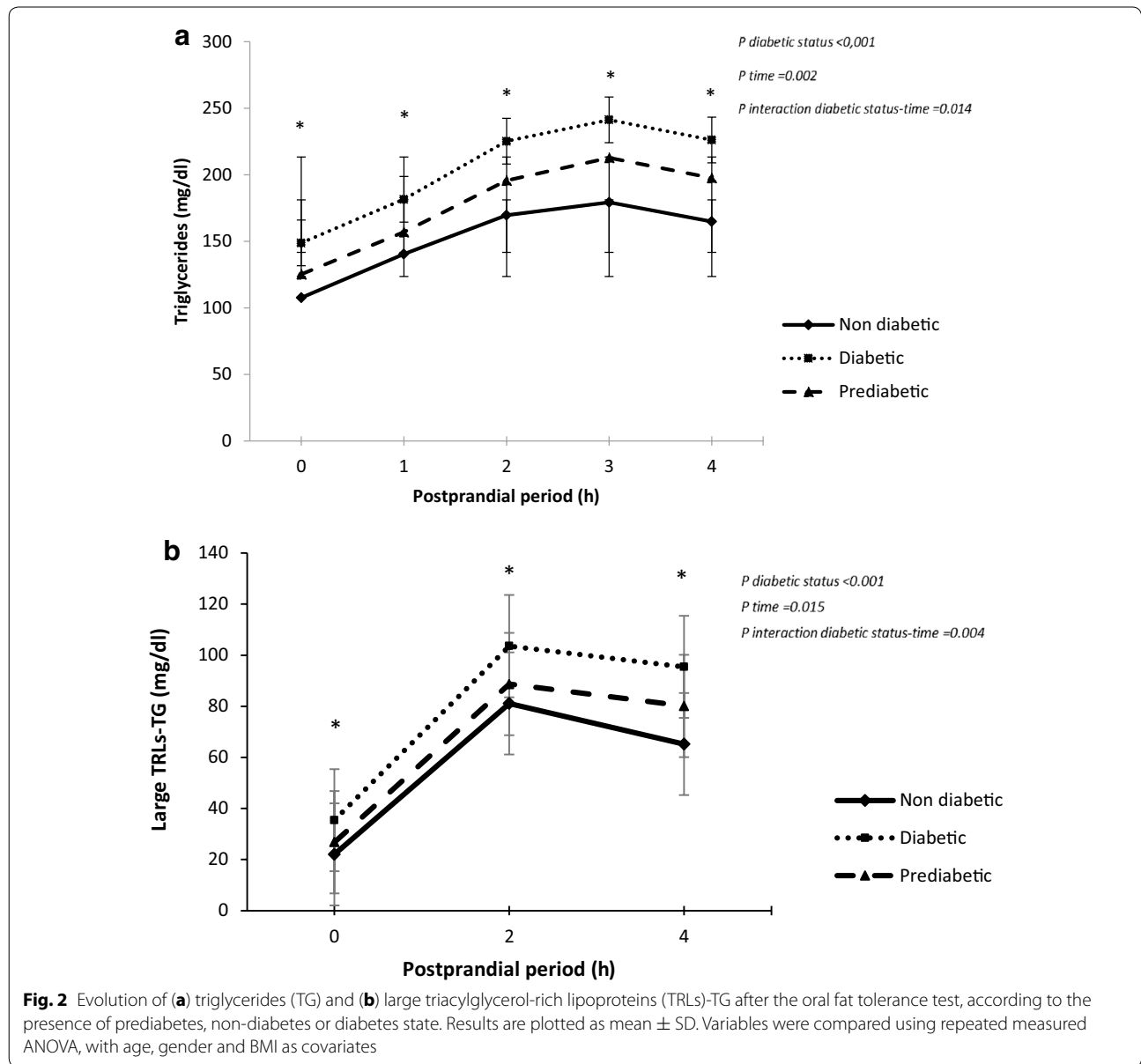
(antihypertensives, statins, other hypolipidemic drugs, antiplatelet, and antidiabetic drugs) on the magnitude of postprandial response and the results did not change.

## Discussion

Our findings support the hypothesis that prediabetic patients showed a lower degree of flexibility by an exaggerated lipoprotein postprandial response, compared with those non-diabetic patients. Moreover, in this large cohort we confirmed previous data indicating that diabetes status is associated with abnormal postprandial lipoprotein metabolism [15, 16]. Thus, the frequency of undesirable response increases progressively according to non-diabetic (35 %), prediabetic (48 %) and diabetic patients (59 %). The postprandial response was higher in

patients with liver-IR compared with muscle-IR or without any type of IR. Finally, our results indicate an association between hepatic IR and postprandial-TG response.

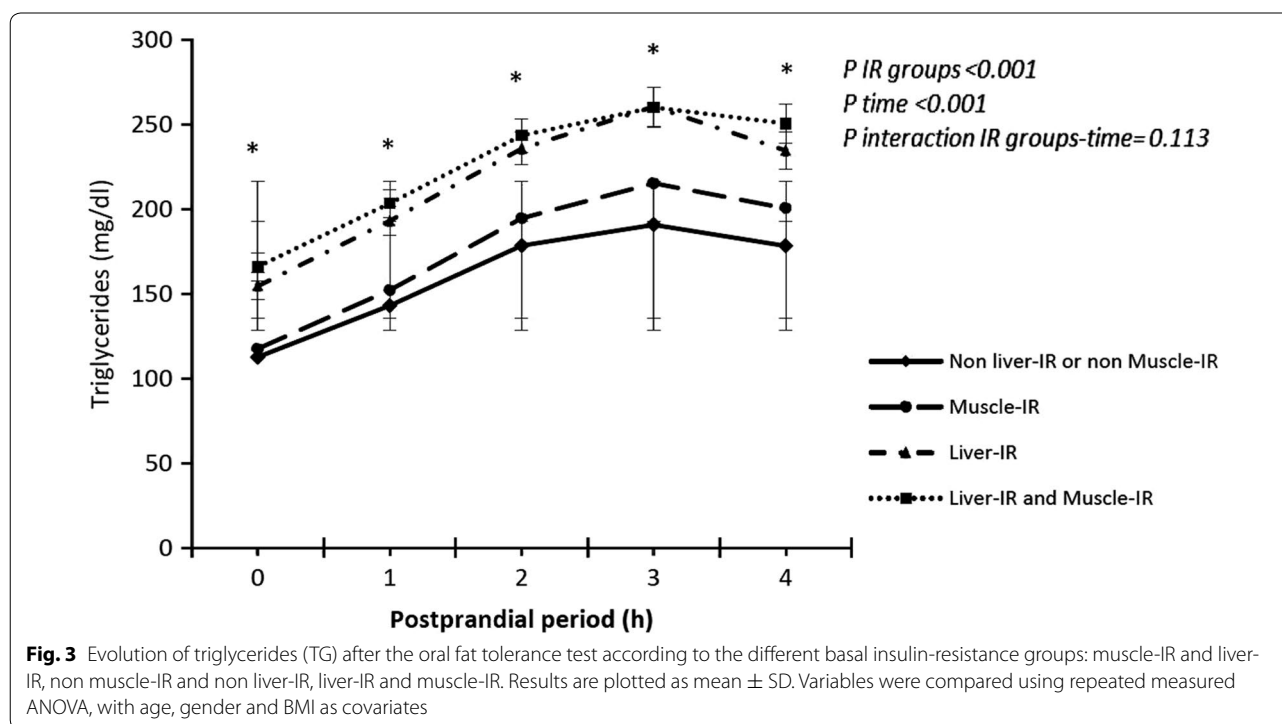
Postprandial hypertriglyceridemia is consequence of several factors including genetic variations and medical conditions like obesity, metabolic syndrome and insulin resistance [17, 18]. During the postprandial period, intestinal TRL are the main contributors to the serum lipid level. Hypertriglyceridemia can originate from decreased clearance or increased production of TRL. During lipid absorption, enterocytes produce and secrete chylomicrons and transiently store lipid droplets in the cytosol. The dynamic fluctuation of triglycerides in cytosolic lipid droplets suggests that they contribute to TRL production and may thus control the length and amplitude of



the postprandial hypertriglyceridemia [19] Accumulation of TRLs in the postprandial state promotes the retention of remnant particles in the artery wall and for their size these particles cannot cross the endothelium as efficiently as smaller LDL inducing accelerated atherosclerosis [20]. In this regard, previous data have linked the exaggerated postprandial TG response to the incidence of coronary artery disease and stroke [21]. Moreover recent studies have demonstrated that diabetic patients present an exaggerated postprandial TG response after meals [22], and this phenomenon could be translated in a loss phenotypic flexibility and consequently in an increase of cardiovascular disease risk (CVD) [23]. In

our large diabetic cohort, our findings consistently confirmed that the diabetic status is associated with an exaggerated postprandial response [15]. Recent data indicate that unlike the situation in the nondiabetic population, in which measurement of postprandial TG levels has been useful in identifying individuals at high CVD, specifically testing for postprandial TG level has shown considerably less promise in T2DM patients. However, the importance for testing postprandial lipemic response in prediabetic patients have not been established yet. According to epidemiological data, up to 70 % of individuals with prediabetes will eventually develop diabetes. Likewise, data from observational studies suggest that prediabetes may

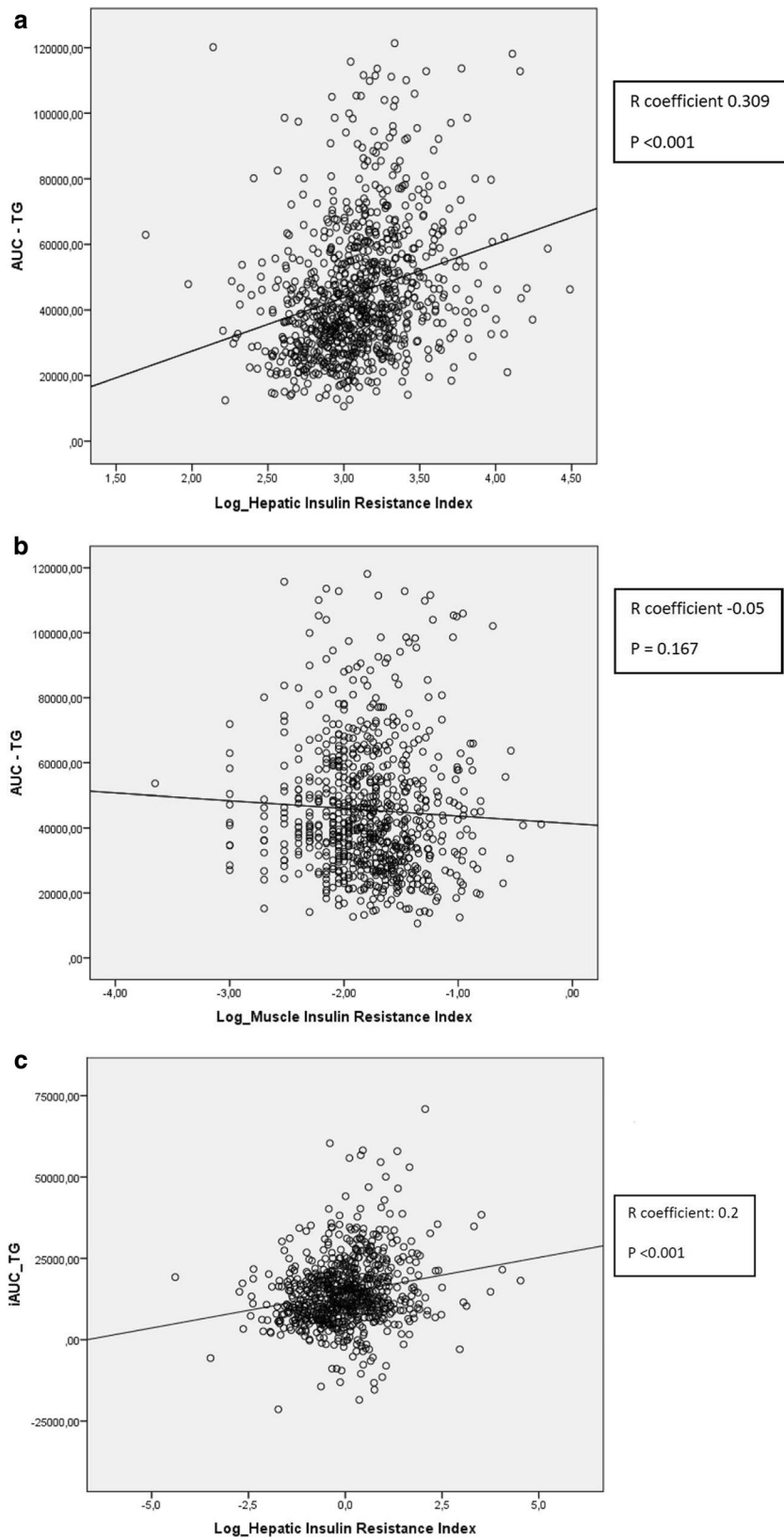




also convert back to normoglycaemia [24]. For this reason, we decided to explore the prediabetes status, firstly because it is a reversible state with often asymptomatic period in its early stages [25] and secondly because several trials have demonstrated reductions in the risk of developing diabetes among prediabetics after lifestyle and drug-based interventions [25–27]. In our study, we observed that prediabetic patients displayed higher plasma TG and TRLs-TG postprandial response compared with those non-diabetic patients, suggesting that at this initial stage already have abnormal lipoprotein metabolism. A question arise about what is the main trigger in this process: insulin resistance influencing postprandial lipoprotein response or instead the exaggerated postprandial response favouring the insulin resistance condition. In this context, the physiological link between these both process is not well understood. The hepatocellular TG accumulation may be a direct cause of hepatic insulin resistance. The liver plays a unique role in the regulation of glucose homeostasis by maintaining blood glucose concentration within a normal range. However, impaired insulin action in the liver leads to insulin resistance characterized by impairment in the ability of insulin to inhibit glucose output. Thus, liver insulin resistance which is the reduced sensitivity of the liver to insulin, causes gluconeogenesis and hyperglycemia. As a result of insulin resistance, the adipocyte increased release of free fatty acids (FFA) into the circulation. Increased FFA flux

into the liver stimulates hepatic lipogenesis and promotes VLDL-TG overproduction, contributing to the pathogenesis of hypertriglyceridemia in diabetic population [28, 29]. In this regards, recent studies exploring the effect of TRLs on insulin resistance during postprandial lipemia suggest that an exaggerated postprandial lipemia play an important role in the development of diabetes and its associated hepatic insulin resistance, but also in the development of whole body insulin resistance according of these mechanisms [30, 31]. Although the insulin resistance develops simultaneously in multiple organs and it can be defined by different indices, [32] the importance of insulin resistance may differ among the different tissues [33]. In our study we observed that those patients with liver-IR showed higher postprandial TG response compared with those with muscle-IR, and in addition, there was a significant association between postprandial response and hepatic insulin resistance defined by HIRI index. This finding is interesting because suggest that liver-IR appears to be a critical contributor factor of postprandial lipidemia.

From a clinical point of view, to recognize this inflexibility-subgroup of prediabetic patients with an exaggerated postprandial response may be important in terms of early identification of those at greatest risk who should be prioritized for lifestyle intervention according to clinical practice guidelines [34, 35]. In addition, recent studies have shown the possibility of modulating the postprandial response by



**Fig. 4** Dispersion diagram and regression line according to AUC-TG and logarithm of HIRI **(a)** and MISI **(b)**. Dispersion diagram and regression line according to iAUC-TG and logarithm of HIRI **(c)**

pharmacological treatments. This point can be the target of future studies in our population [36, 37]. The disadvantage is that the recognition of postprandial hypertriglyceridemia in the clinical setting has been severely hampered by technical difficulties and the lack of established clinical protocols for investigating postprandial lipemia. Although at this point there is no internationally agreed management for postprandial hypertriglyceridemia, a previous consensus has suggested a simple clinical protocol for investigating postprandial TG measurements, and has pointed out cut-offs for undesirable response [TG concentration >2.5 mmol/L (220 mg/dL)] at any time after a OFTT meal. In this context, in this study we explored, the frequency of undesirable postprandial TG response in each subgroup. As expected, diabetic patients commonly showed an undesirable postprandial TG response and therefore will not benefit diagnostically from an OFTT. However, in the subgroup of prediabetic patients, half of them presented an exaggerated and delayed response and consequently they will benefit diagnostically from an OFTT.

In summary, this study demonstrate that prediabetic patients show a lower metabolic flexibility after external aggression, such as OFTT, compared with nondiabetic patients. The degree of postprandial response increases progressively according to non-diabetic, prediabetic and diabetic state and it is higher in patients with liver insulin-resistance. To identify this subgroup of patients is important to treat more intensively, according to ADA guidelines in order to avoid future cardiometabolic complications.

#### Authors' contributions

LM and PM had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors were involved in writing the paper. All authors read and approved the final manuscript.

#### Author details

<sup>1</sup> Lipid and Atherosclerosis Unit, IMIBIC/Reina Sofia University Hospital/University of Cordoba, Cordoba, Spain. <sup>2</sup> CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>3</sup> Biochemical Laboratory, Hospital Universitario Reina Sofia, Cordoba, Spain. <sup>4</sup> TNO, Zeist, The Netherlands. <sup>5</sup> Department of Cell Biology, Physiology, and Immunology, IMIBIC/Reina Sofia University Hospital/University of Cordoba, Cordoba, Spain.

#### Acknowledgements

We'd want to thank to the EASP (Escuela Andaluza de Salud Publica), Granada, Spain, which performed the randomization process of this study.

#### Sources of financial support

The CORDIOPREV study is supported by the Fundacion Patrimonio Comunal Olivarero. We also received additional funding from CITOLIVA, CEAS, Junta de Andalucía (Consejería de Salud, Consejería de Agricultura y Pesca, Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa), Diputaciones de Jaen y Cordoba, Centro de Excelencia en Investigación sobre Aceite de Oliva y Salud and Ministerio de Medio Ambiente, Medio Rural y Marino, Spanish Government. It was also partly supported by research grants from the Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2009-122270 to J L-M, FIS PI10/01041 to P P-M; FIS PI13/00023 to J D-L); Ministerio de Economía y Competitividad (AGL2012/39615, PIE14/00005, PIE14/00031 to JLM); Consejería de Salud, Junta de Andalucía (PI0193/09 to J L-M); Proyecto de Excelencia, Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo (CVI-7450 to J L-M); Research Grant from the European Community

(NUTRITECH European Integrated Project-289511) and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). A. Camargo is supported by an ISCIII research contract (Programa Miguel-Servet CP14/00114) and F. Gomez-Delgado is supported by an ISCIII research contract (Programa Rio-Hortega). The CIBEROBN is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 14 January 2016 Accepted: 30 March 2016

Published online: 19 April 2016

#### References

- Association AD. Standards of medical care in diabetes. *Diabet Care*. 2015;38(Suppl 1):S9–15.
- Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab*. 2010;42(Suppl 1):S3–36.
- Fujioka Y, Ishikawa Y. Remnant lipoproteins as strong key particles to atherogenesis. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:145–54.
- van Ommen BKJ, Heil SG, Kaput J. Challenging homeostasis to define biomarkers for nutrition related health. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53:795–804.
- Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:258–70.
- Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J*. 2005;81:1–6.
- Nakamura A, Monma Y, Kajitani S, Kozu K, Ikeda S, Noda K, et al. Different postprandial lipid metabolism and insulin resistance between non-diabetic patients with and without coronary artery disease. *J Cardiol*. 2015;66:435–44.
- Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcalá-Díaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, Fuentes F, Quintana-Navarro G, Lopez-Segura F, Ortiz-Morales AM, Delgado-Casado N, Yubero-Serrano E, Camargo A, Marin C, Rodriguez-Cantalejo F, Gomez-Luna P, Ordovas J, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Coronary diet intervention with olive oil and cardiovascular prevention study (CORDIOPREV study): rationale, methods and baseline characteristics. *Am Heart J* (in press).
- García-Ríos A, Gomez-Delgado FJ, Garaulet M, Alcalá-Díaz JF, Delgado-Lista FJ, Marin C, et al. Beneficial effect of CLOCK gene polymorphisms rs1801260 in combination with low-fat diet on insulin metabolism in the patients with metabolic syndrome. *Chronobiol Int*. 2014;31:401–8.
- Bastard JP, Faraj M, Karelis AD, Lavasseur J, Garrel D, Prud'homme D, et al. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test: response to Abdul-Ghani et al. *Diabet Care*. 2007;30:e83.
- Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabet Care*. 2007;30:89–94.
- Abdul-Ghani MA, Matsuda M, DeFronzo RA. Strong association between insulin resistance in liver and skeletal muscle in non-diabetic subjects. *Diabet Med*. 2008;25:1289–94.
- Mihás C, Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, et al. Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:271–80.
- Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Garcia-Rios A, Fuentes F, Marin C, et al. ABCA1 gene variants regulate postprandial lipid metabolism in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1051–7.
- Tentolouris N, Stylianou A, Lourida E, Perrea D, Kyriaki D, Papavasiliou EC, et al. High postprandial triglyceridemia in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *J Lipid Res*. 2007;48:218–25.
- Leonard A, Tun TK, Gaffney R, Sharma J, Gibney J, Boran G. Factors influencing elevated serum apolipoprotein B48 in diabetic and control participants. *Br J Biomed Sci*. 2014;71:145–50.
- Lorenzo C, Wagenknecht LE, Rewers MJ, Karter AJ, Bergman RN, Hanley AJ, et al. Disposition index, glucose effectiveness, and conversion to type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Diabet Care*. 2010;33:2098–103.

18. Shojaee-Moradie F, Ma Y, Lou S, Hovorka R, Umpleby AM. Prandial hypertriglyceridemia in metabolic syndrome is due to an overproduction of both chylomicron and VLDL triacylglycerol. *Diabetes*. 2013;62:4063–9.
19. Zhu J, Lee B, Buhman KK, Cheng JX. A dynamic, cytoplasmic triacylglycerol pool in enterocytes revealed by ex vivo and in vivo coherent anti-Stokes Raman scattering imaging. *J Lipid Res*. 2009;50:1080–9.
20. Suryabhan LL, Chandrashekar MI, Ratnendra RS, Prerna DN. A comparative study on the fasting and the postprandial dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus. *JCDR*. 2013;7:627–30.
21. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Postprandial lipemia as a cardiometabolic risk factor. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1489–503.
22. Katsiki N, Kolovou G. Postprandial lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:121.
23. Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta*. 2014;431:131–42.
24. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: a review. *World J Diabet*. 2015;6:296–303.
25. Senechal M, Slaght J, Bharti N, Bouchard DR. Independent and combined effect of diet and exercise in adults with prediabetes. *Diabet, Metab Syndr Obes*. 2014;7:521–9.
26. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379:2279–90.
27. Maraki MI, Sidossis LS. The latest on the effect of prior exercise on postprandial lipaemia. *Sports Med*. 2013;43:463–81.
28. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;239:483–95.
29. Biswas SK, Mohtarin S, Mudi SR, Anwar T, Banu LA, Alam SM, et al. Relationship of Soluble RAGE with Insulin Resistance and Beta Cell Function during Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabet Res*. 2015;2015:150325.
30. Pedrini MT, Kranebitter M, Niederwanger A, Kaser S, Engl J, Debbage P, et al. Human triglyceride-rich lipoproteins impair glucose metabolism and insulin signalling in L6 skeletal muscle cells independently of non-esterified fatty acid levels. *Diabetologia*. 2005;48:756–66.
31. Tatarczyk T, Ciardi C, Niederwanger A, Kranebitter M, Patsch JR, Pedrini MT. Postprandial triglyceride-rich lipoproteins induce hepatic insulin resistance in HepG2 cells independently of their receptor-mediated cellular uptake. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;343:71–8.
32. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:146.
33. Blanco-Rojo JF, Wopereis S, Perez-Martinez P, Quintana-Navarro GM. The insulin resistance phenotype (muscle or liver) interacts with the type of diet to determine changes in disposition Index after 2 years of intervention: the CORDIOPREV\_DIAB randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2016;59(1):67–76. doi:10.1007/s00125-015-3776-4.
34. Purcell R, Latham SH, Botham KM, Hall WL, Wheeler-Jones CP. High-fat meals rich in EPA plus DHA compared with DHA only have differential effects on postprandial lipemia and plasma 8-isoprostane F2alpha concentrations relative to a control high-oleic acid meal: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1019–28.
35. Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R, Muriana FJ. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:638–44.
36. Farr S, Taher J, Adeli K. Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord: Drug Targets*. 2014;14:126–36.
37. Ohno Y, Miyoshi T, Noda Y, Oe H, Toh N, Nakamura K, et al. Bezafibrate improves postprandial hypertriglyceridemia and associated endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome: a randomized crossover study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:71.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)

