



Universidad de Valladolid  
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO:

## **LA ATEROSCLEROSIS Y EL ESTADO POSTPRANDIAL**

Presentada por **JUAN DE PAZ GUTIERREZ**

**Dirigida por:**

Dra. Verónica García Díaz

Valladolid, 2021

## **Resumen**

La aterosclerosis es una condición progresiva y crónica, en la que intervienen diferentes factores genéticos y ambientales que interactúan y alimentan el crecimiento de la placa de ateroma a lo largo de los años. Pese a que existen numerosos estudios, la mayoría evalúa los factores implicados en el desarrollo de esta condición con el paciente en estado de ayunas. Sin embargo, los estudios más actuales se enfocan en destacar el estado postprandial como el periodo clave en el que suceden los principales cambios que caracterizan esta condición. En este trabajo, se han evaluado y recogido los mecanismos que explican los cambios que intervienen en el desarrollo de la aterosclerosis en el estado postprandial y los diferentes factores que modulan la respuesta a la ingesta, con el objetivo de conocer que intervenciones podrían reducir la progresión de la aterosclerosis.

## **Abstract**

Atherosclerosis is a progressive and chronic condition, in which different genetic and environmental factors intervene that interact and feed the growth of the atheroma plaque over the years. Although there are numerous studies, most evaluate the factors involved in the development of this condition with the patient in a fasting state. However, the most current studies focus on highlighting the postprandial state as the key period in which the main changes that characterize this condition occur. In this work, the mechanisms that explain the changes that intervene in the development of atherosclerosis in the postprandial state and the different factors that modulate the response to eating have been evaluated and collected, with the aim of knowing what interventions could be carried out to reduce the progression of atherosclerosis.

### **Palabras clave:**

Aterosclerosis, postprandial, endotelio, glucemia, hiperglucemia, triglicéridos, insulina.

# **ÍNDICE**

<b>Resumen.....</b>	<b>1</b>
Palabras clave.....	1
<b>Índice de figuras.....</b>	<b>3</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>5</b>
1.1 Formación de la placa de ateroma.....	5
1.2 El estado postprandial.....	6
<b>2. El estado postprandial y la aterosclerosis.....</b>	<b>7</b>
2.1 Glucemia.....	7
2.2 Trigliceridemia.....	8
<b>3. Factores determinantes de la respuesta a la ingesta.....</b>	<b>10</b>
3.1 Factores relativos a la ingesta.....	10
3.2 Otros factores.....	21
3.2.1 El ejercicio físico.....	22
3.2.2 El sueño.....	24
<b>4. Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>5. Referencias.....</b>	<b>26</b>

## **Índice de figuras**

<b>Figura 1:</b> Proceso de formación y ruptura de placa aterosclerótica.....	6
<b>Figura 2:</b> Variación de los niveles de glucosa postprandial en respuesta a 5 diferentes secuencias de comida.....	11
<b>Figura 3:</b> Variación de los niveles de insulina postprandial en respuesta a 5 diferentes secuencias de comida.....	12
<b>Figura 4:</b> Valores de a) glucosa, b) insulina, c) péptido C, d) lactato, e) ácidos grasos libres y f) triglicéridos después de una comida alta en grasa (línea roja) y alta en carbohidratos (línea azul) .....	14
<b>Figura 5:</b> Valores de a) glucosa, b) insulina, c) lactato y d) ácidos grasos libres, después de un test de tolerancia oral a la glucosa realizado en el día 14 en el grupo de la dieta alta en grasa (línea roja) y alta en carbohidratos (línea azul) .....	15
<b>Figura 6:</b> Concentraciones de VCAM-1, ICAM-1, IL-6 y TNF-alfa después de una comida alta en grasa y después de una pizza alta en carbohidratos.....	16
<b>Figura 7:</b> Concentraciones de glucosa en 24 horas medido por CGM en a) sujetos con tolerancia normal a la glucosa (NGT, n=9) y b) sujetos con glucosa en ayunas alterada (IFG, n=9).....	20
<b>Figura 8:</b> Concentraciones de glucosa en 24 horas medidos por CGM en el grupo control (línea gris) y el grupo de alimentación con horario restringido (línea negra).....	21

## **Abreviaturas:**

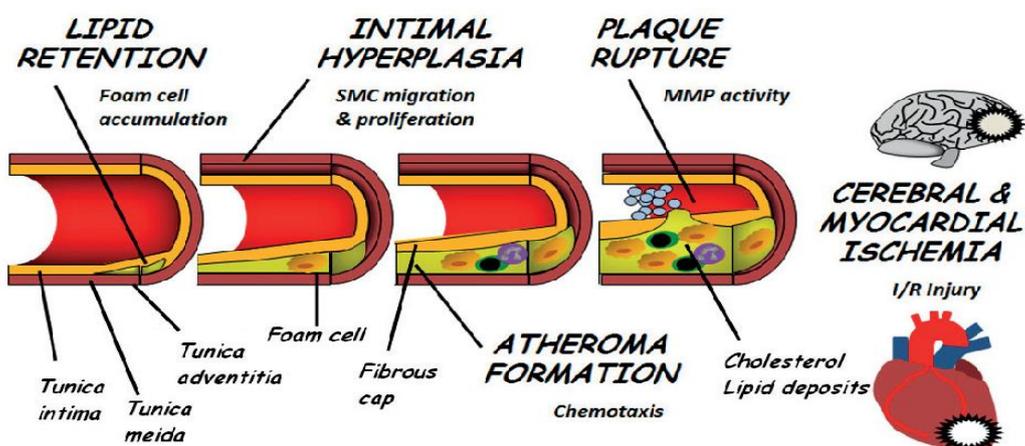
- \***AGE:** Advanced glycation endproducts (productos de glicación avanzada)
- \***ApoB:** Apolipoproteína B
- \***ApoCIII:** Apolipoproteína C3
- \***CPAP:** Continuous positive air pressure (Presión positiva continua)
- \***DM2:** diabetes mellitus tipo 2
- \***ET-1:** Endotelina 1
- \***GLP-1:** Glucagon like peptide 1 (péptido similar al glucagón tipo 1)
- \***GLUT-4:** Transportador de glucosa tipo 4.
- \***HbA1c:** Hemoglobina glicosilada
- \***HDL:** High density lipoprotein (lipoproteína de alta densidad)
- \***ICAM-1:** Intercellular adhesion molecule 1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1)
- \***IL-6:** Interleuquina 6
- \***IMC:** Índice de masa corporal
- \***iSGLT2:** Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2)
- \***LDL:** Low density lipoprotein (lipoproteína de baja densidad)
- \***LPL:** lipoproteinlipasa
- \***LPS:** Lipopolisacárido
- \***NO:** Óxido nítrico
- \***ROS:** Reactive oxygen species (especies reactivas de oxígeno)
- \***TG:** Triglicéridos
- \***TLR-4:** Toll like receptor 4 (receptor tipo toll 4)
- \***TNF-alfa:** Tumor necrosis factor alfa (factor de necrosis tumoral alfa)
- \***VCAM-1:** Vascular cell adhesion molecule 1 (molécula de adhesión celular vascular tipo 1)
- \***VLDL:** Very low density lipoprotein (lipoproteína de muy baja densidad)

# **1. Introducción**

La aterosclerosis es una enfermedad que está detrás de dos de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo, el infarto de agudo de miocardio y el ictus isquémico. Estas complicaciones siguen siendo un importante problema de salud pública pese a que han experimentado un declive en su incidencia (1) especialmente en los países desarrollados, probablemente influido por una disminución en el consumo de tabaco, uno de sus mayores factores de riesgo. Además del tabaco, entre los principales factores de riesgo modificables para la aterosclerosis están: la tensión arterial elevada, los niveles de lípidos elevados, fundamentalmente colesterol LDL, colesterol no-HDL y triglicéridos, y la diabetes; y a estos factores se suman la edad y el sexo masculino.

## **1.1 Formación de la placa de ateroma**

La aterosclerosis es un proceso multifactorial en el que intervienen factores genéticos, medioambientales y del estilo de vida, iniciándose ya en la infancia (2) cursando de forma asintomática hasta que, en algunas personas, se produce un evento agudo como consecuencia de la oclusión de la luz de una arteria, generalmente debido a la ruptura de la placa aterosclerótica y la consecuente formación de un trombo (3). De forma resumida la formación de la placa de ateroma se produce como consecuencia de la entrada y posterior retención en el espacio subendotelial de las grandes arterias de lipoproteínas que contienen ApoB, especialmente las LDL. Esta retención se da como consecuencia de la interacción de ciertos aminoácidos de la ApoB con los proteoglicanos, componentes de la matriz extracelular, generando una serie de modificaciones en la molécula (LDL), fundamentalmente la oxidación, y se inicia un proceso inflamatorio en el que se generan moléculas que atraen a células fagocíticas como los macrófagos, los cuales ingieren las partículas de LDL modificadas, dando lugar a las células espumosas, proceso al que se suman las células de músculo liso que migran desde la túnica media (4,5). Este proceso está modulado por la presencia de los factores de riesgo, fundamentalmente los niveles de colesterol LDL y de partículas de LDL, que van a determinar el flujo de estas desde el torrente sanguíneo hacia la pared arterial. Otros factores como el tabaco, la glucemia elevada o la hipertensión amplifican el cuadro mediante diversos mecanismos como el daño endotelial, creando un entorno más favorable a la entrada de las partículas de LDL y activando vías de señalización inflamatorias, o aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno, que aumentan las modificaciones que sufren las partículas de LDL. Hay otros factores de riesgo, por ejemplo, la obesidad y el sedentarismo, que intervienen fundamentalmente modificando los anteriores, es decir, predisponen al aumento de los niveles de lípidos sanguíneos, tensión arterial, glucemia... Por el contrario, hay factores considerados protectores como las partículas de HDL, que actúan retirando el colesterol de la pared arterial. Todo esto llega a producir un engrosamiento de la íntima que, llegado a un punto puede empezar a ocluir la luz arterial y o provocar un trombo derivado de su ruptura. (Figura 1)



**Figura 1:** Proceso de formación y ruptura de placa aterosclerótica  
Fuente: (6)

Los valores lipídicos como el LDL-C, HDL-C o triglicéridos (TG) son medidos y controlados de forma rutinaria debido a su papel central en la aterosclerosis, ya que nos permiten calcular el riesgo y prevenir la enfermedad cardiovascular. Tradicionalmente, estas analíticas se realizan tras un ayuno de 8-12 horas, por lo que quizás no reflejan bien lo que está pasando a lo largo de todo el día, ya que una persona, de forma rutinaria no está en periodo de ayuno, sino que normalmente, se genera una ingesta de alimentos unas 5 veces al día durante un periodo de 12-14 horas, por lo tanto, los individuos pasan la mayor parte del tiempo en el estado postprandial.

## 1.2. El estado postprandial

El estado postprandial se caracteriza por la entrada al torrente sanguíneo de los nutrientes ingeridos en las comidas, alterando sus niveles, además, se modifican las concentraciones de hormonas como la insulina (7,8); estas variaciones dependen, tanto de la comida ingerida como del propio individuo. Entre los cambios más evidentes dentro del estado postprandial se encuentra un aumento en la glucemia, que puede llegar a duplicar sus valores basales, dependiendo de factores del individuo, así como de la propia dieta, de la insulinemia, estimulada principalmente por el aumento de glucemia y ciertos péptidos gastrointestinales; y de los niveles de TG. Estos cambios se ven acentuados en sujetos con síndrome metabólico (9), debido fundamentalmente a la resistencia a la acción de la insulina, que reduce la captación de glucosa y la supresión de la gluconeogénesis hepática, además de empeorar el aclaramiento de lípidos debido a diversos mecanismos como una menor activación de la lipoproteinlipasa o un aumento en los niveles de ApoCIII.

## **2. El estado postprandial y la aterosclerosis**

### **2.1 Glucemia**

Los niveles altos de glucemia son un factor de riesgo bien establecido tanto para la enfermedad microvascular como para la macrovascular, incluso en individuos sin diabetes (10), sugiriendo un papel causal en estudios de aleatorización mendeliana (11). Dentro de la importancia de los niveles de glucosa, se ha sugerido que los niveles post ingesta son más relevantes en cuanto al riesgo cardiovascular (12), siendo además más importante en la contribución a los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en sujetos con niveles moderados de esta (13). Es posible que la relación entre los niveles de glucosa postprandial y la enfermedad cardiovascular se deba a factores de confusión, especialmente la resistencia a la insulina, ya que esta está asociada al riesgo cardiovascular (14,15) y provoca que los picos de glucemia después de una comida sean mayores en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, varios estudios argumentan a favor del rol causal de los picos de glucemia respecto a la enfermedad aterosclerótica (16–18), actuando a través de varios mecanismos como la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), de productos de glicación avanzada (AGE) o la inflamación. De hecho, se ha visto cierta relación entre ciertos parámetros inflamatorios, elevados en pacientes con diabetes, con la tasa de eventos cardiovasculares en estos mismos pacientes (19,20). Además, en modelos animales con diabetes la hiperglucemia promovió la aterosclerosis reduciendo la capacidad de regresión de la placa a través del aumento de la infiltración de monocitos, siendo este efecto reversible disminuyendo los niveles de glucemia por mecanismos independientes de la insulina, usando un iSGLT2 (19). Más recientemente se ha podido ver que este efecto dependía de los picos de hiperglucemia, ya que se observaba en animales sujetos a variaciones transitorias en la glucemia sin ningún cambio en los niveles de HbA1c (21). El mecanismo propuesto consistiría en un aumento de la producción de leucocitos como monocitos y neutrófilos, derivados de la producción de mediadores inflamatorios, producidos por los neutrófilos, en respuesta al aumento de la glucólisis que suponen los picos de aumento de disponibilidad de glucosa (21). Varios trabajos sugieren que las grandes fluctuaciones en los niveles de glucosa son más perjudiciales que los niveles constantes, aun siendo menor el nivel de exposición acumulada, esto se ha visto en ratas, observándose un aumento de la migración de monocitos hacia el endotelio (22,23) resultando en un engrosamiento de la íntima (22), y en humanos (24), teniendo un efecto negativo en la función endotelial, jugando el estrés oxidativo un papel fundamental en el proceso (25). Esto se vio tanto en sujetos normales como en pacientes con diabetes tipo 2, sin embargo, los niveles de glucosa usados experimentalmente son relevantes (10-15 mmol/l o 180-270mg/dl) solo en individuos con diabetes u otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Por otro lado, una comida rica en carbohidratos provocó disfunción endotelial después de la ingesta en sujetos con diabetes, pero no en el grupo control sano, este efecto fue abolido mediante la administración de una dosis de acarbosa, que reduce la absorción de los carbohidratos y redujo el pico de glucemia, encontrándose además relación entre este pico y la

afectación endotelial, todo ello sugiere un papel causal de las elevaciones transitorias de glucemia en el daño vascular (26).

De manera indirecta los niveles altos de glucemia que se dan después de las comidas podrían favorecer el desarrollo de la aterosclerosis a través de la modificación de las partículas de LDL. Entre estas modificaciones se encuentran la glicosilación o la oxidación, asociadas, especialmente esta última, a una mayor capacidad de aterogénesis (27,28). La susceptibilidad a la oxidación esta aumentada en pacientes con diabetes y parece aumentar en relación con el grado de hiperglucemia postprandial (29).

En paralelo a los aumentos de glucosa, la insulina puede elevarse hasta alcanzar valores 10 veces mayores que los basales, influida además por otros factores dietéticos como la cantidad de proteína. Aunque la resistencia a la insulina se reconoce como un factor importante en el proceso de la enfermedad cardiovascular (14,15) hay menos información acerca de los efectos de las excursiones postprandiales y sus efectos a largo plazo. En base a los datos existentes, altos niveles de insulina después de las comidas podrían deberse a una resistencia a la acción de esta, siendo por tanto un marcador de riesgo, sin embargo, el papel causal no está nada claro. En sujetos sanos una correcta secreción de insulina como respuesta a la ingesta es positiva ya que previene los efectos deletéreos de la hiperglucemia postprandial, no obstante, en sujetos con síndrome metabólico se ha propuesto que la resistencia a las acciones de la insulina es parcial, viéndose afectadas acciones metabólicas como el control de la glucosa u otras como la síntesis de óxido nítrico (NO), vasodilatador y fundamental para la salud endotelial, pero siendo totalmente sensibles vías que llevan a la producción de sustancias como la endotelina 1 (ET-1) y otros mecanismos considerados aterogénicos (30). Todo esto sugiere que, en estos sujetos, la hiperestimulación de la secreción de insulina necesaria para poder controlar la glucemia podría llevar a consecuencias negativas a largo plazo. Como veremos más adelante, quizás la opción más beneficiosa en este tipo de personas sería disminuir la carga y el índice glucémico, disminuyendo así las necesidades de secreción de insulina, mientras se soluciona el problema de base (la resistencia a la insulina, muy sensible a la pérdida de masa grasa).

## **2.2 Trigliceridemia**

El aumento en los niveles de triglicéridos es más complejo que el de glucosa, debido a su mecanismo de absorción y transporte (31). La mayor parte del aumento en los niveles plasmáticos se da varias horas después, correspondiendo a las grasas ingeridas en la propia comida, y se dan a costa del aumento de trafico de los quilomicrones en un primer lugar y posteriormente del de VLDL, producidas en el hígado. Estas VLDL portan lípidos provenientes de los quilomicrones parcialmente metabolizados, así como de triglicéridos almacenados previamente en el hígado o ácidos grasos libres generados en la lipólisis del tejido adiposo y de los quilomicrones (spillover).

Pese a la medición rutinaria del perfil lipídico 10-12 horas después de la última ingesta, varios estudios observacionales de gran tamaño (32–34) sugieren que los niveles de triglicéridos en sujetos sin ayuno son un factor independiente de riesgo cardiovascular, incluso mejor que los niveles en ayunas (34). Como se ha señalado previamente, parte de esta asociación puede deberse al empeoramiento del metabolismo lipídico tras la ingesta en sujetos con resistencia a la insulina, sin embargo, también se ha sugerido un efecto causal, apoyado por la observación de que, en sujetos sanos una comida alta en grasa empeora la función endotelial de manera proporcional al aumento en los triglicéridos después de la ingesta (35) y provoca un aumento de marcadores inflamatorios y de molécula de adhesión (36). Otro estudio encontró un aumento de leucocitos, fundamentalmente neutrófilos, así como un aumento de algunos de los marcadores de activación estudiados en el grupo que realizó una ingesta de grasa pero no en el grupo control (37). Los autores sugieren que esto puede promover la aterosclerosis aumentando el flujo de estas células a la pared arterial. Lo relevante del aumento del tráfico de estas partículas es la formación de remanentes, es decir, cualquier lipoproteína que contienen ApoB que ha “descargado” una parte de su carga lipídica. En ese proceso, las lipoproteínas también intercambian entre ellas apolipoproteínas como la E o la C, y se enriquecen en colesterol, clave en la capacidad aterogénica de estas partículas. Además, en este proceso el tamaño de las partículas se reduce, hecho que parece facilitar la entrada a la pared arterial de las mismas (38). Su mayor tamaño, la menor cantidad de colesterol y otras características como la presencia de ApoB48 en lugar de ApoB100 explicarían porque las remanentes de los quilomicrones no sería aterogénicos (al menos de manera directa, participando en la entrega de colesterol a la pared arterial), en contraste con los remanentes de VLDL. Aun así, esto no está del todo claro y una revisión más reciente si considera aterogénicas las partículas más pequeñas de los quilomicrones remanentes (39). Además de su efecto directo, se recogen otros procesos que, indirectamente podrían explicar el efecto aterogénico de estas partículas. Entre estos procesos se han destacado su posible efecto en la activación de los factores de coagulación, que podría favorecer la aparición de un evento agudo, pero no tendría efecto en el proceso de aterogénesis, el estrés oxidativo y la activación de la inflamación, que aumenta moléculas de adhesión y otros factores que favorecen el flujo de células de defensa inflamatorias a la pared arterial.

Un posible mediador de estos efectos aterogénicos es la generación de ácidos grasos libres, provenientes de la lipólisis de estas partículas y que no han sido captados por los tejidos periféricos, situación que se ve favorecida por la presencia de obesidad y resistencia a la insulina. Estos ácidos grasos libres podrían dañar el endotelio, por mecanismos que podrían asemejarse a la disfunción endotelial producida por los picos de glucemia, teniendo el estrés oxidativo un papel central, además de la activación de la señalización inflamatoria en las células endoteliales y otros mecanismos propuestos(40).

Por otro lado, este exceso de ácidos grasos libres generado, en un contexto de exceso de energía, se pueden depositar en tejidos como hígado, páncreas o músculo, aumentando la síntesis de triglicéridos hepáticos, empeorando la sensibilidad a la insulina en el hígado y el músculo y dañando la célula beta, participando así en la patogénesis de la diabetes tipo 2 (41).

En conclusión, tras la ingesta se producen una serie de cambios con potencial de acelerar el desarrollo de la placa de aterosclerosis y sus complicaciones. Como principal limitación a lo expuesto se encuentra el hecho de basarse en respuestas agudas como el empeoramiento de la función endotelial, que no tendrían necesariamente porqué reflejarse en una mayor tasa de eventos a largo plazo. Aun así, es esperable que la exposición repetida a ese daño tenga repercusiones negativas, teniendo en cuenta que la disfunción endotelial podría ser uno de los primeros pasos, o una de las primeras manifestaciones, del proceso de la aterosclerosis, como se ha visto en niños con hipercolesterolemia familiar (42). De hecho, un estudio observa regresión en la placa de ateroma en la carótida disminuyendo los niveles de hiperglucemia postprandial (18). En este estudio se compararon dos fármacos en pacientes con diabetes tipo 2, encontrando mejoras similares en los niveles de HbA1c y otros marcadores. Sin embargo, la mejora en el grosor de la íntima carotídea fue mayor en el grupo del fármaco que actuaba principalmente sobre la glucemia postprandial y hubo una correlación entre la reducción del grosor de la íntima con la reducción de la glucemia postprandial pero no con la glucemia en ayunas.

Es probable que gran parte de estos efectos sean más relevantes en personas con síndrome metabólico/resistencia a la insulina, obesidad y sedentarios en comparación con sujetos sanos, activos y en normopeso, que además tienen un riesgo más elevado de por sí, debido a la alteración del metabolismo que genera alteraciones en los niveles postprandiales de lípidos, glucosa e insulina como ya se ha comentado.

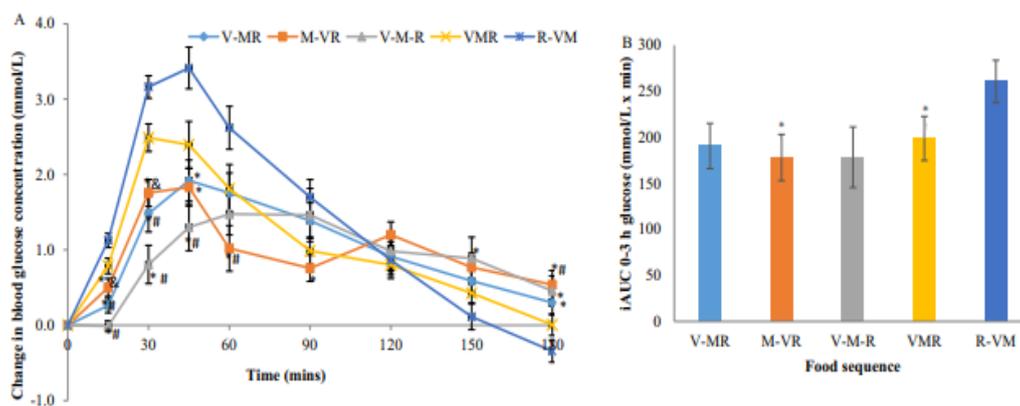
### **3. Factores determinantes de la respuesta a la ingesta**

#### **3.1 Factores relativos a la ingesta**

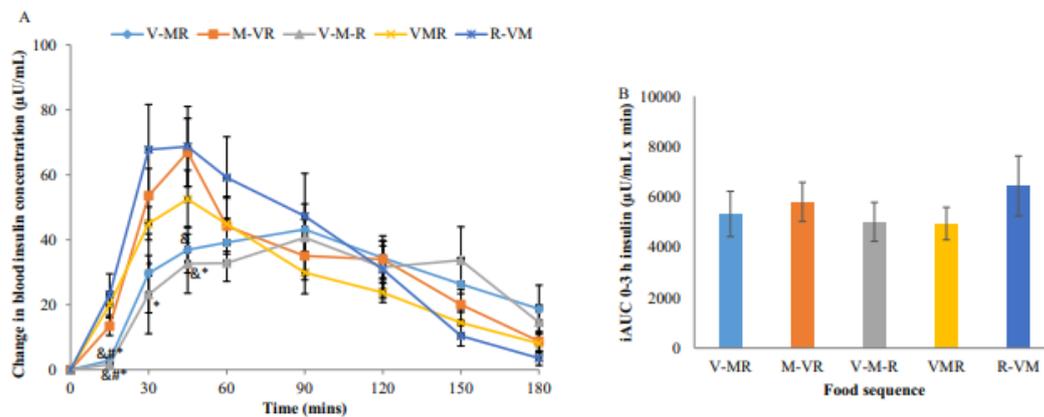
Uno de los factores determinantes del grado de hiperglucemia postprandial es el índice glucémico, un índice que divide los alimentos según su capacidad para elevar la glucemia, fue propuesto ya en los años 80 (43) y ha tenido numerosas actualizaciones y estudios de replicación. Años después se introdujo el término de carga glucémica, que integraba además la cantidad total de hidratos de carbono del alimento. Este índice tiene numerosas limitaciones ya que solo considera el efecto de un solo alimento, sin tener en cuenta la interacción con otros alimentos y compuestos que suelen consumirse en el contexto de una comida mixta. Otra limitación en cuanto al índice glucémico es la gran variabilidad debida a factores del alimento como el estado de maduración en caso de frutas, el grado de cocción en caso de cereales o legumbres o factores del propio individuo y del momento de la ingesta. Pese a ello, varias revisiones sistemáticas han encontrado una asociación entre el índice glucémico de la dieta habitual y el riesgo de enfermedades como la diabetes tipo 2 o el síndrome metabólico (44,45), siendo muy probablemente una asociación causal (46), así como de enfermedad cardiovascular (47–

49). Recientemente, un estudio a gran escala en diferentes países ha mostrado una relación entre el índice glucémico de la dieta y los eventos y la mortalidad cardiovasculares (50), siendo esta asociación más evidente en personas con un IMC >25, esto se puede deber a un mayor efecto en la elevación de la glucemia de estas comidas en personas con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa.

Además, también hay evidencia experimental de que seguir una dieta basada en índice glucémico bajo es beneficiosa en pacientes con diabetes (51,52). La principal limitación de este índice es la de considerar los alimentos aislados, mientras que la mayor parte de las comidas son comidas mixtas, donde se incluyen alimentos muy diversos. Varios estudios han demostrado el efecto en la respuesta glucémica que tiene el orden en el que se consumen estos alimentos. Por ejemplo, en sujetos sanos sin diabetes, ingerir un alimento proteico como la carne y/o uno con fibra como la verdura antes (o simultáneamente) de una ración de carbohidratos simples como el arroz reduce significativamente la respuesta glucémica, disminuyendo tanto el pico como el área bajo la curva medidos hasta 3 horas después en uno de los estudios, con lo que pudo observarse que el efecto no era simplemente debido a un simple retraso en la absorción de la glucosa (53,54) (Figura 2 y 3). Los mecanismos propuestos incluyen el retraso del vaciamiento gástrico, teniendo gran importancia en este efecto la fibra y la grasa dietética, el estímulo de la secreción de insulina por parte de determinados aminoácidos o de la secreción de incretinas como la GLP-1, aumentada en uno de los estudios en el grupo que incluía el plato de verduras primero. Sin embargo, los niveles de insulina no cambiaron o incluso disminuyeron, por lo que el efecto se debe en parte a una mayor efectividad de la insulina secretada, así, este pequeño cambio en la estructura de la comida también podría mejorar los posibles efectos deletéreos del exceso de secreción de insulina tras la ingesta de carbohidratos en estados de resistencia a la insulina.



**Figura 2:** Variación de los niveles de glucosa postprandial en respuesta a 5 diferentes secuencias de comida (A). Área bajo la curva de la concentración de glucosa en los 180 min siguientes a la ingesta (B)  
 V-MR: Vegetales, seguido de arroz y carne simultáneamente  
 M-VR: Carne, seguido de arroz y vegetales simultáneamente  
 V-M-R: Vegetales, seguido de carne, seguido de arroz  
 VMR: Vegetales, carne y arroz simultáneamente  
 R-VM: Arroz, seguido de vegetales y carne simultáneamente  
 Fuente: (52)

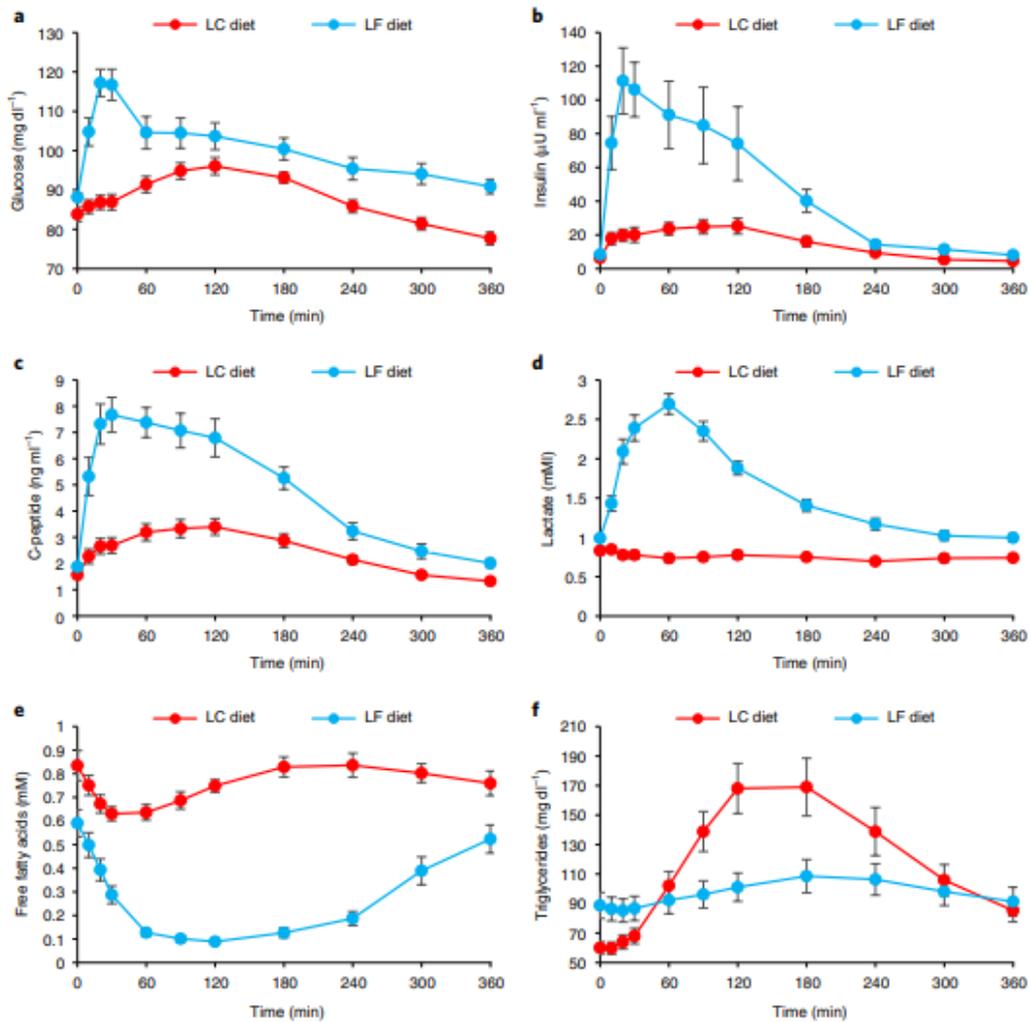


**Figura 3:** Variación de los niveles de insulina postprandial en respuesta a 5 diferentes secuencias de comida (A). Área bajo la curva de la concentración de insulina en los 180 min siguientes a la ingesta (B) V-MR: Vegetales, seguido de arroz y carne simultáneamente  
M-VR: Carne, seguido de arroz y vegetales simultáneamente  
V-M-R: Vegetales, seguido de carne, seguido de arroz  
VMR: Vegetales, carne y arroz simultáneamente  
R-VM: Arroz, seguido de vegetales y carne simultáneamente  
Fuente: (52)

Resultados similares se observaron en un pequeño ensayo piloto en pacientes con diabetes tipo 2, donde la ingesta de vegetales y un alimento proteico previo a la ingesta de carbohidratos simples redujo considerablemente tanto el pico como el área bajo de la curva de los niveles de glucosa y de insulina, medidos hasta 2 horas después de la ingesta (55). Por otro lado, en sujetos sanos añadir una fuente de grasa como el aceite de oliva o añadir una fuente de verduras como salsa de pesto a un plato de pasta, no afectó significativamente a la respuesta de la insulina ni de la glucosa, sin embargo, sí que redujo ligeramente los niveles de glucosa cuando eran añadidos al arroz, el cual provocaba una mayor respuesta glucémica que el plato de pasta (56). Se ha generado mucho interés en este concepto ya que es una medida sencilla, segura y que ha mostrado una reducción muy significativa de la glucemia postprandial, una revisión reciente recoge además estudios en los que se realiza una “precarga” de proteínas y grasas antes de la comida, en forma de suplementación o alimentos como queso, encontrando reducciones relevantes en la glucemia postprandial (57). La principal limitación de todos estos estudios es el reducido número de sujetos, sería deseable estudios con muestras más amplias y que identificasen quien o en qué circunstancias se iba a beneficiar más de esta práctica. Además, se resumen los mecanismos implicados como los ya comentados anteriormente, el retraso en el vaciamiento gástrico o el efecto incretina, y otros como la disminución del aclaramiento de insulina, lo que resultaría en niveles mayores de esta hormona a igualdad de secreción. No obstante, los niveles de insulina en este tipo de estudios no son consistentes, habiéndose reportado niveles iguales, inferiores y superiores comparado con una comida estándar. Ninguno de los estudios encontrados muestra un efecto del orden de la ingesta en las concentraciones de triglicéridos.

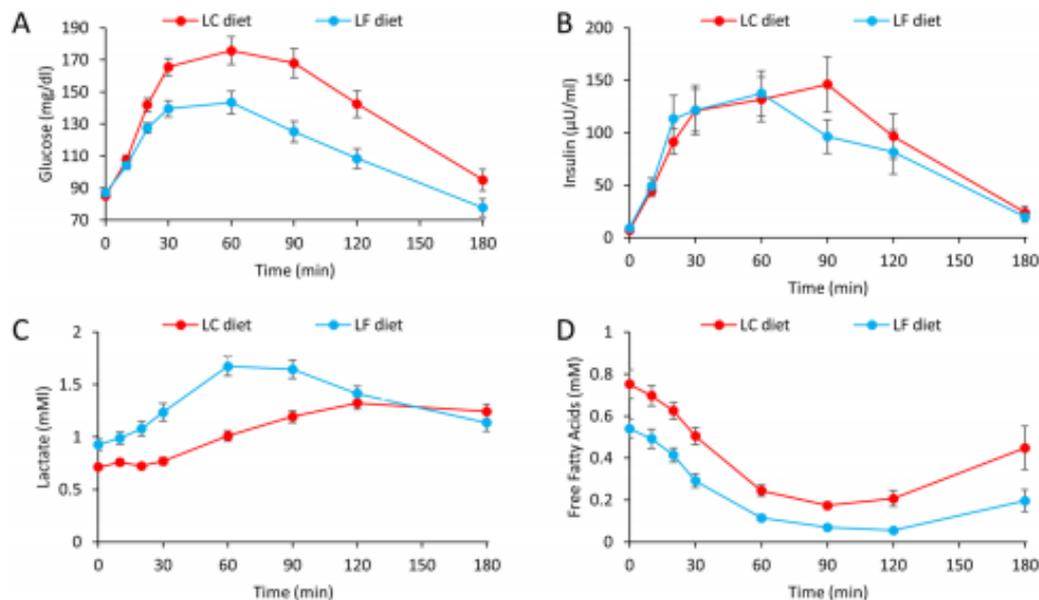
Más allá del orden de la ingesta, la proporción de macronutrientes tiene un papel fundamental en la respuesta a una comida. En general, se puede decir que las comidas más altas en carbohidratos tendrán un impacto más grande en los niveles de glucosa e insulina después de la comida, mientras que las grasas aumentarán más los triglicéridos y los ácidos grasos libres (58). La cantidad de proteína tiene un efecto más bien neutro, sin embargo, como ya hemos visto, añadir proteína a una ingesta de carbohidratos, especialmente si se consume como primer plato, tiene efectos positivos a nivel de glucemia. Además, la ingesta de grasa también participa en este efecto, aunque en menor medida, y genera reducciones en los niveles de glucosa después de la comida, así como de insulina. No obstante, existen diferencias entre distintos compuestos dentro de un mismo tipo de macronutriente. Por ejemplo, el consumo de altas cantidades de fructosa durante varios días aumenta la concentración postprandial de triglicéridos (59), pero su consumo en una ingesta aguda no tiene este efecto y, de hecho, reduce la respuesta glucémica e insulinemia (60). Una revisión reciente (61) resume la evidencia acerca de los determinantes de las concentraciones de triglicéridos después de una comida. En resumen, la ingesta de grasa aumenta más la concentración de triglicéridos después de las comidas que la ingesta de carbohidratos, no obstante, añadir carbohidratos sobre todo de índice glucémico alto a la misma cantidad de grasa aumenta los niveles de triglicéridos y las ingestas de fibra los reducen. Otros aspectos como el tipo de ácidos grasos no muestran diferencias consistentes. En esta revisión si se encuentra evidencia de un efecto beneficioso en este aspecto de la ingesta de proteína, así como de la suplementación a corto plazo con algunos polifenoles. Por otro lado, parece que el consumo de alcohol también aumenta los niveles de triglicéridos después de las ingestas, estando su efecto negativo en los niveles basales más que demostrado. Varios estudios citados sugieren que la dieta mediterránea tiene un efecto positivo en el metabolismo postprandial de los lípidos, posiblemente mediado por alguno de los factores ya comentados como la ingesta de fibra o de polifenoles. Por último, a largo plazo las diferencias entre dietas altas versus bajas en carbohidratos no son consistentes, habiéndose encontrado mejoras en las dietas bajas en carbohidratos, pero posiblemente mediadas por una mayor pérdida de peso, lo cual mejora el metabolismo postprandial de las grasas debido a mejoras en la sensibilidad a la insulina. Además, aun reduciendo los niveles de triglicéridos en respuesta a un test con una comida estandarizada, en dietas bajas en carbohidratos se consumen más comidas altas en grasa en el día a día, por lo que una comida estandarizada no sería representativa de lo que pasa en la vida real.

En línea con lo anterior, un ensayo controlado que comparó una dieta alta en carbohidratos basada en plantas contra una dieta alta en grasas con alto contenido en alimentos de origen animal encontró mayores concentraciones de glucosa e insulina después de las comidas en el grupo de la dieta alta en carbohidratos, así como una mayor variabilidad glucémica medida por glucómetro (62). Por otra parte, el grupo de la dieta alta en grasa tuvo aumentos más pronunciados en los niveles de triglicéridos y niveles de ácidos grasos libres consistentemente más altos. (Figura 4).



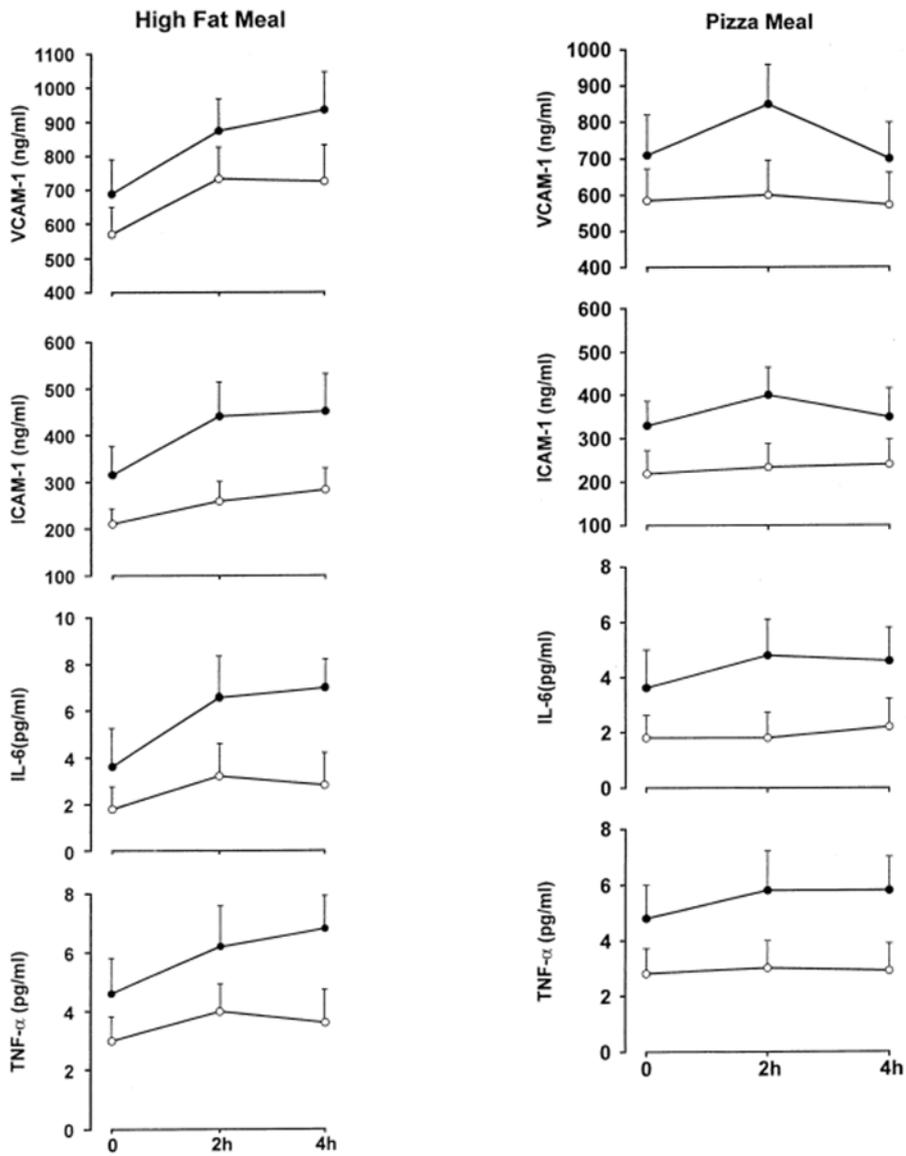
**Figura 4:** Valores de a) glucosa, b) insulina, c) péptido C, d) lactato, e) ácidos grasos libres y f) triglicéridos después de una comida alta en grasa (línea roja) y alta en carbohidratos (línea azul). Fuente: (62)

Sin embargo, al realizar un test de tolerancia oral a la glucosa se observó que el grupo de la dieta alta en carbohidratos tenía mayor tolerancia a estos, con niveles de glucemia significativamente menores (Figura 5).



**Figura 5:** Valores de a) glucosa, b) insulina, c) lactato y d) ácidos grasos libres, después de un test de tolerancia oral a la glucosa realizado en el día 14 en el grupo de la dieta alta en grasa (línea roja) y alta en carbohidratos (línea azul). Fuente: (62)

Por tanto, se puede concluir que, aunque las dietas altas en carbohidratos mejoran la respuesta ante una carga de carbohidratos, generan más picos de glucosa e insulina en el día a día, mientras que las dietas altas en grasa generan más elevaciones en los niveles de triglicéridos. Por ello, cabe preguntarse cuál de las dos situaciones más nociva para la salud vascular. Un estudio controlado cruzado comparó los efectos de una comida alta en grasa en comparación con una comida alta en carbohidratos tanto en sujetos sanos como en sujetos con diabetes tipo 2 (63). En el estudio se vio como los sujetos con diabetes sufrían elevaciones más pronunciadas y sostenidas en el tiempo tanto de la glucosa y los triglicéridos como de moléculas de adhesión y citoquinas proinflamatorias, además de tener estos valores elevados en el estado basal. En sujetos sanos, tanto las moléculas de adhesión como las citoquinas inflamatorias se elevaron solo después de la comida alta en grasa. La elevación de una de las citoquinas, TNF-alfa, correlacionó con la elevación en los niveles de triglicéridos, que se elevaron solamente en la comida alta en grasa. Estos efectos desaparecieron con la administración de vitaminas antioxidantes (vitaminas C y E). En los sujetos con diabetes las elevaciones en los marcadores de inflamación fueron superiores en la comida alta en grasa comparado con la comida alta en carbohidratos (Figura 6).



**Figura 6:** Concentraciones de VCAM-1, ICAM-1, IL-6 y TNF-alfa después de una comida alta en grasa y después de una pizza alta en carbohidratos. Línea negra: sujetos con diabetes, línea blanca: sujetos sanos.

Fuente: (63)

También se encontró correlación entre el aumento de los triglicéridos después de la comida alta en grasa y el aumento de TNF-alfa, IL-6 y VCAM-1. Como en el grupo de sujetos sanos, la administración de antioxidantes abolió este efecto. En este caso, también se encontró una correlación entre el aumento de la glucosa después de la comida alta en carbohidratos y los aumentos en la IL-6 y ICAM-1. Este estudio sugiere que las elevaciones en los triglicéridos después de una comida alta en grasa podrían ser más perjudiciales que las elevaciones de la glucemia tras una comida alta en carbohidratos, especialmente en sujetos sanos. Una limitación a señalar es que solo se medían los valores a las 2 y las 4 horas de la comida. Además, la composición de las comidas puede no representar una comida típica alta en grasa o alta en carbohidratos y puede afectar a los valores observados.

Por el contrario, otro estudio cruzado en sujetos sanos comparó el efecto de un test de tolerancia oral a la glucosa con un test de ingesta de grasa y un tercer grupo donde combinaban las dos ingestas y sólo encontró diferencias en algunas de las citoquinas y moléculas de adhesión estudiadas en el grupo de la ingesta combinada, cuando se comparó con un grupo control de ingesta de agua. Además, estos incrementos solo fueron significativos en determinados momentos del tiempo. (64)

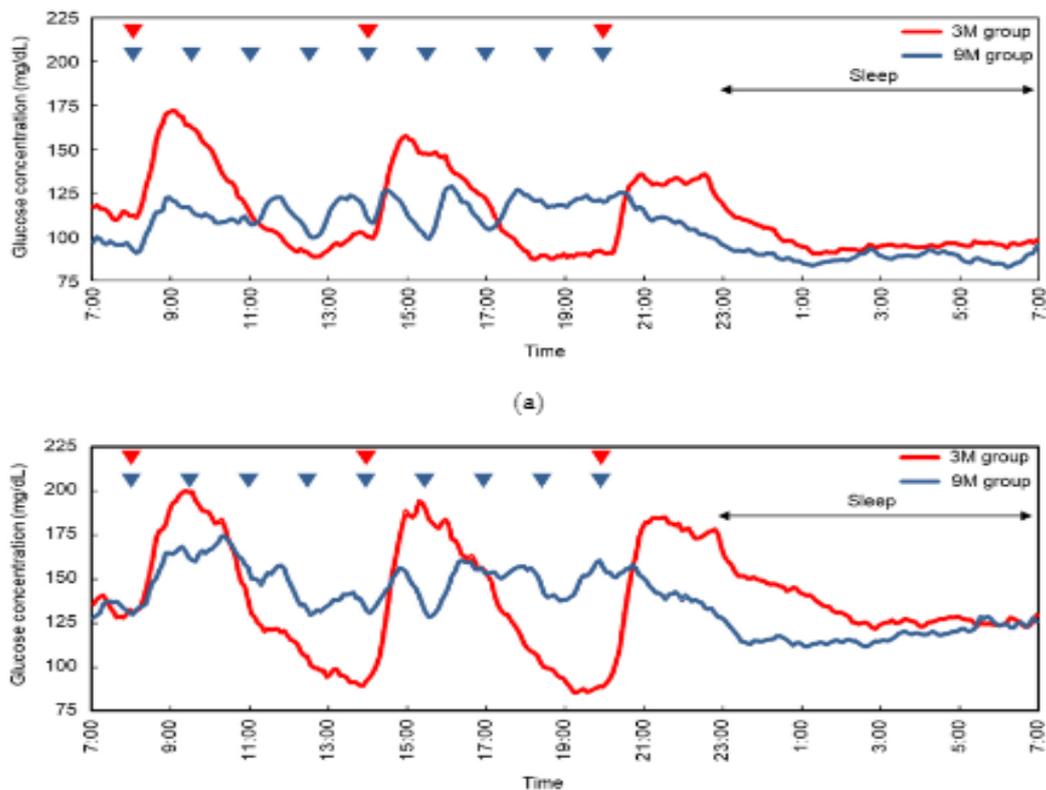
Recientemente se ha publicado el mayor estudio hasta la fecha que estudia la respuesta inflamatoria a una ingesta y sus determinantes (65). Después de analizar datos de más de mil personas del estudio, concluyen que GlycA (una señal que mide la glicosilación de ciertas proteínas reactantes de fase aguda) es el marcador más fiable para medir la inflamación en respuesta a una ingesta, por delante de la IL-6, muy usada en otros estudios. Midiendo la respuesta en los niveles de glucosa y triglicéridos observaron que la concentración de triglicéridos, incluyendo el pico máximo, era el mejor predictor de la respuesta inflamatoria a una comida, siendo la correlación entre la respuesta de la glucemia y la respuesta de GlycA mucho más modesta. También se vio que los individuos con más tejido adiposo visceral y triglicéridos en ayunas tenían también mayores niveles de GlycA en ayunas y estos niveles predecían el aumento de GlycA después de una comida. Estos datos apuntan al aumento de la lipemia postprandial como el desencadenante principal de la respuesta inflamatoria que se da después de las comidas. Datos publicados anteriormente del mismo estudio (66) muestran los factores que determinan la respuesta de una multitud de compuestos (glucosa, insulina, triglicéridos, péptido C...) a la ingesta. Los autores observan que la variabilidad de la respuesta en los niveles de triglicéridos y glucosa, pero no de la insulina, después de las comidas es mayor que la de sus niveles basales, por lo que pueden discriminar mejor la salud metabólica de una persona. Usando datos de varias características de la persona como ciertos rasgos genéticos, composición de la microbiota, datos de antropometría, edad, sexo, valores lipídicos y glucémicos en ayunas...y de las ingestas como composición o contexto de estas, se observó que los predictores más importantes de la respuesta de los niveles de triglicéridos eran los niveles de lípidos en ayunas, los marcadores glucémicos en ayunas, la antropometría y otros marcadores sanguíneos, mientras que la respuesta de los niveles de glucosa estaba más determinada por la composición de la comida, el contexto de esta y la genética. Estos datos sugieren que, aunque el aumento de los triglicéridos después de una comida sea un factor de riesgo

más importante que el aumento en la glucemia, el contexto y la composición de la comida tuvieron menos relevancia en los niveles de triglicéridos alcanzados. Hay que tener en cuenta que ningún factor por sí solo explicaba una buena parte de la respuesta ( $R^2 < 25\%$ ) y que esto puede no ser aplicable a otras condiciones diferentes a las del estudio, por ejemplo, la diferencia en la cantidad de grasa entre las comidas no era muy grande, lo que podría explicar el poco peso que tuvo la composición de la comida en los resultados, en comparación con las grandes diferencias observadas en comidas altas versus bajas en grasas en otro de los estudios comentados (62). Otro dato interesante es el efecto de la hora de la ingesta en la respuesta glucémica. Como veremos más adelante, la sensibilidad a la insulina y la secreción de esta varían según la hora del día. Así, en el estudio se vio como la misma comida ingerida 4 horas después del desayuno, la comida del mediodía, resultó en respuestas glucémicas mucho mayores que esta misma comida en el desayuno.

Otro factor importante de la ingesta es el papel de la fibra en el retraso del vaciamiento gástrico y su efecto en otros parámetros como la saciedad. En este punto, destacamos que el zumo de frutas se considera una opción mucho menos saludable que la fruta entera. Pese a ello, y aunque no hay evidencia directa, es de suponer que, al igual que con los carbohidratos de alto índice glucémico usados en los estudios anteriormente comentados, el efecto del zumo en la glucemia se atenuará considerablemente si se toma después de una comida mixta que incluya fibra, proteína y grasa. En este caso seguirá teniendo la desventaja de aportar menos cantidad de fibra, pero los potenciales efectos perjudiciales de la rápida absorción de sus azúcares se perderían y podría suponer una forma sencilla de incluir una pieza de fruta para algunas personas. Un estudio encontró que añadir zumo de naranja a una comida alta en grasas evitó el aumento de varios marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en comparación con el agua o una solución de glucosa (67), mecanismo que han sido propuestos como mediadores del efecto aterogénico de comidas altas en grasas o carbohidratos en el estado postprandial. Si bien es de suponer que el efecto sería similar, o superior por su contenido en fibra, con una fruta entera, consumirlo en forma de zumo será una opción más fácil para muchas personas. Además, un estudio comparó el efecto del zumo de naranja contra cantidades isocalóricas de una solución de glucosa o de grasa, encontrando que, al contrario que la solución de glucosa, el zumo no aumentó significativamente la glucemia a la hora del test y generó un aumento menor de la insulina (68). Por otra parte, mientras que tanto el test de glucosa como el de grasa aumentaron la expresión de marcadores inflamatorios en células de defensa, no se vio este efecto en el grupo del zumo de naranja. La ingesta de grasa fue la única que generó un aumento en los niveles de lipopolisacárido (LPS, un componente de la membrana de ciertas bacterias capaz de activar la inflamación) y de la expresión de TLR-4, un receptor que forma parte del sistema inmune innato y reconoce al LPS. Los autores hipotetizan que esto puede deberse al efecto de las grasas saturadas sobre la permeabilidad intestinal y que es un mediador importante en el aumento de la inflamación después de comidas altas en grasas, estando este efecto ausente en las comidas con alto contenido de glucosa.

Teniendo en cuenta lo comentado, cabría preguntarse si no sería beneficioso disminuir el número de ingestas diarias, teniendo así menos elevaciones en la glucosa o en los triglicéridos. Si bien un menor número de comidas reduciría el número de estos picos, estos podrían ser más pronunciados al ingerir la misma cantidad en menos tomas. Esto podría ser más perjudicial si asumimos que hay un nivel umbral de glucemia o trigliceridemia, por debajo del cual elevaciones puntuales en estos valores no representan un peligro. Esto es consistente con los datos que muestran una respuesta más negativa a la ingesta en individuos con diabetes tipo 2 (62) y con experimentos en roedores, en los que las ratas (21,22) que fueron alimentadas dos veces al día experimentaron un engrosamiento mayor en la pared arterial de la aorta, asociado con un aumento de la adhesión de monocitos (21). Estas ratas tuvieron picos más elevados de glucosa, pese a tener niveles medios menores que el grupo control, que recibió una alimentación “ad libitum” es decir, sin controlar el horario. En humanos, un pequeño estudio que comparó realizar tres versus nueve comidas diarias, halló que el patrón de tres comidas diarias generaba mayores picos de glucemia (Figura 7), pese a lograr valores medios similares, tanto en sujetos sanos como en sujetos con aumento de la glucemia en ayunas (no diabéticos) (69). Aun así, el grupo de las nueve comidas diarias, aun mostrando un perfil glucémico más favorable, tuvo peores resultados tras la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa realizado al cuarto día del estudio, generando un mayor pico de glucemia e insulinemia en sujetos con glucemia basal elevada. Por lo tanto, aunque a corto plazo esta estrategia empeore la tolerancia a la glucosa en respuesta a una prueba estandarizada, al repartir tanto las comidas no se lograrán fluctuaciones demasiado elevadas.

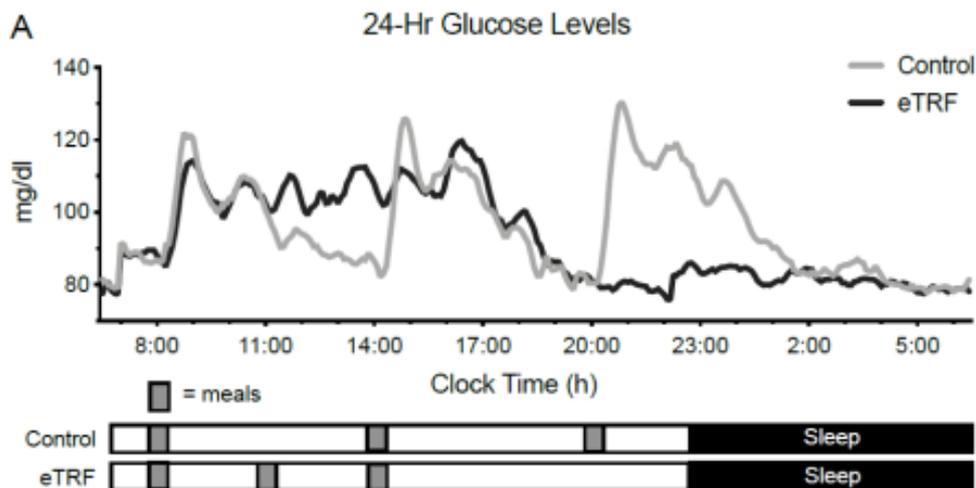
Por el contrario, un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 comparó una estrategia de tres versus seis ingestas diarias, manteniendo constantes las kcal, en varios marcadores glucémicos medidos por glucómetro (70). A las doce semanas el grupo que hizo tres ingestas había mejorado todos los indicadores en comparación con el grupo de las seis comidas, incluyendo dosis de insulina utilizada, tiempo en hiperglucemia y tiempo en rango o HbA1c. Esto contrasta con lo comentado anteriormente, donde más ingestas diarias reducía los picos de glucosa. No obstante, es importante destacar que el grupo que realizó tres comidas perdió casi un 10 % del peso, mientras que no hubo variaciones significativas en el grupo de las seis comidas, por lo que las mejoras en los parámetros glucémicos podrían ser explicadas por este factor, ya que las intervenciones que resultan en una pérdida importante de peso mejoran de manera notable la evolución de la diabetes tipo 2, llegando a alcanzar la remisión en algunos casos (71,72) y por tanto, en estos casos la pérdida de peso puede ser la intervención más efectiva en la mejora del metabolismo postprandial. Por ello, los sujetos que más se beneficiarían de un control más estrecho de los picos de glucemia y de las elevaciones en los niveles de triglicéridos, es decir sujetos con resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes...también son los que más se van a ver beneficiados por la pérdida de peso, que va a mejorar este y otros aspectos del riesgo cardiovascular. Por ello, al evaluar los efectos de un tipo de ingesta, por ejemplo, hacer más o menos comidas, es importante tener en cuenta el impacto a medio largo plazo de esa estrategia, no solo en la respuesta aguda.



**Figura 7:** Concentraciones de glucosa en 24 horas medido por CGM en a) sujetos con tolerancia normal a la glucosa (NGT, n=9) y b) sujetos con glucosa en ayunas alterada (IFG, n=9). Línea roja: grupo de 3 comidas. Línea azul: grupo de 9 comidas  
Fuente: (69)

Una manera por la cual una parte de la población realiza menos ingestas es saltándose la primera comida del día, el desayuno, por motivos de tiempo, sueño, inapetencia... En general, esta práctica no se recomienda y de hecho está relacionada con un mayor riesgo de mortalidad total y cardiovascular en estudios observacionales, (73) aunque también es cierto estos resultados pueden estar afectados por múltiples factores de confusión no tenidos en cuenta. Por otro lado, se ha hipotetizado que ingerir más kcal por la mañana respecto a ingerirlas por la tarde-noche es beneficioso a múltiples niveles, aludiendo a los efectos de los ritmos circadianos en procesos como la digestión o el metabolismo de los nutrientes, por ejemplo la tolerancia a la glucosa es mayor en sujetos sanos en la primera mitad del día (74), encontrándose también menores concentraciones de lípidos en estas horas. Un metaanálisis de estudios realizados en sujetos sanos, que compara la respuesta aguda de los niveles de glucosa e insulina a una misma comida concluye que las comidas realizadas en la segunda mitad del día generan aumentos mayores tanto de insulina como de glucosa (75) por lo que aumentar la ingesta en este periodo de tiempo podría reducir las fluctuaciones excesivas de glucosa. Un estudio evaluó los efectos de saltarse el desayuno en las respuestas glucémicas a las comidas posteriores en sujetos sedentarios sanos, y encontró que, aunque los sujetos del grupo que se saltó el desayuno no compensó comiendo más a la hora de la comida,

la respuesta glucémica a esta fue significativamente mayor (76). Los niveles de insulina después de la ingesta también aumentaron ligeramente, pero los autores sugieren que el responsable principal de los aumentos de la glucosa es la resistencia a la insulina provocada por el aumento de ácidos grasos libres observado en este grupo. En base a estas diferencias metabólicas entre las diferentes horas del día se ha propuesto restringir la ventana de alimentación a las primeras horas del día, alargando el periodo de ayuno al adelantar o incluso suprimir la cena. En esta misma línea, un ensayo cruzado observó una mayor respuesta glucémica en el grupo de cena tardía en comparación con el grupo que cenaba antes, sin diferencias significativas en los niveles de insulina (77). Otro ensayo cruzado comparó los efectos de restringir la ventana de alimentación a las primeras horas del día (de ocho de la mañana a dos de la tarde) en comparación con un horario regular (de ocho a ocho). Los valores medios de glucosa se redujeron en el grupo de horario restringido, así como las excursiones glucémicas (Figura 8)(78).



**Figura 8:** Concentraciones de glucosa en 24 horas medidos por CGM en el grupo control (línea gris) y el grupo de alimentación con horario restringido (línea negra)  
Fuente: (78)

### 3.2 Otros factores

Además de factores relativos a la ingesta hay otros elementos modificables que pueden afectar a la respuesta a la comida. Entre ellos destaca el ejercicio físico, pero también otros como el sueño.

### 3.2.1 El ejercicio físico

Es bien conocido que el ejercicio físico estimula la captación de glucosa por los músculos activos. Esto se da por varios mecanismos entre los que se encuentran el aumento de flujo sanguíneo y el reclutamiento de la microvasculatura, el aumento de la expresión de los canales de glucosa GLUT4, independientemente de la acción de la insulina, o el aumento de la actividad de la expresión de enzimas del metabolismo de la glucosa, tanto de las vías catabólicas como la glucólisis, como de las anabólicas como la glucogenogénesis (79). Estos efectos se dan tanto a corto plazo, en respuesta a una sesión de entrenamiento, como a largo plazo, como adaptación crónica a este. Por ejemplo, en un estudio la captación de glucosa en respuesta a la insulina fue mayor tanto en sujetos entrenados como en sujetos sedentarios que habían realizado previamente una sesión de entrenamiento, en comparación con sujetos sedentarios (80). El efecto del ejercicio sobre la captación de glucosa es sinérgico respecto a la acción de la insulina (81) ya que la suma de ambos consigue un resultado mayor al de la suma de sus efectos por separado. Este efecto puede observarse hasta 48 horas después de una sesión de ejercicio en sujetos no entrenados (82) y se da también en individuos con obesidad (83).

Aunque la mayoría de los estudios usa protocolos de ejercicio aeróbico, una revisión reciente encontró evidencias de que una sesión de ejercicio de resistencia (de fuerza), podía mejorar el control glucémico y los niveles de insulina aparte de otros factores de riesgo cardiovasculares hasta 24 horas después de su realización (84). No obstante, se ha visto que el ejercicio excéntrico, que genera grandes cantidades de daño muscular, reduce la expresión de transportadores GLUT4 en los músculos ejercitados tanto en ratas (85) como en humanos (86). Este efecto puede deberse a la fuerte respuesta (87) inflamatoria local que se produce tras este tipo de ejercicio, al daño a la membrana celular y otros mecanismos no clarificados y se acompaña de un periodo de resistencia a la insulina a nivel global de hasta 2 días (88). Aun así, no todos los estudios llegan a la misma conclusión, en un estudio con deportistas adolescentes el ejercicio excéntrico mejoró la tolerancia a la glucosa medida por un test de tolerancia oral, sin diferencias entre los que había alcanzado niveles más altos o más bajos de creatina quinasa (marcador de daños muscular) (89). Aparte de sus efectos sobre el control de la glucemia postprandial, el ejercicio aeróbico realizado 24 horas previo a una comida alta en grasa redujo significativamente los niveles de triglicéridos, VLDL y quilomicrones en respuesta a esta (90), mientras que una sesión de ejercicio de fuerza redujo los niveles de triglicéridos si se realizaba después pero no antes de la ingesta (84). Otro estudio evaluó el efecto de una sesión de ejercicio de intensidad moderada la tarde anterior a una comida alta en grasas y carbohidratos en adolescentes (87). El grupo que realizó ejercicio físico tuvo niveles de triglicéridos menores en respuesta a la ingesta mientras que no hubo diferencias en los niveles de glucosa e insulina. Esto no se vio acompañado de modificaciones significativas en los niveles de varios marcadores inflamatorios. En relación con lo anterior y teniendo en cuenta ese efecto sinérgico entre el ejercicio físico y la acción de la insulina, se ha propuesto que la realización de una actividad física, incluso de corta duración y baja intensidad, después de las comidas, pudiera ser la forma más eficiente de disminuir la hiperglucemia postprandial. De hecho, un pequeño estudio encontró mejoras en la glucemia postprandial en sujetos que realizaban 10 minutos de actividad ligera después de cada comida principal respecto a los que hacían la misma cantidad total de ejercicio en una sola sesión (91).

En la misma línea, otro estudio cruzado comparó 15 min de caminata ligera después de cada comida principal con 45 minutos por la mañana. Este estudio tuvo más tiempo de seguimiento y encontró mejoras en los marcadores estudiados, incluyendo la HbA1c y la glucemia después de cada comida, en el grupo de ejercicio después de las comidas (92). Otro estudio comparó el efecto de permanecer sentado versus realizar ejercicio aeróbico, de fuerza o ambos combinados después de un desayuno estandarizado. Los resultados demostraron una mejoría clara en la glucemia postprandial en los grupos que realizaron ejercicio sin diferencias relevantes entre grupos (93). Los ensayos comentados se hicieron en sujetos con DM2, el efecto de esta intervención en otras poblaciones podría tener efectos similares, pero quizás sean menos relevantes al partir de niveles de glucosa más bajos.

De manera independiente a la realización de una actividad física planeada y estructurada, la interrupción del sedentarismo con movimientos de moderada y baja intensidad puede atenuar las consecuencias negativas de este de una manera sencilla y que requiere de poco tiempo. Así, varios estudios han comprobado que, en el contexto de un estilo de vida sedentario, realizar actividad física ligera de tan solo unos pocos minutos de duración cada cierto tiempo es eficaz para reducir los picos de glucosa y de insulina en adultos (94) y los picos de insulina en niños (95). Además, la realización de intervalos de sprints de 5 segundos (20 segundos totales) cada hora, redujo los niveles de triglicéridos postprandiales, pero no los de glucosa o insulina, en comparación con no romper el sedentarismo (96). Otro estudio evaluó el efecto de interrumpir el sedentarismo mediante ejercicio en escaleras, cinco minutos por cada hora, en comparación con cuatro horas seguidas de tiempo sedentario después de una comida alta en grasa y carbohidratos (97). La interrupción del sedentarismo no modificó significativamente los niveles de triglicéridos e incluso aumentó los niveles de glucosa. Aun así, mientras que la función endotelial se vio perjudicada en el grupo sedentario, el grupo de las interrupciones no sufrió ningún cambio, o un ligero aumento no estadísticamente significativo. Por lo tanto, se observó que interrumpir el sedentarismo después de una comida hipercalórica es eficaz para atenuar el impacto de esta en la función endotelial. Estos estudios sugieren que incluso periodos cortos de ejercicio repartidos durante el día son eficaces para reducir los niveles de glucosa, insulina o triglicéridos después de las comidas. No obstante, otro estudio observó que un nivel de actividad mínimo, unos 8000 pasos, requeridos para observar beneficios a nivel de oxidación de grasas y reducción de los niveles de triglicéridos después de una comida, ya que los sujetos que hicieron menos pasos diarios, no mejoraron estos parámetros tras la realización de una hora de ejercicio aeróbico un día antes de la medición (98). Por otro lado, recientemente se ha publicado un estudio que observa que incluso un corto periodo de tiempo de entrenamiento excesivo empeora la tolerancia a la glucosa en comparación con niveles de entrenamiento más moderados (99). Esto estaba asociado a menores niveles de insulina después del test de tolerancia oral a la glucosa, pero sin cambios en el péptido C, lo que indica que no hubo una disminución de la secreción de insulina sino un aclaramiento más rápido de esta. Estos cambios se vieron acompañados de una menor función mitocondrial y otros cambios en este organelo.

Para comprobar la relevancia de los hallazgos se estudió el perfil glucémico de 24 horas en atletas de élite y se les comparó con deportistas aficionados. Se observó que los atletas de élite pasaban más tiempo en rango de hiperglucemia (definida aquí como glucemia mayor de 8 mmol/L o 150 mg/dl) y en rango de hipoglucemia (glucemia menor de 4 mmol/L o 75 mg/dl). Este estudio presenta varias limitaciones a la hora de generar conclusiones sobre el efecto del ejercicio físico intenso en el nivel de glucemia. En primer lugar, la fase de entrenamiento intensivo supone una combinación de volumen e intensidad excesivamente altas, poco representativas de como entrenan incluso los atletas de elite durante la mayor parte de la preparación, no obstante, la fase fue de corta duración por lo que quizás niveles más bajos de ejercicio mantenidos en el tiempo pudieran tener efectos similares. Además, los niveles de glucemia después de las pruebas de tolerancia oral a la glucosa permanecieron en un rango saludable en todo momento, aunque fueran peores que en fases de entrenamiento más moderado.

### **3.2.2 El sueño**

El déficit de sueño se ha asociado a una mayor incidencia de aterosclerosis en las arterias coronarias (100,101), aunque también se ha visto un efecto perjudicial con un exceso de horas dormidas (102). Varios estudios han observado un empeoramiento en la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina tras una o varias noches de privación de sueño. Un estudio encontró un empeoramiento en la sensibilidad a la insulina a varios niveles, tanto hepático y muscular, aumentando los niveles de glucosa, como a nivel de tejido adiposo, aumentando las concentraciones de ácidos grasos libres (103). Otro estudio encontró resultados similares, aunque no halló diferencias en el pico de glucosa o insulina después de un test de tolerancia oral (104). Por el contrario, otros estudios si encuentran niveles más altos de glucosa e insulina tras una noche privación de sueño en sujetos sanos, asociado a un empeoramiento de la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular (105), y aumentos de la glucemia después de la ingesta tras 4 días de sueño incompleto, asociado a una pérdida de sensibilidad a la insulina comparable a la que se da en el proceso de envejecimiento (106).

Por el contrario, un estudio que evaluó el efecto de cinco días de restricción de sueño en la respuesta a una comida alta en grasas y carbohidratos no encontró un aumento significativo en los niveles de glucosa, acompañado de un aumento de los niveles de insulina (107). Paradójicamente, la restricción de sueño disminuyó los niveles de ácidos grasos libres y de triglicéridos después de la comida, observándose también un menor aumento en los niveles de IL-6. Los autores sugieren que esto puede deberse a factores como una mayor oxidación de lípidos o a los niveles aumentados de insulina, que disminuye aumentando el aclaramiento de los triglicéridos por medio de la activación de la LPL (lipoproteinlipasa) y disminuye la liberación de ácidos grasos libres. No obstante, un ensayo cruzado encontró una mejora en la respuesta de los triglicéridos a la ingesta en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño tratados con CPAP (108), aun así esto podría estar mediado por otros mecanismos aparte de una mejoría en el sueño, por lo que podría no ser extrapolable a otras poblaciones.

## **4. Conclusión**

La medición de los factores de riesgo para la enfermedad aterosclerótica tras una ingesta de comida ha demostrado ser una herramienta muy útil. Así, los niveles altos de glucosa o triglicéridos en respuesta a una comida pueden ser mejores indicadores de riesgo que la medición de estos niveles en ayunas. Como hemos visto a lo largo de este trabajo, esto no solo se debe a factores de confusión como el síndrome metabólico o a la resistencia a la insulina, sino que varios mecanismos, observados tanto en estudios en animales como en humanos, explican porqué el estado postprandial, en el que los humanos en las civilizaciones modernas pasamos gran parte del tiempo, es un periodo especialmente relevante para la formación de la placa de ateroma.

Las conclusiones obtenidas durante este trabajo son las siguientes:

1. La **hiperglucemia postprandial**, uno de los mediadores de riesgo cardiovascular, fundamentalmente en individuos con diabetes o síndrome metabólico, puede ser reducida alterando el orden de los alimentos dentro de una misma ingesta, consumiendo los alimentos ricos en hidratos de carbono o con mayor índice glucémico al final, después de alimentos ricos en proteína, fibra, grasa...; priorizando la ingesta de carbohidratos en las primeras horas del día respecto a la noche o repartir tomas de carbohidratos en un mayor número de ingestas.
2. La **lipemia postprandial** es uno de los desencadenantes principales de la respuesta inflamatoria tras la ingesta, lo que favorece el desarrollo de la placa de ateroma y sus complicaciones. Sin embargo, este factor puede ser modificado por la realización de ejercicio físico tras la ingesta o la inclusión de antioxidantes (vitamina C), lo que mitiga por ejemplo la elevación de los marcadores inflamatorios.
3. La realización de una actividad física, incluso de corta duración y baja intensidad, antes o después de las comidas, es la forma más eficiente de disminuir la hiperglucemia postprandial y atenuar el impacto de una comida hipercalórica en la función endotelial.
4. El déficit de sueño empeora la sensibilidad de la insulina, aumenta la glucemia y las concentraciones de ácidos grasos libres, por lo que es otro factor a tener en cuenta en cuanto al riesgo cardiovascular.

## 5.Referencias

1. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* [Internet]. 2016 Feb 19 [cited 2021 Jun 7];118(4):535–46. Available from: <http://circres.ahajournals.org>
2. McGill J, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Jack P. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2021 Jun 5];72(5 SUPPL.):1307s-1315s. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/72/5/1307s/4730131>
3. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jun 5];5(1):1–18. Available from: [www.nature.com/nrdp](http://www.nature.com/nrdp)
4. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel Translational medicine. *Eur Heart J* [Internet]. 2020;41. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/24/2313/5735221>
5. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation* [Internet]. 2007 Oct 16 [cited 2021 Jun 5];116(16):1832–44. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circulationaha.106.676890>
6. Ellertsen I, Petri M, Bäck M. Atherosclerosis , inflammation and leukotrienes. 2011;
7. Turan E, Tunç R, Turan Y. Comparison of fasting and postprandial levels of commonly used biochemical and hematological parameters. *Arch Clin Exp Med*. 2019 Aug 1;
8. Ahmed M, Gannon MC, Nuttall FQ. Postprandial Plasma Glucose, Insulin, Glucagon and Triglyceride Responses to a Standard Diet in Normal Subjects. Vol. 12, *Diabetologia*. 1976.
9. Branchi A, Torri A, Berra C, Colombo E, Sommariva D. Clinical Study Changes in Serum Lipids and Blood Glucose in Non Diabetic Patients with Metabolic Syndrome after Mixed Meals of Different Composition. *J Nutr Metab*. 2012;2012.
10. Ikeda F, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Mukai N, Hata J, et al. Haemoglobin a1c even within non-diabetic level is a predictor of cardiovascular disease in a general japanese population: The hisayama study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2013 Nov 7 [cited 2021 Jun 5];12(1):1–8. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-12-164>
11. Emanuelsson F, Marott S, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Benn M. Impact of glucose level on micro- And macrovascular disease in the general population: A mendelian randomization study. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jun 5];43(4):894–902. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/43/4/894>
12. Jiang J, Zhao L, Lin L, Gui M, Aleteng Q, Wu B, et al. Postprandial Blood Glucose Outweighs Fasting Blood Glucose and HbA1c in screening Coronary Heart Disease. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jun 5];7(1):1–7. Available from: [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
13. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2021 Jun 5];26(3):881–5. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/26/3/881>

14. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec 28 [cited 2021 Jun 5];7(12):e52036. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0052036>
15. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, Haas JT, Alemán JO, Suzuki R, et al. Hepatic Insulin Resistance Is Sufficient to Produce Dyslipidemia and Susceptibility to Atherosclerosis. *Cell Metab*. 2008 Feb 6;7(2):125–34.
16. Pinés Corrales PJ, Bellido Castañeda V, Ampudia-Blasco FJ. Update on postprandial hyperglycemia: The pathophysiology, prevalence, consequences and implications of treating diabetes. *Rev Clínica Española (English Ed)*. 2020 Jan 1;220(1):57–68.
17. Hanssen NMJ, Kraakman MJ, Flynn MC, Nagareddy PR, Schalkwijk CG, Murphy AJ. Postprandial Glucose Spikes, an Important Contributor to Cardiovascular Disease in Diabetes? *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2021 Jun 5];7:570553. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
18. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* [Internet]. 2004 Jul 13 [cited 2021 Jun 5];110(2):214–9. Available from: <http://www.circulationaha.org>
19. Nagareddy PR, Murphy AJ, Stirzaker RA, Hu Y, Yu S, Miller RG, et al. Hyperglycemia Promotes Myelopoiesis and Impairs the Resolution of Atherosclerosis. 2013 [cited 2021 Jun 5]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.001>
20. Barrett TJ, Murphy AJ, Goldberg IJ, Fisher EA. Diabetes-mediated myelopoiesis and the relationship to cardiovascular risk [Internet]. Vol. 1402, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2017 [cited 2021 Jun 5]. p. 31–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926114/>
21. Flynn MC, Kraakman MJ, Tikellis C, Lee MKS, Hanssen NMJ, Kammoun HL, et al. Transient Intermittent Hyperglycemia Accelerates Atherosclerosis by Promoting Myelopoiesis. *Circ Res* [Internet]. 2020 Sep 11 [cited 2021 Jun 5];127(7):877–92. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCRESAHA.120.316653>.
22. Azuma K, Kawamori R, Toyofuku Y, Kitahara Y, Sato F, Shimizu T, et al. Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2021 Jun 5];26(10):2275–80. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.ATV.0000239488.05069.03>
23. Watada H, Azuma K, Kawamori R. Glucose fluctuation on the progression of diabetic macroangiopathy—New findings from monocyte adhesion to endothelial cells. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2021 Jun 5];77(3 SUPPL.):S58–61. Available from: [www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres)
24. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2021 Jun 5];57(5):1349–54. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org>
25. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat M, Thorpe J, Testa R, et al. Glucose “peak” and glucose “spike”: Impact on endothelial function and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 Jun 5];82(2):262–7. Available from: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S016882270800332X/fulltext>
26. Shimabukuro M, Higa N, Chinen I, Yamakawa K, Takasu N. Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: A randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2021 Jun 5];91(3):837–42. Available from: <http://www.>
27. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, et al. Meal-induced oxidative stress

- and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: The possible role of hyperglycemia. *Metabolism*. 1999 Dec 1;48(12):1503–8.
28. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calò LA. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: The myths and the facts. Vol. 2013, *Mediators of Inflammation*. 2013.
  29. de Castro SH, Castro-Faria-Neto HC, Gomes MB. Association of Postprandial Hyperglycemia with in Vitro LDL Oxidation in Non-Smoking Patients with Type 1 Diabetes – a Cross-Sectional Study. *Rev Diabet Stud* [Internet]. 2005 [cited 2021 Jun 5];2(3):157–157. Available from: /pmc/articles/PMC1783558/
  30. Madonna R, De Caterina R. Atherogenesis and diabetes: Focus on insulin resistance and hyperinsulinemia. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2021 Jun 5];65(4):309–13. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-aterogenesis-diabetes-resistencia-insulina-e-articulo-S0300893212000061>
  31. Lambert JE, Parks EJ. Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans [Internet]. Vol. 1821, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. NIH Public Access; 2012 [cited 2021 Jun 5]. p. 721–6. Available from: /pmc/articles/PMC3588585/
  32. Lindman AS, Veierød MB, Tverdal A, Pedersen JI, Selmer R. Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 Jun 5];25(11):789–98. Available from: /pmc/articles/PMC2991549/
  33. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *J Am Med Assoc* [Internet]. 2007 Jul 18 [cited 2021 Jun 5];298(3):299–308. Available from: <https://jamanetwork.com/>
  34. 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* [Internet]. 2007 Jul 18 [cited 2021 Jun 5];298(3):309–16. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/208018>
  35. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a Single High-Fat Meal on Endothelial Function in Healthy Subjects. *Am J Cardiol*. 1997 Feb 1;79(3):350–4.
  36. Derosa G, Ferrari I, D’Angelo A, Salvadeo SAT, Fogari E, Gravina A, et al. Oral fat load effects on inflammation and endothelial stress markers in healthy subjects. *Heart Vessels* [Internet]. 2009 May 24 [cited 2021 Jun 6];24(3):204–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00380-008-1109-y>
  37. Oostrom AJHMMV, Rabelink TJ, Verseyden C, Sijmonsma TP, Plokker HWM, De Jaegere PPT, et al. Activation of leukocytes by postprandial lipemia in healthy volunteers. *Atherosclerosis* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2021 Jun 6];177(1):175–82. Available from: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915004003740/fulltext>
  38. Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis [Internet]. Vol. 246, *Journal of Internal Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd; 1999 [cited 2021 Jun 5]. p. 341–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2796.1999.00548.x>
  39. Jackson KG, Poppitt SD, Minihihi AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants [Internet]. Vol. 220, *Atherosclerosis*. Elsevier; 2012 [cited 2021 Jun 5]. p. 22–33. Available from: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915011008161/fulltext>
  40. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction [Internet]. Vol. 24, *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2021 Jun 5]. Available from: /pmc/articles/PMC5530532/

41. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: Adipose tissue and free fatty acid trafficking [Internet]. Vol. 14, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011 [cited 2021 Jun 5]. p. 535–41. Available from: [https://journals.lww.com/clinicalnutrition/Fulltext/2011/11000/Origins\\_of\\_metabolic\\_complications\\_in\\_obesity\\_.5.aspx](https://journals.lww.com/clinicalnutrition/Fulltext/2011/11000/Origins_of_metabolic_complications_in_obesity_.5.aspx)
42. Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, Theoharis P, Vakalis K, Moutzouri E, et al. Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2014 Jan 3 [cited 2021 Jun 5];35(1):63–70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-013-0742-0>
43. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1981 Mar 1 [cited 2021 Jun 5];34(3):362–6. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/34/3/362/4692881>
44. Livesey G, Taylor R, Livesey HF, Buyken AE, Jenkins DJA, Augustin LSA, et al. Dietary glycemic index and load and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies [Internet]. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019 [cited 2021 Jun 5]. p. 1280. Available from: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
45. Zhang JY, Jiang YT, Liu YS, Chang Q, Zhao YH, Wu QJ. The association between glycemic index, glycemic load, and metabolic syndrome: a systematic review and dose–response meta-analysis of observational studies [Internet]. Vol. 59, *European Journal of Nutrition*. Springer; 2020 [cited 2021 Jun 5]. p. 451–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02124-z>
46. Livesey G, Taylor R, Livesey HF, Buyken AE, Jenkins DJA, Augustin LSA, et al. Dietary glycemic index and load and the risk of type 2 diabetes: Assessment of causal relations [Internet]. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019 [cited 2021 Jun 5]. p. 1436. Available from: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
47. Sieri S, Agnoli C, Grioni S, Weiderpass E, Mattiello A, Sluijs I, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease: A pan-European cohort study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 5];112(3):631–43. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/112/3/631/5867029>
48. Livesey G, Livesey H. Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2019 Mar [cited 2021 Jun 5];3(1):52–69. Available from: </pmc/articles/PMC6410335/>
49. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, Sievenpiper JL, Beyene J, Hanley AJ, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. [Internet]. Vol. 1, *Journal of the American Heart Association*. Wiley-Blackwell; 2012 [cited 2021 Jun 5]. Available from: </pmc/articles/PMC3541617/>
50. Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A, Bangdiwala SI, Rangarajan S, Srichaikul K, et al. Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr 8 [cited 2021 Jun 5];384(14):1312–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007123>
51. Ojo O, Ojo OO, Adebawale F, Wang X-H. The Effect of Dietary Glycaemic Index on Glycaemia in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr* 2018, Vol 10, Page 373 [Internet]. 2018 Mar 19 [cited 2021 Jun 5];10(3):373. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/3/373/htm>
52. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Regmi A, Hu SQ, Gou L, et al. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Jun 5];110(4):891–902. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/110/4/891/5543221>
53. Nishino K, Sakurai M, Takeshita Y, Takamura T. Consuming carbohydrates after meat or vegetables lowers postprandial excursions of glucose and insulin in nondiabetic subjects. *J Nutr Sci Vitaminol*

(Tokyo). 2018 Oct 31;64(5):316–20.

54. Sun L, Goh HJ, Govindharajulu P, Leow MKS, Henry CJ. Postprandial glucose, insulin and incretin responses differ by test meal macronutrient ingestion sequence (PATTERN study). *Clin Nutr* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Jun 5];39(3):950–7. Available from: <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561419301542/fulltext>
55. Shukla AP, Iliescu RG, Thomas CE, Aronne LJ. Food order has a significant impact on postprandial glucose and insulin levels [Internet]. Vol. 38, *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2015 [cited 2021 Jun 5]. p. e98–9. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/38/7/e98>
56. Chiavaroli L, Di Pede G, Dall’Asta M, Cossu M, Francinelli V, Goldoni M, et al. The importance of glycemic index on post-prandial glycaemia in the context of mixed meals: A randomized controlled trial on pasta and rice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2021 Feb 8 [cited 2021 Jun 5];31(2):615–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.025>
57. Nesti L, Mengozzi A, Tricò D. Impact of nutrient type and sequence on glucose tolerance: Physiological insights and therapeutic implications. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2019. p. 144.
58. Kdekian A, Alssema M, Van Der Beek EM, Greyling A, Vermeer MA, Mela DJ, et al. Impact of isocaloric exchanges of carbohydrate for fat on postprandial glucose, insulin, triglycerides, and free fatty acid responses—a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 74, *European Journal of Clinical Nutrition*. Springer Nature; 2020 [cited 2021 Jun 5]. p. 1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0534-6>
59. Macedo RCO, Vieira AF, Moritz CEJ, Reischak-Oliveira A. Effects of fructose consumption on postprandial TAG: an update on systematic reviews with meta-analysis [Internet]. Vol. 120, *British Journal of Nutrition*. Cambridge University Press; 2018 [cited 2021 Jun 5]. p. 364–72. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/effects-of-fructose-consumption-on-postprandial-tag-an-update-on-systematic-reviews-with-metaanalysis/60D7094A511B89D132A54B472E3D2E6F>
60. Evans RA, Frese M, Romero J, Cunningham JH, Mills KE. Fructose replacement of glucose or sucrose in food or beverages lowers postprandial glucose and insulin without raising triglycerides: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Jun 5];106(2):506–18. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116>.
61. Bozzetto L, Della Pepa G, Vetrani C, Rivellese AA. Dietary Impact on Postprandial Lipemia [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2021 Jun 5]. p. 337. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
62. Hall KD, Guo J, Courville AB, Boring J, Brychta R, Chen KY, et al. Effect of a plant-based, low-fat diet versus an animal-based, ketogenic diet on ad libitum energy intake. *Nat Med* [Internet]. [cited 2021 Jun 5]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01209-1>
63. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: Role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3;39(7):1145–50.
64. Wopereis S, Wolvers D, Van Erk M, Gribnau M, Kremer B, Van Dorsten FA, et al. Assessment of inflammatory resilience in healthy subjects using dietary lipid and glucose challenges. *BMC Med Genomics* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jun 6];6(1):44. Available from: </pmc/articles/PMC4015956/>
65. Mazidi M, Valdes AM, Ordovas JM, Hall WL, Pujol JC, Wolf J, et al. Meal-induced inflammation: postprandial insights from the Personalised REsponses to Dietary Composition Trial (PREDICT) study in 1000 participants. *Orig Res Commun* [Internet]. [cited 2021 Jun 9]; Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/advance-article/doi/10.1093/ajcn/nqab132/6293856>

66. Berry SE, Valdes AM, Drew DA, Asnicar F, Mazidi M, Wolf J, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jun 9];26(6):964–73. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0934-0>
67. Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M, Korzeniewski K, Viswanathan P, Abuaysheh S, et al. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and toll-like receptor expression. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2021 Jun 5];91(4):940–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/91/4/940/4597353>
68. Deopurkar R, Ghanim H, Friedman J, Abuaysheh S, Sia CL, Mohanty P, et al. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2021 Jun 6];33(5):991–7. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
69. Hibi M, Hari S, Yamaguchi T, Mitsui Y, Kondo S, Katashima M. Effect of short-term increase in meal frequency on glucose metabolism in individuals with normal glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomized crossover clinical trial. *Nutrients* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Jun 10];11(9):2126. Available from: <http://www.umin.ac.jp/>
70. Jakubowicz D, Landau Z, Tsameret S, Wainstein J, Raz I, Ahren B, et al. Reduction in glycated hemoglobin and daily insulin dose alongside circadian clock upregulation in patients with type 2 diabetes consuming a three-meal diet: A randomized clinical trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Jun 9];42(12):2171–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548244/>
71. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Jun 9];7(5):344–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30852132/>
72. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jun 9];8(6):477–89. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858720301170/fulltext>
73. Chen H, Zhang B, Ge Y, Shi H, Song S, Xue W, et al. Association between skipping breakfast and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: A meta-analysis. *Clin Nutr* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jun 10];39(10):2982–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085933/>
74. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jun 10];84:11–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29195759/>
75. Leung GKW, Huggins CE, Ware RS, Bonham MP. Time of day difference in postprandial glucose and insulin responses: Systematic review and meta-analysis of acute postprandial studies [Internet]. Vol. 37, *Chronobiology International*. Taylor and Francis Ltd; 2020 [cited 2021 Jun 10]. p. 311–26. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07420528.2019.1683856>
76. Ogata H, Hatamoto Y, Goto Y, Tajiri E, Yoshimura E, Kiyono K, et al. Association between breakfast skipping and postprandial hyperglycaemia after lunch in healthy young individuals. *Br J Nutr* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 Jun 11];122(4):431–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486356/>
77. Gu C, Brereton N, Schweitzer A, Cotter M, Duan D, Børshiem E, et al. Metabolic Effects of Late Dinner in Healthy Volunteers - A Randomized Crossover Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 11];105(8):2789–802. Available from: <https://academic.oup.com/jcem>

78. Jamshed H, Beyl RA, Manna DLD, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Jun 11];11(6):1234. Available from: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
79. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake-regulation and implications for glycaemic control [Internet]. Vol. 13, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2021 Jun 5]. p. 133–48. Available from: [www.nature.com/nrendo](http://www.nature.com/nrendo)
80. Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, Tronier B, Galbo H. Effect of training on the dose-response relationship for insulin action in men. *J Appl Physiol* [Internet]. 1989 [cited 2021 Jun 5];66(2):695–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2651385/>
81. Defronzo RA, Felig P, Wahren J, Defronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, et al. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *Synergistic Interaction between Exercise and Insulin on Peripheral Glucose Uptake*. *J Clin Invest*. 1981;68(6):1468–74.
82. Mikines KJ, Sonne B, Farrell PA, Tronier B, Galbo H. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 1988 [cited 2021 Jun 5];254(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3126668/>
83. Devlin JT, Horton ES. Effects of prior high-intensity exercise on glucose metabolism in normal and insulin-resistant men. *Diabetes* [Internet]. 1985 Oct 1 [cited 2021 Jun 5];34(10):973–9. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/34/10/973>
84. Brown EC, Franklin BA, Regensteiner JG, Stewart KJ. Effects of single bout resistance exercise on glucose levels, insulin action, and cardiovascular risk in type 2 diabetes: A narrative review. *J Diabetes Complications*. 2020 Aug 1;34(8):107610.
85. Kristiansen S, Asp S, Richter EA. Decreased muscle GLUT-4 and contraction-induced glucose transport after eccentric contractions. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 1996 [cited 2021 Jun 5];271(2 40-2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8770151/>
86. Asp S, Dugaard JR, Richter EA. Eccentric exercise decreases glucose transporter GLUT4 protein in human skeletal muscle. *J Physiol* [Internet]. 1995 Feb 1 [cited 2021 Jun 5];482(3):705–12. Available from: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.1995.sp020553>
87. MacEneaney OJ, Harrison M, O’Gorman DJ, Pankratieva E V., O’Connor PL, Moyna NM. Effect of prior exercise on postprandial lipemia and markers of inflammation and endothelial activation in normal weight and overweight adolescent boys. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2009 May 10 [cited 2021 Jun 14];106(5):721–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-009-1073-y>
88. Kirwan JP, Hickner RC, Yarasheski KE, Kohrt WM, Wiethop B V., Holloszy JO. Eccentric exercise induces transient insulin resistance in healthy individuals. *J Appl Physiol* [Internet]. 1992 [cited 2021 Jun 5];72(6):2197–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1629073/>
89. Ho C Te, Otaka M, Kuo CH. Improving glucose tolerance by muscle-damaging exercise. *J Tradit Complement Med*. 2017 Apr 1;7(2):141–4.
90. Malkova D, Evans RD, Frayn KN, Humphreys SM, Jones PRM, Hardman AE. Prior exercise and postprandial substrate extraction across the human leg. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 [cited 2021 Jun 5];279(5 42-5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11052956/>
91. Reynolds AN, Mann JI, Williams S, Venn BJ. Advice to walk after meals is more effective for lowering postprandial glycaemia in type 2 diabetes mellitus than advice that does not specify timing: a randomised crossover study. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Jun 5];59(12):2572–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-016-4085-2>
92. Pahra D, Sharma N, Ghai S, Hajela A, Bhansali S, Bhansali A. Impact of post-meal and one-time daily exercise in patient with type 2 diabetes mellitus: A randomized crossover study. *Diabetol*

- Metab Syndr [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2021 Jun 5];9(1):64. Available from: [/pmc/articles/PMC5580296/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30082324/)
93. Bellini A, Nicolò A, Bulzomì R, Bazzucchi I, Sacchetti M. The effect of different postprandial exercise types on glucose response to breakfast in individuals with type 2 diabetes. *Nutrients* [Internet]. 2021 Apr 24 [cited 2021 Jun 5];13(5):1440. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13051440>
  94. Bergouignan A, Latouche C, Heywood S, Grace MS, Reddy-Luthmoodoo M, Natoli AK, et al. Frequent interruptions of sedentary time modulates contraction- and insulin-stimulated glucose uptake pathways in muscle: Ancillary analysis from randomized clinical trials. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Aug 24 [cited 2021 Jun 5];6(1):1–13. Available from: [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
  95. Broadney MM, Belcher BR, Berrigan DA, Brychta RJ, Tigner IL, Shareef F, et al. Effects of interrupting sedentary behavior with short bouts of moderate physical activity on glucose tolerance in children with overweight and obesity: A randomized crossover trial. In: *Diabetes Care* [Internet]. American Diabetes Association Inc.; 2018 [cited 2021 Jun 5]. p. 2220–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30082324/>
  96. Wolfe AS, Burton HM, Vardarli E, Coyle EF. Hourly 4-s Sprints Prevent Impairment of Postprandial Fat Metabolism from Inactivity. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jun 5];52(10):2262–9. Available from: [https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2020/10000/Hourly\\_4\\_s\\_Sprints\\_Prevent\\_Impairment\\_of.23.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2020/10000/Hourly_4_s_Sprints_Prevent_Impairment_of.23.aspx)
  97. Cho MJ, Bunsawat K, Kim HJ, Yoon ES, Jae SY. The acute effects of interrupting prolonged sitting with stair climbing on vascular and metabolic function after a high-fat meal. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jun 14];120(4):829–39. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04321-9>
  98. Burton HM, Coyle EF. Daily Step Count and Postprandial Fat Metabolism. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Jun 5];53(2):333–40. Available from: [https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2021/02000/Daily\\_Step\\_Count\\_and\\_Postprandial\\_Fat\\_Metabolism.10.aspx](https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2021/02000/Daily_Step_Count_and_Postprandial_Fat_Metabolism.10.aspx)
  99. Flockhart M, Nilsson LC, Tais S, Ekblom B, Apró W, Larsen FJ. Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2021 Jun 14];33(5):957–970.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.02.017>
  100. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2008 Dec 24 [cited 2021 Jun 8];300(24):2859–66. Available from: <https://jamanetwork.com/>
  101. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [Internet]. Vol. 6, *Journal of the American Heart Association*. John Wiley and Sons Inc.; 2017 [cited 2021 Jun 8]. Available from: [/pmc/articles/PMC5634263/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30082324/)
  102. Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, Gray M, Muhyaldeen A, Gale CP, et al. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2021 Jun 8];7(15). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.008552>
  103. Donga E, Van Dijk M, Van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, Van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2021 Jun 8];95(6):2963–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/6/2963/2598810>
  104. Rao MN, Neylan TC, Grunfeld C, Mulligan K, Schambelan M, Schwarz JM. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Jun 8];100(4):1664–71. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/4/1664/2815141>

105. Sweeney EL, Jeromson S, Hamilton DL, Brooks NE, Walshe IH. Skeletal muscle insulin signaling and whole-body glucose metabolism following acute sleep restriction in healthy males. *Physiol Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Jun 8];5(23):e13498. Available from: <https://doi.org/10.14814/phy2.13498>
106. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* [Internet]. 1999 Oct 23 [cited 2021 Jun 8];354(9188):1435–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673699013768/fulltext>
107. Ness KM, Strayer SM, Nahmod NG, Schade MM, Chang AM, Shearer GC, et al. Four nights of sleep restriction suppress the postprandial lipemic response and decrease satiety. *J Lipid Res* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Jun 18];60(11):1935–45. Available from: <http://www.jlr.org>
108. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: A randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2021 Jun 18];184(3):355–61. Available from: [www.anzctr.org.au](http://www.anzctr.org.au)