

IPERLIPIDEMIA POSTPRANDIALE

G. ANNUZZI, L. BOZZETTO

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

riassunto

Questa rassegna analizza le basi fisiopatologiche e le implicazioni cliniche della iperlipidemia postprandiale, cioè delle modificazioni abnormi della concentrazione e della composizione delle lipoproteine che si verificano dopo l'assunzione di un pasto. La patogenesi di queste modificazioni non è ancora chiara sia per l'eterogeneità delle lipoproteine coinvolte sia, in parte, per difficoltà di ordine metodologico. Anche se, a oggi, mancano studi prospettici e di intervento sulla relazione tra eventi cardiovascolari e iperlipidemia postprandiale, la rilevanza clinica e l'interesse della comunità scientifica per questo fenomeno sono alti. Infatti, esistono numerose evidenze a favore dell'effetto aterogeno delle lipoproteine postprandiali e della loro relazione con la malattia cardiovascolare, anche indipendentemente dai livelli lipidemici a digiuno. In questa rassegna vengono esaminati i possibili meccanismi aterogeni della iperlipidemia postprandiale, la sua relazione con l'insulino-resistenza e le condizioni a essa associate, e gli effetti della dieta, dell'esercizio fisico e dei farmaci sui livelli postprandiali delle lipoproteine.

Parole chiave. Iperlipidemia postprandiale, lipoproteine, malattie cardiovascolari, dieta, insulino-resistenza.

summary

Postprandial hyperlipidemia. The pathophysiological bases and clinical implications of postprandial hyperlipidemia, i.e. the abnormal lipoprotein concentration and composition changes after a meal, are reviewed. Due to the heterogeneity of the lipoproteins involved, as well as methodological difficulties, the mechanisms behind these postprandial changes have not been clearly defined. While to date there are no prospective or intervention studies relating postprandial hyperlipidemia to cardiovascular events, the clinical relevance and the interest in the scientific community on this issue are anyhow very high. Much evidence, in fact, suggest that postprandial lipoproteins are atherogenic and are related to cardiovascular disease also independently of fasting lipid levels. The atherogenic mechanisms through which postprandial hyperlipidemia could act are discussed, as well as its relation with insulin resistance and related conditions, and the effects of diet, physical exercise and drugs on postprandial lipemia.

Key words. *Postprandial hyperlipidemia, lipoproteins, cardiovascular disease, diet, insulin-resistance.*

La relazione patogenetica tra ipertrigliceridemia e malattia cardiovascolare non è stata ancora chiarita nonostante la gran mole di ricerche effettuate negli ultimi decenni. Un motivo alla base di queste difficoltà è, innanzitutto, il fatto che le lipoproteine che trasportano i trigliceridi nel plasma (chilomicroni, lipoproteine a densità molto bassa - VLDL - e i loro *remnant*, cioè le particelle che si formano dal loro catabolismo) costituiscono una popolazione molto eterogenea per origine, struttura e modalità di interazione con i recettori cellulari, per cui è probabile che esse abbiano anche un diverso grado di aterogenicità. Ma un motivo ancora più importante è sicuramente il fatto che i livelli plasmatici dei lipidi utilizzati per valutare il rischio cardiovascolare sono

misurati a digiuno e non nella fase postprandiale, condizione quest'ultima in cui, considerate anche le odierne condizioni di benessere, trascorriamo praticamente l'intera giornata.

Va considerato che la "lipemia postprandiale" è un processo fisiologico nel quale le lipoproteine plasmatiche e le loro subfrazioni subiscono specifiche variazioni in concentrazione e composizione a seguito dell'assunzione di un pasto, e in particolare, di un pasto ricco in grassi. Per "iperlipidemia postprandiale" si intendono, invece, le alterazioni quantitative, o anche solo qualitative, di questo processo. La rilevanza clinica di queste alterazioni lipoproteiche consiste nel ruolo importante che esse sembrano avere nello sviluppo delle malattie cardiovascolari.

Metabolismo postprandiale delle lipoproteine (fig. 1)

La maggior parte dei grassi alimentari è rappresentata dai trigliceridi, che in condizioni normali sono assorbiti pressoché completamente nell'intestino tenue, dove la lipasi pancreatica scinde il legame esterico tra acidi grassi e glicerolo. Il contenuto intestinale lipidico è emulsionato dai sali biliari e dai fosfolipidi e raccolto in micelle idrosolubili che penetrano negli enterociti per diffusione. Il glicerolo e gli acidi grassi a catena corta (con meno di 10-12 atomi di carbonio) entrano poi nel circolo ematico e sono trasportati direttamente al fegato tramite la vena porta mentre gli acidi grassi a catena lunga sono riesterificati a trigliceridi e introdotti nei chilomicroni, che entrano invece nel circolo ematico attraverso quello linfatico.

Il successivo destino metabolico dei trigliceridi è determinato dalla componente proteica dei chilomicroni. L'apolipoproteina (apo) B-48, sintetizzata a livello intestinale, ne è la componente strutturale. L'apo C-II, attivatore della lipasi lipoproteica (LPL) e l'apo E, ligando del recettore per i remnant dei chilomicroni, sono a essi trasferite dalle HDL (lipoproteine ad alta densità) plasmatiche. La LPL legata all'endotelio vascolare del tessuto adiposo e del tessuto muscolare media l'idrolisi della maggior parte dei trigliceridi contenuti nel core dei chilomicroni. In concomitanza con questa lipolisi, i fosfolipidi e le altre molecole presenti in superficie vengono trasferite alle HDL, che donano esteri del coleste-

rolo in cambio di trigliceridi. I remnant dei chilomicroni vengono quindi eliminati dal circolo tramite la captazione epatica recettore-mediata.

A costituire il pool delle lipoproteine plasmatiche postprandiali contribuiscono le VLDL di origine epatica. Al pari dei chilomicroni esse subiscono una riduzione del loro contenuto in trigliceridi per azione della LPL e vengono poi rimosse dal circolo per endocitosi mediata dal recettore che riconosce l'apo B-100 e l'apo E. Una certa quantità di VLDL, però, viene direttamente convertita in lipoproteine a densità intermedia (IDL) e bassa (LDL).

Pertanto, nella fase postprandiale le particelle di origine intestinale (chilomicroni e loro remnant) e quelle di origine epatica (diverse subfrazioni delle VLDL) competono per gli stessi sistemi enzimatici e recettoriali deputati al loro catabolismo (fig. 2) (1).

Ruolo del genotipo dell'apo E sulla lipemia postprandiale

Esistono diverse isoforme dell'apo E (E₂, E₃ ed E₄), che sembrano avere differenti proprietà di legame e quindi condizionare l'efficienza della captazione recettore-mediata dei remnant dei chilomicroni. Il genotipo E₂/E₂, che è presente solo nell'1% della popolazione generale, ma nel 90% dei pazienti con iperlipidemia di tipo III, è associato a una prolungata ritenzione dei remnant dei chilomicroni rispetto al più comune genotipo E₃/E₃ (2). È ancora controverso, invece, se il geno-

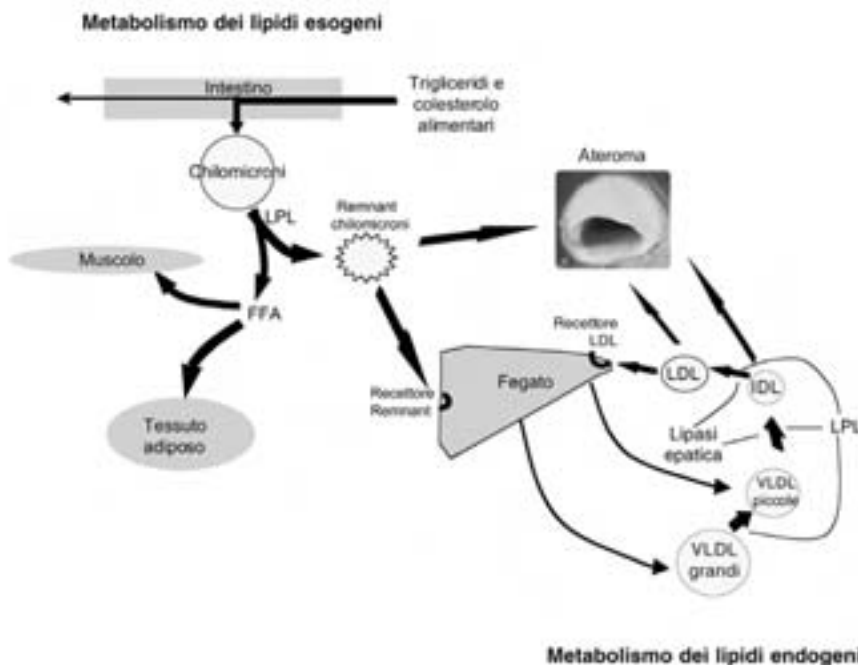


Fig. 1. Metabolismo postprandiale delle lipoproteine ricche in trigliceridi di origine esogena ed endogena.

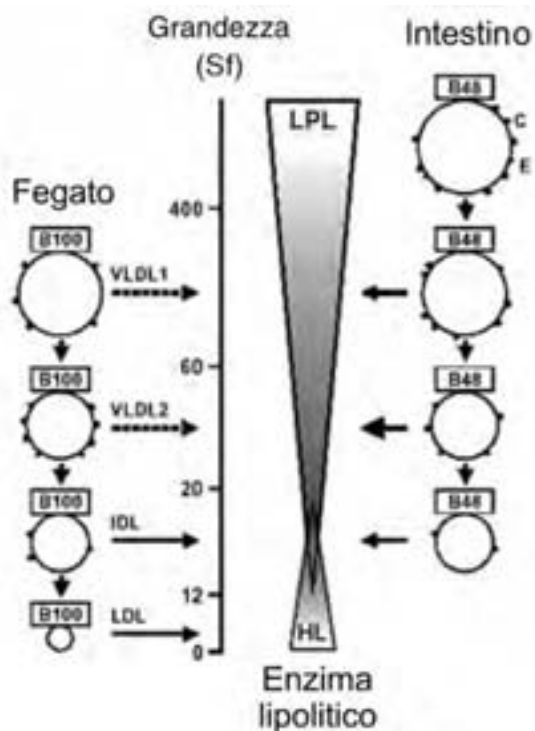


Fig. 2. Nel periodo postprandiale i chilomicroni e le VLDL seguono la stessa via catabolica in quanto sono delipidizzati a opera principalmente della lipasi lipoproteica (LPL) e successivamente della lipasi epatica (HL). Le lipoproteine endogene e quelle esogene presentano una notevole eterogeneità di dimensioni e ricadono negli stessi intervalli di frazionamento per dimensione (modificata dalla ref. 1).

tipo eterozigote per E_2 sia associato a un ritardo nella clearance dei remnant dei chilomicroni nei soggetti normolipidemic. Infatti, una ridotta clearance in soggetti con genotipo E_2/E_3 è stata osservata in alcuni studi sia in soggetti sani (3-5) sia in pazienti con diabete mellito tipo 2 (6), ma non in altri studi in soggetti sani (2, 7-9) e in donne obese (10).

Anche per l'allele E_4 , che è associato ad aumentati livelli a digiuno di colesterolo totale e nelle LDL e a un aumentato rischio cardiovascolare (11, 12), i dati sono discordanti per quanto riguarda l'effetto indipendente sulla risposta lipemica postprandiale (3, 4, 8, 13, 14). È stata rilevata una associazione preferenziale dell'allele E_4 con le lipoproteine ricche in trigliceridi (TRL) rispetto alle HDL (15, 16). Questa differente conformazione dell'apo E_4 sulle TRL potrebbe produrre una riduzione del binding recettoriale rispetto all'apo E_3 e quindi una minore captazione delle VLDL con una conseguente maggiore conversione di queste lipoproteine in LDL (17).

Si può concludere che il genotipo dell'apo E è molto probabilmente un fattore importante nel determinare la risposta lipemica postprandiale, ma sono necessari ulteriori studi per chiarire il peso relativo delle diverse isoforme indipendentemente dai valori basali dei lipidi plasmatici e nelle diverse popolazioni.

Metodi di valutazione della lipemia postprandiale

Come illustrato nella tabella I esistono diversi metodi per lo studio della iperlipemia postprandiale (18). L'obiettivo metodologico è la precisa caratterizzazione e quantificazione delle lipoproteine ricche in trigliceridi che si formano nel periodo postprandiale.

La determinazione dei trigliceridi plasmatici dopo un pasto costituisce il metodo più semplice, ma essa non dà informazioni sulla distribuzione nelle diverse lipoproteine e non consente di distinguere le particelle esogene da quelle di origine epatica.

L'ultracentrifugazione (UCF) consente di separare le lipoproteine in base alla loro densità e quindi in base alla loro costante di sedimentazione (Sf). Le differenti tecniche di UCF (analitica, preparativa in densità di solvente e in gradiente di densità, zonale ecc.) consentono l'isolamento, tra le varie classi di lipoproteine, di subfrazioni diverse per caratteristiche fisico-chimiche, ma anche per origine e destino metabolico.

Molti ricercatori hanno utilizzato la via metabolica della vitamina A sulla base del fatto che essa è ampiamente incorporata nei chilomicroni sotto forma di retinil-palmitato (19). Nel plasma umano solo una piccola quantità di retinil-palmitato viene scambiata con altre lipoproteine, mentre, per lo più, esso rimane a far parte dei chilomicroni fino alla loro captazione epatica. Inoltre, la vitamina A è escreta dal fegato legata esclusivamente alle proteine che legano il retinolo presente nei chilomicroni e non è incorporata nelle VLDL né nelle LDL. Il retinil-palmitato è dunque un marcatore specifico per i chilomicroni e i loro remnant, almeno nella prima parte della fase postprandiale.

La diretta quantificazione dei chilomicroni può essere ottenuta tramite la determinazione dell'apo B-48 utilizzando un'elettroforesi su gel di sodio poliacrilamide dodecil-solfato che ne consente anche la separazione dalle particelle contenenti apo B-100 sfruttando il loro diverso peso molecolare (20a). È un metodo soggetto ad ampia variabilità biologica, ma è in grado di dare informazioni sul numero di particelle circolanti, in quanto vi è una particella di apo B-48 per ogni particella chilomicronemica.

Molto recentemente è stato proposto un metodo

Tab. I. Metodi per la valutazione della lipemia postprandiale

Metodo	Vantaggi	Svantaggi
Dosaggio dei trigliceridi plasmatici	Molto semplice	Non distingue lipoproteine esogene e endogene
Separazione di frazioni e subfrazioni di lipoproteine ricche in trigliceridi mediante ultracentrifugazione e dosaggio di apo B-48 ed apo B-100 con metodi elettroforetici (SDS-PAGE)	Separa lipoproteine esogene e endogene Stima il numero delle particelle	Costoso, dispendioso in termini di tempo e risorse umane
Marcatura delle lipoproteine esogene con retinil palmitato (HPLC)	Distingue chiaramente le lipoproteine esogene, almeno nella fase postprandiale precoce Abbastanza semplice	Non distingue i chilomicroni dai remnant Mancanza di informazioni sulle lipoproteine endogene Possibile scambio del tracciante con le lipoproteine endogene nella fase postprandiale tardiva Nessuna informazione sul numero delle particelle
Isolamento di "remnants like particles" con metodi immunologici	Distingue particelle esogene ed endogene	Complesso (doppio anticorpo di elevata specificità) Stima il numero delle particelle
Isotopi stabili (D_3 - e ^{13}C leucina)	Permette la marcatura sia delle proteine sia dei lipidi	Complessità dei modelli multicompartimentali Potenzialmente utile ma al momento non esplorata nella fase postprandiale
Risonanza magnetica nucleare con spettrometria di massa	Relativamente semplice Distingue un ampio spettro di particelle lipoproteiche	Potenzialmente utile ma al momento non esplorata nella fase postprandiale Apparecchiatura costosa

immunoenzimatico (ELISA) per la determinazione dell'apo B-48 che utilizza anticorpi monoclonali diretti contro l'apo B-48 (20b). Mancano ancora dati sulla sua affidabilità.

Vi sono inoltre dei metodi immunologici per la separazione delle *remnants-like particles* (RLP) dalle VLDL, che prevedono l'impiego di una cromatografia di immunoaffinità con anticorpi monoclonali diretti contro un epitopo di apo B-100, che non è presente nell'apo B-48, e che oltre all'apo B-48 non riconoscono una popolazione di particelle ricche in trigliceridi contenenti apo B-100 e ricche in esteri del colesterolo e apo E (21).

In conclusione, la valutazione dettagliata della lipemia postprandiale, cioè l'esatta differenziazione delle particelle per quanto riguarda la loro composizione lipidica e la loro origine epatica o intestinale, è di difficile esecuzione in quanto le metodiche attualmente disponibili sono complesse e costose. D'altra parte, la semplice determinazione della trigliceridemia postprandiale, possibile mediante l'uso, anche

domiciliare, di reflattometri portatili, può fornire informazioni utili per l'individuazione e la correzione della condizione di iperlipidemia postprandiale (22-24).

Standardizzazione del pasto-test _____

Attualmente per lo studio della lipemia alimentare sono utilizzati pasti molto diversi tra di loro e ciò naturalmente rende difficile il confronto tra i risultati di studi diversi e rende impossibile stabilire dei criteri di normalità della risposta lipemica (25, 26). Per una auspicabile standardizzazione del pasto bisogna considerare diverse variabili fra cui principalmente il tipo di nutrienti da includere nel pasto (grassi/carboidrati), la composizione chimica dei grassi (saturi, monoinsaturi, polinsaturi), il contenuto calorico del pasto e il momento della sua assunzione, oltre alle variabili ambientali che sono in grado di influenzare la lipemia

postprandiale, quali il fumo, l'esercizio fisico e l'assunzione di alcol (17, 26).

Un elemento chiave è l'inclusione o meno di nutrienti diversi dai lipidi. Sono stati utilizzati, infatti, pasti composti solamente da grassi o contenenti una proporzione variabile di carboidrati, spaziando da un carico di panna a un pasto misto liquido o, più aderente alla vita reale, solido. Naturalmente un pasto costituito per il 100% da grassi, utilizzando per esempio la panna come unico componente, ha il vantaggio di essere di semplice realizzazione e più riproducibile e confrontabile in situazioni e aree geografiche diverse rispetto a un pasto misto. D'altro canto esso è troppo lontano dall'alimentazione abituale in quanto un pasto "normale" completamente privo di carboidrati è di difficile realizzazione. È pertanto impossibile costruire un pasto standard che non interferisca per nulla con il metabolismo dei carboidrati. A tale riguardo alcuni studi suggeriscono che il saccarosio, ingerito con il grasso, aumenta la trigliceridemia postprandiale (27-29), a differenza del glucosio che potrebbe addirittura aumentare la clearance dei chilomicroni probabilmente a causa della stimolazione della secrezione insulinica. Una quantità anche elevata di carboidrati complessi ha, invece, un effetto lipogenico acuto abbastanza ridotto (30). Per quanto riguarda il contenuto proteico del pasto, esso non sembra influenzare la trigliceridemia postprandiale (31).

Per quanto concerne il tipo di grassi assunti con il pasto bisogna considerare innanzitutto che i prodotti caseari contengono una notevole quota di acidi grassi a catena corta e media, che sono assorbiti come tali e non formano chilomicroni, oltre ad avere probabilmente una clearance postprandiale accelerata (32, 33). Alcuni studi (34, 35), ma non altri (36, 37), hanno rilevato la formazione di chilomicroni più piccoli con l'assunzione di grassi saturi rispetto a quelli insaturi. Ciò potrebbe essere dovuto a problemi metodologici, in quanto a 4 °C (temperatura alla quale viene generalmente trattato il plasma) i chilomicroni ricchi in acidi grassi saturi tendono a flocculare più facilmente poiché i componenti del core transitano dalla fase liquida a quella cristallina (38). Ciò non avviene quando la determinazione viene effettuata a 27 °C. Gli oli vegetali, al contrario, hanno un punto di fusione più alto e sono dunque preferibili dal punto di vista analitico-metodologico. Vi sono evidenze che gli acidi grassi n-3, contenuti nell'olio di pesce, producono una minore risposta trigliceridica rispetto agli acidi grassi vegetali e ancor di più a quelli saturi (39-41). In uno studio in giovani sani un pasto contenente burro ha indotto una risposta più alta rispetto a uno contenente olio d'oliva, con un aumento dei trigliceridi riguardante la frazione ricca in

chilomicroni e una maggiore e prolungata risposta del retinil-palmitato in questa frazione (42). Tuttavia, è stato riportato nel ratto che la clearance dei chilomicroni contenenti un acido grasso saturo, il palmitico, era più rapida rispetto ai chilomicroni contenenti acido oleico o linoleico (38). Nel complesso, la composizione in acidi grassi del carico acuto di grasso non sembra avere un effetto rilevante sulla risposta lipemica.

Riguardo all'entità del pasto bisogna tenere conto che questa dovrebbe essere tale da stimolare il metabolismo senza compromettere l'assorbimento e i tempi di svuotamento gastrico e, in ogni caso, la palatabilità. Il quantitativo ottimale di grassi in un pasto dovrebbe essere compreso tra i 50 e gli 80 g (43, 44).

Condizione necessaria all'esecuzione del pasto è che questo avvenga a digiuno in quanto i livelli plasmatici di trigliceridi prima di un carico di grassi sono un elemento predittivo della risposta lipemica postprandiale (45).

Sarebbe inoltre opportuno vietare l'assunzione di alcol il giorno prima del test così come l'esecuzione di attività fisica strenua in quanto essa è in grado di modificare la capacità di rimozione dei trigliceridi circolanti (46). Nelle donne, poi, bisogna considerare l'eventuale assunzione di contraccettivi a base di estrogeni in quanto questi ultimi sembrano influenzare il metabolismo dei remnant dei chilomicroni (47).

In conclusione, non esiste al momento consenso sul tipo di pasto da utilizzare per lo stimolo della risposta lipemica. Va tenuta tuttavia distinta l'esigenza clinico-diagnostica che richiederebbe un pasto meno fisiologico, ma più riproducibile a livello interpersonale e di popolazione dall'esigenza clinico-prognostica che invece si può giovare della rilevazione della risposta lipemica all'alimentazione abituale di un singolo individuo.

Iperlipidemia postprandiale e malattie cardiovascolari

L'importanza dell'iperlipidemia postprandiale nello sviluppo dell'aterosclerosi è stata suggerita dagli studi di Zilvermit, nei quali si dimostrava in modelli animali come il colesterolo esterificato dei remnant dei chilomicroni si accumulasse nell'intima dell'aorta (48) (fig. 1). Le evidenze a sostegno dell'effetto aterogeno delle lipoproteine plasmatiche postprandiali sono numerose. Si tratta principalmente di studi che hanno confrontato la risposta lipemica postprandiale di pazienti con diverse forme cliniche di aterosclerosi con quella di soggetti di controllo senza vasculopatia, mediante la valutazione del grado di ostruzione coronarica (49-51)

e della presenza di arteriopatia periferica (52-54), ma anche di indicatori precoci di coinvolgimento vascolare quali lo spessore medio-intimale carotideo (55-57). Già negli anni '50 è stato riportato che pazienti coronaropatici mostravano aumentati livelli di trigliceridi plasmatici per un prolungamento della condizione postprandiale (58). Una relazione con la cardiopatia ischemica è stata poi rilevata da Simons e coll. (59) con un aumentato rapporto apo B-48/apo B-100 nella fase postprandiale e da Simpson e coll. (60) con una prolungata lipemia postprandiale valutata con il retinilpalmitato. Pazienti con cardiopatia ischemica ipertrigliceridemiche presentano una rallentata rimozione dei chilomicroni dal plasma (1). Inoltre la progressione della malattia in un periodo di 5 anni era in relazione al livello di lipoproteine contenenti apo B-48 (61).

In un gruppo di pazienti con stenosi coronarica grave l'età, i livelli plasmatici postprandiali di trigliceridi e a digiuno di apo B erano i migliori indicatori di rischio coronarico (62). Anche Ginsberg e coll. (63) hanno riportato che l'ischemia miocardica era associata agli elevati livelli plasmatici postprandiali di trigliceridi indipendentemente da altri fattori di rischio come la concentrazione a digiuno di LDL e HDL.

Più recentemente è stato confermato che la rimozione dal circolo dei remnant dei chilomicroni è rallentata in pazienti con cardiopatia ischemica normolipidemiche sia maschi (50) sia femmine (64, 65). Va ricordato che le donne in menopausa, con o senza cardiopatia ischemica, presentano una rallentata rimozione dei remnant dei chilomicroni, per cui è possibile che la deficienza di estrogeni sia associata a un alterato metabolismo postprandiale (66).

In conclusione, questi studi indicano abbastanza chiaramente che una lenta rimozione dal circolo dei remnant dei chilomicroni costituisce un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di aterosclerosi. Mancano, al momento, studi prospettici che abbiano valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari in relazione alla presenza o meno di alterazioni della lipemia postprandiale. Mancano, altresì, studi di intervento sull'effetto della correzione della lipemia postprandiale sulla malattia cardiovascolare.

Possibili meccanismi aterogeni

I meccanismi attraverso i quali le lipoproteine postprandiali esercitano l'effetto aterogeno possono essere molteplici. I remnant delle lipoproteine ricche in trigliceridi potrebbero agire direttamente in senso aterogeno. Essi sono stati rilevati, infatti, in placche aterosclerotiche umane (67) e possono promuovere una risposta infiammatoria nella parete arteriosa (68).

I remnant potrebbero anche agire intervenendo nei

processi della coagulazione, in quanto è stato osservato che essi promuovono l'attivazione del fattore VII, un enzima importante nella produzione di trombina, che a sua volta converte il fibrinogeno a fibrina nella formazione del coagulo (69, 70).

L'attivazione delle piastrine e dei monociti è un processo potenzialmente coinvolto nello sviluppo della malattia cardiovascolare che sembra essere associata alla lipemia postprandiale. Infatti, dopo un pasto moderatamente ricco in grassi (40%) si è osservato un significativo aumento delle piastrine che esprimevano in superficie la P-selectina e aumentata attivazione del recettore GP IIb/IIIa, così come un aumento degli aggregati piastrine-monociti e della percentuale di monociti che esprimevano TN- α e IL-1 beta (71).

Disfunzione endoteliale

È stato ipotizzato che la fase postprandiale corrisponda a una condizione infiammatoria che coinvolge i leucociti e contribuisce potenzialmente alla disfunzione endoteliale. Infatti, durante la lipemia postprandiale in un gruppo di maschi sani è stato osservato un aumento nel sangue di neutrofili, dell'IL-8 e degli idroperossidi in associazione con una riduzione della vasodilatazione flusso-mediata (72).

Sembra inoltre che un consistente aumento dell'iperlipidemia postprandiale sia associato con una riduzione della vasodilatazione endotelio-mediata a livello dell'arteria brachiale (73-75). Questo marker funzionale e strutturale di aterosclerosi precoce si correla proporzionalmente al grado di iperlipidemia postprandiale in quanto esso è in relazione con la riduzione delle HDL, dotate di potenziale antiossidante, e l'aumento di LDL piccole e dense che al contrario si ossidano facilmente (75). Anche Evans e coll. (76) hanno osservato che il deterioramento postprandiale della funzione endoteliale era correlato direttamente con i livelli di trigliceridi nelle VLDL e nelle LDL e inversamente con il colesterolo delle HDL. In questo studio, nella fase postprandiale l'arricchimento di trigliceridi delle VLDL era l'unico parametro correlato con lo stress ossidativo valutato come livello di radicali liberi.

In conclusione, ci sono evidenze che la lipemia postprandiale alteri la funzione dell'endotelio predisponendolo alla vasocostrizione e determinando uno stato proinfiammatorio e procoagulante in varie condizioni fisiologiche e fisiopatologiche. Sarebbe interessante mettere in relazione tali attività con lo sviluppo di aterosclerosi e/o lo scatenamento di sindromi coronariche acute, ma le evidenze sono ancora contraddittorie (77).

Iperlipidemia postprandiale e insulino-resistenza

Nella patogenesi delle alterazioni della lipemia postprandiale, l'insulino-resistenza svolge senza dubbio un ruolo di primo piano che si esplica a vari livelli. Innanzitutto l'alterata sensibilità del tessuto adiposo ed epatico all'azione dell'insulina fa sì che la normale soppressione del rilascio degli acidi grassi liberi nel primo e della produzione delle VLDL nel secondo sia alterata. Ciò comporta che nello stato postprandiale i chilomicroni di origine intestinale e le VLDL epatiche prodotte in eccesso entrino in competizione per il comune meccanismo di smaltimento che coinvolge sia l'azione della LPL sia la captazione recettore-mediata. A tale proposito esistono dati che evidenziano, in corso di insulino-resistenza, una riduzione della espressione della lipasi lipoproteica nel tessuto adiposo e un aumento della concentrazione della lipasi epatica (78). Nonostante tali evidenze il ruolo degli enzimi lipolitici nella patogenesi della lipemia postprandiale resta controverso (79).

Essendo l'insulino-resistenza il comune denominatore delle diverse anomalie metaboliche che costituiscono la sindrome metabolica essa contribuisce in maniera determinante alla genesi delle alterazioni lipidiche postprandiali presenti in tali condizioni (79).

Diabete mellito tipo 2

L'iperlipidemia postprandiale, intesa come elevata persistenza in circolo dei chilomicroni, delle VLDL e dei loro remnant, è un elemento caratterizzante la dislipidemia dei pazienti con diabete tipo 2 (80-82). Il picco trigliceridico postprandiale è ritardato (4-6 ore) e ciò comporta che, per il susseguirsi dei pasti e il progressivo accumulo, i pazienti diabetici presentano alte concentrazioni di trigliceridi per tutto il giorno, come è stato rilevato in studi in cui il profilo giornaliero della trigliceridemia è stato determinato in pazienti con diabete tipo 2 mediante un apparecchio portatile (22). Le anomalie del metabolismo postprandiale osservate nel diabete tipo 2 consistono in una prolungata permanenza in circolo sia delle particelle di origine intestinale sia di quelle di origine epatica, specialmente dei remnant di queste particelle. Tali alterazioni sono state riscontrate in pazienti diabetici con ipertrigliceridemia a digiuno, anche se solo moderata, e/o in compenso glicometabolico non soddisfacente, mentre le osservazioni sono più discordi per quanto riguarda i pazienti diabetici senza ipertrigliceridemia a digiuno e in ottimo compenso glicometabolico (83-85). Recentemente, tuttavia, il nostro gruppo ha dimostrato che anche i soggetti con diabete tipo 2, normotrigliceridemici a

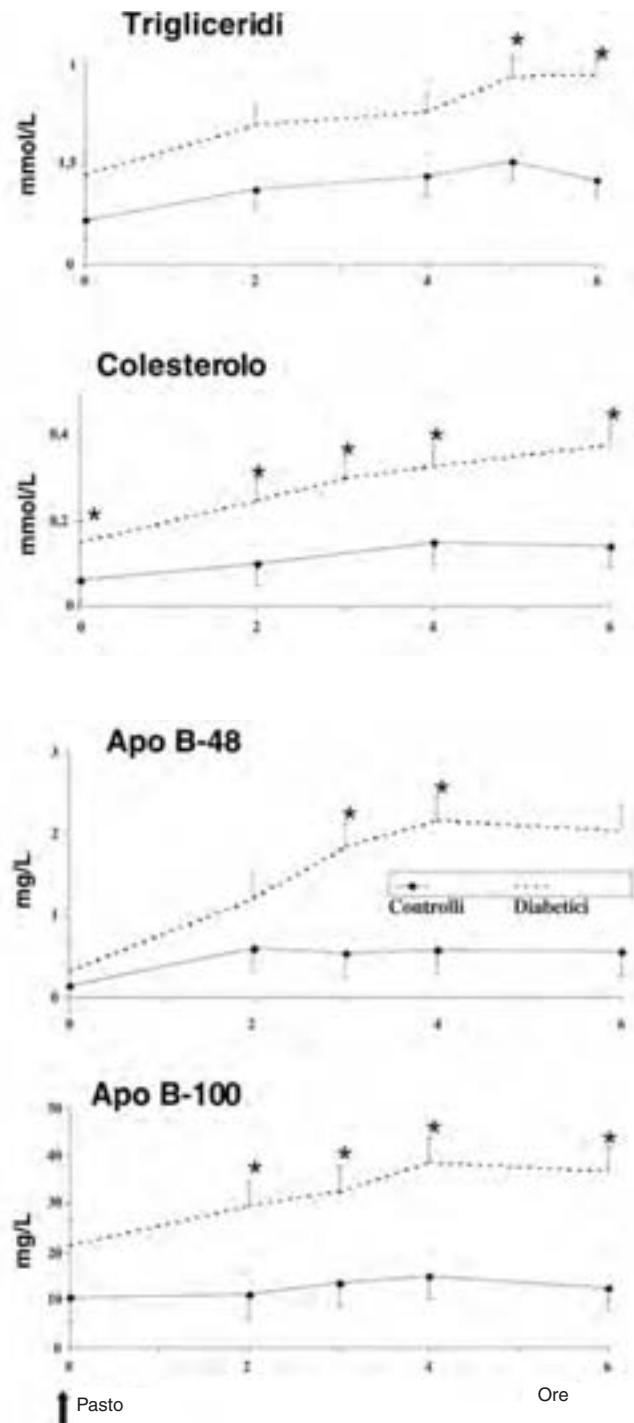


Fig. 3. Concentrazioni di trigliceridi, colesterolo, apo B-48 e apo B-100 nelle VLDL grandi (Sf 60-400) prima e dopo un pasto ricco in grassi in controlli non diabetici e in pazienti con diabete mellito tipo 2 in ottimo compenso glicemico e con normali livelli di trigliceridemia a digiuno ($M \pm ES$; * $p < 0,05$ vs controlli) (79).

digiuno e con ottimale compenso glicemico presentano alterazioni delle lipoproteine in fase postprandiale che riguardano le lipoproteine di origine sia esogena sia endogena (86) (fig. 3).

Sono numerose le evidenze a sostegno della relazione tra l'insulino-resistenza, che è un elemento fondamentale nella patogenesi del diabete tipo 2, e le alterazioni del metabolismo lipidico postprandiale. Jeppesen e coll. (87) hanno, infatti, osservato che in individui sani non diabetici la resistenza all'utilizzazione del glucosio insulino-mediata era un fattore indipendente associato con alterazioni dei lipidi nella fase postprandiale. Axelsen e coll. (88), inoltre, hanno riportato un aumento dell'area incrementale postprandiale dei trigliceridi dopo un pasto misto standard in familiari di primo grado di pazienti diabetici tipo 2, che presentavano insulino-resistenza, ma erano normoglicemici e normotrigliceridemicici.

Il nostro gruppo (89) ha dimostrato sperimentalmente per la prima volta il ruolo specifico dell'insulino-resistenza in pazienti diabetici tipo 2 in assenza dei fattori confondenti rappresentati dall'iperiperglicemia e dall'iperinsulinemia, che sono caratteristiche di questi pazienti. Infatti, la loro risposta lipemica a un pasto ricco in grassi durante un clamp glicemico iperinsulinemico, confrontata con quella di soggetti di controllo non diabetici, è risultata alterata per un aumento postprandiale delle lipoproteine ricche in trigliceridi di origine sia esogena sia endogena. Il fatto che ciò sia stato osservato in pazienti in ottimo controllo glicemico e con valori ottimali di trigliceridi a digiuno è clinicamente rilevante, in quanto suggerisce che in pazienti in scompenso glicometabolico queste alterazioni postprandiali sono ancora più evidenti.

Obesità

L'obesità è associata a ipertrigliceridemia e a bassi livelli di colesterolo HDL a digiuno. Tali anomalie potrebbero spiegare l'alta incidenza di malattie cardiovascolari nella popolazione obesa.

Tuttavia, l'obesità sembra essere un fattore di rischio indipendente per la malattia coronarica anche in soggetti con livelli di lipidi plasmatici a digiuno e tolleranza al glucosio normali. Pazienti con obesità di tipo androide con livelli di trigliceridi a digiuno nella norma e non differenti da quelli dei controlli sani mostrano un'anomala risposta postprandiale dei lipidi plasmatici, indicata da un aumento dei trigliceridi nelle sub-frazioni non chilomicronemiche, significativamente superiore rispetto ai controlli sani (90). Queste alterazioni potrebbero essere dovute, in particolare, alle modificazioni delle lipoproteine endogene conseguenti alla insulino-resistenza. In particolare, uno studio di

Couillard e coll. (91) hanno studiato la relazione intercorrente tra lipemia postprandiale, trigliceridemia a digiuno, e accumulo di tessuto adiposo a livello viscerale. I risultati di questo studio hanno suggerito che l'aumento della lipolisi a livello degli adipociti viscerali, dovuto allo stato di insulino-resistenza correlato all'obesità, determina un aumento dei livelli plasmatici dei trigliceridi e delle VLDL per la riesterificazione epatica degli alti livelli di acidi grassi non esterificati immessi nel circolo portale.

Iperensione arteriosa

Uno studio di Kolovou e coll. (92) ha esaminato la relazione tra ipertensione e iperlipidemia postprandiale confrontando la risposta a un pasto ricco in grassi di un gruppo di 25 pazienti ipertesi con quella di 25 soggetti sani. I risultati di questo studio hanno indicato che l'ipertensione, indipendentemente dalle altre condizioni della sindrome metabolica, è associata a un eccessivo picco postprandiale e a una ritardata clearance dei trigliceridi nel plasma.

Altre condizioni associate a insulino-resistenza

Dati recenti hanno evidenziato l'esistenza di una relazione tra sindrome da insulino-resistenza e fumo di sigaretta (93). È stato dimostrato che alcuni aspetti della sindrome da insulino-resistenza quali l'iperinsulinemia, elevati livelli di ipertrigliceridemia, ridotti livelli di HDL-colesterolo e disfibrinolisi sono in relazione con il consumo giornaliero di nicotina. Axelsen e coll. (94) hanno osservato che i fumatori sembrano avere anche un'alterata eliminazione dei trigliceridi dopo l'assunzione di un pasto ricco in grassi indipendentemente dai valori di trigliceridi a digiuno.

Trattamento dell'iperlipidemia postprandiale

Dieta

Studi nell'uomo e nell'animale hanno dimostrato che la composizione in acidi grassi della dieta abituale può influenzare l'entità e la durata della lipemia postprandiale. Innanzitutto, come già discusso, gli acidi grassi a catena media e corta non sono incorporati nei chilomicroni per cui si ha un minore aumento postprandiale della trigliceridemia quando sono utilizzati più acidi grassi a catena media e corta rispetto a quelli a catena lunga.

È stato osservato che gli acidi grassi polinsaturi del tipo $\omega 3$ sono in grado di ridurre la concentrazione dei chi-

GDM

Rassegna

25, 125-139, 2005

lomicron e dei loro remnant, probabilmente a seguito di una ridotta produzione di VLDL e quindi minore competizione per la lipolisi di queste particelle nella fase postprandiale (95, 96). Al contrario, vi sono evidenze di una più elevata e prolungata risposta lipemica postprandiale in presenza di un aumentato apporto dietetico di acidi grassi saturi rispetto a quelli polinsaturi e ciò sembra essere dovuto a una aumentata secrezione di VLDL (97, 98).

Per quanto riguarda l'influenza dell'apporto dietetico di colesterolo, è stato riportato che non si osservavano differenze nella lipemia postprandiale se la dieta conteneva da 0 a 4 uova al giorno (99). In questo studio tuttavia sono stati valutati soggetti giovani sani per cui l'effetto potrebbe essere diverso in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare e, inoltre, bisogna ricordare che gli effetti del colesterolo dietetico sono dipendenti dalla composizione in acidi grassi della dieta. È stato dimostrato che gli esteri del colesterolo contenuti nei chilomicroni (e probabilmente anche il colesterolo libero) derivano da fonti endogene e che solo un limitato quantitativo è di origine alimentare (100), anche se il 50% del colesterolo assunto con la dieta è comunque assorbito e può essere trasportato oltre che dai chilomicroni di grosse dimensioni che vengono secreti dall'intestino subito dopo un pasto, anche da chilomicroni di piccole dimensioni prodotti continuamente nello stato postassorbitivo (101).

Riguardo agli altri componenti della dieta va ricordato che i carboidrati, se assunti cronicamente in eccessiva quantità (soprattutto se si tratta di saccarosio e fruttosio), possono indurre una eccessiva formazione di VLDL da parte del fegato e quindi ipertrigliceridemia (102). In queste condizioni la risposta lipemica postprandiale è aumentata (103), in particolare nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (104). Le fibre alimentari, dotate di un ben documentato effetto ipocolesterolemizzante, che è stato attribuito al sequestro intraluminale del colesterolo, sembrano avere, invece, un effetto limitato sui trigliceridi postprandiali (105-107).

L'assunzione acuta e cronica di alcol è associata a un rallentamento della rimozione dei trigliceridi postprandiali (108) e l'effetto sembra essere più evidente se il pasto contiene acidi grassi saturi (109).

Attività fisica

Diversi studi indicano che un periodo di training riduce la lipemia postprandiale (110-113). Vi sono evidenze che anche una singola sessione di esercizio fisico è in grado di migliorare la risposta lipemica postprandiale (114) e che gli effetti si osservano solo fino a tre giorni dopo la fine di un periodo di training (115) e potrebbero quindi essere il risultato dell'ultima sessione di

allenamento (46). Ciò implica, pertanto, che, per mantenere i benefici in termini di riduzione della presenza in circolo di particelle aterogene postprandiali, l'esercizio fisico, in linea con le raccomandazioni proposte per il miglioramento del rischio cardiovascolare, deve essere condotto regolarmente e di frequente.

Farmaci

Farmaci ipolipidemizzanti. I farmaci comunemente utilizzati per trattare le iperlipidemie sembrano essere in grado di ridurre la concentrazione delle lipoproteine ricche in trigliceridi e dei loro remnant presenti nella fase postprandiale. Diversi studi hanno valutato gli effetti dei fibrati. In uno studio in pazienti diabetici tipo 2 con moderata ipertrigliceridemia il gemfibrozil ha ridotto la concentrazione delle lipoproteine postprandiali più grandi ($S_f > 400$), di origine quasi esclusivamente intestinale (116). In questo studio erano diminuite anche le VLDL più grandi ($S_f 60-400$) con una riduzione del retinil-palmitato in questa frazione, a dimostrazione dell'effetto sui remnant dei chilomicroni. Risultati simili con il gemfibrozil sono stati ottenuti in pazienti iperlipidemici (117), mentre con il fenofibrato è stata osservata una riduzione della concentrazione di trigliceridi nella frazione $d < 1006$ postprandiale, ma non dei livelli di retinil-palmitato (60).

Attia e coll. (118) hanno osservato una riduzione dei trigliceridi nelle frazioni con $S_f > 400$, 12-400 e < 12 sia a digiuno sia dopo un pasto prevalentemente lipidico in pazienti diabetici moderatamente iperlipidemici trattati per quattro settimane con bezafibrato.

Il meccanismo ipotizzato alla base di questi risultati sarebbe la capacità dei fibrati di ridurre i livelli di trigliceridi di origine endogena con una conseguente minore competizione fra particelle di origine endogena ed esogena a livello della rimozione epatica recettore-mediata.

Il trattamento con bezafibrato sembra essere in grado anche di ripristinare i normali livelli di efflusso del colesterolo dalle cellule sia a digiuno sia in fase postprandiale migliorando il trasporto inverso del colesterolo, meccanismo, quest'ultimo, che in pazienti insulino-resistenti è alterato a causa del rallentamento della lipolisi postprandiale delle lipoproteine ricche in trigliceridi (119).

Altri meccanismi su cui potrebbero agire i fibrati sono l'aumentato stress ossidativo e la disfunzione endoteliale, fenomeni che, come già discusso, si osservano durante la fase postprandiale. Infatti, in uno studio controllato in 20 pazienti diabetici il trattamento per tre mesi con ciprofibrato ha determinato la riduzione dei trigliceridi plasmatici a digiuno e della loro area incrementale postprandiale, nonché l'aumento dei

GIDM

Rassegna

25, 125-139, 2005

livelli di colesterolo HDL. E tali effetti erano strettamente correlati con la migliorata funzione endoteliale e la riduzione dello stress ossidativo osservate nella fase postprandiale (76).

Diversi studi hanno valutato gli effetti delle statine sulla lipemia postprandiale. In pazienti con diabete tipo 2 in controllo glicemico stabile e iperlipidemia combinata il trattamento con simvastatina ha indotto non solo una riduzione dei livelli di colesterolo totale ed LDL e un aumento del colesterolo HDL a digiuno, ma anche una riduzione dei trigliceridi in fase postprandiale (120). Anche la atorvastatina si è mostrata efficace rispetto al placebo nel ridurre la trigliceridemia postprandiale in un gruppo di pazienti con alterata glicemia a digiuno (121). In uno studio in pazienti con iperlipidemia mista i benefici effetti dell'atorvastatina sul profilo lipemico postprandiale e sul rischio cardiovascolare sono risultati potenziati dall'aggiunta di una bassa dose di acidi grassi omega-3, che ha prodotto un ulteriore significativo incremento dei livelli di colesterolo HDL e decremento della concentrazione delle LDL piccole e dense e della trigliceridemia postprandiale (122).

L'associazione atorvastatina-acidi grassi omega-3 è risultata inoltre in grado di ridurre l'attivazione della coagulazione in corso di lipemia postprandiale, riducendo la concentrazione del fattore VII attivato, la sua attività coagulante e l'antigene FVII (123).

Alcuni studi hanno confrontato gli effetti postprandiali delle statine con quelli dei fibrati. In uno studio che ha confrontato gemfibrozil e lovastatina in pazienti con ipoalfalipoproteinemia e ipertrigliceridemia lieve/moderata la riduzione della trigliceridemia a digiuno era correlata al miglioramento della lipemia postprandiale probabilmente grazie all'incremento della lipolisi mediata dalla LPL (124). Il gemfibrozil si è mostrato più efficace della lovastatina nel ridurre la lipemia postprandiale (124). Wilmink e coll. (125) hanno confrontato gli effetti della cerivastatina e del gemfibrozil sulle modificazioni della funzione endoteliale indotte da un pasto ricco in grassi. La cerivastatina ma non il gemfibrozil era in grado di migliorare significativamente la disfunzione endoteliale postprandiale in modo direttamente proporzionale all'effetto sulle lipoproteine, suggerendo che la riduzione del colesterolo dei remnant piuttosto che la diminuzione dei livelli di trigliceridi totali possa contribuire alla prevenzione della disfunzione endoteliale postprandiale.

Farmaci ipoglicemizzanti. La metformina in virtù delle sue proprietà insulino-sensibilizzanti nei diversi tipi di tessuti si è dimostrata efficace nel migliorare la lipemia postprandiale sia in pazienti con diabete tipo 2 in scarso compenso glicemico solo con sulfaniluree (126), sia in soggetti non diabetici ma con ridotta tolleranza al

glucosio (127). In entrambi gli studi il trattamento con metformina oltre a ridurre l'area sotto la curva postprandiale di glucosio e insulina ha ridotto l'area postprandiale del retinil-palmitato nei chilomicroni (56%) e nella frazione non-chilomicronemica (32%).

Per quanto riguarda i farmaci insulintropici, invece, uno studio in pazienti diabetici tipo 2 in buon controllo glicemico non ha mostrato alcun effetto sulla lipemia postprandiale sia della glibenclamide sia della nateglinide (128).

Conclusioni

Studi trasversali e prospettici indicano che l'iperlipidemia postprandiale, anche in presenza di normali livelli lipidemici a digiuno, è associata a un aumentato rischio cardiovascolare. Essa si osserva più frequentemente nelle condizioni caratterizzanti la sindrome plurimetabolica, cioè in presenza di ipertrigliceridemia a digiuno, diabete mellito tipo 2, obesità e ipertensione arteriosa. L'insulino-resistenza a livello epatico e del tessuto adiposo sembra essere il comune meccanismo responsabile dell'iperlipidemia postprandiale in queste condizioni tutte caratterizzate da un elevato rischio cardiovascolare. L'esercizio fisico postprandiale è in grado di ridurre l'entità della lipemia postprandiale. I farmaci ipolipidizzanti, le statine e in particolare i fibrati, sono in grado di ridurre la lipemia postprandiale. Mancano studi prospettici sulla relazione tra lipemia postprandiale e incidenza di eventi cardiovascolari, così come studi sull'effetto della correzione dell'iperlipidemia postprandiale sul rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Karpe F, Steiner G, Olivecrona T, Carlson LA, Hamsten A: Metabolism of triglyceride rich lipoproteins during alimentary lipemia. *J Clin Invest* **91**, 748-758, 1993
2. Brenninkmeijer BJ, Stuyt PM, Demacher PN, Stalenhoef AF, van't Laar A: Catabolism of chylomicron remnants in normolipidemic subjects in relation to the apoprotein E phenotype. *J Lipid Res* **28**, 361-370, 1987
3. Weintraub MS, Eisenberg S, Breslow JL: Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E. *J Clin Invest* **80**, 1571-1577, 1987
4. Boerwinkle E, Brown S, Sharrett AR, Heiss G, Patsch W: Apolipoprotein E polymorphism influences postprandial retinyl palmitate but not triglyceride concentrations. *Am J Hum Genet* **54**, 341-360, 1994
5. Dallongeville J, Tiret L, Visvikis S, O'Reilly DS, Saava M, Tsitouris G, Rosseneu M, DeBacker G, Humphries SE, Beisiegel U: Effect of apo E phenotype on plasma post-

- prandial triglyceride levels in young male adults with and without a familial history of myocardial infarction. The EARS II study, European Atherosclerosis Research Study. *Atherosclerosis* **145**, 381-388, 1999
6. Reznik Y, Morello R, Pousse P, Mahoudeau J, Fradin S: The effect of age, body mass index, and fasting triglyceride level on postprandial lipemia is dependent on apolipoprotein E polymorphism in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* **51**, 1088-1092, 2002
 7. Orth M, Wahl S, Hanisch M, Friedrich I, Wieland H, Luley C: Clearance of postprandial lipoproteins in normolipemics: role of the apolipoprotein E phenotype. *Biochim Biophys Acta* **1303**, 22-30, 1996
 8. Brown AJ, Roberts DC: The effect of fasting triacylglyceride concentration and apolipoprotein E polymorphism on postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb* **11**, 1737-1744, 1991
 9. Nikkila M, Solakivi T, Lehtimäki T, Koivula T, Laippala P, Astrom B: Postprandial plasma lipoprotein changes in relation to apolipoprotein E phenotypes and low density lipoprotein size in men with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis* **106**, 149-157, 1994
 10. Vansant G, Mertens A, Muls E: Determinants of postprandial lipemia in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* **23**, 14-21, 1999
 11. Kumar P, Luthra K, Dwivedi M, Behl VK, Pandey RM, Misra A: Apolipoprotein E gene polymorphisms in patients with premature myocardial infarction: a case-controlled study in Asian Indians in North India. *Ann Clin Biochem* **40**, 382-387, 2003
 12. Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, McNamara DM, Holubkov R, Sharaf BL, Sopko G, Pauly DF, Bairey Merz CN, Kamboh MI, Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: APOE polymorphism and angiographic coronary artery disease severity in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Atherosclerosis* **169**, 159-167, 2003
 13. Dart A, Sherrad B, Simpson H: Influence of apo E phenotype on postprandial triglyceride and glucose response in subjects with and without coronary heart disease. *Atherosclerosis* **130**, 161-170, 1997
 14. Bergeron N, Havel RJ: Prolonged postprandial responses of lipids and apolipoproteins in triglyceride-rich lipoproteins in individuals expressing an apolipoprotein epsilon 4 allele. *J Clin Invest* **97**, 65-72, 1996
 15. Gregg RE, Zech LA, Schaefer EJ, Stark D, Wilson D, Brewer HB Jr: Abnormal *in vivo* metabolism of apolipoprotein E4 in humans. *J Clin Invest* **78**, 815-821, 1986
 16. Saito H, Dhanasekaran P, Baldwin F, Weisgraber KH, Phillips MC, Lund-Katz S: Effects of polymorphism on the lipid interaction of human apolipoprotein E. *J Biol Chem* **278**, 40723-40729, 2003
 17. Bergeron N, Havel RJ: Assessment of postprandial lipemia: nutritional influences. *Curr Opin Lipidol* **8**, 43-52, 1997
 18. Patti L, Rubba F, Coppola S, Rivellesse AA: Lipemia postprandiale: implicazioni cliniche e problemi metodologici. *Giorn Ital Diabetol* **19**, 169-176, 1999
 19. Karpe F, Bell M, Bjorkegren J, Hamsten A: Quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by retinyl ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteins B-48 and B-100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**, 199-207, 1995
 - 20a. Karpe F, Hamsten A: Determination of apolipoproteins B-48 and B-100 in triglyceride-rich lipoproteins by analytical SDS-PAGE. *J Lipid Res* **35**, 1311-1317, 1994
 - 20b. Kinoshita M, Kojima M, Matsushima T, Teramoto T: Determination of apolipoprotein B-48 in serum by a sandwich ELISA. *Clin Chim Acta* **351**, 115-120, 2005
 21. Smith D, Proctor SD, Mamo JC: A highly sensitive assay for quantitation of apolipoprotein B48 using an antibody to human apolipoprotein B and enhanced chemiluminescence. *Ann Clin Biochem* **34**, 185-189, 1997
 22. Iovine C, Vaccaro O, Gentile A, Romano G, Pisanti F, Riccardi G, Rivellesse AA: Post-prandial triglyceride profile in a population-based sample of type 2 diabetic patients. *Diabetologia* **47**, 19-22, 2004
 23. Iovine C, Gentile A, Hatterer A, Pacioni D, Riccardi G, Rivellesse AA: Self-monitoring of plasma triglyceride levels to evaluate postprandial response to different nutrients. *Metabolism* **53**, 620-623, 2004
 24. Heine RJ, Dekker JM: Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* **45**, 461-475, 2002
 25. Demacker PNM: Diets and postprandial lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* **6**, 43-47, 1995
 26. Karpe F: Effects of diet on postprandial lipaemia: a suggestion for methodological standardization. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **7**, 44-55, 1997
 27. Mann JI, Truswell AS, Pimstone BL: The different effects of oral sucrose and glucose on alimentary lipaemia. *Clin Sci* **41**, 123-129, 1971
 28. Cohen JC, Schall R: Reassessing the effects of simple carbohydrates on the serum triglyceride responses to fat meals. *Am J Clin Nutr* **48**, 1031-1034, 1988
 29. Grant KI, Marais MP, Dhansay MA: Sucrose in a lipid-rich meal amplifies the postprandial excursion of serum and lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations by decreasing triglyceride clearance. *Am J Clin Nutr* **59**, 853-860, 1994
 30. Pelikanova T, Krausova Z, Kohout M, Valek J, Base J: Glucose and fat utilization during intravenous administration of glucose and lipid emulsion in non-insulin-dependent diabetic patient. *Nutrition* **9**, 18-22, 1993
 31. Cohen JC: Protein ingestion does not affect postprandial lipaemia or chylomicron-triglyceride clearance. *Eur J Clin Nutr* **43**, 497-499, 1989
 32. Barr SI, Kottke BA, Mao SJ: Postprandial distribution of apolipoproteins C-II and C-III in normal subjects and patients with mild hypertriglyceridemia: comparison of meals containing corn oil and medium-chain triglyceride oil. *Metabolism* **34**, 983-992, 1985
 33. Hultin M, Mullertz A, Zundel MA, Olivecrona G, Hansen TT, Deckelbaum RJ, Carpentier YA, Olivecrona T: Metabolism of emulsions containing medium- and long-chain triglycerides or interesterified triglycerides. *J Lipid Res* **35**, 1850-1860, 1994

GIDM

Rassegna

25, 125-139, 2005

34. Ockner RK, Jones AL: An electron microscopic and functional study of very low density lipoproteins in intestinal lymph. *J Lipid Res* **11**, 284-292, 1970
35. Feldman EB, Russell BS, Chen R, Johnson J, Forte T, Clark SB: Dietary saturated fatty acid content affects lymph lipoproteins: studies in the rat. *J Lipid Res* **24**, 967-976, 1983
36. Fraser R, Cliff WJ, Courtice FC: The effect of dietary fat load on the size and composition of chylomicrons in thoracic duct lymph. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* **53**, 390-398, 1968
37. Zilversmit DB, Sisco PH Jr, Yokoyama A: Size distribution of thoracic duct lymph chylomicrons from rats fed cream and corn oil. *Biochim Biophys Acta* **125**, 129-135, 1966
38. Renner F, Samuelson A, Rogers M, Glickman RM: Effect of saturated and unsaturated lipid on the composition of mesenteric triglyceride-rich lipoproteins in the rat. *J Lipid Res* **27**, 72-81, 1986
39. Zampelas A, Murphy M, Morgan LM, Williams CM: Postprandial lipoprotein lipase, insulin and gastric inhibitory polypeptide responses to test meals of different fatty acid composition: comparison of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Nutr* **48**, 849-858, 1994
40. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL: Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels, chronic and acute effects of fat saturation on postprandial lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* **82**, 1884-1893, 1988
41. Zampelas A, Peel AS, Gould BJ, Wright J, Williams CM: Polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 series: effects on postprandial lipid and apolipoprotein levels in healthy men. *Eur J Clin Nutr* **48**, 842-848, 1994
42. Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J, Hermansen K: Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* **69**, 1135-1143, 1999
43. Murphy MC, Isherwood SG, Sethi S, Gould BJ, Wright JW, Knapper JA, Williams CM: Postprandial lipid and hormone responses to meals of varying fat contents: modulatory role of lipoprotein lipase? *Eur J Clin Nutr* **49**, 578-588, 1995
44. Cohen JC: Chylomicron triglyceride clearance: comparison of three assessment methods. *Am J Clin Nutr* **49**, 306-313, 1989
45. Annuzzi G, Holmquist L, Carlson LA: Concentrations of apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III, E and lipids in serum and serum lipoproteins of normal subjects during alimentary lipemia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **49**, 73-81, 1989
46. Annuzzi G, Jansson E, Kaijser L, Holmquist L, Carlson LA: Increased removal rate of exogenous triglycerides after prolonged exercise: time course and effect of exercise duration. *Metabolism* **36**, 438-443, 1987
47. Berr F, Eckel RH, Kern F: Contraceptive steroids increase hepatic uptake of chylomicron remnants in healthy young women. *J Lipid Res* **27**, 645-651, 1986
48. Zilversmit DB: Atherogenesis: A postprandial phenomenon. *Circulation* **60**, 473-485, 1979
49. Groot PHE, van Stiphout WAHJ, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorts E, Chin-On S, Hofman A, Cresswell SR, Havekes L: Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscl Thromb* **11**, 653-662, 1991
50. Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T, Miller H, Charach G, Rotmensch HH, Liron M, Rubinstein A, Iaina A: Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary heart disease: case control study over three years. *BMJ* **312**, 936-939, 1996
51. Mero N, Malmström R, Steiner G, Taskinen MR, Syväne M: Postprandial metabolism of apolipoprotein B 48- and B 100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* **150**, 167-177, 2000
52. Lupattelli G, Pasqualini L, Siepi D, Marchesi S, Pirro M, Vaudo G, Ciuffetti G, Mannarino E: Increased postprandial lipemia in patients with normolipidemic peripheral arterial disease. *Am Heart J* **143**, 733-738, 2002
53. Ryu JE, Howard G, Craven TE, Bond MG, Hagan AP, Crouse III JR: Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. *Stroke* **23**, 823-828, 1992
54. Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, Paton CC, Patsch W: Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid artery atherosclerosis in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**, 2122-2129, 1995
55. Teno S, Uto Y, Nagashima H, Endoh Y, Iwamoto Y, Omori Y, Takizawa T: Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **23**, 1401-1406, 2000
56. Karpe F, de Faire U, Mercuri M, Bond MG, Hellénus M-L, Hamsten A: Magnitude of alimentary lipemia is related to intima-media thickness of the common carotid artery in middle-aged men. *Atherosclerosis* **141**, 307-314, 1998
57. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Björkegren J, Bond MG, de Faire U, Karpe F, Hamsten A: Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* **100**, 723-728, 1999
58. Albrink MJ, Man EB: Serum triglycerides in coronary artery disease. *Arch Int Med* **103**, 4-8, 1959
59. Simons LA, Dwyer T, Simons J, Bernstein L, Mock P, Poonia NS, Balasubramaniam S, Baron D, Branson J, Morgan J et al: Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* **65**, 181-189, 1987
60. Simpson HS, Williamson CM, Olivecrona T, Pringle S, Maclean J, Lorimer AR, Bonnefous F, Bogaievsky Y, Packard CJ, Shepherd J: Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis* **85**, 193-202, 1990

61. Karpe F, Steiner G, Uffelman K, Olivecrona T, Hamsten A: Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* **106**, 83-97, 1994
62. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM, Jr, Patsch W: Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* **12**, 1336-1345, 1992
63. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, Blood D, Begg MD: Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**, 1829-1838, 1995
64. Meyer E, Westerveld HT, de Ruyter-Meijstek FC, van Greevenbroek MM, Rienks R, van Rijn HJ, Erkelens DW, de Bruin TW: Abnormal postprandial apolipoprotein B-48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70% stenotic coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* **124**, 221-235, 1996
65. Weintraub MS, Grosskopf I, Charach G, Eckstein N, Rubinstein A: Hormone replacement therapy enhances postprandial lipid metabolism in postmenopausal women. *Metabolism* **48**, 1193-1196, 1999
66. van Beek AP, de Tuijter-Heijstek FC, Erkelens DW, de Bruin TW: Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Arter Thromb Vasc Biol* **19**, 2737-2741, 1999
67. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedie-Hardman J, Kotite L, Kunitake ST, Havel RJ, Kane JP: Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selective-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arter Thromb* **14**, 1767-1774, 1994
68. Ross R: Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* **138**, S419-S420, 1999
69. Silveira A, Karpe F, Johnsson H, Bauer KA, Hamsten A: In vivo demonstration in humans that large triglyceride-rich lipoproteins activate coagulation factor VII through the intrinsic coagulation pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **16**, 1333-1339, 1996
70. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA, Reeves BEA: Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridemia, irrespective of dietary fat consumption. *Atherosclerosis* **86**, 163-171, 1991
71. Hyson DA, Paglieroni TG, Wun T, Rutledge JC: Postprandial lipemia is associated with platelet and monocyte activation and increased monocyte cytokine expression in normolipemic men. *Clin Appl Thromb Hemost* **8**, 147-155, 2002
72. Van Oostrom AJ, Sijmonsma TP, Verseyden C, Jansen EH, de Koning EJ, Rabelink TJ, Castro Cabezas M: Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction. *J Lipid Res* **44**, 576-583, 2003
73. Vogel RA: Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* **88**, 31E-34E, 2001
74. Ong PJ, Dean TS, Hayward CS, Della Monica PL, Sanders TA, Collins P: Effect of fat and carbohydrate consumption on endothelial function. *Lancet* **354**, 2134, 1999
75. Gaenger H, Sturm W, Neumayr G, Kirchmair R, Ebenbichler C, Ritsch A, Fogar B, Weiss G, Patsch JR: Pronounced postprandial lipemia impairs endothelium-dependent dilation of the brachial artery in men. *Cardiovasc Res* **52**, 509-516, 2001
76. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, Jackson SK, Lewis MJ, Frenneaux MP, Rees A: Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial. *Circulation* **101**, 1773-1779, 2000
77. Vigna GB, Delli Gatti C, Fellin R: Endothelial function and postprandial lipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **14**, 121-127, 2004
78. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR: Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* **19**, S16-21, 1995
79. Taskinen MR: Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* **6**, 153-160, 1995
80. Syväne M, Taskinen MR: Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* **350**, S120-123, 1997
81. Taskinen MR: Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **109S**, S180-188, 2001
82. Ginsberg HN, Illingworth R: Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **88** (suppl), H9-H15, 2001
83. Chen YD, Swami S, Skowronski R, Coulston A, Reaven GM: Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **76**, 172-177, 1993
84. Reznik Y, Pousse P, Herrou M, Morello R, Mahoudeau J, Drosowsky MA, Fradin S: Postprandial lipoprotein metabolism in normotriglyceridemic non-insulin-dependent diabetic patients: influence of apolipoprotein E polymorphism. *Metabolism* **45**, 63-71, 1996
85. Curtin A, Deegan P, Owens D, Collins P, Johnson A, Tomkin GH: Alteration in apolipoprotein B-48 in the postprandial state in NIDDM. *Diabetologia* **37**, 1259-1264, 1994
86. Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L, Patti L, Iovine C, Coppola S, Del Prato S, Riccardi G, Annuzzi G: Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels. *J Clin Endocrinol Metab* **89**, 2153-2159, 2004
87. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY, Coulston AM, Jones C, Chen YD, Reaven GM: Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**, 320-324, 1995
88. Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Taskinen MR, Jansson PA: Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* **131**, 27-31, 1999

GIDM

Rassegna

25, 125-139, 2005

89. Annuzzi G, De Natale C, Iovine C, Patti L, Di Marino L, Coppola S, Del Prato S, Riccardi G, Rivellese AA: Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24**, 2397-402, 2004
90. Roust LR, Jensen MD: Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes* **42**, 1567-1573, 1993
91. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, Mauriege P, Despres JP: Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* **47**, 953-60, 1998
92. Kolovou GD, Daskalova DCh, Iraklianiou SA, Adamopoulou EN, Pilatis ND, Hatzigeorgiou GC, Cokkinos DV: Postprandial lipemia in hypertension. *J Am Coll Nutr* **22**, 80-87, 2003
93. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM: Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* **339**, 1128-1130, 1992
94. Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U: Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med* **237**, 449-455, 1995
95. Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF, Connor S, Wong S, Boston R: Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* **74**, 82-89, 1984
96. Harris WS, Muzio F: Fish oil reduces postprandial triglyceride concentrations without accelerating lipid-emulsion removal rates. *Am J Clin Nutr* **58**, 68-74, 1993
97. Demacker PN, Reijnen IG, Katan MB, Stuyt PM, Stalenhoef AF: Increased removal of remnants of triglyceride-rich lipoproteins on a diet rich in polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest* **21**, 197-203, 1991
98. Bergeron N, Havel RJ: Influence of diets rich in saturated and omega-6 polyunsaturated fatty acids on the postprandial responses of apolipoproteins B-48, B-100, E, and lipids in triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**, 2111-2121, 1995
99. Ginsberg HN, Karmally W, Siddiqui M, Holleran S, Tall AR, Rumsey SC, Deckelbaum RJ, Blaner WS, Ramakrishnan R: A dose-response study of the effects of dietary cholesterol on fasting and postprandial lipid and lipoprotein metabolism in healthy young men. *Arterioscler Thromb* **14**, 576-586, 1994
100. Dubois C, Armand M, Ferezou J, Beaumier G, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Becue T, Lafont H, Lairon D: Postprandial appearance of dietary deuterated cholesterol in the chylomicron fraction and whole plasma in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* **64**, 47-52, 1996
101. Beaumier-Gallon G, Dubois C, Senft M, Vergnes MF, Pauli AM, Portugal H, Lairon D: Dietary cholesterol is secreted in intestinally derived chylomicrons during several subsequent postprandial phases in healthy humans. *Am J Clin Nutr* **73**, 870-877, 2001
102. Steiner G: Hypertriglyceridemia and carbohydrate intolerance: interrelations and therapeutic implications. *Am J Cardiol* **57**, 27G-30G, 1986
103. Nestel PJ, Carroll KF, Havenstein N: Plasma triglyceride response to carbohydrates, fats and caloric intake. *Metabolism* **19**, 1-18, 1970
104. Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM: Effects of sucrose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* **12**, 62-66, 1989
105. Dubois C, Armand M, Senft M, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Lafont H, Lairon D: Chronic oat bran intake alters postprandial lipemia and lipoproteins in healthy adults. *Am J Clin Nutr* **61**, 325-333, 1995
106. Anderson JW, O'Neal DS, Riddell-Mason S, Floore TL, Dillon DW, Oeltgen PR: Postprandial serum glucose, insulin, and lipoprotein responses to high- and low-fiber diets. *Metabolism* **44**, 848-854, 1995
107. Mekki N, Dubois C, Charbonnier M, Cara L, Senft M, Pauli AM, Portugal H, Gassin AL, Lafont H, Lairon D: Effects of lowering fat and increasing dietary fiber on fasting and postprandial plasma lipids in hypercholesterolemic subjects consuming a mixed Mediterranean-Western diet. *Am J Clin Nutr* **66**, 1443-1451, 1997
108. Superko HR: Effects of acute and chronic alcohol consumption on postprandial lipemia in healthy normotriglyceridemic men. *Am J Cardiol* **69**, 701-704, 1992
109. Pownall HJ: Dietary ethanol is associated with reduced lipolysis of intestinally derived lipoproteins. *J Lipid Res* **35**, 2105-2113, 1994
110. Hardman AE: The influence of exercise on postprandial triacylglycerol metabolism. *Atherosclerosis* **141**, S93-100, 1998
111. Altekruze EB, Wilmore JH: Changes in blood chemistries following a controlled exercise program. *J Occup Med* **15**, 10-13, 1973
112. Wirth A, Diehm C, Hanel W, Welte J, Vogel I: Training-induced changes in serum lipids, fat tolerance, and adipose tissue metabolism in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* **54**, 263-271, 1985
113. Weintraub MS, Rosen Y, Otto R, Eisenberg S, Breslow JL: Physical exercise conditioning in the absence of weight loss reduces fasting and postprandial triglyceride-rich lipoprotein levels. *Circulation* **79**, 1007-1014, 1989
114. Gill JM, Mees GP, Frayn KN, Hardman AE: Moderate exercise, postprandial lipaemia and triacylglycerol clearance. *Eur J Clin Invest* **31**, 201-207, 2001
115. Herd SL, Hardman AE, Boobis LH, Cairns CJ: The effect of 13 weeks of running training followed by 9 d of detraining on postprandial lipaemia. *Br J Nutr* **80**, 57-66, 1998
116. Syvanne M, Vuorinen-Markkola H, Hilden H, Taskinen MR: Gemfibrozil reduces postprandial lipemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* **13**, 286-295, 1993
117. Weintraub MS, Charach G, Grosskopf I: Effects of fibric acid derivatives and metformin on postprandial lipemia. *Atherosclerosis* **141**, S71-75, 1998
118. Attia N, Durlach V, Cambilleau M, Roche D, Girard-Globa A: Postprandial concentrations and distribution of apo C-III in type 2 diabetic patients. Effect of bezafibrate treatment. *Atherosclerosis* **149**, 427-433, 2000

GIDM

Rassegna

25, 125-139, 2005

119. Autran D, Attia N, Dedecjus M, Durlach V, Girard-Globa A: Postprandial reverse cholesterol transport in type 2 diabetic patients: effect of a lipid lowering treatment. *Atherosclerosis* **153**, 453-460, 2000
120. Sheu WH, Jeng CY, Lee WJ, Lin SY, Pei D, Chen YT: Simvastatin treatment on postprandial hypertriglyceridemia in type 2 diabetes mellitus patients with combined hyperlipidemia. *Metabolism* **50**, 355-359, 2001
121. Costa A, Casamitjana R, Casals E, Alvarez L, Morales J, Masramon X, Hernandez G, Gomis R, Conget I: Effects of atorvastatin on glucose homeostasis, postprandial triglyceride response and C-reactive protein in subjects with impaired fasting glucose. *Diabet Med* **20**, 743-745, 2003
122. Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B: Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **11**, 7-16, 2001
123. Nordoy A, Svensson B, Hansen JB: Atorvastatin and omega-3 fatty acids protect against activation of the coagulation system in patients with combined hyperlipemia. *J Thromb Haemost* **1**, 690-697, 2003
124. Simo IE, Yakichuk JA, Ooi TC: Effect of gemfibrozil and lovastatin on postprandial lipoprotein clearance in the hypoalphalipoproteinemia and hypertriglyceridemia syndrome. *Atherosclerosis* **100**, 55-64, 1993
125. Wilmink HW, Twickler MB, Banga JD, Dallinga-Thie GM, Eeltink H, Erkelens DW, Rabelink TJ, Stroes ES: Effect of statin versus fibrate on postprandial endothelial dysfunction: role of remnant-like particles. *Cardiovasc Res* **50**, 577-582, 2001
126. Jeppesen J, Zhou MY, Chen YD, Reaven GM: Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* **17**, 1093-1099, 1994
127. Grosskopf I, Ringel Y, Charach G, Maharshak N, Mor R, Iaina A, Weintraub M: Metformin enhances clearance of chylomicrons and chylomicron remnants in non-diabetic mildly overweight glucose-intolerant subjects. *Diabetes Care* **20**, 1598-1602, 1997
128. Vakkilainen J, Mero N, Schweizer A, Foley JE, Taskinen MR: Effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res* **18**, 484-490, 2002

Corrispondenza a: Dott. Giovanni Annuzzi, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli e-mail: annuzzi@unina.it

Pervenuto in Redazione il 22/2/2005 - Accettato per la pubblicazione il 25/5/2005