



# **JORNADAS SEMERGEN ARAGON 2018**



## **LAS DIETAS HIPERPROTEICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

**Fernando Civeira**

**Hospital Universitario Miguel Servet**

**Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón)**

**CIBERCV. Universidad de Zaragoza**



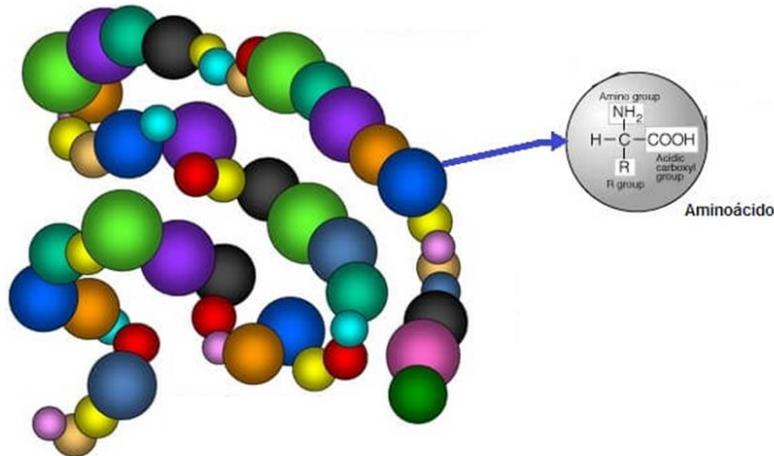
# GRUPO DISLIPEMIAS PRIMARIAS



Importante papel de las proteínas en el organismo



G. Wu, *Food Funct.*, 2016, DOI: 10.1039/C5FO01530H.



- **Principal componente** de los tejidos en humanos.
- Proporcionan nitrógeno, esqueletos hidrocarbonados y sulfuro → **No** pueden ser **reemplazados** por **otros nutrientes** (no pueden ser sintetizados en el organismo).
- **Aminoácidos (AAs) precursores** de síntesis proteica, péptidos y sustancias de bajo peso molecular (creatina, óxido nítrico, dopamina, serotonina, etc).

# INTRODUCCIÓN

**Table 1. Dietary protein requirements by humans of all age groups**

Group	Age (years)	Dietary requirements of protein (g/kg body weight/day)		
		IOM <sup>a</sup>	FAO/WHO/UNU <sup>b</sup>	
		2005	1985	2007
Infants	0.3 - 0.5	1.52	1.75	1.31
	0.75 - 1.0	1.50	1.57	1.14
Children	1 - 3	1.10	1.18	1.02
	4 - 8	0.95	1.05	0.92
Adolescents	9 - 13	0.95	0.99	0.90
	14 - 18 (boys)	0.85	0.97	0.87
	14 - 18 (girls)	0.85	0.94	0.85
Adults	≥ 19	0.80	0.75	0.83

Requerimientos de proteína en humanos en relación a la edad

<sup>a</sup> Recommended dietary allowance (RDA) published by the Institute of Medicine<sup>26</sup>, and

<sup>b</sup> FAO/WHO/UNU (World Health Organization/Food and Agriculture Organization/United Nations University).<sup>22</sup>

## Aminoácidos y sus derivaciones

### Aminoácidos esenciales

Fenilalanina (Phe)

Isoleucina (Ile)

Leucina (Leu)

Lisina (Lys)

Metionina (Met)

Treonina (Thr)

Triptofano (Trp)

Valina (Val)

Arginina (Arg)

Histidina (His)

### Aminoácidos que pueden ser sintetizados por el ser humano

Ácido aspártico (Asp)

Ácido glutámico (Glu)

Alanina (Ala)

Asparagina (Asn)

Cisteína (Cys)

Glicina (Gly)

Glutamina (Gln)

Prolina (Pro)

Serina (Ser)

Tirosina (Tyr)

Si la proteína ingerida, contiene todos los aminoácidos esenciales en las proporciones necesarias para el hombre → **Proteína de elevado valor biológico**

## Valor biológico de algunos alimentos

	VB
Huevo de gallina	100
Leche humana	100
Leche de vaca	75-93
Pescado	76
Carne	74
Arroz integral	86
Cacahuete	55
Avena	65
Arroz pulido	64
Trigo entero	65
Maíz	72
Soja	73
Guisantes	64
Patatas	60
Pan blanco	50

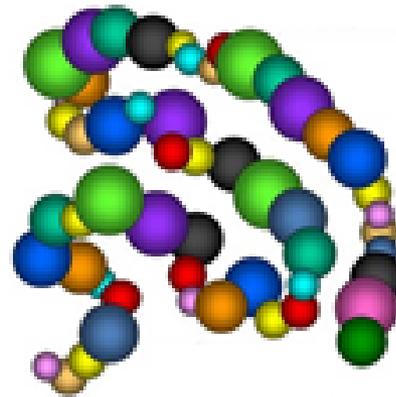
En general, las **proteínas** de los alimentos de **origen animal** tienen mayor valor biológico que las de procedencia vegetal → Su composición es más parecida a la de las proteínas corporales.

Las proteínas de la **carne** tienen un **valor biológico elevado**, siendo un **40%** de sus aminoácidos, esenciales.

**Pérdida y mantenimiento de peso corporal**

**Pérdida y mantenimiento de grasa corporal**

**Funcionalidad tejido graso**



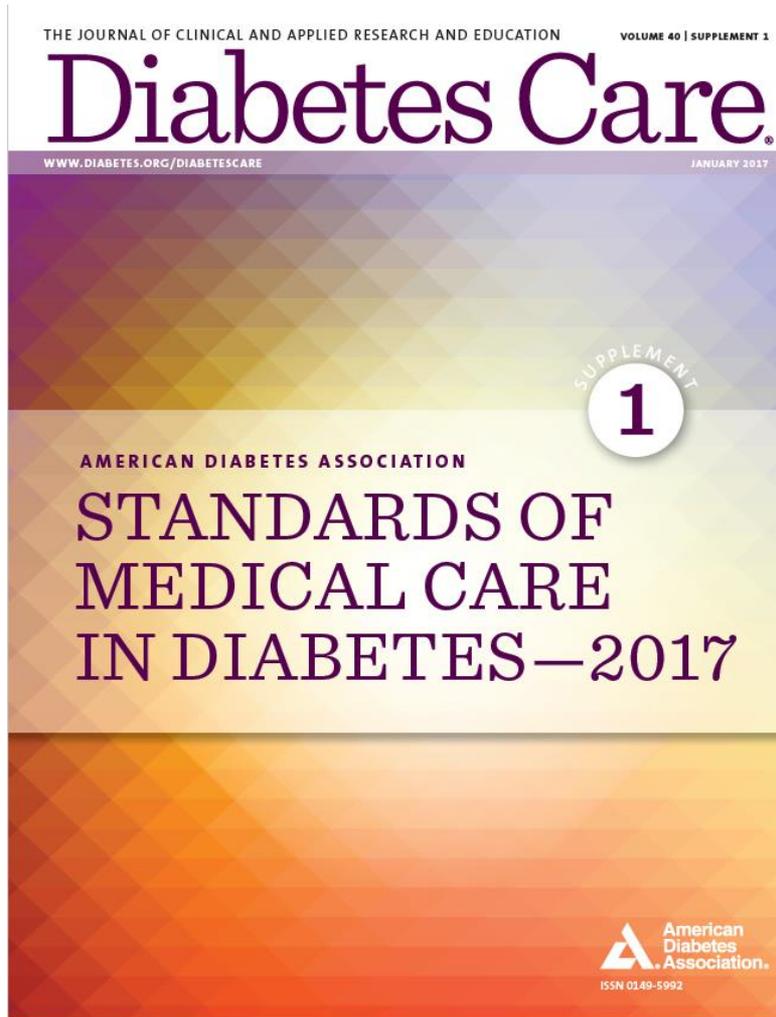
**Otros (osteoporosis, resistencia física, sarcopenia, etc.)**

**Mejora resistencia periférica insulina**

**Mejora perfil lipídico**

**Mejora incidencia enf. cardiovasculares**

# INTRODUCCIÓN

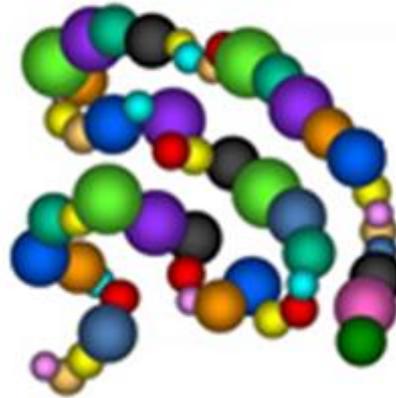


Incluyen la premisa de que el **consumo** de **proteínas** parece **incrementar** (nivel de evidencia B) los niveles de **respuesta a insulina**, por lo que recomiendan un consumo de 1-1,5 g / kg / día en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (valorando situación renal) → Alientan a **incrementar investigación** en esta línea para elucidar este efecto y establecer una recomendación sólida.

*Diabetes Care* 2017; 40, Supplement 1.

**Pérdida y  
mantenimiento  
de peso  
corporal**

**Pérdida y  
mantenimien-  
to de grasa  
corporal**



## Metaanálisis que incluyó 24 estudios, englobando 1063 individuos

Dieta rica en proteínas, en comparación con dieta normoproteica, induce una mayor pérdida de peso (-0,79 kg; 95% CI: -1,50, -0,08 kg)

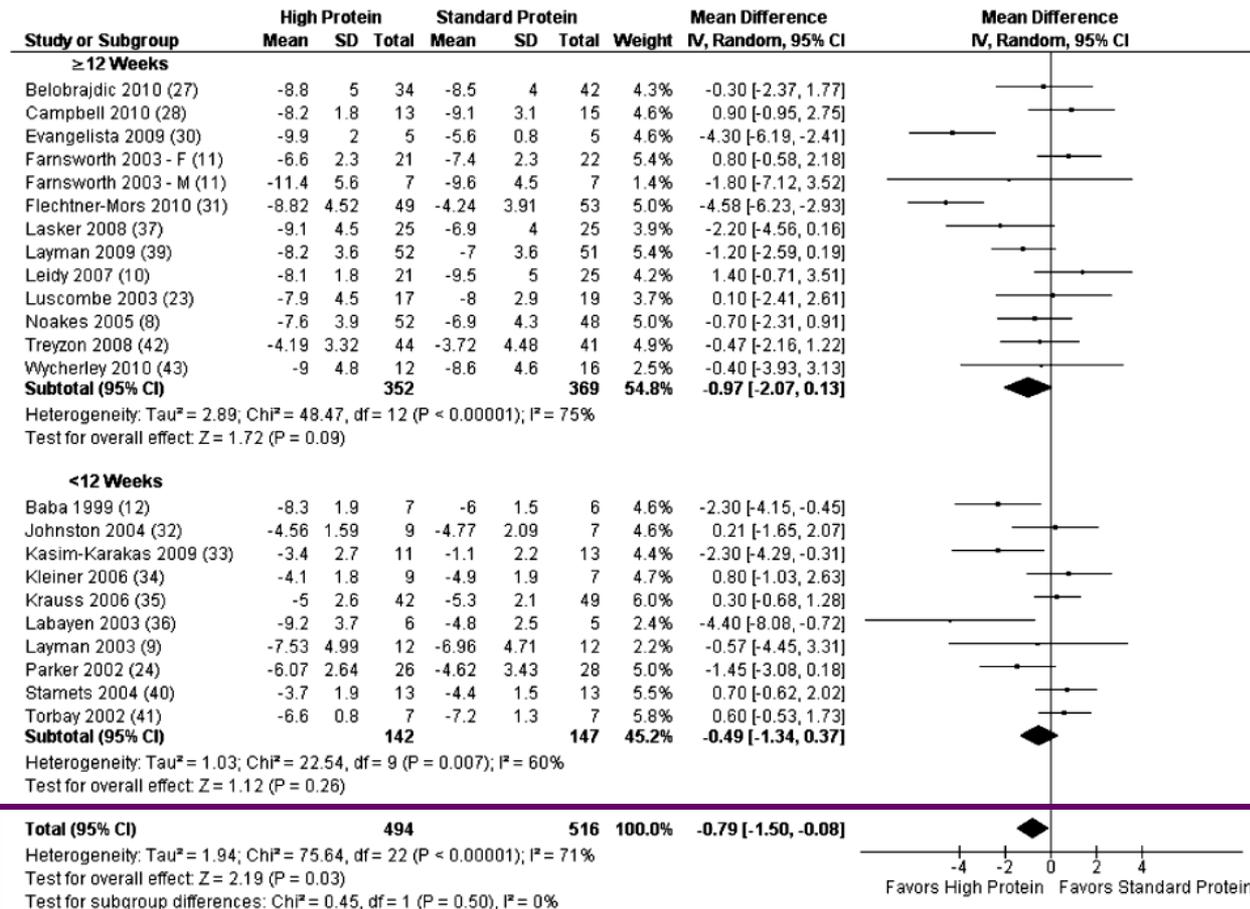


FIGURE 2. Meta-analysis for changes in body weight (kg) in randomized controlled trials that compared high-protein, low-fat diets with isocalorically prescribed standard-protein, low-fat, energy-restricted diets. IV, inverse variance.

**Dieta rica en proteínas, en comparación con dieta normoproteica, induce una mayor pérdida de masa grasa (-0,87 kg; 95% CI: -1,26, -0,48 kg)**

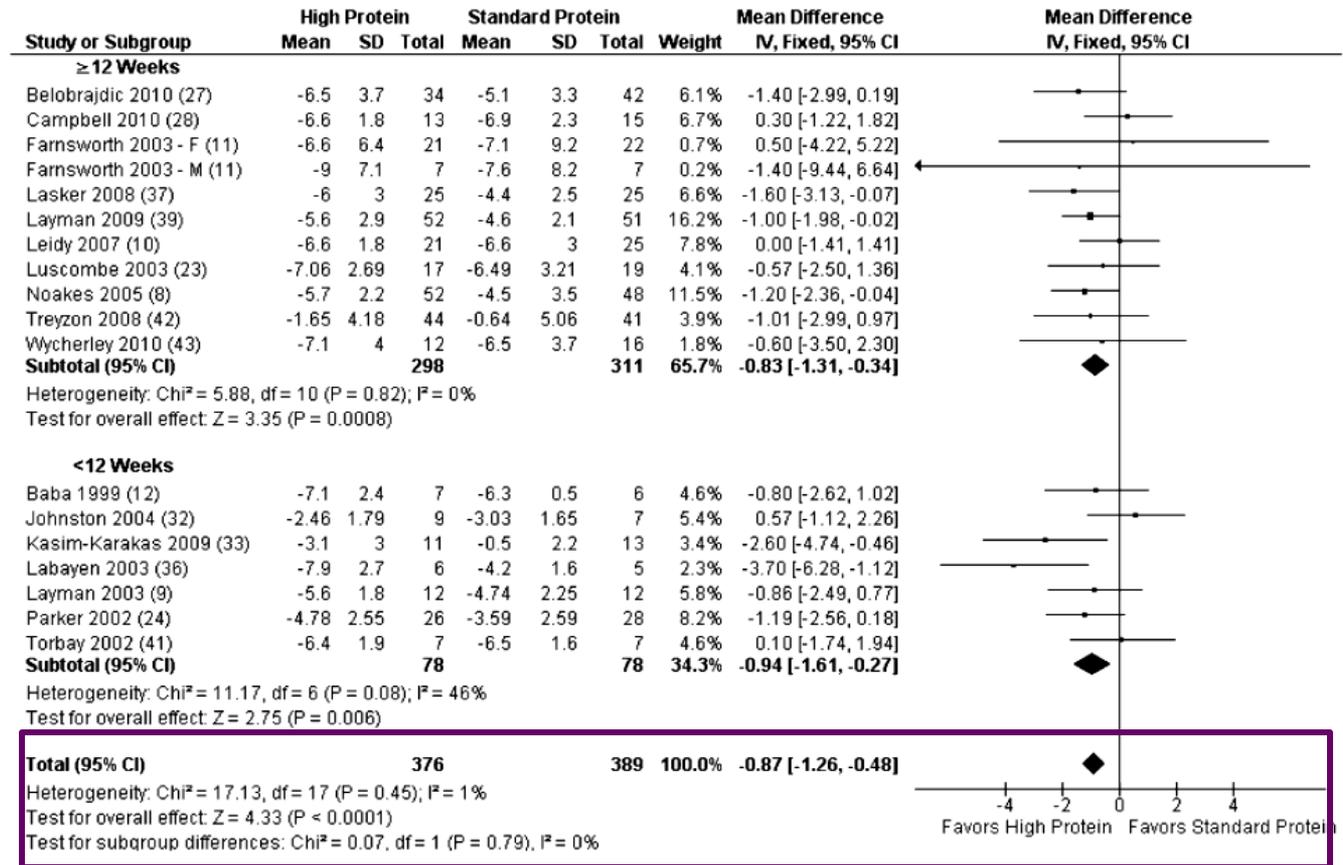
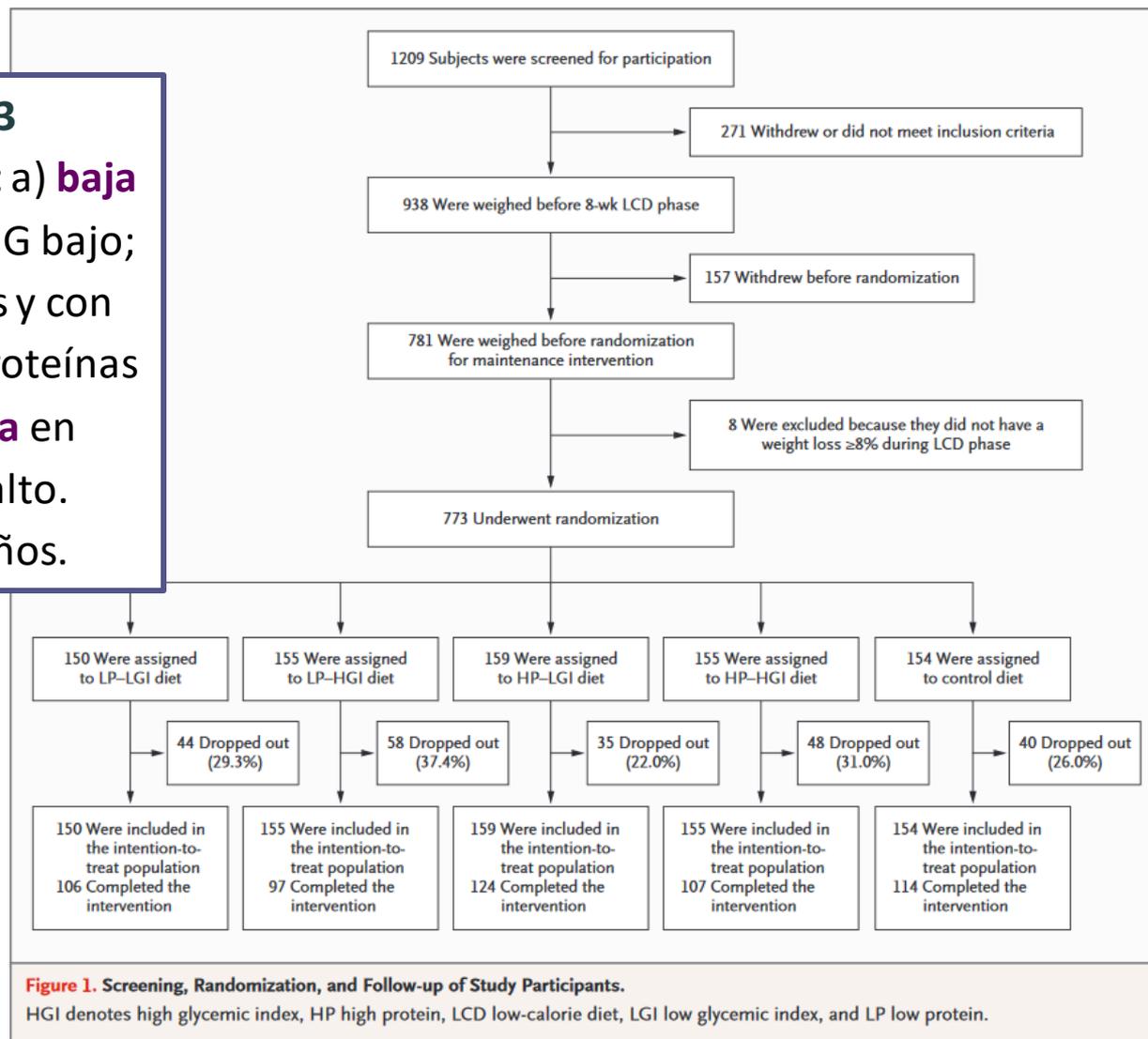


FIGURE 3. Meta-analysis for changes in fat mass (kg) in randomized controlled trials that compared high-protein, low-fat diets with isocalorically prescribed standard-protein, low-fat, energy-restricted diets. IV, inverse variance.

Randomizaron a **773** sujetos a una dieta: a) **baja** en **proteínas** y con IG bajo; b) baja en proteínas y con IG alto; c) alta en proteínas y con IG bajo; d) **alta** en **proteínas** y con IG alto. Seguimiento de 2 años.

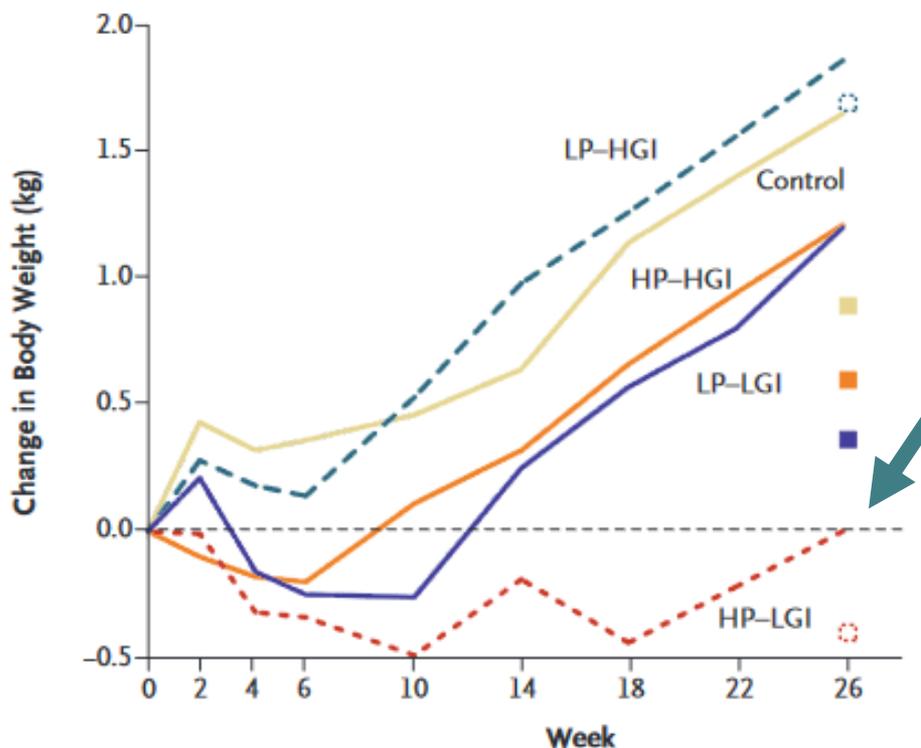


Larsen TM et al.  
*N Engl J Med*  
 2010;363:2102-13.

La recuperación de peso fue de **0,93 kg menos** (95% IC, 0,31 a 1,55) en los grupos asignados a **dieras ricas en proteínas**, en comparación con los grupos de bajo contenido proteico.

Larsen TM et al. *N Engl J Med* 2010;363:2102-13.

**B**



**No.**

LP-LGI	150	116	121	118	112	104	101	97	106
LP-HGI	155	118	114	118	108	104	95	91	97
HP-LGI	159	132	136	131	125	116	118	114	124
HP-HGI	155	130	124	121	118	114	100	104	107
Control	154	126	131	125	131	125	118	110	114

## Mecanismos implicados



- “Protein leverage hypothesis”
- Incremento de la saciedad
- Aumento la termogénesis
- Mayor mantenimiento de masa muscular tras pérdida de peso → mantenimiento de gasto energético en reposo
- Otros mecanismos

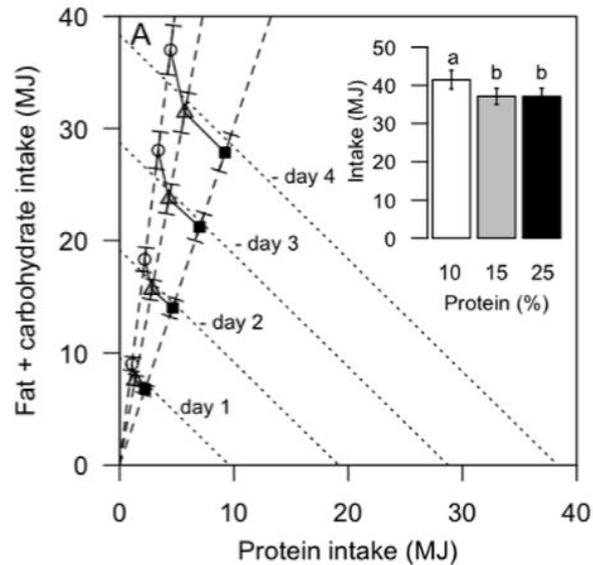
## Mecanismos implicados



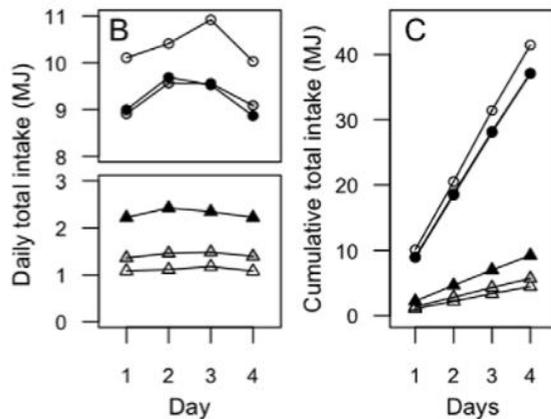
- “Protein leverage hypothesis”
  - Incremento de la saciedad
  - Aumento la termogénesis
  - Mayor mantenimiento de masa muscular tras pérdida de peso → mantenimiento de gasto energético en reposo
- Otros mecanismos

# Hipótesis de la dependencia de proteínas

- “Los humanos priorizan las proteínas cuando regulan la ingesta de alimentos”.
- El apalancamiento proteico especula que estamos obligados a consumir alimentos hasta que cumplamos con nuestras necesidades mínimas de aminoácidos.
- Si no consumimos las proteínas adecuadas, consumiremos en exceso los alimentos con alto contenido de carbohidratos y / o grasas en un esfuerzo subconsciente para obtener esos aminoácidos críticos.



Al **disminuir** la **ingesta** de **proteínas** de 15 a 10% → **Incrementó** la **ingesta** de **energía** una media de 12% (~ 260 kcal/día) → A pesar de incrementar el consumo energético, el % de **proteínas** seguía siendo **inferior**.



Al **aumentar** la **ingesta** de **proteínas** de 15 a 25% → La **ingesta** de **energía** se **mantuvo**.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Clinical Nutrition

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>



Randomized control trials

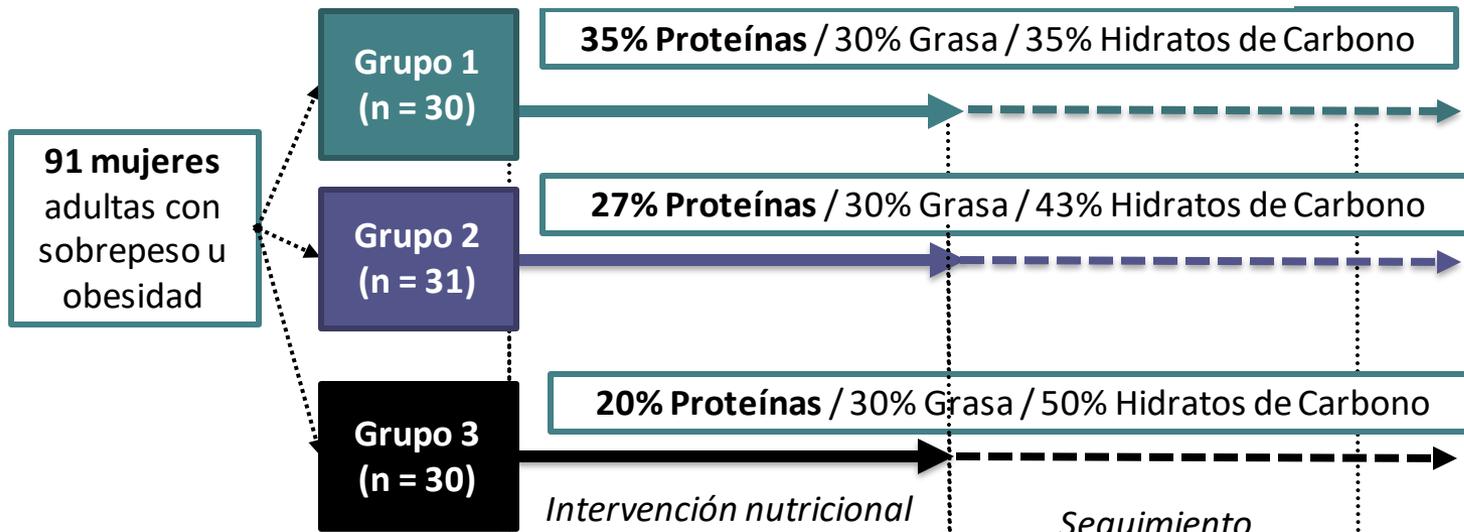
### Energy-restricted, high-protein diets more effectively impact cardiometabolic profile in overweight and obese women than lower-protein diets

Rocío Mateo-Gallego<sup>\*</sup>, Victoria Marco-Benedí, Sofía Perez-Calahorra, Ana M. Bea, Lucía Baila-Rueda, Itziar Lamiquiz-Moneo, Isabel de Castro-Orós, Ana Cenarro, Fernando Civeira

*Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Aterosclerosis, Hospital Universitario Miguel Servet, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain*



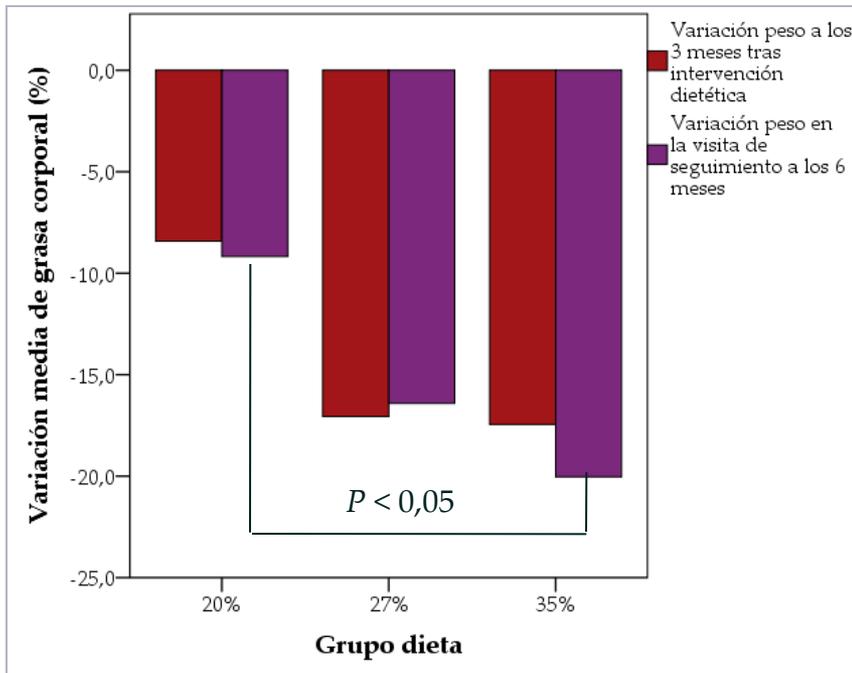
Mateo-Gallego R et al. *Clin Nutr* 2017 Apr;36(2):371-379.



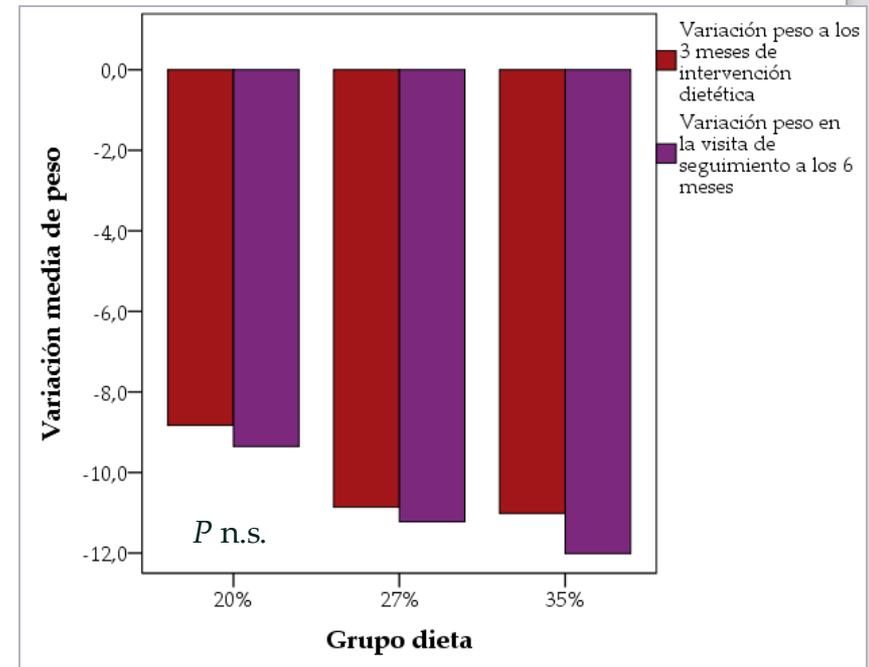
Mateo-Gallego R et al. *Clin Nutr* 2017 Apr;36(2):37 1-379.

# RESULTADOS

Variación de grasa corporal tras 3 meses de intervención dietética y en la visita de 6 meses de seguimiento

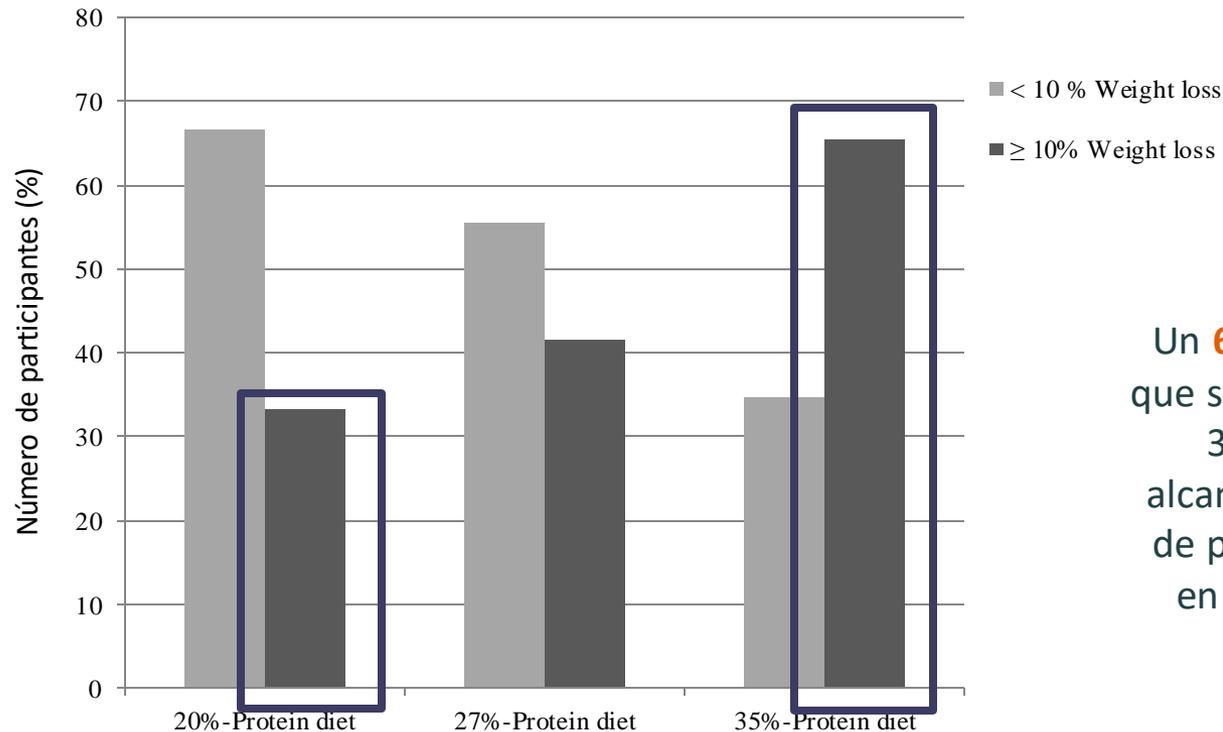


Variación de peso tras 3 meses de intervención dietética y en la visita de 6 meses de seguimiento



- ✓ Pérdida de grasa corporal significativa en los 3 grupos, aunque mayor en dieta 35% de proteína ( $P > 0,05$ ).
- ✓ Pérdida de peso significativa en los 3 grupos, aunque mayor en dieta 35% proteína ( $P \text{ n.s.}$ ).
- ✓ Disminución de ~1% más en la visita de 6 meses de seguimiento, sin diferencias significativas entre las 3 dietas.
- ✓ Las participantes que siguieron la dieta del 35% de proteína alcanzaron una pérdida de peso media de 12% a los 6 meses.
- ✓ Aumento significativo de la actividad física en los 3 grupos, sin diferencias entre ellos ( $P \text{ n.s.}$ ).

Mateo-  
Gallego R et  
al. *Clin Nutr.*  
2017  
Apr;36(2):37  
1-379.



Un **65%** de las mujeres que siguieron la dieta del 35% de proteína alcanzaron una pérdida de peso > 10% vs. **33%** en el grupo del 20% ( **$P = 0,023$** )

**Mayor pérdida de grasa corporal** en mujeres que siguieron la dieta del **35%** de proteína, en comparación con las que siguieron las del 20%

El modelo de regresión lineal mostró que la ingesta de **proteína animal** se asoció con el cambio de **triglicéridos** ( $B=-0,67$ ; IC 95%: -1,25, -0.10;  $P=0,020$ ), y el índice **HOMA** ( $B=-33,7$ ; IC 95%: -62,6, -4,72;  $P=0,023$ ), independientemente de la pérdida de peso y la actividad física realizada en todos los grupos de dieta determinando el 5,6% y el 4,7%, respectivamente, de su variación.



# PON PROTEÍNA EN TU MESA

**Claves para adelgazar con dietas  
hiperproteicas saludables**

FERNANDO CIVEIRA  
VICTORIA MARCO  
ROCÍO MATEO  
SOFÍA PÉREZ

*Incluye  
menús,  
recetas y  
experiencias  
de mujeres*



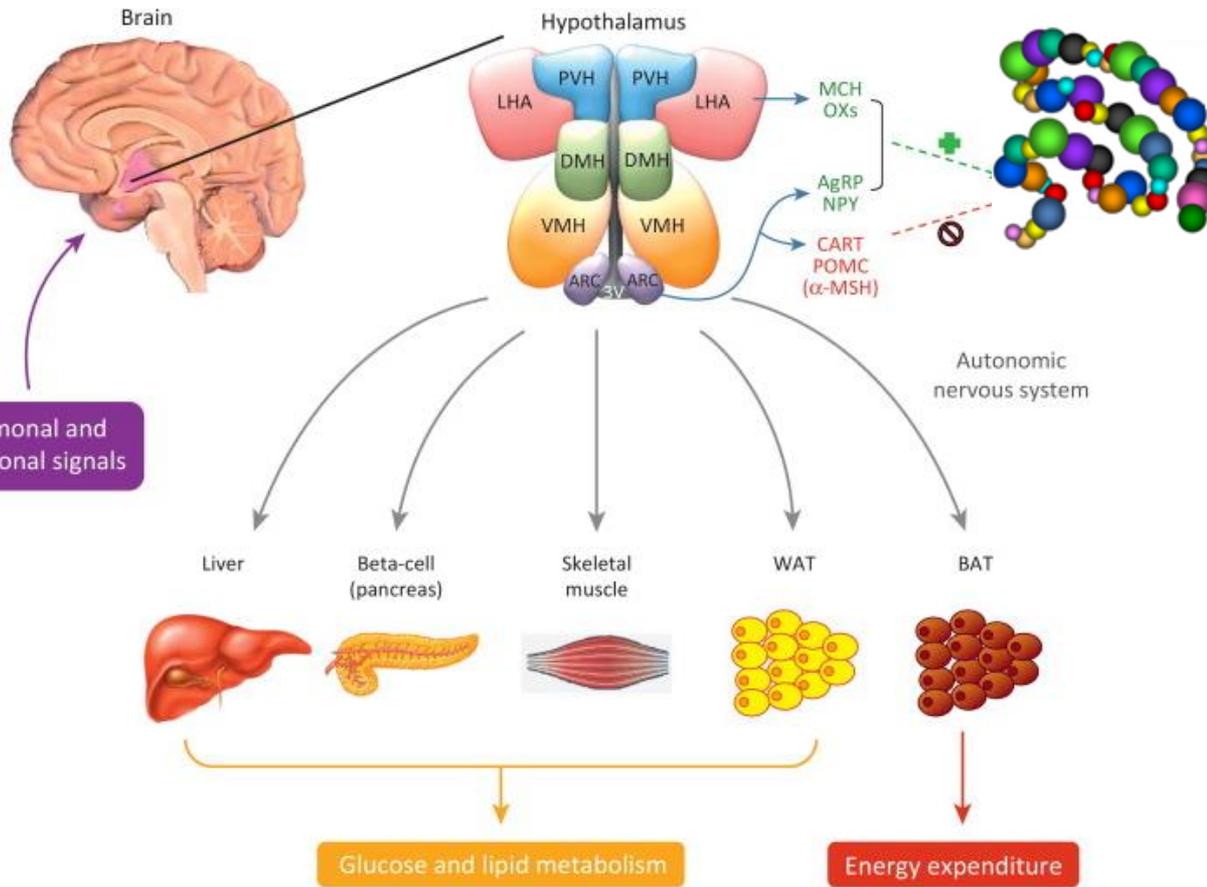
PRENSAS DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Disminución de  
apetito para  
disminuir la ingesta

Densidad de  
proteína aumentada

Disminuye  
ingesta  
calórica

Hormonal and  
nutritional signals



## Mecanismos implicados



- “Protein leverage hypothesis”
- Incremento de la saciedad
- Aumento la termogénesis
- Mayor mantenimiento de masa muscular tras pérdida de peso → mantenimiento de gasto energético en reposo
- Otros mecanismos

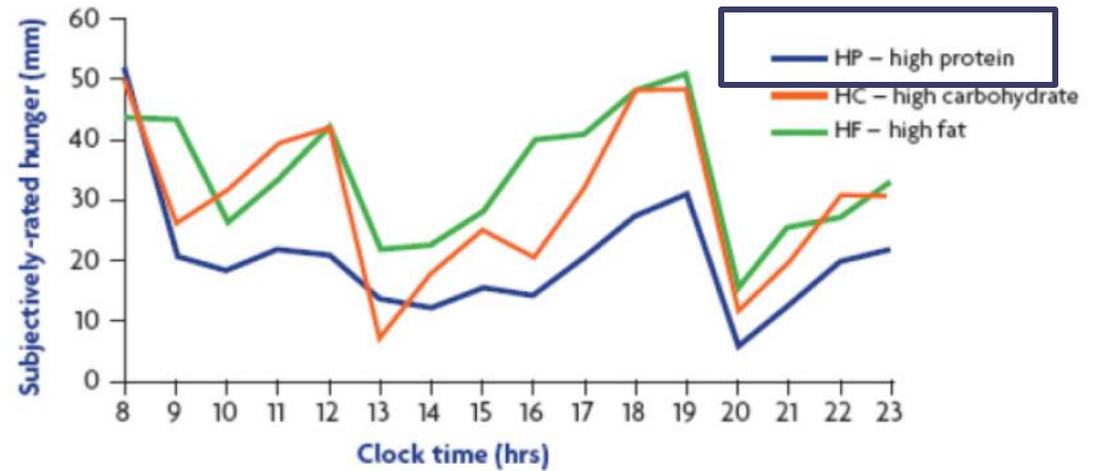


Proteínas

Hidratos de carbono

Grasa

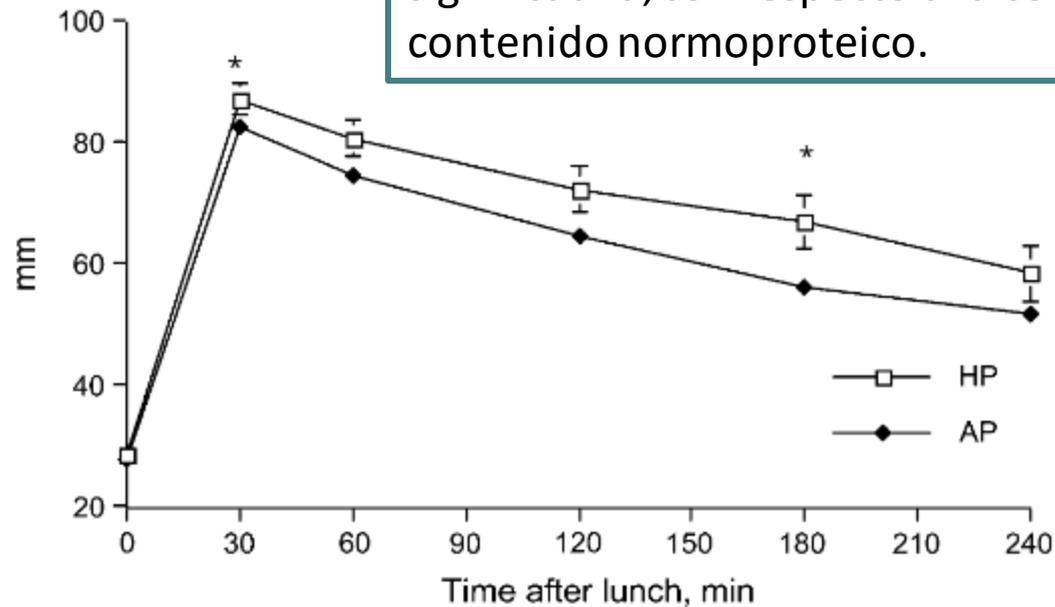
Johnstone et al. *AJCN*. 1996; 50, 418-430



Soenen S, Westerterp-Plantenga MS. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008, 11:747-751.

Sujetos recibieron desayuno estándar + comida con contenido estándar (10%) o elevado (25%) de proteína

Comida rica en proteínas indujo una mayor saciedad a los 30 y 180 min, de forma significativa, con respecto a la comida con contenido normoproteico.



**FIGURE 2** Satiety ratings measured with the use of an anchored 100-mm VAS of subjects after they consumed the HP and AP lunches. Values are means  $\pm$  SEM,  $n = 30$ . \*Different between HP and AP at that time,  $P < 0.05$ .

Smeets AJ et al. *J Nutr.* 2008;138(4): 698-702.

No existen metaanálisis que engloben resultados, tan sólo resumen de estudios realizados explorando efecto saciante de comidas ricas en proteínas vs. comidas con contenido normoproteico

TABLE 1  
Summary of the tightly controlled acute feeding trials comparing lower- with higher-protein meals<sup>1</sup>

First author, year (reference)	Acute meals						Perceived sensations, (%)			Hormonal responses, (%)			Subsequent meal energy content, (kcal)
	Lower-protein		Higher-protein		Energy, kcal	Meal type	Postprandial period, min	Hunger	Fullness/ satiety	Ghrelin	PYY	GLP-1	
	Protein, g	Protein source	Protein, g	Protein source									
Stubbs, 1999 (39)	66	Plant	207	Animal	1400	Solid	120	↓ (45)	↑ (10)	—	—	—	∅
Stubbs, 1996 (40)	58	Mixed	185	Mixed	1400	Solid	240	∅	↑ (10)	—	—	—	∅
Batterham, 2006 (13)	46	Mixed	178	Mixed	1100	Solid	180	↓ (58)	—	∅	↑ (21)	∅	—
Brennan, 2012 (41)	28	Mixed	127	Mixed	1130	Solid	180	↓ (37)	↑ (49)	↓ (28)	∅	—	↓ (148)
Foster-Schubert, 2008 (25)	13	Dairy (no eggs, whey)	100	Mixed	500	Beverage	180	∅	∅	↓ (38)	—	—	—
Belza, 2013 (30)	24	Mixed	88	Mixed	700	Solid	240	↓ (25)	↑ (19)	↓ (10)	↑ (14)	↑ (20)	∅
Barkeling, 1990 (42)	16	Plant	64	Animal	600	Solid	240	∅	∅	—	—	—	↓ (38)
van der Klaauw, 2013 (43)	20	Mixed (no pork)	60	Mixed	400	Solid	240	∅	∅	∅	↑ (28)	↑ (20)	∅
Boelsma, 2010 (44)	17	Whey	59	Whey	675	Beverage	240	∅	∅	↓ (4)	—	—	∅
Blom, 2006 (45)	19	Dairy	57	Dairy	400	Semisolid	180	∅	∅	↓ (45)	—	↑ (66)	∅
El Khoury, 2010 (46)	14	Mixed	55	Mixed	550	Beverage	240	—	—	∅	∅	—	—
Vozzo, 2003 (47)	25	Dairy	51	Dairy	700	Semisolid	180	∅	—	—	—	—	∅
Leidy, 2010 (48)	26	Mixed (no pork, eggs)	46	Mixed	700	Solid	600	∅	↑ (6)	∅	↑ (20)	—	—
Leidy, 2010 (49)	26	Mixed	46	Mixed	500	Solid	240	—	∅	∅	∅	—	↓ (131)
Belza, 2013 (30)	24	Mixed	44	Mixed	700	Solid	240	↓ (15)	↑ (6)	∅	↑ (7)	↑ (10)	∅
Veldhorst, 2009 (50)	15	Whey	38	Whey	600	Semisolid	240	—	↑ (12)	↓ (38)	—	↑ (60)	∅
Veldhorst, 2009 (51)	15	Casein	38	Casein	600	Semisolid	240	—	↑ (36)	∅	—	∅	∅
Veldhorst, 2009 (52)	15	Soy	38	Soy	600	Semisolid	240	—	↑ (36)	∅	—	∅	∅
Al Awar, 2005 (53)	20	Dairy	36	Dairy	400	Solid	180	—	—	∅	—	—	—
Smeets, 2008 (54)	14	Pork	35	Pork	350	Solid	180	—	↑ (10)	∅	∅	∅	—
Leidy, 2013 (55)	13	Mixed (no beef, eggs)	35	Mixed	350	Solid	480	∅	↑ (9)	∅	∅	—	∅
Leidy, 2007 (29)	17	Mixed (no pork)	28	Mixed	400	Solid	195	↓ (17)	∅	↓ (8)	—	—	—
Makris, 2011 (56)	12	Mixed	24	Mixed	350	Solid	240	∅	∅	—	—	—	∅
Karhunen, 2010 (57)	3	Plant	20	Plant	300	Solid	120	∅	∅	∅	∅	∅	∅

<sup>1</sup>n = 24 studies. Higher-protein compared with lower-protein meals: ↑, increased; ↓, reduced; ∅, no difference; —, not assessed. GLP-1, glucagon-like peptide I; PYY, peptide YY.

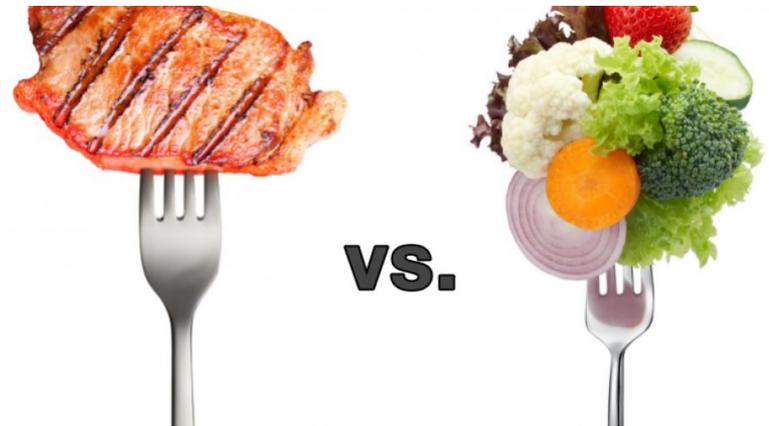
Leidy TP et al. *Am J Clin Nutr* 2015;101(Suppl):1320S–9S.

First author, year (reference)	Perceived sensations, (%)		Hormonal responses, (%)			Subsequent meal energy content, (kcal)
	Hunger	Fullness/ satiety	Ghrelin	PYY	GLP-I	
Stubbs, 1999 (39)	↓ (45)	↑ (10)	—	—	—	∅
Stubbs, 1996 (40)	∅	↑ (10)	—	—	—	∅
Batterham, 2006 (13)	↓ (58)	—	∅	↑ (21)	∅	—
Brennan, 2012 (41)	↓ (37)	↑ (49)	↓ (28)	∅	—	↓ (148)
Foster-Schubert, 2008 (25)	∅	∅	↓ (38)	—	—	—
Belza, 2013 (30)	↓ (25)	↑ (19)	↓ (10)	↑ (14)	↑ (20)	∅
Barkeling, 1990 (42)	∅	∅	—	—	—	↓ (38)
van der Klaauw, 2013 (43)	∅	∅	∅	↑ (28)	↑ (20)	∅
Boelsma, 2010 (44)	∅	∅	↓ (4)	—	—	∅
Blom, 2006 (45)	∅	∅	↓ (45)	—	↑ (66)	∅
El Khoury, 2010 (46)	—	—	∅	∅	—	—
Vozzo, 2003 (47)	∅	—	—	—	—	∅
Leidy, 2010 (48)	∅	↑ (6)	∅	↑ (20)	—	—
Leidy, 2010 (49)	—	∅	∅	∅	—	↓ (131)
Belza, 2013 (30)	↓ (15)	↑ (6)	∅	↑ (7)	↑ (10)	∅
Veldhorst, 2009 (50)	—	↑ (12)	↓ (38)	—	↑ (60)	∅
Veldhorst, 2009 (51)	—	↑ (36)	∅	—	∅	∅
Veldhorst, 2009 (52)	—	↑ (36)	∅	—	∅	∅
Al Awar, 2005 (53)	—	—	∅	—	—	—
Smeets, 2008 (54)	—	↑ (10)	∅	∅	∅	—
Leidy, 2013 (55)	∅	↑ (9)	∅	∅	—	∅
Leidy, 2007 (29)	↓ (17)	∅	↓ (8)	—	—	—
Makris, 2011 (56)	∅	∅	—	—	—	∅
Karhunen, 2010 (57)	∅	∅	∅	∅	∅	∅

**Disminución  
de sensación  
de hambre e  
incremento de  
saciedad**

Leidy TP et al. *Am J Clin Nutr* 2015;101(Suppl):1320S–9S.

- **Heterogeneidad** en el **contenido proteico** en los diferentes estudios.
- Parece probado incremento agudo de la saciedad, pero ¿**incremento** de saciedad a lo **largo** del día/siguiente comida?
- Importante papel de **diferentes fuentes** de diferentes tipos de **proteína** sobre la saciedad (animal vs. vegetal; variabilidad intragrupo → diferente saciedad caseína vs. suero vs. diferentes AAs como triptófano, leucina, etc.
- Importante matriz alimentaria (sólido vs. líquido).



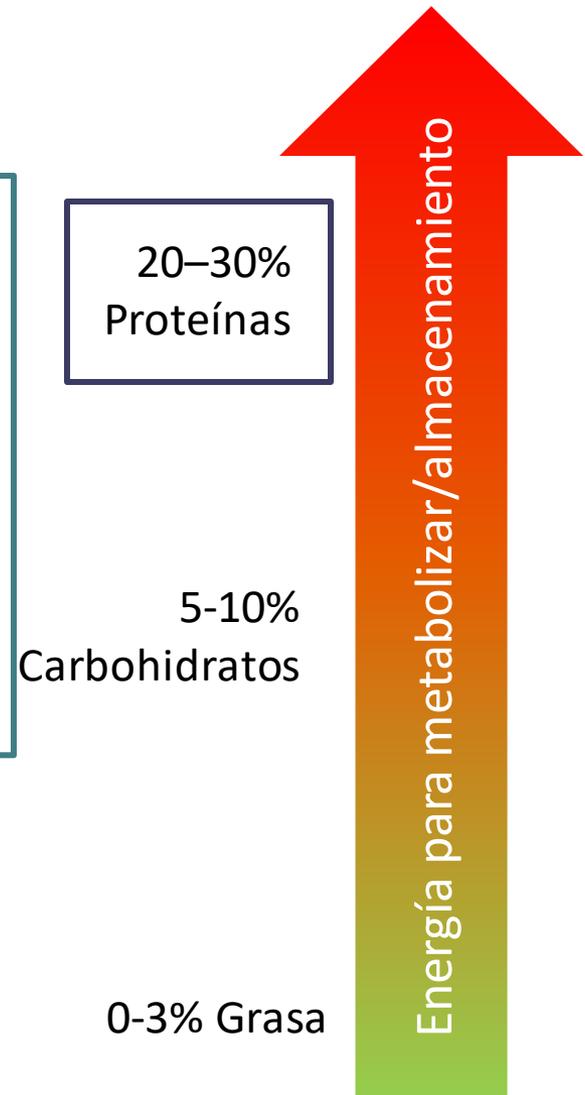
## Mecanismos implicados



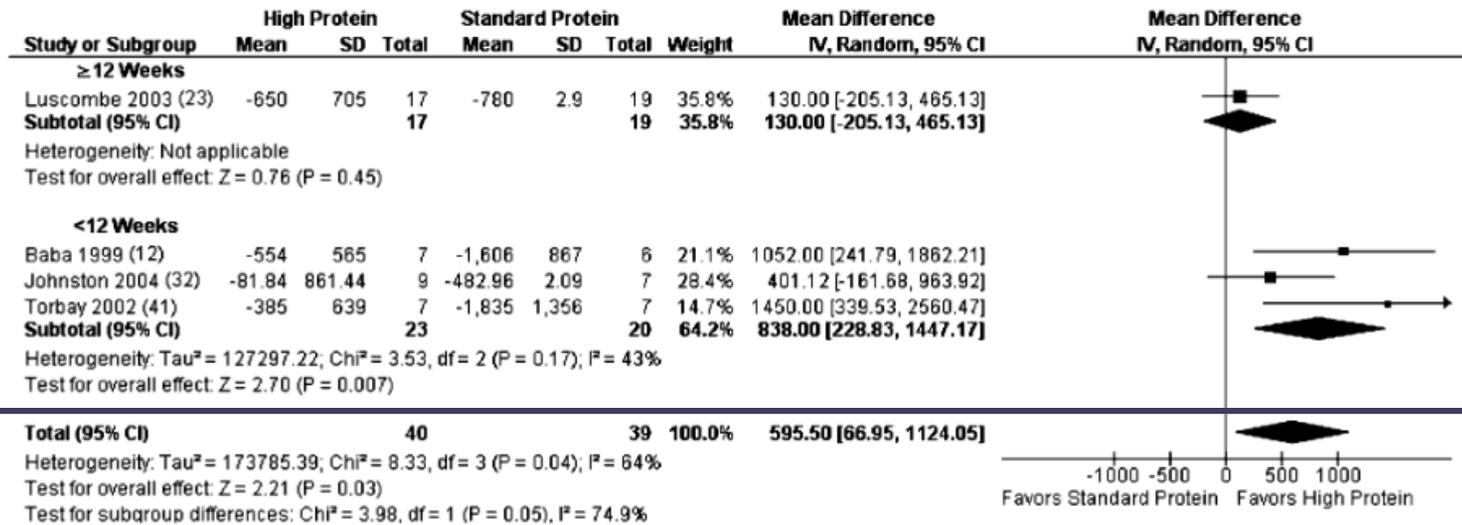
- “Protein leverage hypothesis”
- Incremento de la saciedad
- Aumento la termogénesis
- Mayor mantenimiento de masa muscular tras pérdida de peso → mantenimiento de gasto energético en reposo
- Otros mecanismos

Las dietas ricas en **proteínas** han demostrado **incrementar el gasto energético** → Aumentando el gasto energético en reposo y la termogénesis de los alimentos (Leidy HJ et al. Am J Clin Nutr 2015;101(Suppl):1320S–9S).

- Diversos estudios demuestran que el consumo de proteínas induce un **mayor efecto termogénico**, en comparación con los HC y las grasas (Westerterp-Plantenga MS et al. Annu Rev Nutr 2009;29:21–41).
- En un reciente **metaanálisis**, la ingesta de proteína demostró una **asociación directa** con el **efecto termogénico** ( $r = 0.43$ ,  $P = 0.009$ ), independientemente de otros factores como el sexo, la ingesta de cafeína y el consumo calórico. (Ravn AM et al. Food Nutr Res 2013:57).



Las dietas ricas en proteínas inducen un mayor mantenimiento del gasto energético en reposo [+142 kcal/d; IC 95%: 16, 269 kcal/d; *P*, 0.03]



**FIGURE 6.** Meta-analysis for changes in resting energy expenditure (kJ/d) in randomized controlled trials that compared high-protein, low-fat diets with isocalorically prescribed standard-protein, low-fat, energy-restricted diets. IV, inverse variance.

Estudiaron la asociación del consumo de proteína con la masa magra, la fuerza muscular del cuádriceps y la densidad mineral ósea en 2986 sujetos del estudio Frammingham (edad 19-72 años).

**TABLE 4**

Bone mineral density of the hip and spine, ALM, and quadriceps strength across dietary protein quartiles<sup>1</sup>

	<i>n</i>	Dietary protein quartile, g/d				<i>P</i> -trend
		Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	
Bone mineral density, <sup>2</sup> g/cm <sup>2</sup>						
Femoral neck	2903	1.001 ± 0.006 <sup>3</sup>	0.992 ± 0.006	0.998 ± 0.006	1.001 ± 0.006	0.82
Total femur	2903	1.016 ± 0.006	1.017 ± 0.006	1.023 ± 0.006	1.019 ± 0.006	0.47
Trochanter	2903	0.800 ± 0.006	0.806 ± 0.006	0.810 ± 0.006	0.805 ± 0.006	0.32
Lumbar spine	2831	1.230 ± 0.008	1.228 ± 0.008	1.239 ± 0.008	1.235 ± 0.008	0.37
Muscle measures <sup>4</sup>						
ALM, kg	2905	21.2 ± 0.1 <sup>a</sup>	21.6 ± 0.1 <sup>b</sup>	21.7 ± 0.1 <sup>b</sup>	21.7 ± 0.1 <sup>b</sup>	0.0001
ALM/ht <sup>2</sup> , kg/m <sup>2</sup>	2905	7.2 ± 0.03 <sup>a</sup>	7.3 ± 0.03 <sup>b</sup>	7.3 ± 0.03 <sup>b</sup>	7.3 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.0002
Quadriceps strength, kg	2885	25.9 ± 0.40 <sup>a</sup>	27.1 ± 0.40 <sup>b</sup>	27.2 ± 0.40 <sup>b</sup>	27.4 ± 0.40 <sup>b</sup>	0.0028

<sup>1</sup>Adjusted for energy intake with the use of the residual method. values with different superscript lowercase letters were statistically significant, *P* < 0.05. ALM, appendicular lean mass; ALM/ht<sup>2</sup>, appendicular lean mass normalized for height.

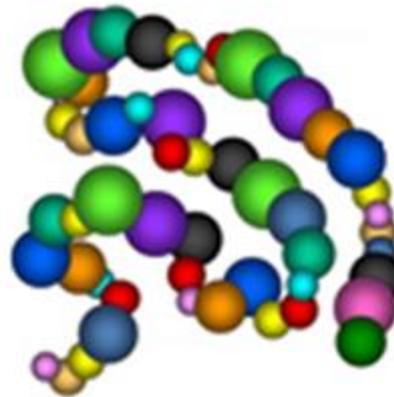
Mayores niveles de masa magra y de fuerza muscular del cuádriceps en aquellos sujetos que presentaban un mayor consumo de proteína.

<sup>4</sup>Adjusted for sex, estrogen status, age, BMI, height, total energy, current smoking, supplemental calcium, supplemental vitamin D, and physical activity.

**Pérdida y mantenimiento de peso corporal**

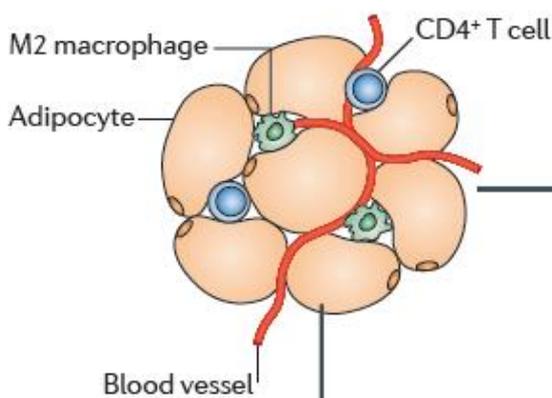
**Pérdida y mantenimiento de grasa corporal**

**Funcionalidad tejido graso**



**Lean with normal metabolic function**

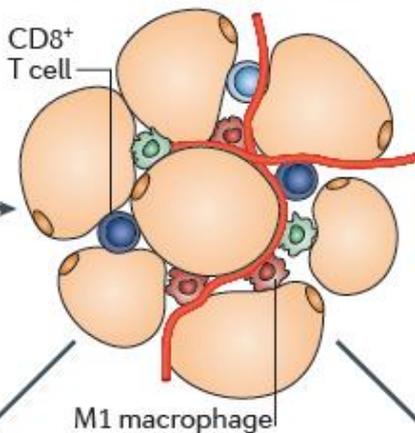
- ↔ Inflammation
- ↔ Metabolic control
- ↔ Vascular function



**Anti-inflammatory adipokines**  
Adiponectin  
SFRP5

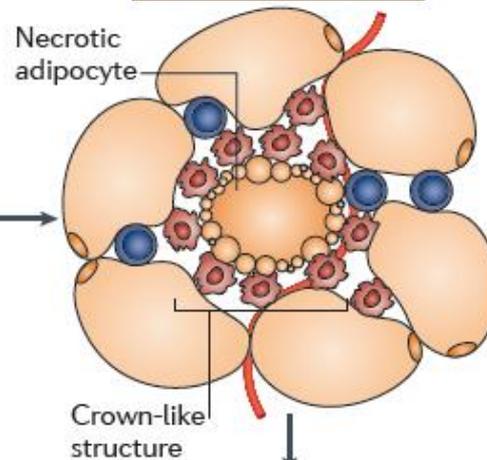
**Obese with mild metabolic dysfunction**

- ↑ Inflammation
- ↓ Metabolic control
- ↔ Vascular function



**Obese with full metabolic dysfunction**

- ↑↑ Inflammation
- ↓↓ Metabolic control
- ↓ Vascular function



**Pro-inflammatory adipokines**

Leptin	ANGPTL2	CCL2
Resistin	TNF	CXCL5
RBP4	IL-6	NAMPT
Lipocalin 2	IL-18	



*Pérdida de peso*

Efecto de pérdida de peso sobre concentración de leptina, pero no evidencias concluyentes con respecto a otras adipocinas. Importante papel de composición de la dieta.

**Table 1 Effect of diet-induced weight loss on adipokine concentrations and expression.**

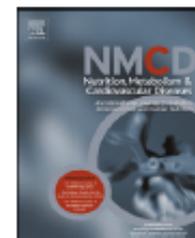
Reference	Subjects	Trial length	Intervention groups	Δ Body weight*	Δ Fat mass*	Δ Visceral fat mass*	Δ Adiponectin*		Δ Leptin*		Δ Other adipokines* Plasma
							Plasma	mRNA	Plasma	mRNA	
>10% Weight loss Torgerson (1999) <sup>39</sup>	n = 69 MF Obese Age 44 ± 11 years	16 weeks	1. 75% CR	1. ↓18%	-	-	-	-	1. ↓65%	-	-
Kok (2005) <sup>38</sup>	n = 11 F Obese Age 36 ± 2 years	16 weeks	1. 70% CR 2. Control	1. ↓15% 2. ∅	-	1. ↓40% 2. ∅	-	-	1. ↓46% 2. ∅	-	-
Heinonen (2009) <sup>17</sup>	n = 35 MF Obese Age 53 ± 2 years	8 weeks	1. 60% CR	1. ↓15%	1. ↓26%	1. ↓27%	1. ↑37%	-	1. ↓62%	-	IL-6 1. ↓39%
Esposito (2003) <sup>18</sup>	n = 120 F Obese Age 35 ± 5 years	104 weeks	1. 22% CR 2. Control	1. ↓15% 2. ↓3%	-	1. ↓9% 2. ↓2%	1. ↑9% 2. ↑9%	-	-	-	IL-6 1. ↓32% 2. ∅
Belza (2009) <sup>19</sup>	n = 41 MF Obese Age 43 ± 11 years	20 weeks	1. 55% CR	1. ↓14%	1. ↓33%	1. ↓12%	1. ∅	-	1. ↓43%	-	IL-6 1. ↓21%
Chan (2008) <sup>20</sup>	n = 20 MF Obese Age 46 ± 8 years	16 weeks	1. 30% CR	1. ↓12%	1. ↓22%	1. ↓24%	1. ∅	-	-	-	RBP-4 1. ↓20%
Larrouy (2008) <sup>21</sup>	n = 10 F Obese Age 37 ± 7 years	14 weeks	1. 40% CR	1. ↓11%	1. ↓19%	-	1. ∅	1. ∅	1. ↓52%	1. ∅	IL-6 1. ↓42%
Claessens (2009) <sup>22</sup>	n = 48 MF Obese Age 46 ± 2 years	6 weeks	1. 20% CR high protein 2. 20% CR high carb	1. ↓12% 2. ↓7%	1. ↓21% 2. ↓22%	1. ↓11% 2. ↓10%	1. ∅ 2. ∅	-	1. ↓56% 2. ↓56%	-	-
Christiansen (2010) <sup>23</sup>	n = 59 MF Obese Age 37 ± 7 years	12 weeks	1. 65% CR 2. 55% CR	1. ↓11% 2. ↓8%	-	1. ↓10% 2. ↓11%	1. ↑19% 2. ↑20%	1. ↑120% 2. ↑120%	-	-	-
Browning (2008) <sup>53</sup>	n = 54 F Overweight Age 45 ± 13 years	24 weeks	1. 25% CR	1. ↓11%	1. ↓23%	1. ↓30%	-	-	-	-	IL-6 1. ↓41% MCP-1 1. ↓29%



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

## Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/nmcd](http://www.elsevier.com/locate/nmcd)



### Different protein composition of low-calorie diet differently impacts adipokine profile irrespective of weight loss in overweight and obese women

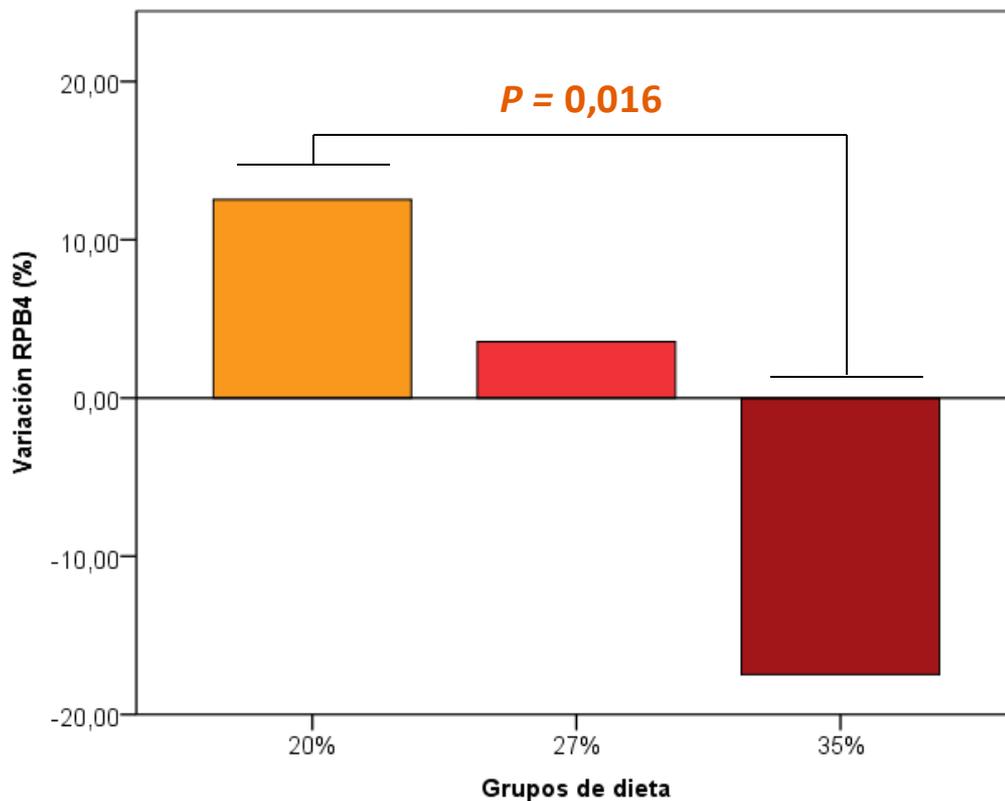
R. Mateo-Gallego <sup>a,\*</sup>, I. Lamiquiz-Moneo <sup>a</sup>, S. Perez-Calahorra <sup>a</sup>, V. Marco-Benedí <sup>a</sup>,  
A.M. Bea <sup>a</sup>, L. Baila-Rueda <sup>a</sup>, M. Laclaustra <sup>a</sup>, J.L. Peñalvo <sup>b</sup>, F. Civeira <sup>a</sup>, A. Cenarro <sup>a</sup>

**Table 2** Adipokine concentration changes after 3 months of intervention according to type of diet.<sup>a</sup>

		20%-protein diet		27%-protein diet		35%-protein diet		Overall P <sup>b</sup>	P for trend	
		Mean (CI)	P	Mean (CI)	P	Mean (CI)	P			
RBP4	Baseline, 10 <sup>3</sup>	29.0 (23.1, 34.8)	–	25.3 (20.2, 30.5)	–	31.4 (26.1, 36.8)	–	0.261	–	
	Average change	12.5 (–2.70, 27.8)	–	3.56 (–9.87, 17.0)	–	–17.5 (–31.7, –3.22)	–	0.008	–	
	Model 1: Raw	Difference vs. 20%	Ref.	–	–8.97 (–29.3, 11.3)	0.381	–30.0 (–50.9, –9.14)	0.005	0.015	0.004
		Difference vs. 35%	30.0 (9.14, 50.9)	0.005	21.0 (1.45, 40.6)	0.036	Ref.	–	–	–
	Model 2: Adjusted for weight loss	Difference vs. 20%	Ref.	–	–3.92 (–23.7, 15.8)	0.693	–22.5 (–43.1, 1.94)	0.032	0.033	0.027
		Difference vs. 35%	22.5 (1.94, 43.1)	0.032	18.6 (–0.39, 37.6)	0.055	Ref.	–	–	–
Leptin	Baseline, 10 <sup>6</sup>	27.1 (21.2, 32.9)	–	28.2 (23.1, 33.2)	–	28.4 (23.3, 33.6)	–	0.937	–	
	Average change	–43.0 (–55.3, –30.7)	–	–36.8 (–47.1, –26.1)	–	–50.3 (–61.2, –39.5)	–	0.210	–	
	Model 1: Raw	Difference vs. 20%	Ref.	–	6.56 (–10.2, –22.5)	0.446	–7.34 (–23.7, –9.07)	0.376	0.211	0.294
		Difference vs. 35%	7.34 (–9.06, 23.7)	0.376	13.6 (–1.62, 28.8)	0.079	Ref.	–	–	–
	Model 2: Adjusted for weight loss	Difference vs. 20%	Ref.	–	7.45 (–6.15, 21.04)	0.278	–2.85 (–16.8, 11.1)	0.684	<0.001	0.553
		Difference vs. 35%	2.85 (–11.1, 16.8)	0.684	10.3 (–2.35, 23.0)	0.109	Ref.	–	–	–
Adiponectin	Baseline, 10 <sup>3</sup>	13.7 (10.5, 16.8)	–	14.9 (12.2, 17.6)	–	13.3 (10.4, 16.1)	–	0.684	–	
	Average change	–0.60 (–15.8, 14.6)	–	8.20 (–4.93, 21.3)	–	–12.9 (–26.2, 0.51)	–	0.048	–	
	Model 1: Raw	Difference vs. 20%	Ref.	–	8.79 (–11.3, 28.9)	0.028	–12.3 (–32.5, 7.95)	0.230	0.087	0.165
		Difference vs. 35%	12.3 (–7.95, 32.5)	0.230	21.06 (2.32, 39.8)	0.385	Ref.	–	–	–
	Model 2: Adjusted for weight loss	Difference vs. 20%	Ref.	–	8.52 (–12.2, 29.2)	0.414	–11.7 (–32.8, 9.45)	0.274	0.223	0.200
		Difference vs. 35%	11.7 (–9.45, 32.8)	0.274	20.2 (0.95, 39.5)	0.040	Ref.	–	–	–
Resistin	Baseline, 10 <sup>3</sup>	76.4 (51.9, 101)	–	58.2 (37.0, 79.4)	–	69.3 (47.7, 90.9)	–	0.521	–	
	Average change	2.64 (–8.17, 13.5)	–	5.86 (–3.51, 15.2)	–	4.01 (–5.53, 13.5)	–	0.161	–	
	Model 1: Raw	Difference vs. 20%	Ref.	–	3.22 (–11.1, 17.5)	0.783	1.37 (–13.1, 15.8)	0.850	0.902	0.889
		Difference vs. 35%	–1.37 (–15.8, 13.1)	0.850	1.85 (–11.5, 15.2)	0.655	Ref.	–	–	–
	Model 2: Adjusted for weight loss	Difference vs. 20%	Ref.	–	4.63 (–9.71, 19.0)	0.521	2.57 (–12.1, 17.2)	0.728	0.478	0.778
		Difference vs. 35%	–2.57 (–17.2, 12.1)	0.728	2.07 (–11.3, 15.4)	0.759	Ref.	–	–	–

<sup>a</sup> Values are means (95% confidence interval). Baseline adipokine values are expressed as 10<sup>3</sup>, except for adiponectin, which expressed as 10<sup>6</sup>. Average change refers to % change with respect to baseline.

<sup>b</sup> Overall P refers to differences between three diets calculated by ANOVA.



Variación de RPB4 tras intervención nutricional

Mayor descenso de RPB4 en el grupo del 35% aún ajustando por pérdida de peso en modelo de regresión logística lineal multivariante

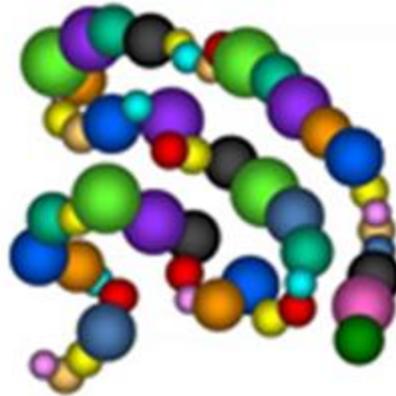
\*\*  $P < 0,001$  respecto a situación basal

Variación (%)	Dieta 20%			Dieta 27%			Dieta 35%			P
	Basal	Tras intervención 3 meses	Δ%	Basal	Tras intervención 3 meses	Δ%	Basal	Tras intervención 3 meses	Δ%	
RBP4 (ng/ml)	25848 (18484-30784)	23507 (18742-41691)	<b>12,5±46,0</b>	23314 (20302-31461)	23392 (20442-29257)	<b>3,56±29,3</b>	29736 (21213-33402)	24199 (21213-33402)**	<b>-17,5±29,4</b>	<b>0,015</b>

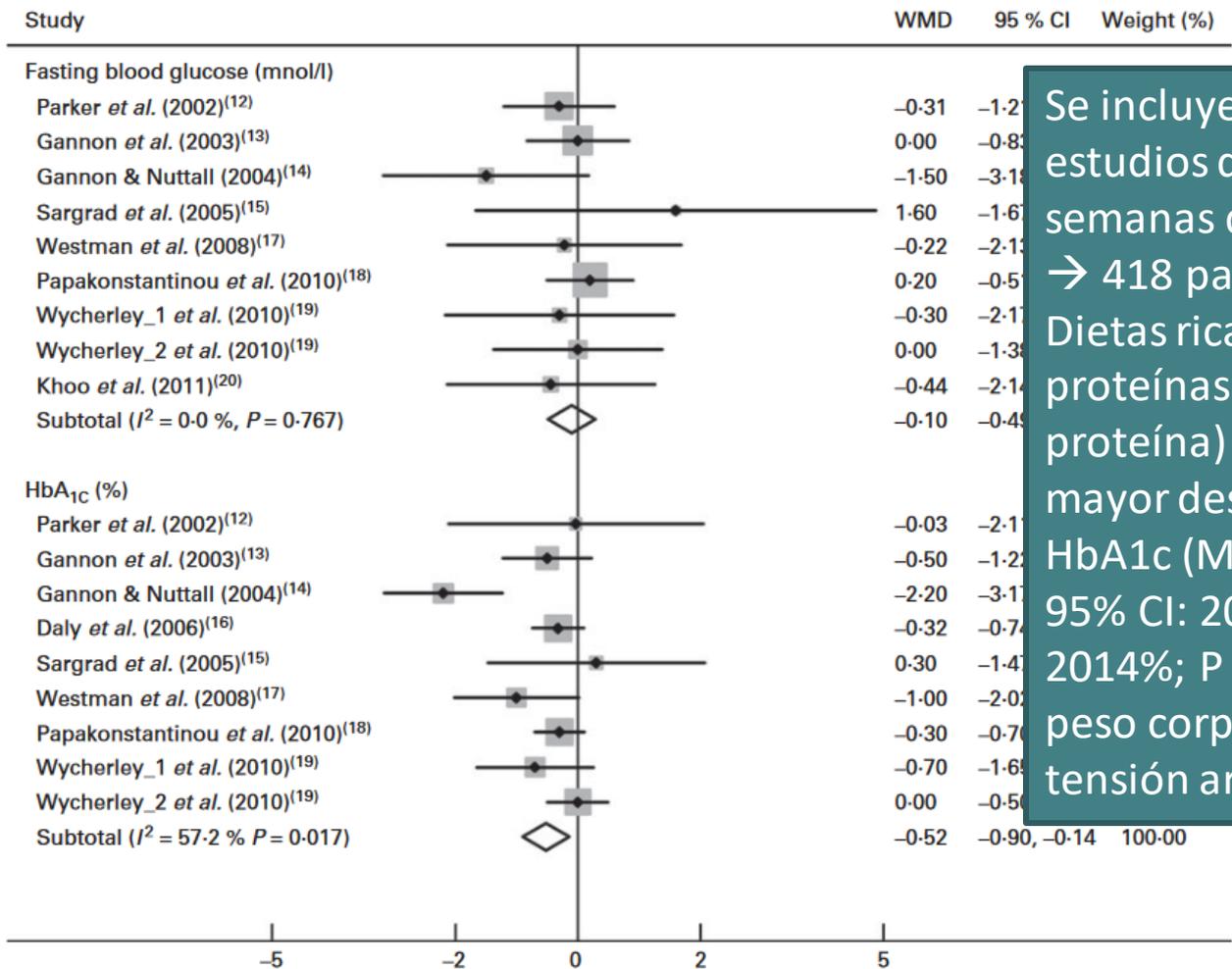
**Pérdida y mantenimiento de peso corporal**

**Pérdida y mantenimiento de grasa corporal**

**Funcionalidad tejido graso**



**Mejora resistencia periférica insulina**



Se incluyeron 9 estudios de 4-24 semanas de duración → 418 participantes. Dietas ricas en proteínas (25-32% de proteína) indujeron mayor descenso de HbA1c (MD: 20.52%; 95% CI: 20.90%, 2014%; P, 0.05), de peso corporal y de tensión arterial.

Fig. 2. Effects of high-protein diets on fasting blood glucose and glycated Hb A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) levels. WMD, weighted mean difference; Wycherley\_1, without exercise training; Wycherley\_2, with exercise training.

ESTUDIO ABIERTO, RANDOMIZADO  
PARA INVESTIGAR EL EFECTO DE UNA  
DIETA RICA EN PROTEINAS CON  
RESPECTO A OTRA NORMOPROTEICA  
EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA  
EN SUJETOS CON DIABETES O  
PREDIABETES Y OBESIDAD

## **MÉTODOS**

**We randomly assigned 80 women and men to one of two calorie-reduced diets, meeting the following criteria:**

- Aged  $\geq 18$  and  $< 80$  years**
- Body mass index (BMI)  $\geq 27.5$  and  $< 40$  kg/m<sup>2</sup>**
- Steady weight in previous 3 months**
- Not taking lipid-lowering drugs and/or sterols supplements**
- Not taking antidiabetics except stable doses of metformin**

**Each participant's caloric prescription represented a deficit of 600 kcal/day as calculated from energy expenditure.**

## MATERIAL AND METHODS

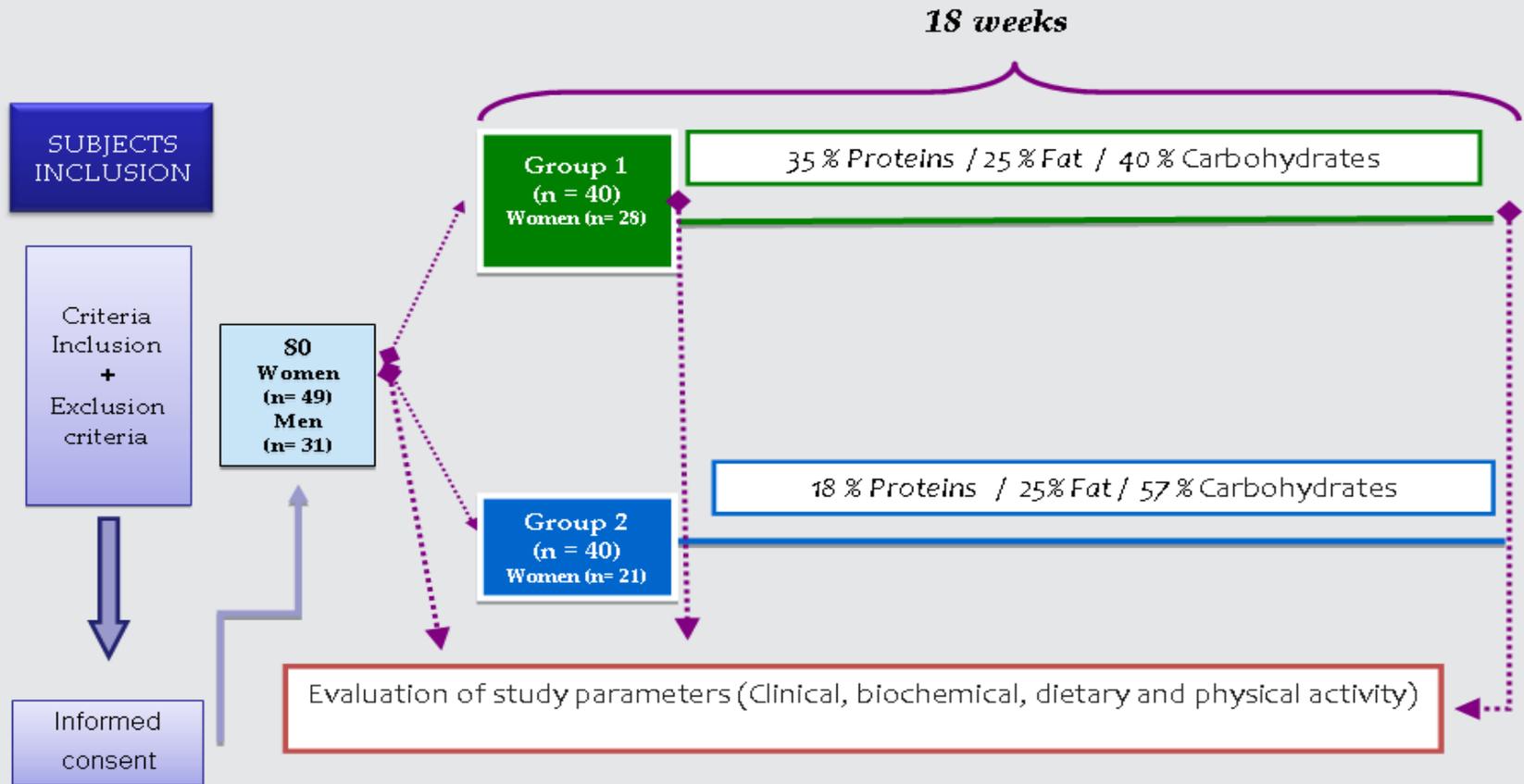


Table 1. Baseline characteristics according to diet group

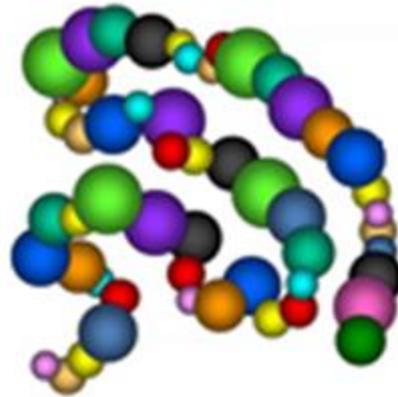
	18 % protein diet	35% protein diet	P
<b>Age (years)</b>	54.3 ± 8.1	55.6 ± 9.8	0.504
<b>Women (n) (%)</b>	28 (70%)	21 (52.5%)	0.108
<b>Body mass index (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	32.8 ± 3.93	32.9 ± 3.78	0.859
<b>Weight (Kg)</b>	87.5 ± 12.1	90.9 ± 12.7	0.231
<b>Waist circumference (cm)</b>	109 ± 8.70	109 ± 9.30	0.668
<b>Cholesterol (mg/dL)</b>	212 ± 39	223 ± 46.4	0.264
<b>Triglycerides (mg/dL)</b>	125 (107 - 200)	135 (107 - 217)	0.875
<b>HDL cholesterol (mg/dL)*</b>	50.3 ± 9.6	53.7 ± 11.8	0.161
<b>LDL cholesterol (mg/dL)*</b>	130 ± 29.5	136 ± 36.9	0.470
<b>Glucose (mg/dL)</b>	119 ± 30.7	115 ± 16.8	0.527
<b>HbA1c (%)</b>	6.00 (5.65 - 6.50)	6.05 (5.8 - 6.80)	0.672
<b>Insulin (μUI/mL)</b>	13.2 ( 8.85 - 20.10 )	12.5 ( 9.40 - 19.8 )	0.819
<b>HOMA -IR</b>	3.58 (2.24 - 6.15)	3.20 (2.67 - 6.25)	0.733

\* HDLc: high-density lipoprotein cholesterol; LDLc low-density cholesterol

**Pérdida y mantenimiento de peso corporal**

**Pérdida y mantenimiento de grasa corporal**

**Funcionalidad tejido graso**



**Mejora resistencia periférica insulina**

**Mejora perfil lipídico**

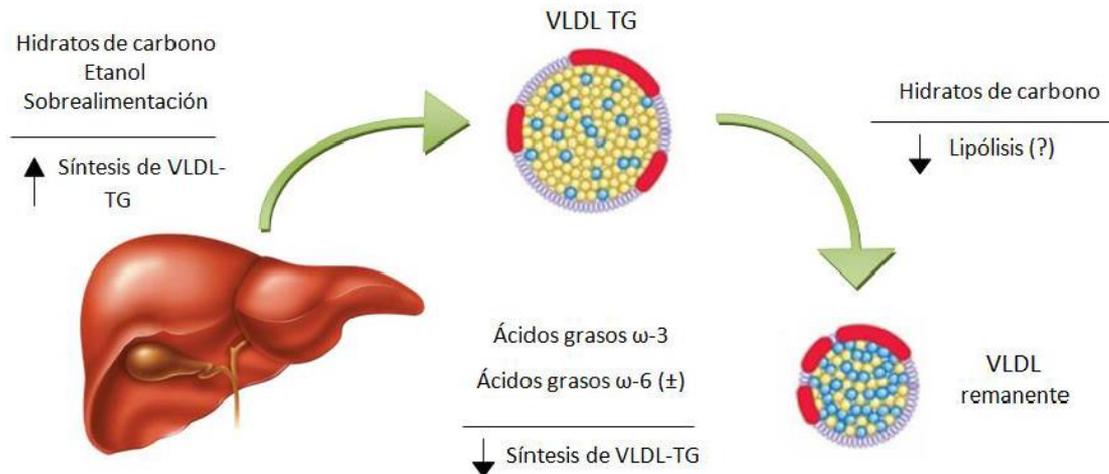
Mateo-Gallego R et al. *Clin Nutr* 2017 Apr;36(2):371-379.

**Table 2**  
Changes in clinical and biochemical characteristics according to diet group after 3 months of dietary intervention.<sup>a</sup>

	20% protein diet				27% protein diet				35% protein diet				P <sup>c</sup>
	Baseline N = 30	3 months N = 24	Δ% 3-months from baseline	P <sup>b</sup>	Baseline N = 31	3 months N = 29	Δ% 3-months from baseline	P <sup>b</sup>	Baseline N = 30	3 months N = 27	Δ% 3-months from baseline	P <sup>b</sup>	
Weight, kg	86.4 ± 8.35	78.8 ± 8.94	-8.16 ± 4.18	<0.0001	87.9 ± 9.33	79.4 ± 9.41	-9.66 ± 5.28	<0.0001	85.1 ± 8.39	76.6 ± 8.44	-10.7 ± 4.28	<0.0001	0.164
Waist circumference, cm	99.6 ± 7.06	89.5 ± 7.48	-9.30 ± 5.83	<0.0001	99.4 ± 9.41	90.4 ± 8.37	-9.26 ± 5.21	<0.0001	101 ± 11.6	88.7 ± 9.97	-11.6 ± 7.83	<0.0001	0.306
Systolic blood pressure, mmHg	122 ± 12.1	117 ± 23.6	-3.64 ± 17.2	0.303	124 ± 19.7	115 ± 16.7	-7.54 ± 13.5	0.008	119 ± 12.6	113 ± 14.4	-4.54 ± 10.9	0.021	0.582
Diastolic blood pressure, mmHg	77.3 ± 9.03	75.0 ± 8.70	-1.10 ± 12.4	0.443	82.1 ± 11.5	80.7 ± 11.9	-2.62 ± 12.7	0.184	79.3 ± 9.58	78.9 ± 8.97	0.44 ± 12.9	0.733	0.745
Total cholesterol, mg/dL	210 ± 40.7	202 ± 41.2	0.16 ± 10.7	0.954	225 ± 28.1	215 ± 31.8	-3.49 ± 10.0	0.061	217 ± 37.8	195 ± 37.0	-8.10 ± 9.26	<0.0001	0.016 <sup>a</sup>
HDL cholesterol, mg/dL	56.3 ± 13.7	52.6 ± 12.6	-4.77 ± 13.2	0.075	56.4 ± 9.56	53.4 ± 9.74	-4.26 ± 13.1	0.086	59.9 ± 14.3	50.3 ± 9.73	-12.4 ± 10.7 <sup>b</sup>	<0.0001	0.031
Triglycerides, mg/dL	120 ± 41.6	117 ± 74.1	13.2 ± 55.8	0.861	135 ± 76.7	121 ± 60.7	-4.17 ± 30.4	0.073	124 ± 49.8	94.1 ± 26.2	-17.7 ± 24.6	0.0001	0.020 <sup>a</sup>
LDL cholesterol, mg/dL	129 ± 41.6	127 ± 32.4	1.18 ± 14.6	0.905	142 ± 23.6	132 ± 28.4	-2.82 ± 13.6	0.198	132 ± 29.9	126 ± 31.0	-3.52 ± 12.5	0.144	0.436
Non-HDL cholesterol, mg/dL	153 ± 34.8	150 ± 35.9	2.44 ± 14.0	0.532	166 ± 24.3	158 ± 24.9	-3.39 ± 11.8	0.098	157 ± 30.0	145 ± 31.9	-6.29 ± 11.6	0.006	0.046 <sup>a</sup>
Glucose, mg/dL	91.7 ± 12.5	87.5 ± 9.99	-1.95 ± 10.3	0.231	88.8 ± 16.0	85.6 ± 9.45	-2.37 ± 17.3	0.134	85.9 ± 8.26	81.2 ± 9.17	-4.87 ± 12.4	0.035	0.713
HOMA-IR	2.56 [1.50-3.58]	1.85 [1.49-3.18]	-1.78 [-45.4-55.5]	0.316	2.16 [1.64-4.39]	1.99 [1.40-2.68]	-19.4 [-41.7-4.57]	0.010	2.27 [1.47-2.92]	1.33 [0.89-2.09]	-39.4 [-54.9-(-10.2)]	0.001	0.121
HbA1c, %	5.50 ± 0.29	5.43 ± 0.23	0.64 ± 2.88	1.000	5.43 ± 0.39	5.41 ± 0.36	-0.33 ± 4.03	0.573	5.42 ± 0.28	5.42 ± 0.28	-0.02 ± 2.73	0.901	0.900
GGT, U/L	18.5 [13.8-27.2]	16.5 [12.3-23.0]	-3.85 [-20.8-7.92]	0.267	21.0 [16.0-34.0]	18.0 [13.0-35.0]	-8.33 [26.8-6.51]	0.065	21.0 [14.5-30.5]	15.0 [12.0-24.0]	-14.3 [-36.4-(-4.55)]	0.001	0.186
ALT, U/L	16.5 [12.8-22.3]	15.0 [11.3-21.8]	-7.74 [-29.7-17.5]	0.321	16.0 [12.0-26.3]	14.0 [12.0-22.5]	-7.69 [-25.7-13.3]	0.115	15.0 [13.5-23.0]	14.0 [12.0-23.0]	-8.33 [-29.4-12.1]	0.143	0.965
Uric acid, mg/dL	5.10 ± 1.38	5.10 ± 1.17	0.93 ± 18.5	0.711	5.36 ± 1.25	5.39 ± 1.14	0.66 ± 15.3	0.795	4.98 ± 1.02	5.09 ± 0.96	2.84 ± 14.4	0.627	0.862
Fat mass, kg	34.8 ± 6.33	30.8 ± 6.31	-10.5 ± 12.0	<0.0001	36.0 ± 6.89	30.7 ± 7.06	-15.2 ± 9.13	<0.0001	35.6 ± 7.01	28.8 ± 6.04	-18.3 ± 12.2	<0.0001	0.047 <sup>a</sup>
Fat free mass, kg	46.9 ± 5.12	45.4 ± 2.97	-3.90 [-6.65-(-2.68)]	0.074	47.6 ± 4.60	45.0 ± 3.20	-4.71 [-7.88-(-2.78)]	<0.0001	46.4 ± 2.94	43.8 ± 3.23	-5.13 [-7.13 -(-2.68)]	<0.0001	0.420
Visceral fat, level	9.20 ± 1.94	7.92 ± 2.13	-12.0 ± 12.5	<0.0001	10.2 ± 3.04	8.24 ± 2.08	-15.8 ± 17.3	0.0001	9.21 ± 2.26	7.41 ± 2.12	-19.2 ± 14.8	<0.0001	0.246
Physical activity level, METs/min	693 [384-1386]	1340 [433-1868]	108 ± 240	0.022	693 [462-1386]	1575 [594-3804]	148 ± 170	<0.0001	693 [429-1386]	1422 [1172-2517]	146 ± 141	<0.0001	0.073

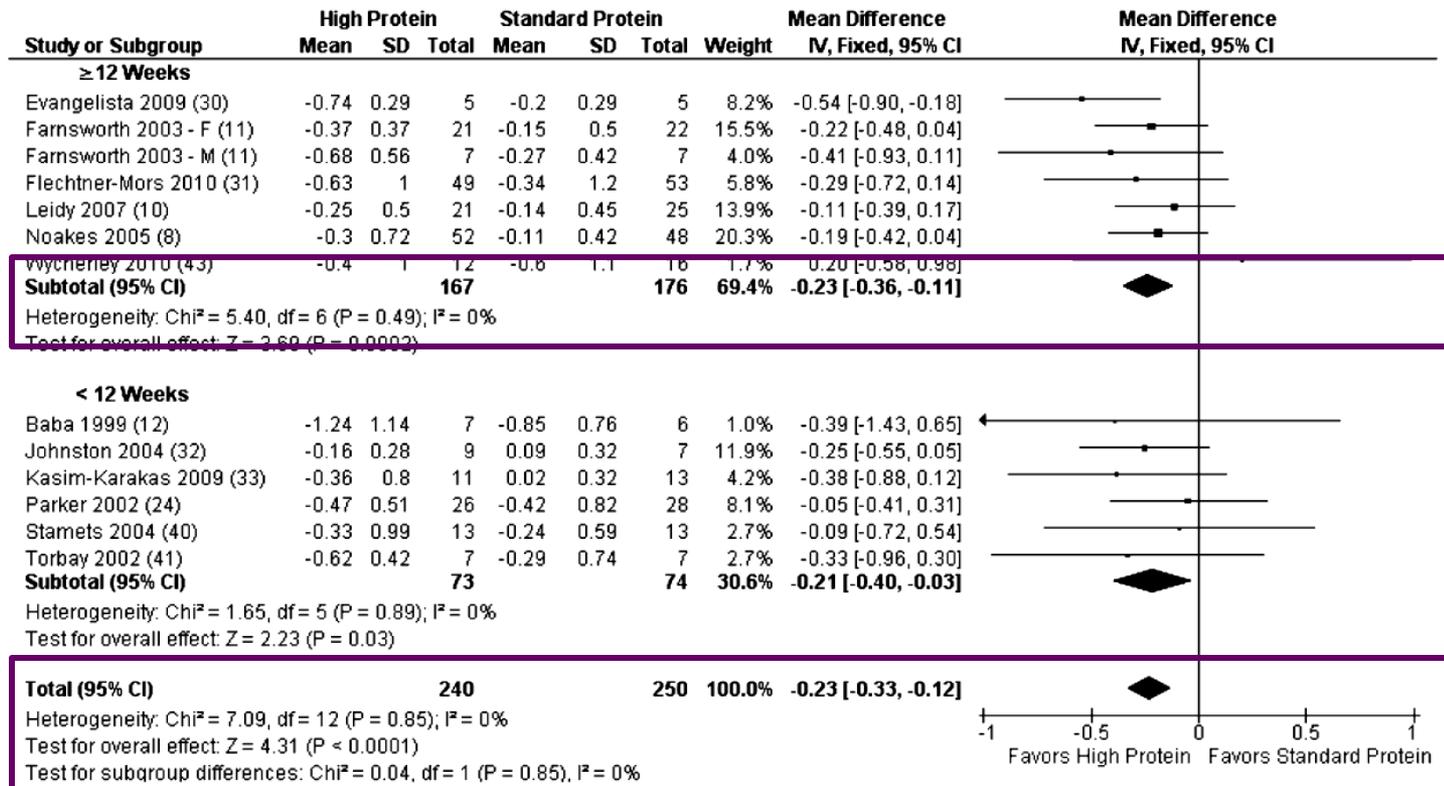
Dieta con un 35% de proteína indujo un mayor descenso de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos

- Diversos estudios han demostrado **mayor descenso** de **colesterol total** y **LDL** con dietas ricas en **proteínas** (Lawrence JA et al., *JAMA* 2005;294(19):2455-2464.).
- Efecto **más sólidamente evidenciado** es el **efecto hipotrigliceridemiante** (Wycherley TP et al. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1281–98).



Tesis  
doctoral;  
Rocío Mateo  
Gallego

**Dieta rica en proteínas, en comparación con dieta normoproteica, induce un mayor descenso de triglicéridos (-20.23 mmol/L; 95% CI: 20.33, 20.12 mmol/L).**

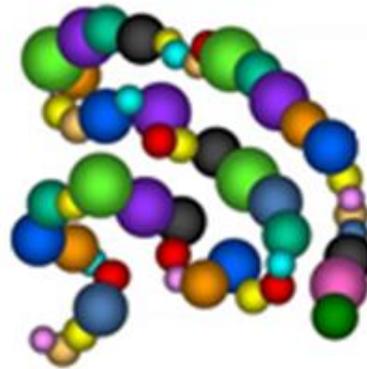


**FIGURE 4.** Meta-analysis for changes in triglycerides (mmol/L) in randomized controlled trials that compared high-protein, low-fat diets with isocalorically prescribed standard-protein, low-fat, energy-restricted diets. IV, inverse variance.

**Pérdida y mantenimiento de peso corporal**

**Pérdida y mantenimiento de grasa corporal**

**Funcionalidad tejido graso**



**Mejora resistencia periférica insulina**

**Mejora perfil lipídico**

**Mejora incidencia enf. cardiovasculares**

- Algunos estudios han **asociado** el consumo de **proteína** con **incremento de enfermedad cardiovascular** (Pan A et al. *Arch Intern Med* 2012; 172(7): 555–563.)  
 → Efecto **directamente ligado** al consumo de **carnes rojas y procesadas**.

<b>Unprocessed red meats</b>	CVD death	13 PCs	high vs low		1.12 (0.95, 1.33)	Abete I 2014
	Stroke	5 PCs	Each 1 serving/day (100 g)		1.13 (1.03, 1.23)	Chen G 2013
	Diabetes	9 PCs	Each 1 serving/day (100 g)		1.19 (1.04, 1.37)	Pan A 2011
<b>Processed red meats</b>	CVD death	6 PCs	Each 1 serving/day (50 g)		1.24 (1.09, 1.40)	Abete I 2014
	Stroke	5 PCs	Each 1 serving/day (50 g)		1.11 (1.02, 1.20)	Chen G 2013
	Diabetes	8 PCs	Each 1 serving/day (50 g)		1.51 (1.25, 1.83)	Pan A 2011
<b>White meat (poultry, rabbit)</b>	CVD death	5 PCs	Each 1 serving/day (100 g)		1.00 (0.87, 1.15)	Abete I 2014

D Mozaffarian. *Circulation* 2016; 133(2):187-225.

Reducción de riesgo mortalidad asociado a consumo de carne roja o procesada si sustitución por carne magra

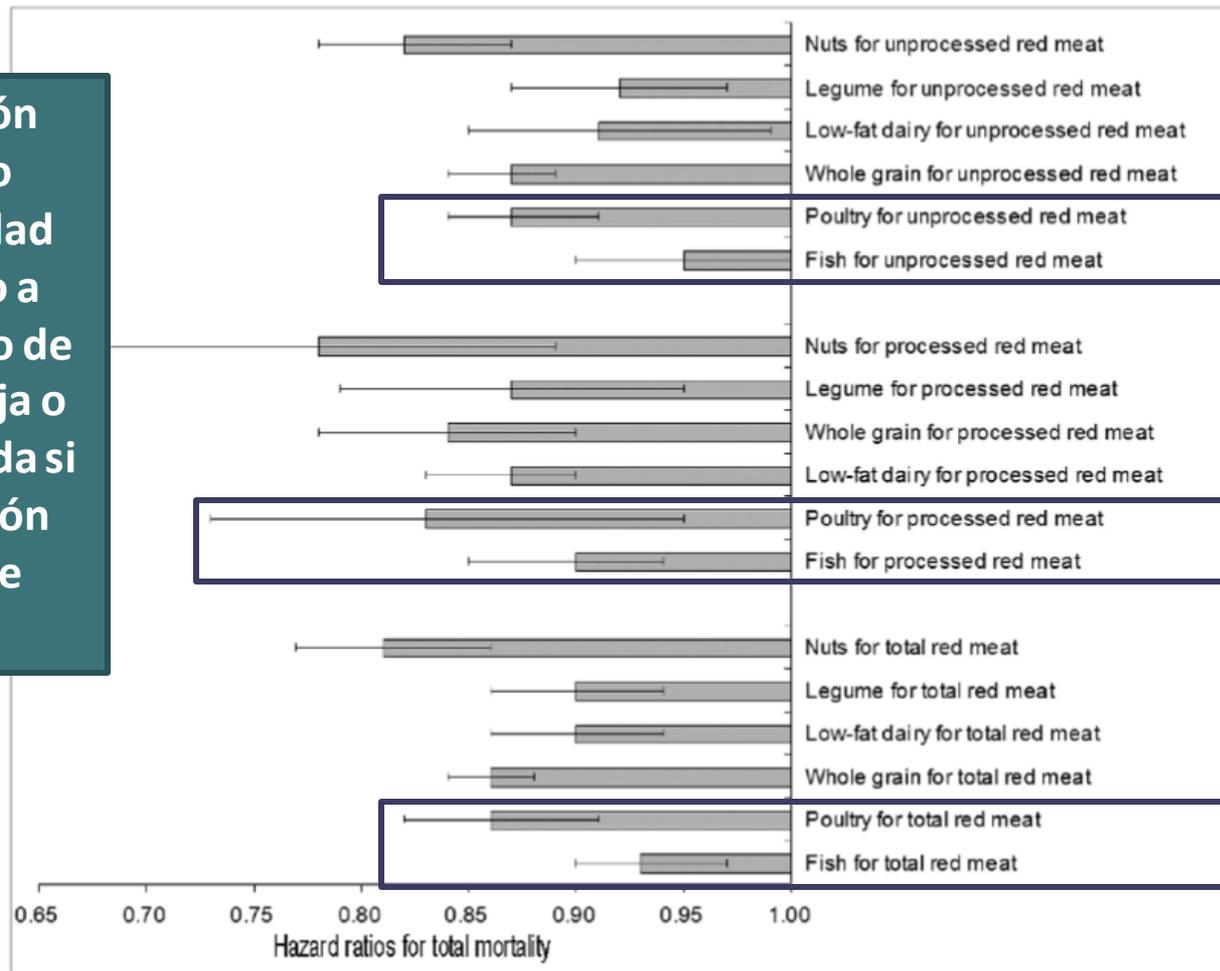
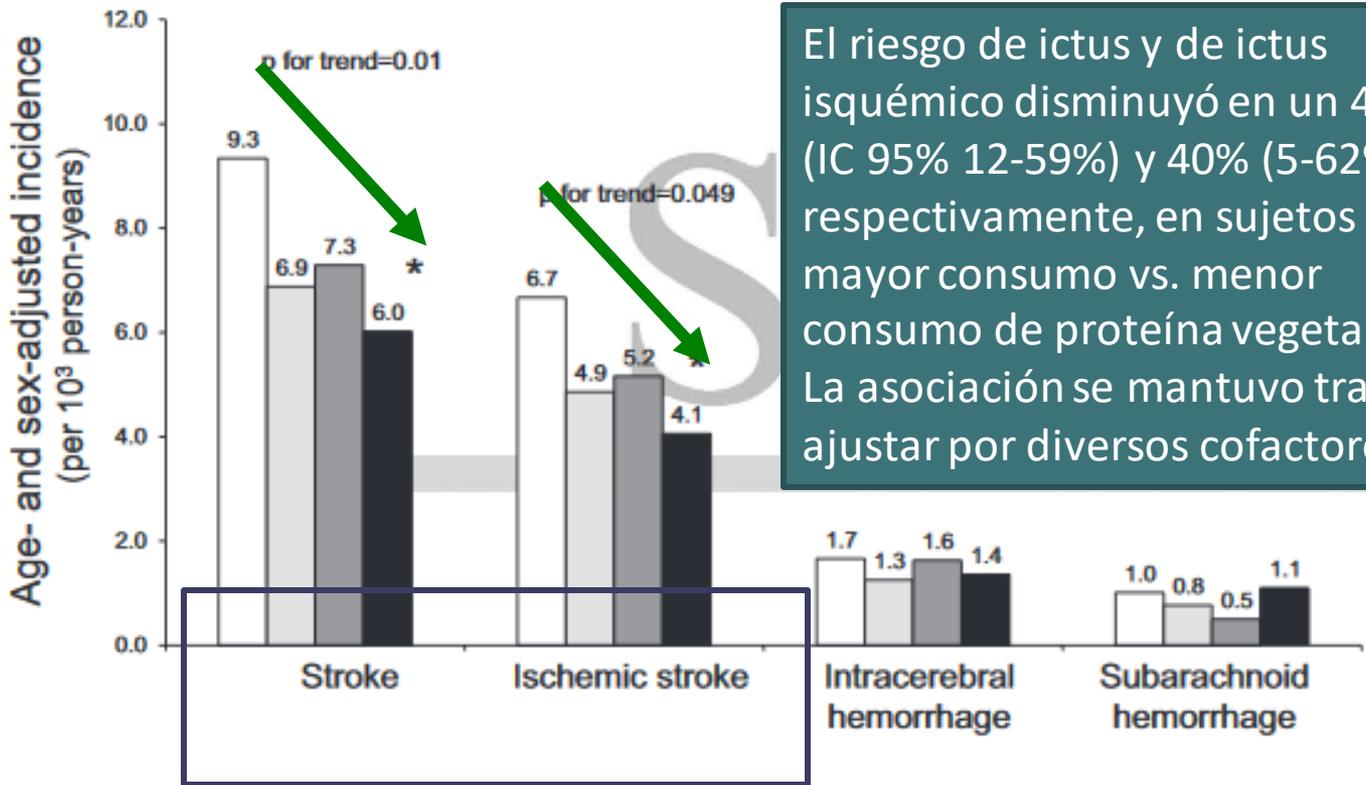


Figure 2. Hazard ratios and 95% confidence intervals for total mortality associated with replacement of other food groups for red meat intake

Pan A et al. *Arch Intern Med* 2012; 172(7): 555-563.

2400 sujetos japoneses (40-79 años) seguidos durante 19 años

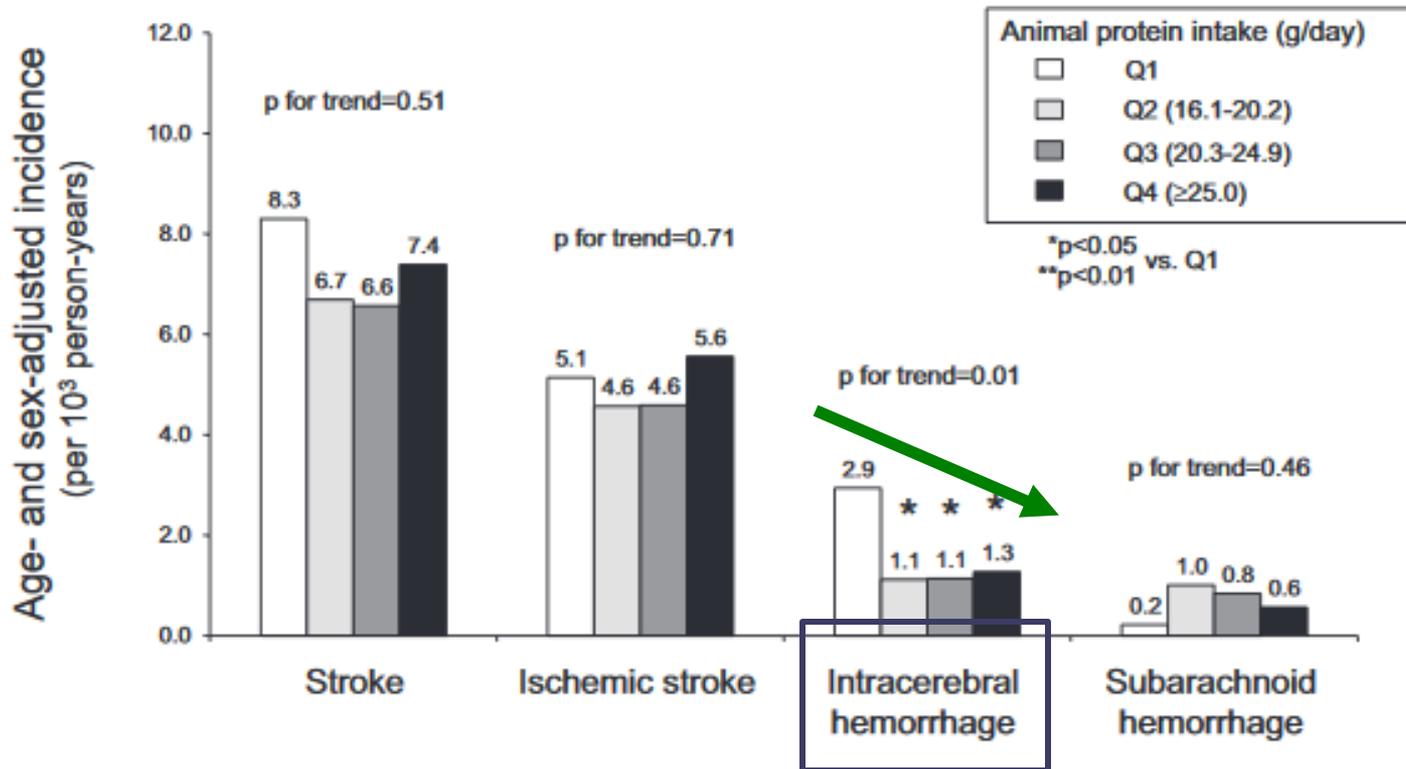
### A Vegetable protein intake



El riesgo de ictus y de ictus isquémico disminuyó en un 40% (IC 95% 12-59%) y 40% (5-62%), respectivamente, en sujetos con mayor consumo vs. menor consumo de proteína vegetal. La asociación se mantuvo tras ajustar por diversos cofactores.

Sujetos con un mayor consume de proteína animal presentaron un 53% (4–77%) menor riesgo de hemorragia intracerebral vs. aquellos con un menor consumo. La asociación se mantuvo tras ajustar por diversos cofactores.

## B Animal protein intake



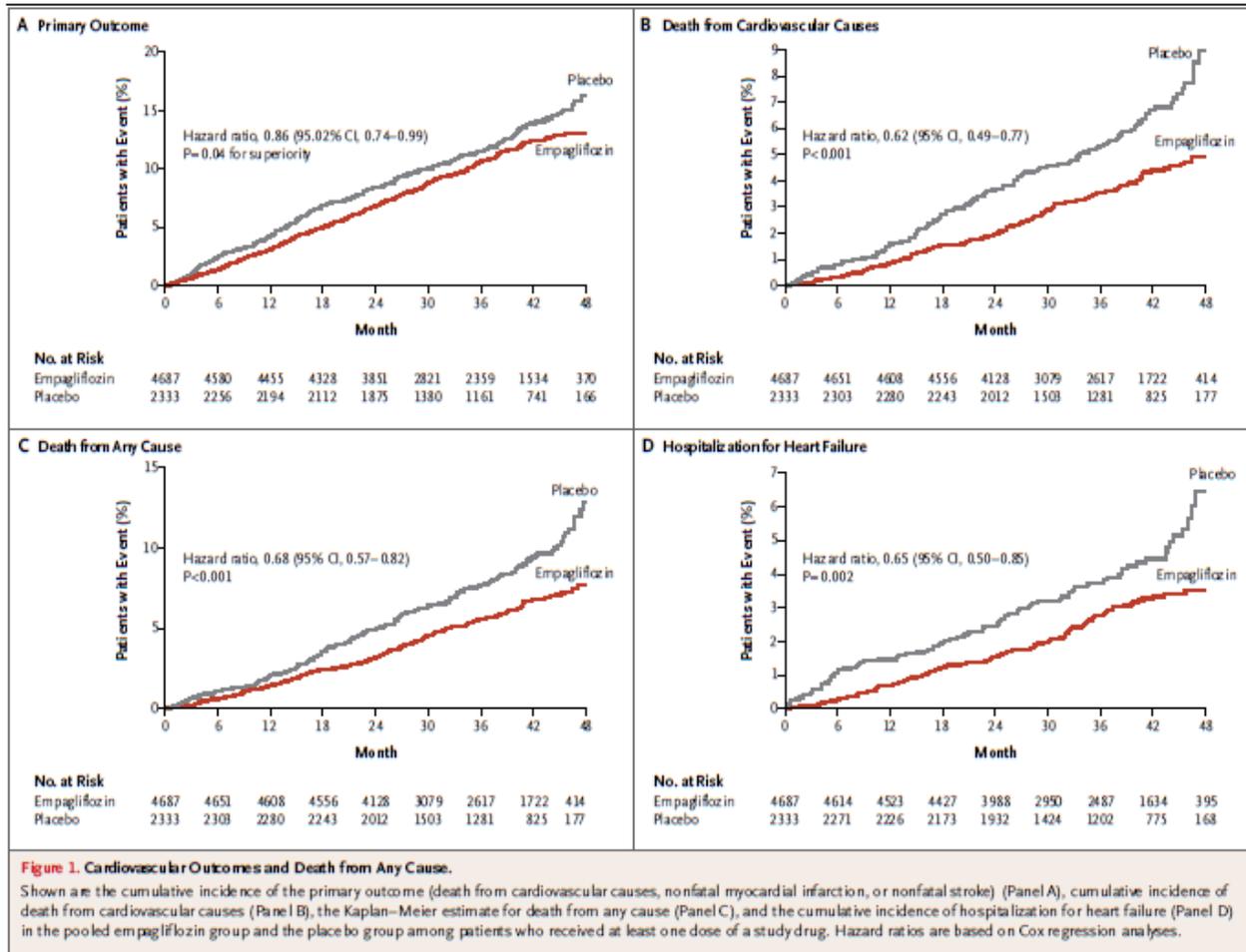
# CONCLUSIONES

---

- **Dietas ricas en proteínas** inducen una **mayor pérdida** de **peso, grasa corporal** y **preservan** de forma más efectiva la **masa muscular** a través de diferentes mecanismos que incluyen un incremento de la saciedad, una mayor termogénesis de los alimentos, una regulación de hormonas endocrinas y otros mecanismos reguladores del apetito, entre otros.
- Dietas ricas en proteínas inducen una **mayor mejora cardiometabólica** (insulina, glucosa, HbA1c, triglicéridos, tensión arterial, etc.) aunque los mecanismos no están completamente elucidados.
- Dietas ricas en proteínas parecen inducir **mejora** en la **funcionalidad** del **tejido adiposo**, lo que pudiera **mediar** los efectos anteriormente descritos.

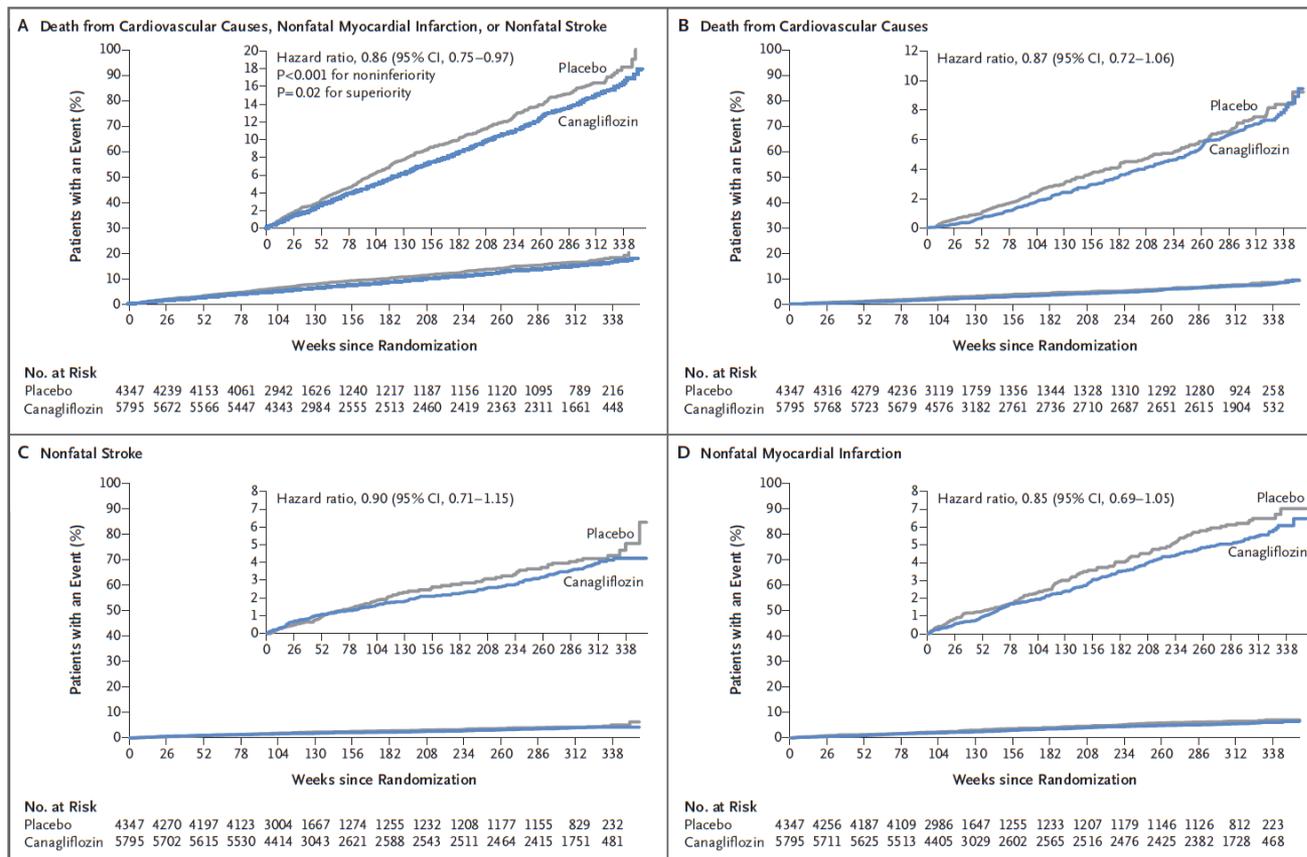
ORIGINAL ARTICLE

# Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes



ORIGINAL ARTICLE

# Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes



**Figure 2. Cardiovascular Outcomes in the Integrated CANVAS Program.**

The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. The hazard ratios and 95% confidence intervals for the primary outcome and the components of the outcome were estimated with the use of Cox regression models with stratification according to trial and history of cardiovascular disease for all canagliflozin groups combined versus placebo. Analyses are based upon the full, integrated data set comprising all participants who underwent randomization. The inset in each panel shows the same data on an enlarged y axis.

# FICHA TÉCNICA: EMPAGLIFOZINA Y CANAGLIFOZINA

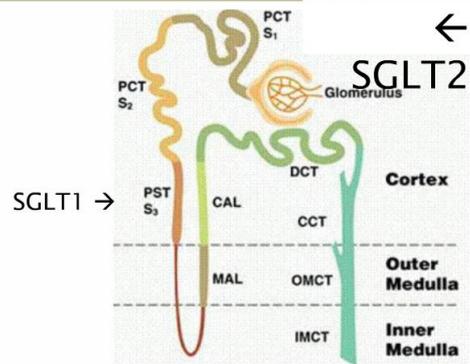
## Insuficiencia renal

El tratamiento con Jardiance no debe iniciarse en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl <60 ml/min. En pacientes que toleran la empagliflozina y cuya TFGe se encuentra sistemáticamente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con un CrCl < 60 ml/min, la dosis de empagliflozina debe ajustarse o mantenerse en 10 mg una vez al día. El tratamiento con empagliflozina debe interrumpirse cuando la TFGe se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o el CrCl se encuentre sistemáticamente por debajo de 45 ml/min. La empagliflozina no debe utilizarse en pacientes con ERT ni en pacientes sometidos a diálisis, pues no se espera que vaya a ser eficaz en estos pacientes

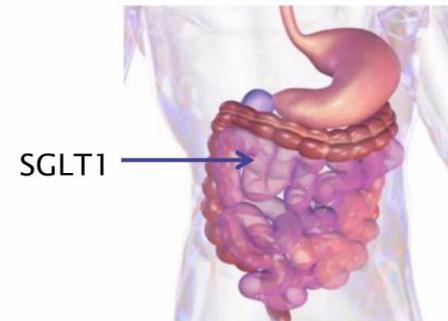
## Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con una TFGe de 60 a <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl de 60 a < 90 ml/min no es necesario un ajuste de dosis. Canagliflozina no se debe iniciar en pacientes con una TFGe < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl < 45 ml/min. En pacientes que toleran bien canagliflozina con TFGe constantemente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl 60 ml/min, la dosis de canagliflozina se debe ajustar o mantenerse en 100 mg una vez al día. La administración de canagliflozina se debe interrumpir cuando la TFGe se mantenga constantemente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o el CrCl constantemente por debajo de 45 ml/min.

# Sotagliflozin: Dual SGLT1/SGLT2 Inhibitor for type 1 and type 2 Diabetes



- SGLT2 reabsorbs 90% of filtered glucose in the kidney
- Inhibiting SGLT2 in the kidney increases glucose excretion in the urine, resulting in reduced blood glucose
- Mechanism is independent of insulin but diminishes in effect with declining renal function
- SGLT1 is also present in proximal tubule



- SGLT1 is the primary transporter for glucose and galactose in the gastrointestinal (GI) tract
- Inhibiting SGLT1 in the GI tract: results in delayed postprandial glucose absorption: ↑ GI hormones: GLP1 and PYY
- Mechanism is independent of insulin and efficacy is not affected by reduced renal function
- Sotagliflozin demonstrates potent inhibition of SGLT1 as assessed by IC<sub>50</sub> (~18x more potent than canagliflozin)

# Sotagliflozin is a Potent Inhibitor of Both SGLT1 and SGLT2

- Internally generated by medicinal chemists at Lexicon
- Dual SGLT1 and SGLT2 inhibition differentiates sotagliflozin from selective SGLT2 inhibitors
- Sotagliflozin demonstrates:
  - ✓ The most potent inhibition of SGLT1
  - ✓ ~18x more potent inhibition of SGLT1 than canagliflozin
  - ✓ Potent inhibition of SGLT2

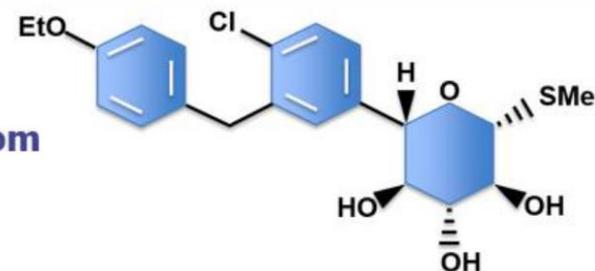
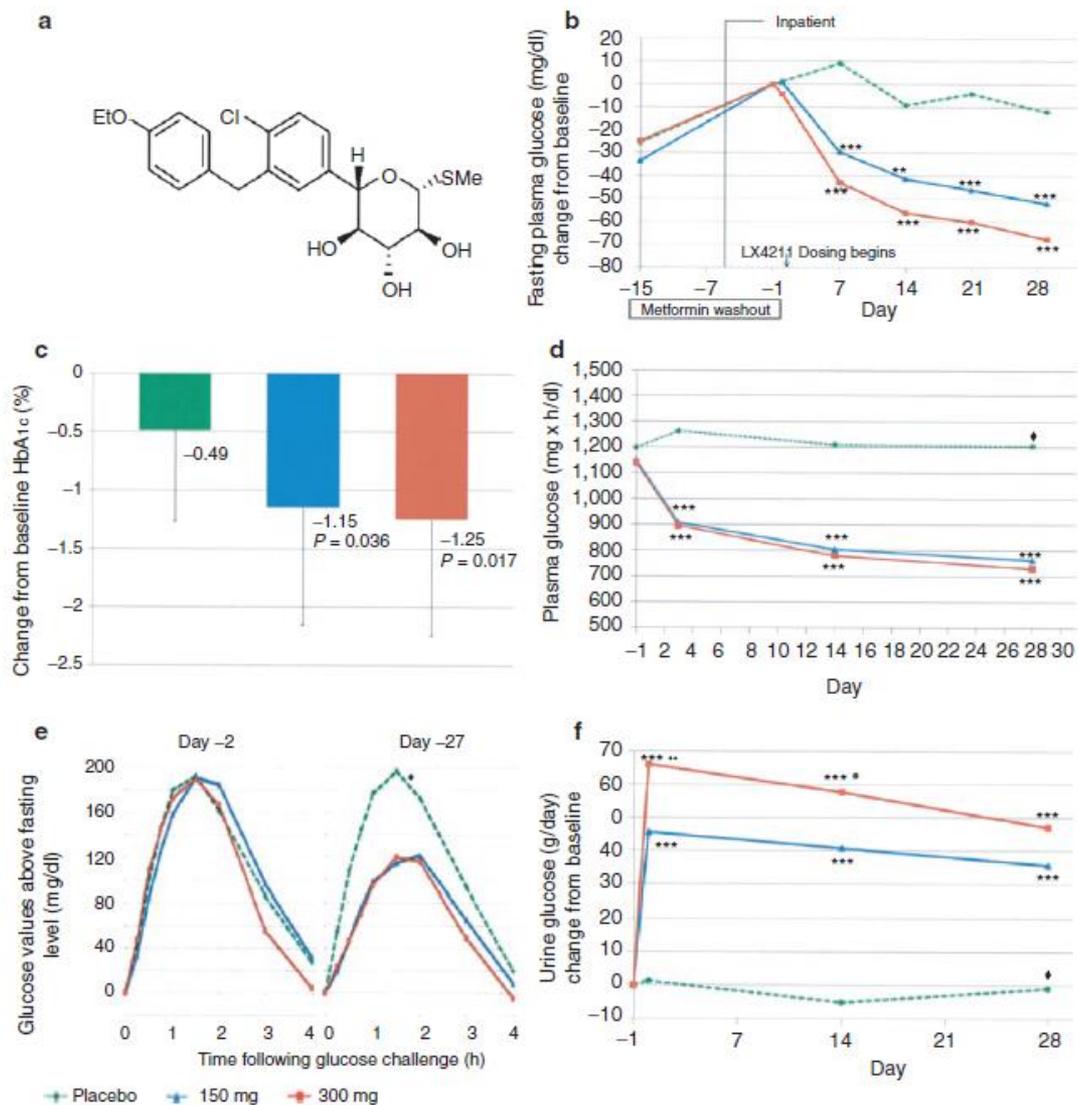


Table 1—Summary of the most advanced SGLT2 inhibitor compounds (refs. 28–31)

Compound	SGLT2 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	SGLT1 IC <sub>50</sub> (nmol/L)	SGLT2/SGLT1 selectivity	Highest approved dose (mg) <sup>a</sup>	Status
Canagliflozin	4.2	663	160	300	Approved in U.S., EU, Japan, other countries
Dapagliflozin	1.2	1,400	1,200	10	Approved in U.S., EU, Japan, other countries
Empagliflozin	3.1	8,300	2,700	25	Approved in U.S., EU
Ipragliflozin	5.3	3,000	570	50	Approved in Japan
Luseogliflozin	2.3	3,990	1,770	5	Approved in Japan
Tofogliflozin	6.4	12,000	1,875	20	Approved in Japan
Ertugliflozin	0.9	1,960	2,200	25	Phase 3
LX-4211 (sotagliflozin)	1.8	36	20	400	Completed phase 2

<sup>a</sup>Highest approved dose or the highest dose still in development for compounds that have not yet been approved.



## 24 hour UGE:

	LX4211	Placebo
Mean Change from baseline in UGE (g/24 hrs)	33.6	-1
<i>p</i> (LX4211 vs. placebo)	<0.001	-

	LX4211	Placebo
eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> (N=16)		
	42	-2
<i>p</i> (LX4211 vs. placebo)	<0.001	-
eGFR < 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup> (N=15)		
	21	0
<i>p</i> (LX4211 vs. placebo)	0.001	-

Glycemic efficacy despite **50%** lower UGE in lower eGFR is consistent with robust SGLT-1 inhibition

# Sotagliflozin Clinical Development Plan (CDP) in T2DM: **Key Objectives**

---

- Satisfy regulatory requirements (FDA, EMA)
  - Glycemic Efficacy
  - Safety database (on study drug)
    - Overall:  $\geq 2500$
    - $\geq 12$  months: 1300-1500
    - $\geq 18$  months: 300 – 500
  - Cardiovascular Outcomes (MACE)
- Demonstrate clinical value since there will be 3 or 4 SGLT2i's at launch
  - ● Use in CKD 3B and possibly CKD 4 (vs. restrictions for comparators)
  - Blood pressure lowering
  - Demonstrate utility in T2D patients on insulin
  - Demonstrate utility in T1D (Lexicon program)
  - Worsening Heart Failure (2<sup>nd</sup> outcomes trial)

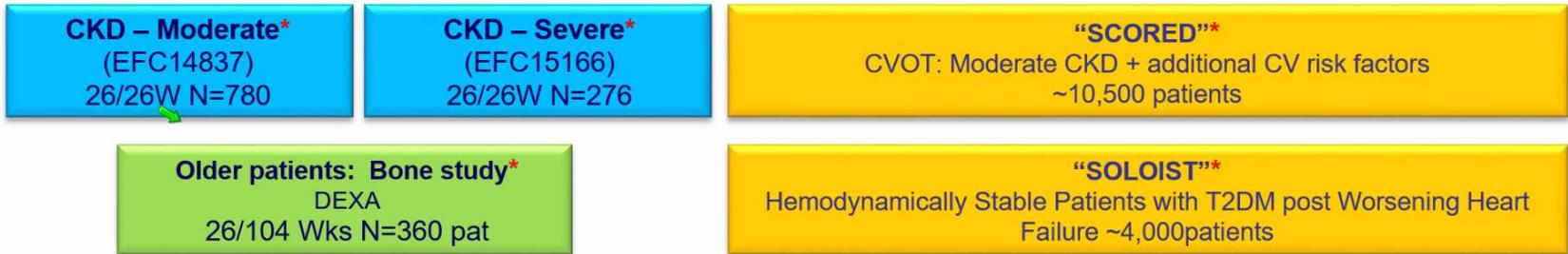
# Phase III T2DM: Current Clinical Development Plan

**\*200 and 400 mg dose being studied**



- Registration / Labeling
- Differentiation / Value
- Outcomes

## Studies in Special T2DM Populations-add-on to current diabetes treatment



**COMPUESTO: sotagliflozina/SAR439954**

**Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, para demostrar los efectos de Sotagliflozina sobre los eventos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2, factores de riesgo cardiovascular y función renal moderadamente reducida**

**CÓDIGO DE PROTOCOLO: EFC14875**

**NOMBRE DEL ESTUDIO: ensayo SCORED**

**Objetivos principales:**

La 2 objetivos principales de este estudio son demostrar que, en comparación con el placebo en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2), factores de riesgo cardiovascular (CV) y función renal moderadamente reducida, sotagliflozina:

- No es inferior al placebo en el criterio de valoración compuesto de muerte por causas CV, infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (eventos CV adversos mayores [MACE] de 3 puntos)
- Reduce el criterio de valoración compuesto de muerte por causas CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC)

<b>POBLACIÓN DEL ESTUDIO</b> <b>Criterios de selección principales:</b>	<b>Criterios de inclusión:</b> <b>Criterios de inclusión obligatorios (los 4 criterios son necesarios)</b> I 01. Consentimiento informado por escrito firmado I 02. Diabetes tipo 2 con HbA1c $\geq 7\%$ (53 mmol/mol) en la Selección (laboratorio central) I 03. Tasa de filtración glomerular estimada $\geq 25$ y $\leq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> utilizando la ecuación de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDER) de 4 variables (en la Selección, en función de los resultados obtenidos en el laboratorio central) I 04. Pacientes que cumplan alguno de estos requisitos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad <math>\geq 18</math> años, con al menos 1 (uno) de los factores de riesgo CV principales que se enumeran a continuación O</li> <li>- En ausencia de un factor de riesgo CV principal, edad <math>\geq 55</math> años, con al</li> </ul>
--	---

menos 2 (dos) de los factores de riesgo CV secundarios que se enumeran a continuación

Para ser considerados aptos para participar en el estudio, los pacientes deben cumplir los 4 (cuatro) criterios obligatorios. Los pacientes pueden ser aptos si presentan factores de riesgo CV principales y secundarios siempre que cumplan 1 de las 2 condiciones del Criterio de Inclusión número 4. A continuación se enumeran los factores de riesgo CV principales y secundarios.

**Factores de riesgo CV principales (al menos 1 criterio para cumplir el Criterio de Inclusión número 4)**

- A) Hospitalización por IC en los últimos 2 años
- B) Fracción de eyección (FE)  $\leq 40\%$   
*Documentada durante el año anterior mediante una prueba de imagen previa (como ecocardiograma, ventriculografía nuclear (MUGA), resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (TEP), tomografía de emisión monofotónica (SPECT), angiografía ventricular izquierda [VI])*  
**Nota: DEBERÁ realizarse un ecocardiograma para evaluar la FE en el momento de la Selección a todos los pacientes si no se ha documentado una evaluación de la FE durante el año anterior a la Selección**
- C) Diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda  
*Mediante electrocardiograma (ECG) o ecocardiograma*
- D) Calcio en las arterias coronarias (CAC)  $\geq 300$  unidades de Agatston  
*Documentado mediante TAC coronario*  
**Nota: si es necesario PUEDE realizarse un TAC coronario para la cuantificación del CAC y determinar la idoneidad del paciente si no se ha documentado previamente**
- E) Fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B  $\geq 400$  pg/ml (47 pmol/l)  
*En la Selección, en función de los resultados obtenidos en el laboratorio central*
- F) Troponina T ultrasensible  $>15,0$  pg/ml (0,015  $\mu\text{g/l}$ ) en varones y  $>10,0$  pg/ml (0,010  $\mu\text{g/l}$ ) en mujeres  
*Durante la fase de Selección, en función de los resultados obtenidos en el laboratorio central*
- G) Proteína C-reactiva ultrasensible  $>3$  mg/l (28,6 nmol/l)  
*En la Selección, en función de los resultados obtenidos en el laboratorio central, si el Investigador no considera que la elevación se debe a un trastorno inflamatorio agudo (p. ej., una infección aguda)*
- H) Cociente albúmina/creatinina en orina  $\geq 300$  mg/g (34 mg/mmol)  
*En la Selección, en función de los resultados obtenidos en el laboratorio central*

**Factores de riesgo CV secundarios (en caso de ausencia de factores de riesgo CV principales, al menos 2 criterios para cumplir el Criterio de Inclusión número 4)**

- I) Índice de masa corporal  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> en la Selección
- J) Dislipidemia a pesar de recibir tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas:
  - Colesterol de lipoproteínas de baja densidad  $>130$  mg/dl ( $>3,36$  mmol/l)

Ó

- Colesterol de lipoproteínas de alta densidad  $<40$  mg/dl ( $<1,03$  mmol/l) en varones o  $<50$  mg/dl ( $<1,29$  mmol/l) en mujeres

*Basado en la última medición analítica documentada en los 6 meses anteriores*

- K) Fumador/a en la actualidad  
*Consumo medio de al menos 1 cigarrillo, pipa o puro al día, en la Selección*
- L) Cuantificación de calcio en las arterias coronarias  $>100$  y  $<300$  unidades de Agatston  
*Documentado mediante TAC coronario*  
**Nota:** si es necesario **PUEDE** realizarse un TAC coronario para la cuantificación del CAC y determinar la idoneidad del paciente **si no se ha documentado previamente**
- M) Cociente albúmina/creatinina en orina  $\geq 30$  mg/g y  $<300$  mg/g (3 y 34 mg/mmol)  
*Durante la fase de Selección, en función de los resultados obtenidos en el laboratorio central*
- N) Presión arterial sistólica  $>140$  mmHg y presión arterial diastólica  $>90$  mmHg en la Visita de Selección a pesar de recibir tratamiento con antihipertensores
- O) Antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura (definida como IM o procedimiento de revascularización coronaria) en un familiar de primer grado  
*Familiar varón  $<55$  años o mujer de  $<65$  años*

**Criterios de exclusión:**

- E 01. Antecedentes de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar no cetósico en los 3 meses anteriores a la Visita de Selección o entre la Selección y la Aleatorización
- E 02. Tratamiento antihiperglucemiante (si procede) que, en opinión del Investigador, no ha sido estable en las 12 semanas anteriores a la Selección o entre la Selección y la Aleatorización
- E 03. Los pacientes que tienen previsto iniciar tratamiento con un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (distinto del fármaco del estudio) durante el estudio. Esto incluye a los pacientes que, **en opinión del Investigador**, y en función de su perfil de enfermedades concomitantes, es probable que reciban un inhibidor del SGLT2 (distinto del fármaco del estudio) durante el estudio
- E 04. Cualquier inhibidor del SGLT2  $<1$  mes antes de la Visita de Selección o entre la Selección y la Aleatorización
- E 05. Complicaciones en las extremidades inferiores (como úlceras cutáneas, infecciones, osteomielitis y gangrena) identificadas durante la fase de Selección y que sigan precisando de tratamiento en la Aleatorización
- E 06. Cualquier reacción alérgica a algún inhibidor del SGLT2 o a sotagliflozina
- E 07. Presión arterial  $\geq 180$  mmHg (sistólica) o  $\geq 110$  mmHg (diastólica) en las Visitas de Selección y Aleatorización
- E 08. Hospitalización por urgencia hipertensiva en los 3 meses anteriores a la Aleatorización.
- E 09. IC terminal: que requiere dispositivo de asistencia ventricular izquierda, globo de contrapulsación aórtica (GCA), o cualquier tipo de asistencia mecánica en el momento de la Selección
- E 10. Procedimientos de revascularización coronaria, implantación de

# Procedimiento

- Teléfono: 636031994
  - Llamada
  - Whatsup
  - Teléfono del enfermo
  - Disposición a participar