

Los Conceptos en Evolución sobre Diabetes[◊]

Juan Manuel Malacara* y Ma. Eugenia Garay-Sevilla*.

RESUMEN

Los conceptos sobre la diabetes mellitus tipo 2 han evolucionado rápidamente. Actualmente se cuestionan las bases conceptuales y la utilidad práctica del síndrome metabólico, aunque la importancia de sus componentes sigue vigente. La definición actual de la prediabetes también parece endeble, como un medio para identificar la etapa preclínica de la enfermedad. La resistencia a la insulina aunque ya no se identifica como la causa principal de la diabetes mellitus, tiene un componente muy importante que debe ser considerado, que es el hígado graso no alcohólico. Por otra parte la deficiente secreción de insulina se considera la condición *sine qua non* para la instalación de la diabetes mellitus tipo 2, pero su defecto principal no ha sido identificado aunque si diversos factores coadyuvantes. Se han identificado cerca de 15 genes asociados a la enfermedad, pero se calcula que solo explican cerca del 15% de su variabilidad. Por ello se explora la importancia de las improntas perinatales, como el peso al nacer, las condiciones metabólicas de la madre y la alimentación el primer año de vida. La importancia de la alimentación tanto en calidad como en cantidad, ahora se examina con más detalle mediante el estudio del efecto de la ingesta de AGEs (productos finales de glucosilación avanzada) y los ácidos grasos *trans*, que parecen participar en la fisiopatología y el curso clínico de la diabetes.

ABSTRACT

Important concepts on diabetes Mellitus have evolved recently. The concepts and practical applications on the metabolic syndrome have been questioned, yet the importance of its components is unchanged. The actual definition of prediabetes is also under scrutiny, and its utility for the identification of the preclinical stage of diabetes seems of limited utility. Insulin resistance is no longer considered the principal factor underlying diabetes, however non-alcoholic fatty liver disease is identified as frequent and important associated pathology. Deficient insulin secretion is now considered a *sine qua non* condition for the installation of diabetes, but the main cause of it is yet to be recognized. In recent months about fifteen genes associated to type 2 diabetes have been identified, but they can only account for about fifteen percent of the variability on the installation of disease. The importance of perinatal imprinting and the influence of early alimentary experiences for the future appearance of diabetes and the cardiovascular risk are now under reconsideration. The importance of feeding on the appearance of metabolic alterations, now focus attention on the food content of advanced glycosilation end products (AGEs) and the *trans*- fatty acids. These factors may also be significant for the physiopathology and clinical course of diabetes mellitus.

La diabetes preocupa profundamente a la sociedad por su elevado costo humano y económico. Por ello ésta enfermedad es motivo de un gran esfuerzo de investigación en todo el mundo. En los últimos seis años, desde nuestra revisión previa del problema (1) han ocurrido importantes avances que es importante revisar.

Palabras clave:

Diabetes mellitus; Síndrome metabólico; Resistencia a la insulina; Secreción de insulina.

Keywords:

Diabetes mellitus; Metabolic syndrome; Insulin resistance; Insulin secretion.

De los dos tipos principales de diabetes: Tipo 1 (que depende de insulina y habitualmente se presenta en los jóvenes) y la tipo 2 (que no requiere usualmente de insulina y se presenta en los adultos) la tipo 2 es la más frecuente y se encuentra principalmente en personas con obesidad predominante en el abdomen (obesidad central), atribuida a exceso de alimentación y vida sedentaria. También se relaciona con factores raciales (es más frecuente en los asiáticos y los indoamericanos) y con estrés.

[◊] Artículo invitado.

* Departamento de Ciencias Médicas. División de Ciencias de la Salud. Campus León de la Universidad de Guanajuato.

EL CONCEPTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN ESCRUTINIO

En 1988 Reaven hizo una propuesta sorprendente: La obesidad, la diabetes mellitus, la dislipidemia (alteraciones del colesterol, los triglicéridos y otras formas de lípidos), y la presión arterial elevada se derivan de la *resistencia a la insulina*, que es la respuesta disminuida de los tejidos a los efectos de la insulina. Este concepto fue pronto avalado por otros expertos y se desarrolló el concepto de que la resistencia a la insulina es la *causa* de la diabetes.

Al acumularse la experiencia de que muchos pacientes obesos y diabéticos no tienen resistencia a la insulina se modificó el concepto de *síndrome metabólico*. Entonces surgió la propuesta de que este síndrome es un conglomerado de problemas como la obesidad (localizada en el abdomen), resistencia a la insulina, hipertensión arterial, alteración de los lípidos, y diabetes o intolerancia a la glucosa. Este cúmulo de problemas conduce a un riesgo cardiovascular (problemas de infarto y de accidentes cerebrovasculares) elevado con la intervención de alteraciones moleculares que favorecen la inflamación y la coagulación de la sangre (y por lo tanto formación de embolias o trombos, tanto en el corazón como el cerebro).

La comunidad internacional, preocupada por definir adecuadamente los riesgos de diabetes y problemas cardio- y cerebrovasculares propuso dos criterios diferentes para diagnosticar el síndrome metabólico: uno de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y otro del National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III). Estos criterios conjugan la evaluación del grado de obesidad, la alteración de los lípidos, elevación de la presión arterial y modificaciones de la glucosa o de la excreción de albúmina. Estos han sido utilizados en el mundo ampliamente en la investigación, pero con una repercusión limitada en la clínica.

Recientemente se ha recomendado reevaluar el concepto del síndrome metabólico basado en varias objeciones concretas entre las principales: 1) ¿Es el "síndrome metabólico" un verdadero *síndrome* o solamente la acumulación de factores de riesgo metabólico y cardiovascular que comparten vías fisiopatogénicas; 2) La clasificación en dos categorías (con y sin síndrome metabólico) sin graduación ¿es de utilidad clínica?; 3) También se cuestiona si el riesgo cardiovascular que implica el diagnóstico de síndrome metabólico es más adecuado que la suma de los riesgos de sus componentes y 4) Finalmente, el considerar

que se trata de *un síndrome* implicaría que sólo se pueda atribuir a una sola causa subyacente, cuando parece resultar de diversos orígenes (Kahn y cols, 2005). Stern y cols (2004) encontraron que el síndrome metabólico no es mejor para predecir la aparición de la diabetes que otros modelos. Por éstos motivos ha aumentado progresivamente los investigadores que consideran que el concepto de síndrome metabólico debe ser abandonado para hablar de una manera más general de *riesgo cardiovascular* para identificar sus orígenes (Reaven, 2005).

PREDIABETES, CONCEPTO CAMBIANTE

Desde hace más de 50 años se han buscado los criterios para identificar los pacientes que están en una etapa preclínica de la diabetes mellitus tipo 2, para establecer las medidas correctivas apropiadas. Sin embargo, los criterios para ello son difíciles de encontrar. En los años sesentas el "triángulo de sospecha" de Fajans y Conn, con niveles de glucosa entre 100 y 110 mg/dl a las dos horas de la carga de glucosa, ahora se consideran dentro del rango normal. En años posteriores, con base en que la enfermedad tenía una fuerte carga genética, se consideró que el hijo de ambos padres diabéticos es *prediabético*. La experiencia ha demostrado que esta situación es de fuerte riesgo pero no se puede considerar como una etapa preclínica de la enfermedad.

Actualmente se acepta la recomendación de la OMS de que se debe considerar como "prediabético" a la persona que tenga *glucosa de ayuno alterada* en el rango de 100 a 125 o bien *tolerancia a la glucosa alterada*, es decir niveles de 140 a 199 después de la carga con 75 de glucosa oral. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que la glucosa de ayuno alterada da un riesgo de 20% a 30% de aparición de diabetes en los próximos 5 años, cifra que se eleva cuando además está alterada la tolerancia a la glucosa. En nuestro medio hemos encontrado que 7% de los escolares de la ciudad de León tienen glucosa de ayuno alterada (Malacara y cols, 2008). En general la experiencia acumulada indica que la "prediabetes" solo representa un riesgo para la enfermedad y no puede considerarse como una verdadera etapa preclínica. Ferrannini y cols (2004) hicieron un estudio prospectivo en un grupo de personas con y sin alteraciones en la tolerancia a la glucosa y encontraron que en el 75% de los casos la aparición de la diabetes inicia de manera rápida, sin previa intolerancia de la glucosa.

EL PAPEL DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA DIABETES

Como se mencionó anteriormente, se atribuyó a la resistencia a la insulina un papel central en la aparición de la diabetes. En algún tiempo se consideró que era defecto más importante en la enfermedad. Las evidencias posteriores han rectificado este concepto. En la actualidad se considera que representa un riesgo para la enfermedad, pero no es el evento central. Hay información de que su papel es diferente en distintas etnias. Es importante en los Indios Pima de Arizona y en menor medida en otros grupos indoamericanos y asiáticos. Goldfine y cols (2003) encontraron que la resistencia a la insulina es un pobre predictor de diabetes mellitus en sujetos sin historia natural de la enfermedad.

Exceptuando enfermedades poco comunes, la resistencia a la insulina se ha atribuido a modificaciones metabólicas por ejemplo por diversos compuestos que modifican el metabolismo, como el *factor de necrosis tumoral* (TNF- α) que se produce en las infecciones, o a sustancias que modifican la respuesta de las mitocondrias como los agonistas de PPAR γ , factores de transcripción que modifican el metabolismo. También se han identificado diversas proteínas que presuntamente disminuyen la respuesta de los tejidos a la insulina como las resistinas y otras cuyo papel en el metabolismo no es claro.

Sin embargo, recientemente ha surgido la importancia del depósito excesivo de grasa en el hígado. El **hígado graso no alcohólico**, se encuentra entre el 50% y 70% de los pacientes diabéticos y es un importante factor de riesgo de diabetes en las personas sin diabetes. En los Estados Unidos tiene una alta frecuencia en la etnia de los México – Americanos, en la que están afectados el 30%. Esta alteración se puede detectar con ultrasonido, y usualmente tiene elevada la enzima alanina – transferasa. Además los afectados tienen mayor riesgo de cirrosis y cáncer hepático. No conocemos la frecuencia de esta alteración en nuestro medio y es importante estudiarla en detalle para conocer sus repercusiones sobre la salud de la población (Stefan y cols, 2008).

LA DEFICIENCIA DE INSULINA

En los años recientes se han acumulado evidencias de que en la diabetes tipo 2 el defecto principal es la deficiente secreción de insulina, aunque usualmente no es tan severa como en la tipo 1. Se considera que la disminución de la primera fase de secreción de insulina es una condición *sine qua non* para la aparición

de la enfermedad. Algunas evidencias indican que, como en la fase 1, hay deficiencia de insulina progresiva desde antes de la aparición de la enfermedad, y que al alcanzar un nivel crítico, se instala la alteración bioquímica y en seguida el cuadro clínico.

El defecto primario que conduce a la deficiencia de insulina no es conocido. Solamente se han identificado factores hasta ahora considerados coadyuvantes en el proceso: la disminución de la masa de células beta del páncreas, la disminución de los canales de potasio sensibles a ATP, el daño oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la formación de depósitos de amiloide en tejido insular, inflamación (elevación de reactantes de fase aguda), el propio exceso de glucosa (glucotoxicosis) y el exceso de lípidos (lipotoxicosis) que dañan el funcionamiento de la célula beta del páncreas.

LOS GENES DE LA DIABETES

Los genes de la forma común diabetes mellitus fueron buscados denodadamente en el último decenio. Solo en los últimos dos años, explorado lo ancho del genoma, con técnicas de alta eficiencia en miles de individuos, apareció información abundante sobre genes “significativamente” asociados a la diabetes mellitus tipo 2. Se han identificado cerca de 15 genes, el más importante se considera el *TCF7L2*, gen relacionado con el desarrollo embrionario de órganos abdominales. Otros son *SLC30A8*, el *HHEX*, el *FTO* asociado a la obesidad, el *PPARG*, relacionado con el gasto energético mitocondrial; y el *KCNJ11*, el gen de un canal de potasio (Rampersaud y cols, 2007). Es importante que en su mayoría, los genes se relacionan con la secreción de insulina y no con la resistencia de los tejidos a la hormona. Otro aspecto más sorprendente es que en conjunto los genes identificados sólo explican una fracción de la variabilidad de la incidencia de la enfermedad, tal vez cerca del 15%.

FACTORES PRE- Y PERINATALES EN LA DIABETES

Considerando que la transmisión familiar de la diabetes es un hecho bien conocido y lo que hasta ahora la información genética aparece tener una influencia limitada de la aparición de la enfermedad, se ha dirigido la atención a las experiencias tempranas, que puedan condicionar cambios permanentes, o *improntas* que tuvieran efecto tardío, en la vida adulta favoreciendo la aparición de diabetes.

Desde la década de los ochentas se estudió ampliamente la propuesta de Barker (1998) de que el **bajo peso al nacimiento**, produce cambios metabó-

licos que favorecen la aparición de obesidad, diabetes y mayor riesgo cardiovascular en la vida adulta. Esto se ha confirmado en varias poblaciones, pero en otras no. En un estudio en el centro del México no encontramos relación obesidad en la adolescencia con el bajo, pero sí con el **alto peso al nacer** o sea la macrosomía (Aradillas y cols, 2007). Se propone que el riesgo del peso al nacer con obesidad y diabetes tiene un perfil en cubeta, o sea incrementado en los dos extremos. Hace falta mayor información sobre este punto.

Otros factores que han sido planteados como efectos perinatales sobre las condiciones metabólicas del adulto son: La obesidad materna afecta la capacidad de secreción y la sensibilidad de los tejidos en la etapa de adulto (Mingrone y cols, 2006). La hiperglucemia en el embarazo deja improntas metabólicas para los años posteriores (Hillier y cols 2007). La ingesta excesiva de grasas y ácidos grasos durante el embarazo es un factor de riesgo de obesidad en el niño. Por último, es importante examinar las evidencias de que la lactancia materna protege contra la obesidad del niño (Mayer-Davis y cols, 2006). A estos aspectos no se les ha prestado suficiente atención a pesar de las evidencias experimentales. Podrían explicar una parte de la transmisión familiar de la diabetes mellitus, independientemente de los genes, en cuyo caso son factores para ejercer acciones concretas para prevenir la diabetes.

LA ALIMENTACIÓN EN LA APARICIÓN DE LA DIABETES Y EL DESARROLLO DE LAS COMPLICACIONES

La alimentación y la actividad física son los principales factores que afectan tanto la aparición de la diabetes como su evolución. En cuanto al alimento, han surgido mayores evidencias de la importancia de la ingesta calórica excesiva, la dieta rica en grasas y el exceso de carbohidratos simples como factores de riesgo tanto para la aparición de obesidad y diabetes, como para la progresión de la enfermedad hacia las complicaciones principalmente en el riñón los nervios, los ojos y las arterias. Como complemento de estos factores, en los años recientes ha surgido la importancia del conte-

nido de productos finales de glucosilación avanzada (AGEs), por sus siglas en inglés) y de los ácidos grasos *trans* en la alimentación.

PRODUCTOS FINALES DE GLUCOSILACIÓN AVANZADA EN LA DIETA

Los AGEs se producen en el organismo como resultado de la incorporación no enzimática de la glucosa a las proteínas, especialmente en los radicales amino secundarios. Por tanto su producción depende del grado de elevación de la glucosa en el paciente.

Además de los AGEs endógenos, se ha llamado la atención sobre la importancia de los AGEs ingeridos en la alimentación. En general, los alimentos con alto contenido de lípidos y proteínas exhiben altos niveles de AGEs. Pero, la temperatura y método de cocción parecen ser más críticos que el tiempo para la formación de AGEs. Esto es evidenciado por los altos valores de AGEs en alimentos asados a temperaturas de 230° C por períodos cortos de tiempo cuando se compararon con alimentos hervidos en medio líquido a 100° C en un período largo. Por lo tanto, los productos cárnicos, altamente procesados, pasados por calor seco en procesos como el asado, freído y rostizado, son la mayor fuente de AGEs (Uribarri *et al.*, 2005).

Un ejemplo claro de cómo afectan los diferentes métodos de cocción al mismo alimento es el pollo, el cual presenta un alto contenido de proteínas y exhibe diferentes formas de preparación utilizándose en algunas de ellas gran cantidad de grasa y un cocinado a altas temperaturas. Así por ejemplo el pollo puede consumirse cocido o hervido en medio líquido (agua), a la cacerola, horneado, empanizado, asado, etc.; si se observan los contenidos de AGEs desde que el pollo se encuentra crudo, se pueden notar los importantes aumentos que experimenta este alimento cuando es cocinado de diferentes formas (Goldberg y cols, 2004). En la tabla 1 se muestran dichos contenidos además de otros ejemplos, expresados en Unidades de AGEs/g de alimento, de una manera más gráfica.

Tabla 1.
Unidades de AGEs/g de alimento.

	Crudo (referencia)	Cocido en medio líq.	Cocción microondas	Empanizado y asado	Empanizado, asado en micro	A la cacerola	Frito	Nuggets	Empanizado frito en horno
Pollo	7, 686	11, 236	15, 245	45, 580	57, 299	58, 281	73, 896	86, 271	99, 617
Papa		174				723	6, 939		
Huevo		543					27, 494		
Salchicha		74, 850					112, 697		

Recientemente se ha descrito que la reducción de AGEs en la dieta disminuye los marcadores de inflamación circulantes tanto en pacientes diabéticos como en sujetos con riesgo y además que disminuye las complicaciones en modelos animales. Para obtener estos efectos benéficos que requiere solamente de disminución de 50% en los AGEs en la dieta (Vlassara y cols, 2002). Sin embargo, continúa en discusión el efecto pato-fisiológico de los compuestos glicados ingeridos en la dieta. Son necesarios más estudios para entender las consecuencias nutricionales de las dietas ricas en AGEs (Forster, 2006).

Debido a que la ingesta alimentaria de AGEs, se correlaciona con los AGEs en suero y con los indicadores de inflamación y resistencia a la insulina en todas las edades, incluso antes de la aparición de la diabetes, es motivo de especial preocupación para las personas con tendencia a la diabetes o en sujetos normales. Además, debe considerarse el papel que juegan los AGEs en la progresión de las complicaciones de la diabetes. Según los datos disponibles, se han planteado las siguientes recomendaciones dietéticas:

1. Disminuir la ingesta de alimentos con alto contenido en AGEs como grasas, quesos, carnes, y alimentos procesados. Aumentar el consumo de pescado, granos, productos lácteos bajos en grasas, frutas y verduras, que tienen bajo contenido en AGEs.
2. Evitar la exposición de la carne al calor excesivo, la cocción seca o cocinar por largo periodo de tiempo.
3. Evitar el uso de microondas para cocinar o recalentar los alimentos porque se incrementa la producción de AGEs.
4. Es importante consumir alimentos no procesados debido a que el tratamiento de algunos de los alimentos causan importantes cambios químicos. La degradación térmica, deshidratación y despolarización, pueden promover la formación de AGEs.

ÁCIDOS GRASOS *TRANS*

Los ácidos grasos *trans* (AGT) son los ácidos grasos mono- y poli- insaturados que tiene un doble enlace en la conformación *trans*. Se forman mediante la hidrogenación parcial de aceites vegetales, proceso que vuelve semisólidas las grasas para usarse en margarinas y diversos alimentos comerciales. El beneficio para la industria de los alimentos es que con estos ácidos se logra mayor estabilidad de los productos y una apariencia más apetitosa. Los ácidos grasos *trans*

se consumen de forma natural, en pequeñas cantidades (cerca del 0.5% de la energía total) en productos de origen animal, específicamente de rumiantes (Mozaffarian y cols, 2006, Tholstrup y cols, 2006). La ingesta de estos ácidos *trans* en alimentos industrializados es mayor en postres, dulces, bisquets, barras de chocolates y otros alimentos procesados (Mozaffarian y cols, 2006, Léger y cols, 2007). Diversos estudios reportan una relación entre el consumo elevado (mayor de 3 gr/día) de ácidos grasos *trans* y aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Entre los efectos resultantes del consumo de estos productos se encuentran la disminución de los niveles séricos de HDL, aumento de LDL y triglicéridos y aterosclerosis, aumento de riesgo cardiovascular, así como mayor riesgo de Diabetes Mellitus.

Hay evidencias de que son inductores de inflamación. Un estudio mostró que el consumo de ácidos grasos *trans* en mujeres se asoció con aumento en la actividad de TNF α , y en las pacientes con índice de masa corporal elevado, con un aumento de los niveles de IL-6 y Proteína C reactiva (Mozaffarian y cols, 2004, Tholstrup y cols, 2006). También aumentan los niveles de marcadores de daño endotelial, incluyendo E-selectina, ICAM-1, VCAM (López García y cols 2004).

De acuerdo con estos resultados, es importante agregar a las recomendaciones dietéticas de los pacientes con diabetes y los sujetos con riesgo de la enfermedad, vigilar los contenidos de AGEs y de ácidos grasos *trans*.

CONCLUSIONES

Entre los avances recientes del conocimiento de la diabetes, destaca la preocupación por reevaluar los conceptos de síndrome metabólico y prediabetes, e identificar la naturaleza del defecto en la secreción de insulina. Después de la identificación de los genes de la diabetes, deben buscarse otros factores para explicar la aparición de la diabetes, que se explora en base a las improntas perinatales y las experiencias tempranas. En los años recientes se ha planteado la importancia del contenido de AGEs y ácidos grasos *trans* para la aparición y el deterioro metabólico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

REFERENCIAS

- Aradillas-García C, Malacara JM, Garay-Sevilla ME, Guízar JM, Camacho N, De la Cruz-Mendoza E, Hernández-Sierra JF (2007). Prediabetes in children of rural and urban dwelling in three states of Mexico. *J Cardiometabolic Syndrome* 2: 35-39.

- Barker DJP (1998) In utero programming of chronic disease. *Clin Science* 95:115-128.
- Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C, Haffner SM, Stern MP (2004). Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 53:160-5.
- Forster A, Kuhne Y, Henle T (2006). Studies on absorption and elimination of dietary Maillard Reaction Products. *Ann NY Acad Sci* 1043:474-481.
- Frayling TM, y cols (2007). A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*; 316: 889-894.
- Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Suresh B, Uribarri J, Vlassara H (2004). Advanced Glycoxidation End Products in Commonly Consumed Foods. *J Amer Diet Assoc* 104; 1287-1291
- Goldfine AB, Bouche C, Parker RA, Kim C, Kerivan A, Soeldner JS, Martin BC, Warram JH, Kahn CR. (2003) Insulin resistance is a poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Mar 4;100(5):2724-9.
- Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles M-A, Pettitt DJ (2007). Childhood Obesity and Metabolic Imprinting. The ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 30:2287-2292.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M: American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. (2005) The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 28: 2289-304.
- Léger C-L, Razanamahefa L, Margaritis I (2007). Health risk and benefits of trans fatty acid including conjugated fatty acids in food-Synopsis of the AFSSA report and recommendations. *Eur J Lipid Sci Technol* 109: 887-890.
- López García E, Schulze MB, Meigs JB (2005). Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr*; 135:562-566.
- Malacara JM (2003) El enigma de las causas de la diabetes mellitus tipo 2. *Acta Universitaria*; 13: 5-17.
- Malacara JM, Aguilar-Zavala H, Garay-Sevilla ME, De la Cruz_Mendoza E, Ibarra-Torres M, Goldaracena-Azuara M, Aradillas García C, Pérez-Luque EL (2008). Different factors associated with impaired fasting glucose (IFG) and insulin resistance (IR) in children and adolescents. Proc 13th International Congress of Endocrinology, (A. Godoy-Matos y J Wass Eds) *Medimond Internat Proceedings*; 369-374.
- Mayer-Davis EJ, Rifas-Shiman SL, Zhou L, Hu FB, Colditz GA, Gillman MW (2006). Breast-Feeding and Risk for Childhood Obesity. Does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care* 29:2231-2237,
- Mingrone G, Manco M, Valera Mora ME, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, Leccesi L, Chiellini C, Ghirlanda G (2008). Influence of Maternal Obesity on Insulin Sensitivity and Secretion in Offspring. *Diabetes Care* 31:1872-1876.
- Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE (2004). Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr*; 79:606-12.
- Mozaffarian D, Katan M, Ascherio A, Stampfer MJ and Willet WC (2006). Trans Fatty Acids and cardiovascular Disease. *N Engl J Med*; 354: 1601-1613.
- Rampersaud E, Damcott CM, Fu M, Shen H, McArdle P, Shi X, Shelton J, Yin J, Chang Y-PC, Ott SH, L Zhang, Zhao Y, Mitchell BD, O'Connell J, Shuldiner AR (2007). Identification of Novel Candidate Genes for Type 2 Diabetes From a Genome-Wide Association Scan in the Old Order Amish. Evidence for Replication From Diabetes-Related Quantitative Traits and From Independent Populations. *Diabetes* 56: 3053-3062.
- Reaven GM (1988). Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607.
- Reaven GM (2005) The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem*. 5:931-8.
- Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 27: 2676-81.
- Stefan N, Kantartzis K, Häring H-U (2008). Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocr Rev* 29: 939 - 960.
- Tholstrup T, Raff M, Basu S, Nonboe P, Sejrnsen K, and Straarup E (2006). Effects of butter high in ruminant trans and monounsaturated fatty acids on lipoproteins, incorporation of fatty acids into lipid classes, plasma C-reactive protein, oxidative stress, hemostatic variables, and insulin in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 83:237-43.
- Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppia M, Goldberg T, Vlassara H (2005). Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann NY Acad Sci* 1043; 461 - 466
- Vlassara H, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppia M, Rayfield EJ (2002). Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99:15596-15601.