

# Efecto de la sensibilidad a la insulina en marcadores de hemostasia tras el consumo de dietas con distintos tipos de grasa en varones jóvenes sanos

Javier Delgado Lista, Enrique Galán Dorado, Nieves Delgado Casado, María José Gómez Luna, Purificación Gómez Luna, Antonio García Ríos, José López Miranda y Francisco Pérez Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba y CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03) Instituto de Salud Carlos III. España.

---

**Introducción.** La hemostasia es un proceso complejo que regula la integridad del lecho vascular. La dieta modula la concentración de ciertos marcadores de hemostasis, aunque no está claro si el grado de resistencia a la insulina influye en esta relación. Nuestro objetivo fue investigar si

**Financiación:** En el desarrollo de este trabajo ha sido fundamental la ayuda recibida por la Sociedad Española de Arteriosclerosis a través de la Beca FEA/SEA 2005 para investigación clínica-epidemiológica (título de la beca: Influencia de la alimentación mediterránea sobre las modificaciones posprandiales en los mecanismos de coagulación y fibrinólisis).

**Conflicto de intereses:** No hay conflicto de intereses de ninguno de los autores.

**Contribución de los autores:** Javier Delgado Lista ha participado activamente en la recogida de datos, en su análisis, ha realizado el borrador del artículo, así como la versión final. José López Miranda y Francisco Pérez Jiménez plantearon la idea original y realizaron el diseño del estudio. Además, han efectuado la revisión crítica del borrador y han aceptado la versión final.

Enrique Galán Dorado, Nieves Delgado Casado y Antonio García Ríos participaron en la logística y la recogida de datos durante la realización del presente trabajo. Asimismo, han aportado ideas al borrador del trabajo y han aceptado la versión final.

María José Gómez Luna y Purificación Gómez Luna llevaron a cabo las determinaciones de laboratorio correspondientes e intervinieron en la redacción del borrador del artículo.

Correspondencia: Dr. J. López-Miranda.  
Servicio de Medicina Interna. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.  
Menéndez Pidal, s/n. Edificio de Consultas Externas,  
2.ª planta. 14004 Córdoba. España.  
Correo electrónico: jlopezmir@uco.es

Recibido el 20 de febrero de 2008 y aceptado el 2 de octubre de 2008.

la sensibilidad a la insulina influye en la concentración en ayunas y posprandial de ciertos marcadores de hemostasia (factor VII coagulante [FVIIc]), en el activador tisular del plasminógeno (tPA) y en el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), independientemente de la dieta consumida.

**Métodos.** Estudio con diseño aleatorizado y cruzado, en el que 20 varones sanos recibieron 3 dietas, durante 4 semanas cada una, ricas en ácidos grasos monoinsaturados (Medit), saturados (Occid) e hidratos de carbono enriquecida con N3 (HC/N3). Posteriormente, se distribuyó a los participantes en 2 grupos: HOMA elevado (HE) o HOMA bajo (HB), dependiendo de las medianas para cada período de dieta. Se extrajeron determinaciones de FVIIc, tPA y PAI-1 en ayunas y 4 h después de una comida con la misma composición grasa que la seguida en el período previo, y se compararon los 2 grupos anteriores (HB frente a HE).

**Resultados.** Hemos encontrado una concentración mayor, tanto de tPA como de PAI-1, en ayunas en el grupo HE, en relación con el grupo HB. El tPA también mostró una concentración mayor en el posprandio en el grupo HE.

**Conclusión.** Nuestros datos indican una activación mayor de la coagulación en varones jóvenes con un índice HOMA mayor a la mediana poblacional, independientemente de la composición de la dieta seguida.

**Palabras clave:**

Dieta. Hemostasia. Sensibilidad a la insulina. Estado posprandial.

---

## INSULIN SENSITIVITY REGULATES HAEMOSTATIC MARKERS AFTER REGULAR CONSUMPTION OF DIETS WITH DIFFERENT TYPES OF FAT IN HEALTHY YOUNG MEN

**Background.** Haemostasis is a complex process that regulates the integrity of the circulatory system. It has been shown that diet can modulate the concentration of some haemostatic markers, but it is not clear if there is regulation of haemostasis depending on insulin sensitivity. We investigated whether insulin sensitivity influences fasting and postprandial concentration of haemostatic markers (FVIIc, PAI-1, tPA).

**Methods.** Twenty healthy young men were submitted to three dietary intervention periods (rich in monounsaturated, saturated or n3 fatty acids) for four weeks each. The participants were separated into two groups (High-HOMA or Low-HOMA) depending on the median for the HOMA score after each period. Fasting and postprandial samples were drawn for the determination of the haemostatic markers.

**Results.** High-HOMA group showed higher tPA and PAI-1 concentration levels in the fasting state compared with Low-HOMA group ( $P < 9.05$ ). The tPA mean was also higher in the postprandial determination in the High-HOMA group. The type of diet received did not affect these results.

**Conclusion.** In our study, the participants with higher HOMA score had a higher fasting concentration of tPA and PAI-1, and a higher postprandial concentration of tPA compared with the Low-HOMA group. These data suggest a higher activation of the coagulation cascade in healthy people with a HOMA score greater than the median for each population.

### Key words:

Diet. Haemostasis. Insulin sensitivity. Postprandial period.

## Introducción

La hemostasia es el proceso que regula la integridad del sistema circulatorio. El medio interno vascular está continuamente en un equilibrio dinámico entre factores que favorecen la agregación y la coagulación, y aquéllos que los contrarrestan. En condiciones normales, el endotelio vascular y los mediadores humorales deben mantener nuestro medio interno en una situación de antiagregación y anticoagulación. Sin embargo, ante una situación de emergencia, como la ruptura de la integridad de los vasos, nuestro sistema hemostático debe ser ca-

paz de responder con el aumento de la agregabilidad plaquetaria y la coagulación. No obstante, hay factores que alteran el equilibrio natural que hemos comentado. Está demostrado que el consumo a largo plazo de ciertos tipos de dieta, sobre todo las ricas en ácidos grasos saturados, puede incrementar la concentración de ciertos mediadores proagregantes o procoagulantes<sup>1-4</sup>. Por el contrario, el empleo de grasas más saludables, como los N3 o el aceite de oliva, no inducen estos cambios. Sin embargo, los mecanismos exactos por los que determinados tipos de grasa pueden influir en los marcadores hemostáticos no están del todo claros<sup>5,6</sup>. La sustitución de las grasas saturadas por aceite de oliva de forma crónica parece disminuir la concentración posprandial de factor VII coagulante (FVIIc)<sup>7-10</sup>. Este hecho parece estar en relación con un aumento de la capacidad total de transporte de triglicéridos (TG) por parte de las lipoproteínas ricas en TG (TRL)<sup>7</sup>. Por otra parte, la conformación estructural de las TRL que contienen ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados les permiten un intercambio más fluido de los TG que aquéllos con predominio de saturados, con lo que hay una hipertrigliceridemia menor, y, por tanto, una activación menor de los marcadores procoagulantes<sup>11</sup>. Hay otros factores que influyen en la hemostasia. Nuestro grupo ha demostrado previamente que la mayor sensibilidad a la insulina conseguida tras una dieta rica en aceite de oliva se correlaciona con un descenso en los valores del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), frente a una dieta rica en ácidos grasos saturados<sup>4,12-14</sup>. Recientemente, hemos demostrado que la activación posprandial de la cascada de la coagulación se atenúa cuando la grasa presente en la comida es mayoritariamente monoinsaturada o poliinsaturada, en comparación con la saturada<sup>15</sup>. Sin embargo, no hay estudios que cuantifiquen la influencia del grado de sensibilidad a la insulina con la concentración de marcadores hemostáticos tras distintos períodos de intervención dietética.

## Material y métodos

### Población y dietas

El estudio se realizó en 20 varones normolipémicos y sanos, procedentes de la Universidad de Córdoba. A todos se realizó una historia clínica con un análisis clínico antes del inicio del estudio. Los seleccionados eran  $< 30$  años de edad (edad media  $\pm$  desviación estándar [DE],  $23,31 \pm 2,17$ ), con concentraciones de colesterol total plasmático  $< 200$  mg/dl y sin evidencia de enfermedades crónicas (insuficiencia hepática, renal, cardíaca o disfunción tiroidea) o grados altos de actividad física. Ninguno de ellos tenía historia familiar de enfermedad cardiovascular y ninguno había recibido medicación ni suplementos dietéticos o

**Tabla 1. Composición de las dietas utilizadas en los 3 períodos**

Período	Proteínas (%)	Hidratos de carbono (%)	Grasas (%)		
			Saturados	Monoinsaturados	Poliinsaturados
Occid	15	47	22	12	4 (0,4% ALA)
Medit	15	47	< 10	24	4 (0,4% ALA)
HC/N3	15	55	< 10	12	8 (2% ALA)

ALA: ácido alfa-linolénico; HC/N3: dieta rica en hidratos de carbono y enriquecida en N3; Medit: dieta rica en monoinsaturados; Occid: dieta rica en saturados.

vitamínicos durante los 6 meses previos al estudio. Durante 7 días consecutivos se recogió la información dietética, incluido el consumo de alcohol. Los requerimientos de energía individual se calcularon teniendo en cuenta la actividad física de cada individuo. Se animó a los participantes a mantener su actividad física regular y estilo de vida, y se les pidió que anotaran en un diario cualquier acontecimiento que lo modificara, como estrés, cambios en el hábito tabáquico y el consumo de alcohol o comidas no incluidas en el diseño experimental.

Todos recibieron 3 períodos de dieta de 4 semanas de duración, isocalóricos en relación con su consumo previo habitual, con el objeto de mantener el peso estable. El orden de las dietas se estableció de forma aleatorizada, en un diseño cruzado. Las 3 dietas fueron: *a*) dieta rica en ácidos grasos saturados (Occid), con un 15% de energía en forma de proteínas, un 47% en hidratos de carbono y un 38% en forma de grasa (22% grasa saturada, 12% monoinsaturada y 4% poliinsaturada); *b*) dieta rica en monoinsaturados (Medit) con un 15% de proteínas, un 47% de hidratos de carbono y un 38% de grasa total (< 10% saturada, 24% monoinsaturados y 4% poliinsaturados) (tabla 1), y *c*) posteriormente se administró una dieta rica en hidratos de carbono (dieta HC/N3) con un 15% de proteínas, un 55% de hidratos de carbono y < 30% de grasa (< 10% saturada, 12% monoinsaturados y 8% poliinsaturados, de los cuales el 2% era ácido linolénico N3). No transcurrió ningún período entre las intervenciones dietéticas, ya que éstas tenían una duración de 4 semanas cada una. La ingestión de colesterol durante los 3 períodos dietéticos fue < 300 mg/día durante todo el estudio.

La composición de las dietas experimentales se calculó por medio de las tablas de alimentos del United States Department of Agriculture<sup>16</sup> o las de composición de alimentos españoles correspondientes a los alimentos locales<sup>17</sup>. En el diseño experimental del presente trabajo, utilizamos 20 menús rotatorios, previamente establecidos, en los que se emplearon alimentos naturales y calibrados para administrar las proporciones establecidas en cada período de dieta. El aporte de grasa monoinsaturada en la dieta mediterránea se consiguió utilizando aceite de oliva virgen en el cocinado de las comidas, aliño de las ensaladas y añadido en las tostadas. Los almuerzos y las cenas se administraron y consumieron en el comedor del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, bajo nuestra supervisión y la de un dietista del equipo. Los desayunos y las meriendas se sirvieron según nuestras instrucciones en las cafeterías de las facultades de Medicina y de Ciencias de la Universidad de Córdoba. Se recogieron muestras dobles de cada menú, que se homogeneizaron y almacenaron a -80 °C. Los contenidos en proteínas, grasas e hidratos de carbono de la dieta se analizaron mediante métodos estándar. El seguimiento dietético de los ácidos grasos en los ésteres de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se recogió al final de cada período dietético<sup>18</sup>. El comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario Reina Sofía aprobó el estudio. Otros resultados procedentes de este estudio se han publicado previamente<sup>19,20</sup>.

### Estudio posprandial

A la finalización de cada uno de los períodos de intervención dietética, se sometió a todos los individuos a un estudio de lipemia posprandial. Para ello, tras 12 h de ayunas, se les administró en el tiempo 0 una comida grasa de composición igual a la que consumía cada individuo en cada período de intervención dietética, consistente entre la mitad y dos tercios de las calorías diarias ingeridas habitualmente por el individuo y compuesta de un gramo de grasa, 7 mg de colesterol y 40 equivalentes de retinol por kilogramo de peso, con la siguiente distribución calórica: 60% grasa, 15% proteínas y 25% de hidratos de carbono. Las comidas grasa se basaron en aceite de oliva para la dieta Medit (22% saturados, 38% monoinsaturados y 4% poliinsaturados, de los cuales 0,7% alfa-linolénico), mantequilla para la Occid (35% saturados, 22% monoinsaturados y 4% poliinsaturados, de los cuales 0,7% alfa-linolénico), y nueces para la HC/N3 (20% saturados, 24% monoinsaturados, 16% poliinsaturados, de los cuales 4% alfa-linolénico). Se realizaron extracciones de 20 ml de sangre venosa en tubos, que contenían 1 mg/ml de ácido etilendiaminotetraacético en el tiempo 0 y a las 4 h de la administración de la comida grasa para el estudio de los factores de coagulación.

### Determinaciones de fracciones lipídicas

Se utilizaron métodos enzimáticos para hallar las concentraciones plasmáticas de colesterol total y los TG. El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad se determinó mediante precipitación con ácido fosfotúngstico. El cLDL se calculó según la fórmula de Friedewald<sup>21</sup>.

### Determinaciones de los marcadores de hemostasia

La determinación cuantitativa de activador tisular de plasminógeno (tPA) se realizó por un ensayo inmunoenzimático mediante el equipo comercial (Roche, Diagnostica Stago, USA). La actividad del PAI-1 se determinó mediante un ensayo enzimático indirecto por el equipo comercial Spectrolyse PL PAI-1 (Biopool, Trinity biotech, Ireland). El FVII coagulante se analizó por un ensayo cromogénico en 2 etapas que contenía tromboplastina de placenta humana (COASET FVII, Chromogenics AB, Mölndal [Sweden]).

### Análisis estadístico

Tras cada período de intervención dietética, se dividió a los participantes en 2 grupos a partir de la mediana del HOMA obtenida en ese período. Los 2 grupos se denominaron HOMA elevado (HE) o HOMA bajo (HB).

Para evaluar el efecto de HOMA en los marcadores hemostáticos, se usó un test de ANOVA para medidas repetidas usando el tiempo de extracción como factor intrasujeto, y el valor de HOMA como valor intersujeto. Cuando se encontraron diferencias significativas, se realizó un estudio de comparaciones

**Tabla 2. Comparación de las medias de los factores de coagulación entre los participantes con índice HOMA mayor (HE) o menor (HB) que la mediana poblacional**

Variable	Análisis global	HOMA	Concentración (media ± DE)
PAI-1 (ng/ml)	p1 = 0,023	HB	13,87 ± 0,98
	p2 = 0,396	HE	17,11 ± 0,96*
	p3 = 0,008		
tPA (ng/ml)	p1 = 0,018	HB	4,52 ± 0,48
	p2 = 0,001	HE	6,17 ± 0,47*
	p3 = 0,033		
FVIIc (%)	p1 = 0,496	HB	36,01 ± 3,01
	p2 = 0,943	HE	32,38 ± 3,87
	p3 = 0,847		

DE: desviación estándar; FVIIc: factor VII coagulante; HB: HOMA menor que la mediana de HOMA poblacional; HE: HOMA mayor que la mediana de HOMA poblacional; p1: Efecto de HOMA; p2: efecto del tiempo de extracción (basal o posprandial); p3: interacción entre HOMA y tiempo de extracción; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno; tPA: activador tisular del plasminógeno.

\*p < 0,05 entre HB y HE para cada marcador de hemostasia.

múltiples usando el método de corrección de Bonferroni. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático SPSS (versión 15.0; SPSS Inc. Chicago [Estados Unidos]). Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ . Los datos se presentan como media ± DE. Para la comparación del efecto del tipo de grasa en el HOMA al final de cada período dietético, también se utilizó un test ANOVA para medidas repetidas.

## Resultados

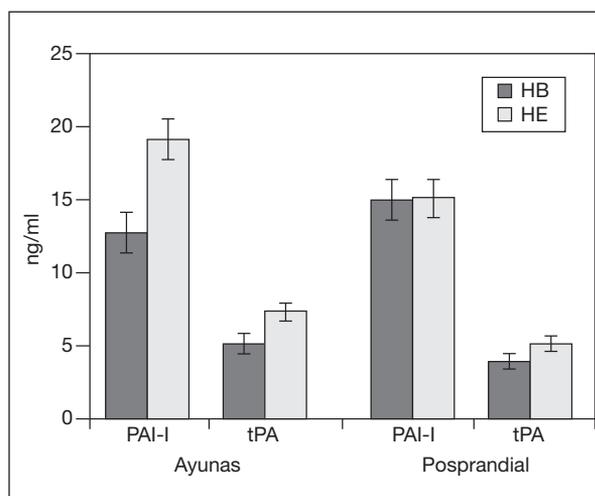
Los medias ± DE de HOMA alcanzadas por los participantes al final de las 3 dietas fueron de  $1,42 \pm 0,67$  después de la dieta Occid; de  $1,13 \pm 0,54$  tras la dieta Medit, y de  $1,29 \pm 0,82$  tras la dieta rica en N3. No hubo diferencias significativas ( $p = 0,404$ ). Los resultados de los estudios de los distintos marcadores hemostáticos se exponen a continuación y se muestran en la tabla 2.

### PAI-1

El grupo HB mostró una concentración media ± DE de PAI-1 menor que HE (HB  $13,87 \pm 0,98$  frente a HE  $17,11 \pm 0,96$  ng/ml) en la determinación global (ayunas + posprandio) ( $p = 0,023$ ). Hubo interacción entre el HOMA y el tiempo de extracción ( $p = 0,008$ ). En las comparaciones post hoc, se observó que las diferencias obtenidas entre HB y HE se debían a los valores de PAI-1 en ayunas (HB  $12,76 \pm 1,32$  frente a HE  $19,21 \pm 1,25$  ng/ml;  $p = 0,001$ ), pero no las había en el período posprandial ( $p = 0,976$ ) (fig. 1).

### tPA

En el ANOVA global hubo efecto del HOMA ( $p = 0,018$ ), en que la media de tPA en HE fue mayor



**Figura 1.** Medias poblacionales (ng/ml) de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y activador tisular del plasminógeno (tPA) en ayunas y posprandialmente en los participantes con HOMA mayores (HE) o menores (HB) que la mediana poblacional. \*p < 0,05 entre HB y HE.

que en HB ( $6,17 \pm 0,47$  frente a  $4,52 \pm 0,48$  ng/ml). Hubo interacción entre el tiempo y el HOMA ( $p = 0,033$ ). En las comparaciones post hoc, las diferencias entre el HB y el HE se mantuvieron tanto en ayunas (HB  $5,08 \pm 0,64$  frente a HE  $7,28 \pm 0,60$  ng/ml;  $p = 0,015$ ) como en las determinaciones posprandiales (HB  $3,95 \pm 0,38$  frente a HE  $5,06 \pm 0,37$  ng/ml;  $p = 0,042$ ) (fig. 1).

### FVIIc

No encontramos diferencias significativas entre los grupos HB y HE en el FVIIc en el ANOVA global ( $p$  HOMA = 0,496), ni hubo interacción entre HOMA y tiempo de extracción ( $p = 0,765$ ).

## Discusión

Nuestros resultados indican que el grado de resistencia a la insulina (medida por HOMA) de varones sanos influye en ciertos marcadores hemostáticos, fundamentalmente en ayunas (tPA y PAI-1).

La primera consideración que hay que tener en cuenta al valorar nuestros resultados es que el presente estudio no pretende comparar los efectos del consumo de distintos tipos de dieta en los marcadores hemostáticos, sino si el grado de resistencia a la insulina influye en los marcadores hemostáticos de igual manera tras haber recibido distintos tipos de dieta. En otras palabras, hemos querido investigar si el HOMA es un factor independiente de la dieta consumida en su influencia en la hemostasia.

En estudios previos en personas diabéticas, obesas y en ancianos, se ha mostrado un aumento de

marcadores hemostáticos en las personas con HOMA elevado<sup>22-24</sup>. Incluso se ha indicado un origen común de resistencia a la insulina y el aumento de factores procoagulantes debido a una regulación génica común<sup>25</sup>. Sin embargo, nosotros hemos demostrado que, aun en personas jóvenes con HOMA poblacional relativamente bajo, la puntuación de este test se correlaciona con una concentración mayor de tPA y PAI-1 cuando los individuos se ajustan a la mediana poblacional de HOMA.

En estudios previos se ha demostrado que el tipo de grasa de la dieta altera la sensibilidad a la insulina. Así, el consumo de una dieta rica en aceite de oliva disminuye la resistencia a la insulina y reduce los valores de PAI-1 frente a una dieta rica en saturados<sup>4</sup>. Con el presente estudio demostramos que, independientemente del tipo de grasa consumida, las personas sanas con un HOMA por encima de la mediana de cada población tienen un aumento de los valores de PAI-1. Este aumento lo hemos constatado en ayunas, pero no hemos observado los mismos resultados a las 4 h de la ingesta. Durante el período posprandial se producen cambios en la regulación de la inflamación y la hemostasia que pueden reducir el impacto del HOMA en la concentración de PAI-1 posprandial.

No hemos encontrado influencia del HOMA en el FVIIc, ni en ayunas, ni durante el período posprandial, en ninguno de los modelos dietéticos utilizados. Aunque hay evidencias científicas de que el FVIIc disminuye en el posprandio tras dietas ricas en aceite de oliva, especialmente tras un período de consumo previo<sup>9,10</sup>, este efecto parece independiente de la sensibilidad a la insulina. En este sentido, los efectos observados anteriormente parecen dependientes de la conformación espacial que toman las TRL ricas en TG que contienen ácidos grasos monoinsaturados, que facilitan el intercambio de los ácidos grasos, reduciendo el tiempo de permanencia de las partículas TRL en sangre, que son factores activadores de FVIIc. Por otra parte, el consumo de dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados provoca la creación de quilomicrones (QM) más grandes y con más capacidad de transporte de TG, lo que limita el número de partículas QM necesarias para el transporte de los TG posprandiales, y asimismo reduce la activación de FVIIc dependiente de TRL<sup>7</sup>. Otra posible explicación a la ausencia de resultados significativos es que el HOMA de nuestra muestra poblacional sea demasiado bajo para apreciar diferencias.

En relación con los hallazgos encontrados en el tPA, nuestros resultados indican una elevación del tPA en personas sanas con HOMA por encima de la

mediana poblacional, aunque los valores absolutos de HOMA sean bajos. Como hemos expuesto anteriormente, en este grupo hemos detectado asimismo un aumento de PAI-1, factor estimulante de tPA, por lo que el aumento de PAI-1 podría ser el causante del incremento de tPA por un mecanismo de retroalimentación positiva. Por otra parte, hay que tener en cuenta que nuestro punto de corte para catalogar a un participante como de HOMA elevado estaba situado en torno a 1,5. La mayoría de los estudios que demuestran efectos de la resistencia a la insulina en marcadores biológicos emplean a individuos con HOMA más elevados que el nuestro. En nuestro entorno, podemos utilizar un punto de corte de 3,8 puntos HOMA para establecer diagnóstico de resistencia a la insulina<sup>26</sup>. En nuestra muestra, hemos observado que las personas que tienen un HOMA entre 1,5 y 2,5 tienen una concentración mayor de tPA que los que están por debajo de 1,5. Una posible explicación a este fenómeno podría ser que estas personas tienen una “activación” parcial del sistema procoagulante, que a su vez activa el tPA. La novedad de nuestro estudio es que la población que hemos estudiado son varones jóvenes sanos con índices HOMA relativamente bajos, y aún así, hemos encontrado datos que indican una “activación” mayor de los factores procoagulantes en relación con los individuos con HOMA mayor. Este dato abre una interrogante sobre los efectos en la hemostasis que pueden derivarse de un HOMA mayor que la mediana poblacional en personas sana de distintos grupos étnicos, diferentes edades y sexo, y resulta un buen punto de partida para la realización de estudios posteriores, con un tamaño de muestra mayor.

## Bibliografía

1. Mennen LI, De Maat MP, Schouten EG, Kluij C, Witteman JC, Hofman A, et al. Dietary effects on coagulation factor VII vary across genotypes of the R/Q353 polymorphism in elderly people. *J Nutr*. 1998;128:870-4.
2. Motton DD, Mackman N, Tilley RE, Rutledge JC. Postprandial elevation of tissue factor antigen in the blood of healthy adults. *Thromb Haemost*. 2005;94:504-9.
3. Sirtori CR, Tremoli E, Gatti E, Montanari G, Sirtori M, Colli S, et al. Controlled evaluation of fat intake in the Mediterranean diet: comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients. *Am J Clin Nutr*. 1986;44:635-42.
4. Perez-Jimenez F, Castro P, Lopez-Miranda J, Paz-Rojas E, Blanco A, Lopez-Segura F, et al. Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis*. 1999;145:351-8.
5. Poppitt S. Postprandial Lipaemia, Haemostasis, Inflammatory Response and other Emerging Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Influence of Fatty Meals. *Curr Nutr Food Science*. 2005;1:23-34.
6. Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Marin C, Moreno JA, Gomez P, Perez-Jimenez F. Postprandial lipoprotein metabolism, genes

- and risk of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2006;17:132-8.
7. Silva KD, Kelly CN, Jones AE, Smith RD, Wootton SA, Miller GJ, et al. Chylomicron particle size and number, factor VII activation and dietary monounsaturated fatty acids. *Atherosclerosis.* 2003;166:73-84.
  8. Roche HM, Zampelas A, Knapper JM, Webb D, Brooks C, Jackson KG, et al. Effect of long-term olive oil dietary intervention on postprandial triacylglycerol and factor VII metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:552-60.
  9. Kelly CM, Smith RD, Williams CM. Dietary monounsaturated fatty acids and haemostasis. *Proc Nutr Soc.* 2001;60:161-70.
  10. Williams CM. Beneficial nutritional properties of olive oil: implications for postprandial lipoproteins and factor VII. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11(4 Suppl):51-6.
  11. Duttaroy AK. Postprandial activation of hemostatic factors: role of dietary fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;72:381-91.
  12. Perez-Jimenez F. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest.* 2005;35:421-4.
  13. Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis.* 2002;163:385-98.
  14. Avellone GDGV, Cordova R, Scalfidi L, Bompiani GD. Effects of Mediterranean diet on lipid, coagulative and fibrinolytic parameters in two randomly selected population samples in Western Sicily. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1998;8:287-96.
  15. Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Cortes B, Perez-Martinez P, Lozano A, Gomez-Luna R, et al. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:317-22.
  16. Human Nutrition Information Service. Department of Agriculture. *Composition of Foods.* Washington, DC: US Government Printing Office; 1987.
  17. Varela G. *Tablas de composición de alimentos.* Madrid: Instituto de Nutrición CSIC; 1980.
  18. Ruiz-Gutierrez V, Prada JL, Perez-Jimenez F. Determination of fatty acid and triacylglycerol composition of human very-low-density lipoproteins. *J Chromatogr.* 1993;622:117-24.
  19. Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Cortes B, Perez-Martinez P, Lozano A, Gomez-Luna R, et al. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:317-22.
  20. Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio L, Bellido C, Jimenez Y, Moreno JA, et al. The chronic intake of a Mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Atherosclerosis.* 2007;194:e141-6.
  21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
  22. Mertens I, Considine RV, Van der Planken M, Van Gaal LF. Hemostasis and fibrinolysis in non-diabetic overweight and obese men and women. Is there still a role for leptin? *Eur J Endocrinol/European Federation of Endocrine Societies.* 2006;155:477-84.
  23. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis.* 2005;181:101-8.
  24. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in Type 2 diabetic men with and without coronary heart disease. *Diabetologia.* 2004;47:1557-65.
  25. De Lange M, Snieder H, Ariens RA, Andrew T, Grant PJ, Spector TD. The relation between insulin resistance and hemostasis: pleiotropic genes and common environment. *Twin Res.* 2003;6:152-61.
  26. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med.* 2003;14:101-6.