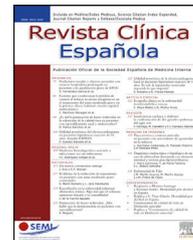




# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## ORIGINAL BREVE

# Asociación del colesterol remanente con el grado de control glucémico y la presencia de complicaciones microvasculares en personas con diabetes mellitus tipo 1



J.J. Raposo-López, M.S. Tapia-Sanchiz, V. Navas-Moreno, J.A. Arranz Martín, M. Marazuela y F. Sebastián-Valles\*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 26 de octubre de 2023; aceptado el 12 de noviembre de 2023

Disponible en Internet el 9 de enero de 2024

### PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 1;  
Colesterol remanente;  
TIR;  
Tecnología en diabetes;  
Nefropatía diabética

### Resumen

**Introducción:** Este trabajo investiga la relación entre el colesterol remanente, las métricas de glucosa y las complicaciones crónicas de la diabetes tipo 1 en individuos con sistemas flash de glucosa.

**Material y métodos:** Se recopilieron variables clínicas y métricas de glucosa de personas usuarias de sensores de glucosa. Se llevaron a cabo modelos estadísticos para estudiar la asociación del colesterol remanente con las métricas de glucosa, así como con la retinopatía y la nefropatía diabética.

**Resultados:** Se incluyeron 383 personas con una edad de  $48,3 \pm 16,2$  años, siendo un 54,1% mujeres, con un colesterol remanente de  $16 \pm 10$  mg/dl. Los resultados mostraron que el colesterol remanente se asocia a un menor tiempo en rango ( $p=0,015$ ) y a un mayor tiempo por encima del rango ( $p=0,003$ ). La nefropatía diabética fue la única complicación que se asoció con un colesterol remanente mayor a 30 mg/dl, OR: 8,93; IC 95%: 2,99-26,62;  $p < 0,001$ .

**Conclusión:** El colesterol remanente se asocia de forma independiente con la hiperglucemia y la nefropatía diabética en personas con diabetes tipo 1.

© 2023 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fernando.sebastian@estudiante.uam.es](mailto:fernando.sebastian@estudiante.uam.es) (F. Sebastián-Valles).

**KEYWORDS**

Type 1 diabetes;  
Remnant cholesterol;  
TIR;  
Diabetes technology;  
Diabetic nephropathy

## Association of remnant cholesterol with glycemic control and presence of microvascular complications in individuals with type 1 diabetes mellitus

**Abstract**

*Introduction:* This study examines the relationship between remnant cholesterol, glucose metrics, and chronic complications of type 1 diabetes in users of glucose monitoring systems.

*Material and methods:* Clinical variables and glucose metrics were collected from individuals using glucose sensors. Statistical models were employed to investigate the association of remnant cholesterol with glucose metrics, diabetic retinopathy, and diabetic nephropathy.

*Results:* A total of 383 individuals, aged  $48.3 \pm 16.2$  years, with 54.1% women, and a remnant cholesterol level of  $16 \pm 10$  mg/dL, were included. The results demonstrated that remnant cholesterol was associated with less time within the target range ( $P=.015$ ) and more time above the target range ( $P=.003$ ). Diabetic nephropathy was the only complication associated with remnant cholesterol levels exceeding 30 mg/dL; OR: 8.93; 95% CI: 2.99-26.62,  $P<.001$ .

*Conclusion:* Remnant cholesterol is independently associated with hyperglycemia and diabetic nephropathy in individuals with type 1 diabetes.

© 2023 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

El colesterol remanente (C-REM) es el contenido de colesterol presente en lipoproteínas ricas en triglicéridos, que incluyen tanto las lipoproteínas de muy baja densidad como las de densidad intermedia, en el estado de ayuno. Además, abarca los remanentes de quilomicrones en situaciones de no ayuno<sup>1</sup>. La estimación indirecta del C-REM se calcula restando el colesterol LDL y el colesterol HDL del colesterol total<sup>2</sup>. Cuando las partículas de C-REM alcanzan la capa íntima de las arterias, son captadas por los macrófagos, dando lugar a la formación de células espumosas y promoviendo la aterosclerosis<sup>1</sup>. Asimismo, la degradación de los triglicéridos en estas partículas conlleva la liberación de ácidos grasos libres y monoacilglicérols, desencadenando una cascada inflamatoria<sup>3</sup>. Se ha observado que individuos con concentraciones de C-REM superiores a 30 mg/dl podrían presentar una mayor prevalencia de enfermedad arteriosclerótica<sup>4</sup>.

El impacto del C-REM en el control glucémico y las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) han sido poco estudiadas hasta el momento<sup>5</sup>. En este sentido, la implementación generalizada de los sistemas de monitorización continua de glucosa, además de mejorar el control glucémico, puede aportar nuevos conocimientos sobre los factores determinantes del control de la enfermedad, dado el gran número de personas que utilizan estos sistemas y la enorme cantidad de datos que proporcionan<sup>6</sup>.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la relación entre el C-REM y las métricas de glucosa y complicaciones crónicas en individuos con DM1 portadores de sistemas flash de glucosa (FGM).

**Material y métodos**

Estudio de corte transversal en el contexto de práctica clínica habitual llevado a cabo en febrero de 2023 en un

hospital terciario de Madrid (España). Se incluyeron pacientes diagnosticados de DM1 en seguimiento habitual en el centro y portadores habituales del sistema de monitorización flash de glucosa FreeStyle Libre®, Abbott. Se excluyó a los individuos con otros tipos de diabetes, aquellos con un tiempo de uso de sensor < 70%, según las recomendaciones<sup>6</sup>, y aquellos con variables clínicas faltantes. Se recogieron las variables clínicas como la edad, el sexo, el tiempo de evolución, la dosis de insulina, la hemoglobina glicada (HbA1c), las fracciones de colesterol en ayunas (total, HDL y LDL calculado mediante la ecuación de Friedewald), el tratamiento con estatinas y la presencia de nefropatía y retinopatía diabética. Se descargaron las métricas de glucosa, como el porcentaje de tiempo en rango 70-180 mg/dl (TIR), porcentaje de tiempo por encima de rango > 180 mg/dl (TAR) y porcentaje de tiempo por debajo de rango < 70 mg/dl (TBR) de la nube de información LibreView durante 14 días. El C-REM se calculó como la diferencia entre el colesterol total y la suma de HDL y LDL. La nefropatía y retinopatía diabética se clasificaron de forma binaria según los estándares internacionales<sup>7,8</sup>. Se consideró un exceso de C-REM cuando superaba los 30 mg/dl<sup>4</sup>.

**Análisis estadístico**

Se estudió la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para evaluar las diferencias entre variables no normales se utilizó el test de Wilcoxon y en las variables normales el test de la t de Student. La relación entre variables se estudió mediante correlación. Se realizaron modelos de regresión lineal multivariable para estudiar el impacto del C-REM en las variables clínicas, de control glucémico y complicaciones de forma independiente. También se llevaron a cabo modelos de regresión logística para estudiar el impacto de distintas variables en el exceso de C-REM.

El análisis estadístico se realizó mediante STATA® 17.0 BE-Basic edition (Lakeway Drive, College Station, Texas, EE.

**Tabla 1** Características de la muestra

VARIABLES	OBSERVACIÓN n = 383
Edad, años	48,3 ± 16,2
Sexo femenino	207 (54,1%)
Tiempo de evolución, años	21,6 ± 13,9
HbA1c, %	7,18 ± 1,0
Colesterol total, mg/dl	173 ± 37
Colesterol HDL, mg/dl	58 ± 16
Colesterol LDL, mg/dl	99 ± 31
Colesterol remanente, mg/dl	16 ± 10
Colesterol remanente > 30 mg/dl	28 (7,4%)
Porcentaje del tiempo en rango, 70-180 mg/dl	65,2 ± 17,6
Porcentaje del tiempo por encima de rango, > 180 mg/dl	30,1 ± 18,3
Porcentaje del tiempo por debajo de rango, < 70 mg/dl	4,7 ± 5,34
Lecturas del sensor/diarias	11,7 ± 7,6
Tiempo con sensor, años	1,7 ± 0,8
Dosis de insulina/kg/día	0,57 ± 0,22
Retinopatía diabética	106 (27,6%)
Nefropatía diabética	52 (13,5%)

HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

UU.) y R, versión 4.0.3. Una  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## Aspectos éticos

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados de sus objetivos y aceptaron el uso de los datos de su historia clínica con fines de investigación. El Comité Ético de Investigación del Hospital de La Princesa, Madrid, aprobó este estudio (número de estudio: 2022- 4997-17/22).

## Resultados

### Características de la muestra

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 383 sujetos con DM1 usuarios habituales del sistema flash de glucosa FreeStyle 2. La edad media de la muestra fue de  $48,3 \pm 16,2$  años y el 54,1% de los participantes eran mujeres. Todos los individuos estaban a tratamiento con múltiples dosis de insulina. El colesterol medio total de la muestra fue de  $173 \pm 37$  mg/dl y el C-REM de  $16 \pm 10$  mg/dl. Un total de 106 individuos (27,6%) presentaba algún grado de retinopatía diabética y 52 (13,5%) nefropatía diabética. Ciento setenta individuos (44%) estaban a tratamiento con estatinas, de los cuales 6 (3,5%) eran de intensidad baja, 107 (62,9%) dosis moderada y 57 (33,5%) dosis altas. Las métricas de glucosa y el resto de características de la muestra se muestran en la [tabla 1](#).

### Relación del colesterol remanente con las métricas de glucosa

Los resultados mostraron una asociación negativa entre el TIR y las cifras de C-REM (Rho de Spearman =  $-0,125$ ;  $p = 0,019$ ) y una asociación positiva con el TAR (Rho =  $0,147$ ;  $p = 0,006$ ). También se observó una asociación negativa entre el TBR y el C-REM (Rho =  $-0,14$ ;  $p = 0,005$ ).

Los modelos de regresión lineal multivariante para la variable TIR mostraron que el C-REM es un factor independiente negativo ( $\beta$ :  $-0,26$ ; IC 95%:  $-0,46 -0,05$ ;  $p = 0,015$ ) en un modelo ajustado por edad, sexo, tiempo de evolución, tabaquismo, lecturas diarias del sensor, dosis de insulina, colesterol total y colesterol LDL. La edad, el sexo femenino y el número de lecturas se asociaron positivamente de forma significativa ( $p < 0,05$ ) a un mayor TIR, mientras que el tabaquismo activo y las dosis de insulina se asociaron negativamente con el TIR ( $p < 0,05$ ). El colesterol total, el LDL y el tiempo de evolución no mostraron implicación significativa en el TIR ( $p > 0,05$ ). La R<sup>2</sup> ajustada del modelo fue 0,216;  $p < 0,001$ .

El modelo de regresión lineal para la variable TAR > 180 mg/dl también mostró que el C-REM se asocia a un mayor tiempo por encima de rango ( $\beta$ :  $0,33$ ; IC 95%:  $0,12 -0,56$ ;  $p = 0,003$ ) en un modelo ajustado por las mismas covariables. La edad, el sexo femenino y el número de lecturas se asociaron a un menor TAR ( $p < 0,05$ ), mientras que el tabaquismo activo y las dosis de insulina se asociaron con un mayor TAR ( $p < 0,05$ ). El colesterol total, el LDL y el tiempo de evolución no mostraron implicación significativa en el TAR ( $p > 0,05$ ). La R<sup>2</sup> ajustada del modelo fue 0,166;  $p < 0,001$ .

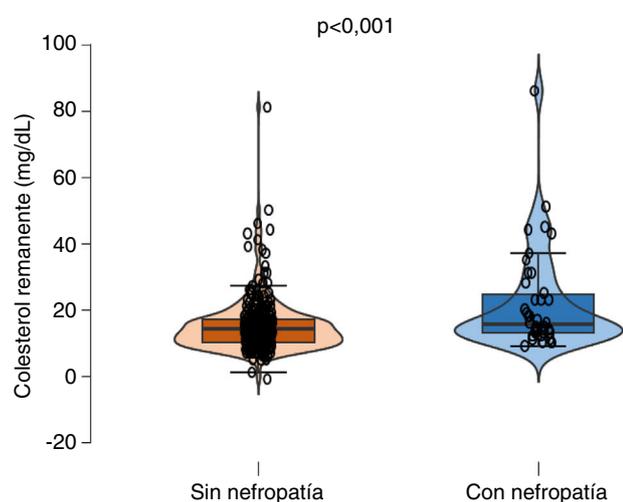
### Relación del colesterol remanente con la retinopatía y nefropatía diabética

El estudio de los valores de C-REM en individuos con nefropatía diabética mostró cifras significativamente más elevadas en aquellos con nefropatía diabética ( $21,7 \pm 14,9$  mg/dl) en comparación con aquellos que no la padecían ( $15,0 \pm 9,2$  mg/dl;  $p < 0,001$ ) ([fig. 1](#)). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de C-REM en individuos con retinopatía diabética respecto a los que no la tenían ( $p = 0,693$ ).

Se realizó un modelo de regresión logística multivariable por pasos para la variable C-REM > 30 mg/dl que incluía todas las variables clínicas, las métricas de glucosa y la presencia de nefropatía y retinopatía diabéticas, mostrando que el único factor asociado significativamente con el exceso de C-REM fue la nefropatía diabética *odds ratio*: 8,93; IC 95%: 2,99-26,62;  $p < 0,001$ .

## Discusión

La evidencia científica que respalda el uso del C-REM como un parámetro de importancia en la evaluación del riesgo cardiovascular y de complicaciones de la diabetes mellitus ha crecido en los últimos años<sup>5</sup>. Este estudio tenía como objetivo examinar la asociación entre el C-REM y las métricas de glucosa en el control crónico de la DM1. Nuestros



**Figura 1** Valores de colesterol remanente en función de la coexistencia de nefropatía diabética. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de colesterol remanente entre los individuos con nefropatía diabética  $21,7 \pm 14,9$  respecto a los que no la sufrían  $15,0 \pm 9,2$ .

datos muestran que los niveles de C-REM se asocian con un menor TIR, un mayor TAR y la coexistencia de nefropatía diabética.

Los estudios que evalúan los niveles de C-REM en personas con DM1 son escasos y, hasta donde sabemos, no se han estudiado en relación con las métricas de la monitorización flash de glucosa. En nuestro trabajo, el C-REM se asocia con un menor TIR y un mayor TAR, lo que implica un peor control glucémico que podría explicar la relación con la aparición de complicaciones crónicas de la DM1 que ya han sido documentadas<sup>5</sup>. Nuestros datos también muestran asociación entre un mayor TBR y menores cifras de C-REM, pero este dato debe ser valorado con cautela debido a la baja tasa de TBR que presentaba la muestra. Por otro lado, en consonancia con estudios previos<sup>5</sup>, hemos observado mayores niveles de C-REM entre las personas con nefropatía diabética en comparación con las que no la presentaban. Además, los modelos de regresión han mostrado que la presencia de nefropatía diabética es el único factor asociado significativamente con los niveles de C-REM  $> 30$  mg/dl en ayunas, que se considera el umbral patológico<sup>9</sup>. Sin embargo, no se observaron diferencias ni asociaciones entre el C-REM y la retinopatía diabética.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que la capacidad para establecer causalidad se limita a la formulación de hipótesis. En segundo lugar, la cantidad de pacientes tratados con estatinas (44%) impide realizar modelos de regresión con una muestra suficiente para valorar el impacto de estas en el C-REM. No obstante, en el análisis estadístico no se observaron diferencias entre las distintas intensidades de tratamiento, por lo que el papel de esta implicación es incierto. Por último, el C-REM se ha medido de forma indirecta en este trabajo, aunque es una medición validada para identificar el riesgo cardiovascular<sup>2</sup>.

## Conclusiones

El C-REM es una variable de interés creciente en el estudio de la enfermedad metabólica y vascular. Nuestro estudio muestra que el C-REM se asocia de forma independiente de otros factores a peores métricas de glucosa y a la nefropatía diabética en pacientes DM1 portadores de sistemas flash de glucosa. Será necesario continuar investigando los efectos del C-REM en la DM1 en futuros trabajos.

## Autorías

1. Concepción y diseño del manuscrito: Fernando Sebastián-Valles.
2. Recogida de datos: Juan José Raposo López, María Sara Tapia Sanchiz y Víctor Navas Moreno.
3. Análisis de datos: Fernando Sebastián-Valles y Víctor Navas-Moreno.
4. Redacción, revisión y aprobación del manuscrito remitido: Jose Alfonso Arranz Martín, Mónica Marazuela y Fernando Sebastián-Valles.

## Consideraciones éticas

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del nuestro centro. El Comité Ético de Investigación del Hospital de La Princesa, Madrid, aprobó este estudio (número de estudio: 2022- 4997-17/22). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes individuales incluidos en el estudio. En vista de la naturaleza retrospectiva del estudio, todos los procedimientos que se realizaron fueron parte de la atención de rutina.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiación

No existió ningún tipo de participación de fuentes de financiación en la elaboración de este trabajo.

## Bibliografía

1. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J Intern Med*. 2020;288:116–27, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13059>.
2. Varbo A, Nordestgaard BG. Directly measured vs. calculated remnant cholesterol identifies additional overlooked individuals in the general population at higher risk of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2021;42:4833–43, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab293>.
3. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol*. 2012;57:91–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2012.05.003>.
4. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernández Á, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2712–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.008>.

5. Jansson Sigfrids F, Dahlström EH, Forsblom C, Sandholm N, Harjutsalo V, Taskinen MR, et al. Remnant cholesterol predicts progression of diabetic nephropathy and retinopathy in type 1 diabetes. *J Intern Med.* 2021;290:632–45, <http://dx.doi.org/10.1111/joim.13298>.
6. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: An international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11:42–57, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00319-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00319-9).
7. ELSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2022;46 Suppl1:S158–90, <http://dx.doi.org/10.2337/dc23-S010>.
8. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med.* 2016;129:153.e7–62.e7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.025>.
9. Yu D, Wang Z, Zhang X, Qu B, Cai Y, Ma S, et al. Remnant Cholesterol and Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Incident Diabetic Nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:3546–54, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab533>.