

## RESTRICCIÓN DE GRASAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

### FAT RESTRICTION IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

MARTIN A. MILMANIENE\* Y JULIO CESAR MONTERO\*\*

\*Médico. Especialista en Medicina Interna

Servicio de Clínica Médica Hospital de Agudos I. Pirovano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Miembro de la Comisión Directiva de Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA)

\*\*Médico. Especialista Universitario en Nutrición. Universidad de Buenos Aires. Docente universitario.

Co-Director de la Escuela Postgrado. Asociación Médica Argentina.

Miembro de la comisión directiva de la SAOTA.

e-mail: M. Milmaniene: [mamilman@fibertel.com.ar](mailto:mamilman@fibertel.com.ar)

#### Introducción

Una de las bases de la prevención y terapéutica de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la reducción del ingreso energético proveniente de las grasas, en particular de las saturadas.<sup>1</sup>

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomiendan que el aporte energético provenga mayoritariamente de hidratos de carbono absorbibles (HC), acompañados de no absorbibles (fibra).<sup>2,3,4</sup>

Coincidiendo, la Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (2.010), del Ministerio de Salud de la Nación, en su página 52, dice: '*Para mejorar los valores de glucemia, perfil lipídico y peso, se recomiendan planes de alimentación con un alto porcentaje de carbohidratos complejos<sup>a</sup> y ricos en fibras<sup>b</sup> [...]'. 'En comparación con dietas ricas en carbohidratos y pobres en fibras, mejoran los índices glucémico, el colesterol total, LDLc y TG (triglicéridos)'.<sup>5</sup>*

Estas afirmaciones están en línea con la recomendación de la ADA que propone un aporte hidrocarbonado entre 45 y 65 % del gasto energético diario que, para una dieta de 2.000 Kcal, corresponde a 225 - 320 gr de glucosa.<sup>2,3</sup>

Debido a que los carbohidratos complejos absorbibles son almidones, o sea glucosa polimerizada, y que como tal se absorben, no es fácil imaginar el mecanismo por el cual podrían mejorar la homeostasis glúcida del diabético.

Esto mismo parece surgir de la revisión de los conceptos que la Guía de Práctica Clínica menciona en su página 66: '*cuanto mayor sea la cantidad de carbohidra-*

*tos ingeridos en una comida, mayor será el incremento de la glucemia y la liberación de insulina';... 'La hiperglucemia post-prandial se reduce cuando los carbohidratos que se incluyen en la dieta provienen en su mayoría de alimentos no procesados (no molidos o reconstituidos después de la molienda), ricos en fibras y procesados de tal manera que su azúcares o féculas se absorban lentamente (índice glicémico bajo o moderado)';... 'para controlar la hiperglucemia post-prandial, debe aconsejarse: a) incluir en cada comida alimentos con alto contenido en fibras e índice glucémico bajo o moderado; b) distribuir los alimentos con carbohidratos a lo largo de todo el día; c) evitar la inclusión de un volumen importante de carbohidratos en cualquier comida', en línea con la creciente evidencia a favor de que la reducción de los HC alimentarios, -independientemente de la pérdida de peso-, mejora el perfil glucémico, la dinámica de la insulina y los indicadores metabólicos de riesgo cardiovascular, que suelen verse asociados con la dupla fisiopatológica constituida por la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.<sup>6,7</sup>*

#### Epidemia de diabetes. Macronutrientes y transición epidemiológica

En el mundo, unos 285 millones de personas son diabéticas y para el año 2.030 unos 438 millones lo serán.<sup>8</sup> Debido a que la mayoría de los diabéticos son o han sido obesos y a que una buena parte de los obesos evolucionarán hacia la DM2, se justifica la introducción del término de "diabetes"<sup>9</sup> como concepto unificador entre ambas entidades clínicas.

La epidemia de diabetes se está desarrollando a la

a - absorbibles

b - no absorbibles

par de la transición nutricional y, curiosamente, siguiendo la recomendación de riqueza hidrocarbonada con disminución, sea en términos absolutos y/o relativos, de las grasas totales y saturadas.<sup>10</sup>

### El golpe de timón

En la década de los '50 la hipótesis lipídica postulaba que las grasas alimentarias, y en especial las saturadas, -debido a su efecto sobre la colesterolemia-, incrementaban el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).<sup>11,12,13</sup> Unido esto al concepto de que la DM2 predispone a la aterogénesis, suena apropiado atender la dislipemia aterogénica en el diabético, aun si esta intervención tuviese poco efecto sobre su causa, la DM2.

Así, el reemplazo de las grasas totales y saturadas por HC, tanto en la población general como en la diabética y vasculopática, pareció debidamente fundamentada.<sup>11</sup> Sobre esta base, Sociedades Científicas y Organizaciones Gubernamentales recomendaron reducir las grasas totales y saturadas e incrementar los HC, estableciendo el nuevo rumbo nutricional.

El Grupo para el Estudio de la Diabetes y Nutrición de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes reporta: "no hay justificación para la recomendación de las dietas bajas en HC en personas diabéticas"<sup>14</sup> mientras la ADA se opone a las dietas reducidas en HC para el tratamiento nutricional de la DM2, aunque en su Guía más reciente admite que son una alternativa terapéutica para la pérdida de peso y que los HC son el principal factor en el control de la glucemia.<sup>2,3</sup>

### ¿Carbohidratos o grasas?

Reena Oza-Frank y col., tras analizar la tendencia en el consumo calórico y de macronutrientes en adultos de Estados Unidos con DM2, concluyen que entre 1.988 y 2.003 no hubo cambios significativos en la ingesta energética pero si en el consumo de HC, que pasó de 209 a 241 g/d.<sup>15</sup>

Según el *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES), en USA, entre 1.971 y 2.000, el consumo de HC creció 23.4 % en los varones y 38.4 % en las mujeres, proveyéndoles el 49 y el 52 % de las calorías respectivamente, con un aumento en el ingreso energético de 6.8 % en varones y del 21.7 % en mujeres.<sup>16</sup> (Tabla1) El promedio de ingesta calórica prove-

niente de huevo carne y nueces creció aproximadamente 20 Kcal desde la década del 70', mientras que la aportada por las harinas y cereales se incrementó cerca de 10 veces esa cantidad.<sup>17</sup>

Con estos cambios no disminuyeron -por el contrario, aumentaron- las enfermedades que se pretendía evitar, como la DM2 (o su progresión) y la ECV. Coincidiendo, los resultados de estudios epidemiológicos y clínicos como *Western Electric, Honolulu Heart, Ireland Boston Diet Heart, Caerphilly, Framingham Heart, Israeli Ischemic, Alpha-Tocopherol Beta-Carotene, de las Nurses' Health, Malmo Diet y Cancer, y Baltimore Longitudinal Study of Aging* no pudieron demostrar asociación significativa entre ingesta de grasa saturada y ECV,<sup>18</sup> mientras que poblaciones con elevada ingesta espontánea de grasas saturadas suelen ser ejemplos de salud cardiovascular.

Es el caso de esquimales, en quienes las grasas saturadas contribuyen con el 22.8 % de las calorías grasas<sup>19</sup> y de los Masai, cuya alimentación aporta 66 % de sus calorías como grasas siendo saturadas el 50 % de ellas.<sup>20,21</sup>

Más, los habitantes de Tokelau, un atolón de arrecifes en el Pacífico, tienen en el coco la más importante base de su alimentación ya que aporta el 63 % de las calorías, estando su grasa constituida en un 90 % por ácidos grasos saturados. Esto determina que la población de Tokelau reciba más del 50 % de sus calorías de grasas, con un porcentaje de saturadas superior al 47 %; 12 - 13 % de proteínas y 34 % de carbohidratos. La enfermedad cardiovascular es infrecuente en los Tokelaunos.<sup>22</sup>

Aun si el colesterol circulante fuese un factor de riesgo CV, el *DIRECT Study* (2.008) no demostró que los pacientes con una dieta baja en HC, a pesar de consumir más grasas saturadas, presentan necesariamente un colesterol LDL más elevado que los que practicaban una dieta hipograsa.<sup>23</sup> Más allá del discutible efecto del colesterol LDL en la producción de ECV, poco se duda de que ésta se relaciona con el tamaño, densidad y contenido de apolipoproteína B (Apo B) de las LDL. Cuanto más pequeñas y densas son y cuanto mayor es la concentración circulante de su apolipoproteína B, mayor es su poder aterogénico.<sup>24</sup>

Basarse en el colesterol de las LDL puede subestimar el riesgo ya que no indica ni el tamaño, ni la densidad, ni

TABLA 1

**Composición del consumo de macronutrientes en Estados Unidos. *National Health and Nutrition Examination Survey* (NAHNES).**

Datos de la referencia 16.

	NHANES 1.970		NHANES 2.000	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Ingesta calórica (Kcal)	2.450	1.542	2.618	1.877
% Kcal H de Carbono	42.4	45.4	49.0	51.6
% Kcal Grasas total	36.9	36.1	32.8	32.8
% Kcal Grasas saturadas	13.5	13.0	10.9	11.0
% Kcal Proteínas	16.5	16.9	15.5	15.1

el número de las partículas LDL. Debido a que cada partícula LDL contiene una molécula de Apo B, la elevación de cualquiera de ambas indica mayor riesgo de ECV.<sup>24</sup>

La HDL (lipoproteína de alta densidad) por intervenir en el transporte reverso de colesterol (de tejidos periféricos a hígado) es considerada anti-aterogénica. En la constitución de la HDL interviene la apolipoproteína - A1 (Apo A1), por lo que su disminución es también un indicador de riesgo de ECV.<sup>25</sup>

De allí que la relación entre Apo B y Apo A1 constituya un marcador de riesgo de ECV superior al del colesterol total y sus fracciones.<sup>26</sup>

Por existir una relación inversa entre la trigliceridemia y el tamaño de las LDL, y siendo los HC alimentarios los más frecuentes determinantes de la trigliceridemia<sup>27</sup>, es comprensible que a medida que su ingesta aumenta el tamaño de las LDL disminuya.<sup>28</sup>

De esta manera, el reemplazo de grasas por HC promueve la distribución de las partículas LDL conformando un fenotipo más pequeño y aterogénico.

En los sujetos con DM2 es frecuente la hipertrigliceridemia y con ello LDL pequeñas y densas y disminución de las HDL, constituyéndose la tríada dislipémica aterogénica<sup>29</sup> típica.

En sujetos con mayor riesgo CV, como los que presentan resistencia a la insulina anormalmente elevada, aun sin DM2, McLaughlin y col. comprobaron que una relación TG/HDL superior a 3.5 es predictora de una resistencia a la insulina anormal y del menor diámetro de las LDL<sup>30</sup>, denunciando dislipidemia aterogénica.

Debido a que no existe una intervención nutricional tan efectiva como la reducción de los HC alimentarios para disminuir la trigliceridemia y elevar las HDL<sup>31</sup> en sujetos con dislipidemia aterogénica asociada a resistencia a la insulina, Volek y col. randomizaron 40 pacientes dislipémicos para suministrarles durante 12 semanas: a. una dieta conteniendo 12 % de HC; 59 % de grasas y 28 % de proteínas, o b. una dieta hipograsa con 56 % de HC; 24 % de grasas y 20 % de proteínas.<sup>32</sup>

Con ambas dietas disminuyó el ingreso energético alcanzando 1.504 Kcal con la reducida en HC y 1.478 Kcal con la hipograsa. Los sujetos con dieta baja en HC perdieron 10.1 kg y 5.2 kg los de la dieta hipograsa.

El perfil lipídico fue significativamente mejor con la dieta conteniendo 12 % de HC. (Tabla 2)

La distribución del tamaño de las LDL y la lipemia postprandial fueron mejores con la dieta con 12% de HC, a pesar que estos sujetos triplicaron el consumo de grasas saturadas.

Bajo esta dieta, los ácidos grasos saturados de los triglicéridos y del colesterol esterificado disminuyeron significativamente, así como el ácido palmitoleico (16:1n-7) - un marcador endógeno de lipogénesis- respecto de los sujetos que consumieron la dieta hipograsa.<sup>33</sup>

Si bien se ha demostrado que las dietas restringidas en calorías, tienen un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, existen datos contradictorios en cuanto al efecto sobre el HDL-c.<sup>34</sup> La dirección del cambio en la concentración plasmática de HDL-c en los estudios con dietas restringidas en calorías depende principalmente del contenido de HC de las mismas. En el estudio de Fontana y colaboradores, los pacientes asignados a una dieta hipocalórica compuesta por 46% de las calorías ingeridas a HC, 26% a proteínas y 28% a grasas, incrementaron significativamente sus niveles plasmáticos de HDL-c.<sup>35</sup> Por otro lado, los participantes del estudio *Biosphere 2*, bajo una dieta restringida en calorías que fue esencialmente vegetariana con alto contenido en HC (76 % de las calorías) y bajo en grasa (10% de las calorías) con 14% de proteínas, presentaron una caída significativa de los niveles plasmáticos de HDL-c de 62 a 38 mg/dL.<sup>36</sup>

Las dietas bajas en HC tienen un efecto superior a las dietas hipograsas en la reducción de los marcadores de inflamación sistémica y de coagulación que van asociados con insulino resistencia y riesgo CV, especialmente del factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 6 y 8, proteína quimioatrayente de monocitos 1, E-selectina, I-CAM e inhibidor del activador del plasminógeno-1.<sup>33</sup>

### Tratamiento de la DM2 en la era insulínica a la luz de los antecedentes preinsulínicos

La Guía de la ADA sobre manejo del paciente con DM2 y la de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes aconsejan cambios en el estilo de vida, consistentes en ejercicio, disminución de las grasas alimentarias y del peso, y prescripción de metformina al momento del diagnóstico.<sup>37</sup>

Esta estrategia presupone en todos los diabéticos una anomalía de la resistencia a la insulina y minimiza la influencia que los HC tienen sobre la sensibilidad a la insulina y su secreción pancreática.

Sobre esto último viene al caso recordar la eficacia de las dietas bajas en HC en el control metabólico de los diabéticos en la era pre-insulínica.<sup>38</sup>

A principios del siglo pasado el médico norteamericano Frederick Madison Allen -pionero en el tratamiento de la diabetes- trataba a estos pacientes con ayuno

TABLA 2  
Datos de la referencia 32.

Cambio porcentual	Dieta con 12 % HC	Dieta con 56 % de HC
Trigliceridemia	-51 %	-19 %
Cambios en HDL-c	+13 %	-1 %
Relación TG/HDL	-54 %	-20 %
Relación ApoB/A1	-16 %	+ 8 %

hasta la desaparición de la glucosuria, momento a partir del cual prescribía HC (como vegetales) a razón de 10 gr/d hasta la reaparición de la glucosuria. Así titulaba la cantidad óptima de HC para ese paciente.

A partir de ese momento agregaba progresivamente proteínas hasta cubrir la necesidad y si en ese proceso reaparecía la glucosuria se reducía el aporte hidrocarbonado a una etapa previa. Finalmente agregaba la grasa hasta cubrir el requerimiento energético. Allen observó que la grasa no tenía efecto sobre la glucosuria.

El análisis de las 47 historias clínicas de los pacientes de Allen, realizado por Westman y Yancy<sup>38</sup>, revela que en el momento del alta la recomendación energética era 1.956 Kcal/d, aportadas por 38.7 g de HC; 85.3 g de proteínas y 156.4 g de grasa, representando 8, 18 y 70 % del total de calorías, respectivamente.

Otro destacado médico de esa época el Dr. Elliot P. Joslin, al igual que Allen, consideraba que una dieta compuesta por 70% de grasas y 10% de HC era la más adecuada para el tratamiento de los diabéticos.

### **Carbohidratos alimentarios y energía.**

#### **¿Mejor más o mejor menos, de cuál?**

Las recomendaciones oficiales proponen dietas hipocalóricas ricas en HC para mejorar el perfil metabólico de los diabéticos. La página 64 de las Guías Nacionales enuncia en base a la evidencia disponible... 'En todas aquellas personas con DM2 o con síndrome metabólico que presenten lípidos elevados o se encuentren con sobrepeso u obesidad, debe prescribirse plan de alimentación específico que incluya la reducción de la ingesta calórica y pérdida de peso como objetivo primario del tratamiento'.<sup>5</sup> Paradojalmente, estos mismos efectos son igualados, y posiblemente superados, con dietas pobres en HC, como señalan recientes ensayos clínicos.<sup>39</sup>

Esta contradicción es aparente ya que los efectos beneficiosos asociados con dietas altas en HC se deberían a que simultáneamente reducen el ingreso energético total y así también la cantidad absoluta de HC.

A pesar de que la reducción del peso mejora el metabolismo glúcido en estos pacientes, la reducción de los HC alimentarios produce mejoría adicional a la del peso perdido.

Con similar pérdida de peso, las dietas bajas en HC son superiores en la reducción de la glucemia, de la insulínemia y de la HbA1c.<sup>40</sup>

Según Gannon y Nuttall, a pesar de una reducción similar en el peso, los pacientes asignados a una dieta con un contenido de HC del 20% del requerimiento energético presentaron una reducción significativa de la glucemia, insulínemia y HbA1c en comparación al grupo control bajo una dieta con 55 % de HC<sup>6</sup> mientras que un estudio de Westman demostró que la reducción de la HbA1c fue independiente de la reducción del peso corporal.<sup>41</sup>

Boden y col. analizando pacientes obesos con DM2 tras dos semanas de una dieta aportando 20 g/d de HC encontraron una mejoría del perfil glucémico, de la HbA1c y de la insulino sensibilidad en comparación con su dieta habitual.<sup>42</sup>

Tras seis meses de dieta reducida en HC, en sujetos diabéticos tratados con medicación antidiabética, se observó reducción de la HbA1c desde 10.9 % a 7.4 %.<sup>43</sup> La mejoría del 3.5 % de la HbA1c se produjo a pesar de la reducción concomitante de la medicación antidiabética. La disminución de la HbA1c fue mayor que la alcanzada con la utilización de insulina en el tratamiento de la DM2, que suele oscilar entre 1.5 y 2.5 %.<sup>44</sup> Westman y colaboradores randomizaron 84 diabéticos y les prescribieron: a. dieta reducida en HC, sin restricción calórica, o b. de bajo índice glucémico restringida en calorías (déficit de 500 Kcal/d respecto dieta de mantenimiento).<sup>41</sup>

Luego de 24 semanas, los de dieta reducida en HC estaban consumiendo unas 1.550 Kcal/d aportadas por 49 g de HC; 108 g de proteínas y 101 gr de grasas, representando el 13; 28 y 59% del total energético, respectivamente.

Los asignados a la dieta de bajo índice glucémico y restringida en calorías consumieron 1.335 Kcal/d aportadas por 149; 67 y 55 gr/d de HC, proteínas y grasas, correspondiendo al 44; 20 y 36% del valor energético, respectivamente. Con la dieta baja en HC la HbA1c se redujo desde 8.8 a 7.3% (p=0.009) y desde 8.3 a 7.8 % (p = NS) con la de bajo índice glucémico. La insulínemia en ayunas pasó de 20.4 a 14.3 µU/mL, con la dieta baja en HC y de 14.8 a 13.9 µU/ml con la de bajo índice glucémico.

Un estudio randomizado de un año de duración comparó 192 pacientes bajo dieta Mediterránea, conteniendo 35 % del valor energético como HC, con la recomendada por la ADA con 50 - 55 % de HC. La reducción de la HbA1c fue significativamente mayor con la primera.<sup>45</sup>

Dos meta-análisis evaluaron el impacto metabólico de los HC en pacientes con DM2: en 2.008, Kirk y col. evaluaron todos los ensayos clínicos con dietas reducidas en HC (4 al 45% del valor energético).<sup>46</sup> El análisis demostró una reducción significativa de la glucemia en ayunas (a razón del 4.5% por cada 10% de disminución en la ingesta de HC) y del 4.4% para la HbA1c.

El segundo, de Kodama y col. (2.009) determinó que aquellos pacientes randomizados a dietas bajas en grasas y ricas en HC presentaban niveles de insulínemia en ayunas y de glucemia e insulínemia a las 2 horas significativamente más elevados que aquellos asignados una dieta baja en HC.<sup>47</sup>

## CONCLUSIÓN

Numerosos estudios epidemiológicos señalan el avance de la prevalencia de diabetes en los últimos 50 años y pronostican su aumento. La ganancia de peso de la población y un mayor ingreso energético, ambos relacionados con el desarrollo de anormal resistencia a la insulina, son los principales factores implicados en el aumento de la glucemia.

Siendo además la diabetes una condición aterógena, la reducción de las grasas totales en general y de las saturadas en particular han sido las estrategias propuestas para reducir el ingreso energético -y con ello

el peso- y para corregir el dismetabolismo y la disfunción endotelial, respectivamente.

La reducción de las grasas alimentarias no redujo el peso poblacional y tampoco la prevalencia de diabetes ni de enfermedad cardiovascular. Coincidentemente, recientes estudios no han conseguido establecer una relación causal entre grasas saturadas y enfermedad cardiovascular.

En tanto, la reducción de los carbohidratos alimentarios, aun con aumento de las grasas totales y saturadas produjo los mejores resultados sobre el perfil glucémico y lipídico tanto en sanos como en diabéticos.

## Referencias bibliográficas

- 1- Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. <<http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf>> (último ingreso 19 de diciembre de 2011).
- 2- American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and interventions for Diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008, 31(Suppl1):S61-S78.
- 3- American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendation. *Diabetes Care*. January 2011; 34 (Supplement 1).
- 4- American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):82-96.
- 5- <[http://www.fad.org.ar/fad/images/fad/archivos/guia\\_practica\\_tipo\\_ii.pdf](http://www.fad.org.ar/fad/images/fad/archivos/guia_practica_tipo_ii.pdf)>
- 6- Gannon MC, Nuttall FQ. Control of blood glucose in type 2 diabetes without weight loss by modification of diet composition. *Nutrition & Metabolism* 2006, 3:16.
- 7- Volek J, Fernandez ML, Feinman R, Phinney S. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research* 2008;47 (5):307-318.
- 8- <http://www.idf.org/diabetesatlas/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>. (último acceso 28 de junio de 2011).
- 9- Pincock, S. Paul Zimmet: fighting the 'diabesity' pandemic. *Lancet* 2006;368, 1643.
- 10- Enns CK, Goldman JD, Cook A. Trends in food and nutrient intakes by adults: NFCS 1977-78, CSFII 1989-91, and CSFII1994-95. *Family Econ Nutr Rev*. 1997;10:2 15.
- 11- Taubes G. *Good Calories, Bad Calories*. Anchor Books: New York, 2008.
- 12- Keys A. *Seven Countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge, MA.: Harvard University Press;1980.
- 13- Taubes G. *The Soft Science of Dietary Fat*. *Science* 2001;291(5513):2536-2545.
- 14- Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, et al.: Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004, 14(6):373-394.
- 15- Oza-Frank R et al. Trends in nutrient intake among adults with diabetes in the United States: 1988-2004. *J Am Diet Assoc*. 2009;109:1173-1178
- 16- Trends in Intake of Energy and Macronutrients --- United States, 1971--2000. *MMWR*. 2004;53:80-82.
- 17- US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services: Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the dietary guidelines for Americans, 2010. June 15, 2010; <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2010-DGACReport.htm>, último acceso, Julio 24, 2010.
- 18- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-46.
- 19- Bang HO, Dyerberg DJ and Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2657-2661.

- 20- Mann GV, Spoerry A, Gray M, Jarashow D. Atherosclerosis in the Masai. *Am J Arch Pathol* 1971; 91(5): 387-410.
- 21- Ho KJ, Biss K, Mikkelsen B, Lewis LA, Taylor CB. The Masai of East Africa: some unique biological characteristics. *Epidemiology* 1972; 95(1): 26-37. En: Montero JC. *Alimentación Paleolítica en el siglo XXI*. Ed Akadia. Buenos Aires. 2011.
- 22- Prior I A et al. Cholesterol, coconuts, and diet on Polynesian atolls: a natural experiment: the Pukapuka and Tokelau Island studies. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:1552-61.
- 23- Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
- 24- Sniderman A, Couture P, de Graff J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat. Rev. Endocrinol* 2010; 6:335-346.
- 25- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
- 26- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lishen L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
- 27- Volek J, Fernandez ML, Feinman R, Phinney S. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research* 2008;47 (5):307-318.
- 28- Krauss RM. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2265-72.
- 29- Vergès B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31:429-439.
- 30- McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:399-404.
- 31- Volek JS, Feinman R. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. Nutrition & Metabolism* 2005, 2:31.
- 32- Volek JS, Phinney, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, Kraemer WJ, Bibus DM, Fernandez ML, Feinman RD. Carbohydrate Restriction has a More Favorable Impact on the Metabolic Syndrome than a Low Fat Diet. *Lipids* 2009 44:297-309.
- 33- Volek JS, Phinney, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, Kraemer WJ, Bibus DM, Fernandez ML, Feinman RD. Comparison of Low Fat and Low Carbohydrate Diets on Circulating Fatty Acid Composition and Markers of Inflammation. *Lipids* 2008; 43:65-77.
- 34- Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction. *Mol Aspects Med*. 2011 Jun; 32(3):159-221
- 35- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 27;101(17):6659-63.
- 36- Walford RL, Harris SB, Gunion MW. The calorically restricted low-fat nutrient-dense diet in Biosphere 2 significantly lowers blood glucose, total leukocyte count, cholesterol, and blood pressure in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Dec 1;89(23):11533-7.
- 37- A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2009; 32:193-203
- 38- Westman E, Yancy W, Humphreys M. Dietary treatment of diabetes mellitus in the pre-insulin era (1914-1922). *Perspect Biol Med*. 2006; 49(1):77-83.
- 39- Dyson PA. A review of low and reduced carbohydrate diets and weight loss in type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet*. 2008;21(6):530-8.
- 40- Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, Gleed A, Jacobs DB, Larson G, Lustig RH, Manninen AH, McFarlane SI, Morrison K, Nielsen JV, Ravnskov U, Roth KS, Silvestre R, Sowers JR, Sundberg R, Volek JS, Westman EC, Wood RJ, Wortman J, Vernon MC. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)*. 2008 Apr 8; 5:9.
- 41- Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Metabolism* 2008, 5:36.
- 42- Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 42(6):403-411.

- 43- Hajime H, Tae S, Kenji W, Hiroyuki U. Effects of a low-carbohydrate diet on glycemic control in outpatients with severe type 2 diabetes. *Nutrition & Metabolism* 2009; 6:21.
- 44- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):17-30.
- 45- Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12: 204-209.
- 46- Kirk JK, Graves DE, Craven TE, et al.: Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2008, 108:91-100.
- 47- Kodama S, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 32:959-965, 2009.