



Revisión

Hidratos de carbono: actualización de su papel en la diabetes mellitus y la enfermedad metabólica

Victoria Luna López¹, José Antonio López Medina², Mercedes Vázquez Gutiérrez³ y M^a Luisa Fernández Soto⁴

¹Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. ²UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ³UGC de Endocrinología, Nutrición y Riesgo Vascular. Hospital Torrecárdenas. Almería. ⁴Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Resumen

Introducción: La diabetes mellitus (DM), la DM no conocida y la hiperglucemia de estrés en pacientes hospitalizados, es prevalente, y el tratamiento nutricional es una parte fundamental de su cuidado, siendo el aporte de hidratos de carbono (HC) uno de los aspectos controvertidos. Igualmente está a debate el incremento de la prevalencia de DM, obesidad y enfermedad metabólica con los HC refinados o azúcares.

Objetivos: Esta revisión examina las recomendaciones de las distintas Sociedades Científicas en cuanto al porcentaje que los HC tienen que tener en el contenido calórico total de la dieta del diabético, el valor del índice y carga glucémica de los HC, los nuevos HC incluidos en las fórmulas enterales y la relación de los HC refinados con la alta prevalencia de DM y la enfermedad metabólica.

Métodos: Revisión sistemática de la literatura usando las bases científicas electrónicas Pubmed, Science Direct, Scielo, Scopus y Medline.

Conclusiones: Las Sociedades Científicas flexibilizan el aporte de HC en la dieta del diabético e indican individualizar la misma en función del perfil metabólico. El uso del índice y carga glucémica puede proporcionar un beneficio adicional en el control glucémico postprandial. Las nuevas fórmulas enterales específicas para diabetes, con fructooligosacáridos, maltodextrinas resistentes y sin fructosa son eficaces en mejorar el control glucémico, aunque necesitamos más estudios controlados y a largo plazo. Persiste controversia sobre la relación entre ingesta de azúcares y DM, obesidad y enfermedad metabólica, aunque la asociación estaría más relacionada con un aumento del aporte calórico total que con un nutriente específico.

(Nutr Hosp. 2014;30:1020-1031)

DOI:10.3305/nh.2014.30.5.7475

Palabras clave: *Hidratos de carbono. Diabetes mellitus. Obesidad. Nutrición enteral. Enfermedad metabólica.*

CARBOHYDRATE: CURRENT ROLE IN DIABETES MELLITUS AND METABOLIC DISEASE

Abstract

Background: There is a prevalence of diabetes mellitus (DM), unknown DM and stress hyperglycemia among hospital patients, and the nutritional treatment is a key part of care, where carbohydrates (CH) intake is a controversial issue. There is also a discussion on the increase of prevalence for DM, obesity and metabolic disease with refined CH or sugar.

Objectives: This review examines the recommendations from different scientific societies about the percentage of CH in the total calorie intake of the diabetic patient, the CH value in the glycemic index and glycemic load, the new CH included in enteral formulae and the association of refined CH with the high prevalence of DM and metabolic disease.

Methods: Systematic review of literature using the electronic scientific databases Pubmed, Science Direct, Scielo, Scopus and Medline.

Conclusions: Scientific societies are flexible about the CH intake in the diet of diabetic patients, suggesting to customize it according to each metabolic profile. Using the glycemic index and glycemic load can provide an extra benefit in the postprandial glycemic control. The new diabetes-specific enteral formulae, with fructooligosaccharides, resistant maltodextrins and fructose-free show efficacy in improving the glycemic control, although more controlled and long-term studies are needed. There is still some controversy about the links between sugar intake and DM, obesity and metabolic disease, although this relationship would be more linked to an increase of the total calorie intake than to a specific nutrient.

(Nutr Hosp. 2014;30:1020-1031)

DOI:10.3305/nh.2014.30.5.7475

Key words: *Carbohydrates. Diabetes mellitus. Obesity. Enteral nutrition. Metabolic disease.*

Correspondencia: M^a Luisa Fernández Soto.
Avda. del Sur, n^o 8. Edificio Saturno 4^oA.
18014-Granada. España.
E-mail: mlfernan@ugr.es

Recibido: 2-IV-2014.
Aceptado: 6-VIII-2014.

Abreviaturas

HC:	Hidratos de carbono.
DM:	Diabetes Mellitus.
HE:	Hiperglucemia de estrés.
RCV:	Riesgo cardiovascular.
ECV:	Enfermedad cardiovascular.
ADA:	American Diabetes Association.
CDA:	Canadian Diabetes Association.
EASD:	European Association for the Study of Diabetes.
IG:	Índice glucémico.
CG:	Carga glucémica.
AGEs:	Productos finales de glicación avanzada.
RAGEs:	Receptores de AGEs.
MI:	Microbiota intestinal.

Introducción

Los hidratos de carbono (HC) son fundamentales en la alimentación humana. Su importancia radica en su valor energético, su poder edulcorante y su contenido en fibra. Disponemos de registros que demuestran como las civilizaciones orientales ya consumían azúcar en la antigüedad, pero en los últimos tiempos existe mucha controversia acerca de su potencial efecto perjudicial para la salud. Existen diferentes estudios advirtiendo de la posible asociación entre un elevado consumo de “azúcares” y un mayor riesgo de padecer obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV) aunque los resultados no son concluyentes¹. La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad muy prevalente en nuestro medio y está fuertemente asociada a la obesidad. Puesto que su relación con los hábitos higiénico-dietéticos está claramente establecida es trascendental abordar el tratamiento nutricional. Sin embargo, no hay unos patrones nutricionales ideales para todas las personas diabéticas por lo que las recomendaciones deben individualizarse en función de las comorbilidades asociadas del paciente, su entorno socio-cultural y los objetivos metabólicos a alcanzar.

En primer lugar hay que definir con claridad a qué nos referimos con el término “azúcares” ya que es un término utilizado de forma muy heterogénea lo que dificulta la interpretación de los datos obtenidos de los múltiples estudios que existen en este campo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Naciones Unidas, en su comité sobre alimentación y agricultura, han establecido una clasificación de los HC y han definido con claridad varios grupos de azúcares incluyendo la categoría de “azúcares libres”^{2,3}.

Definición y clasificación de los hidratos de carbono

Los HC son un amplio grupo de compuestos cuya característica química común es que se trata de polihidroxialdehídos, cetonas, alcoholes o ácidos, simples

o polimerizados por uniones O-glucosídicas. Según el grado de polimerización se pueden catalogar en mono y disacáridos (azúcares), oligosacáridos y polisacáridos⁴. El término azúcares, como ya hemos mencionado, se suele identificar con los HC monoméricos o monosacáridos y los diméricos o disacáridos. También el Comité Mixto de Expertos de la FAO y la OMS^{2,3}, engloba en la categoría de azúcares a los polioles (alcoholes de azúcares: mono- o disacáridos cuyo grupo funcional aldehído o cetónico ha sido reducido a grupo hidroxilo). Los HC complejos o polímeros, a su vez, se subdividen en función del número de residuos. Aquellos que contienen entre tres a nueve reciben la denominación de oligosacáridos y si tienen una mayor cantidad de monómeros unidos (>9) se denominan polisacáridos.

Monosacáridos

Los monosacáridos más importantes son la glucosa y la fructosa, hexosas con grupo aldehído o cetona, respectivamente. Se encuentran libres en las frutas, en menor medida en las verduras y la miel, en donde ambas constituyen el mayor porcentaje de los HC que contiene. La fructosa es el azúcar que tiene mayor poder dulce y el más difícilmente cristizable. Se obtienen industrialmente del almidón de maíz para ser utilizados como ingredientes en forma de jarabes alimentarios en bebidas, productos de bollería y confituras. La mezcla equimolar de glucosa y fructosa que proviene de la hidrólisis (inversión) de la sacarosa se denomina azúcar invertido y también se emplea como edulcorante sustitutivo de la sacarosa, ya que es menos cristizable. La *galactosa* no se encuentra en forma libre en los alimentos. Es el monosacárido estructural de gangliósidos y cerebrósidos. Las leguminosas y las setas contienen pequeñas cantidades de *manosa* libre. Las cantidades traza de manosa que llegan al organismo se metabolizan transformándose en glucosa.

Todos estos azúcares simples son reductores y pueden dar lugar a productos finales de glicación avanzada (AGEs) cuando la glucosa se une con aminoácidos libres, en una reacción no enzimática, conocida como de Maillard, modificando el color y el aroma del alimento con los procesos térmicos, fundamentalmente de tostado, horno, y frituras. La ingesta continuada de AGEs contribuye al acúmulo corporal de estos productos e influencia negativamente el sistema inmunológico innato, la respuesta inflamatoria y la resistencia a la enfermedad a través de la interacción con los denominados receptores de AGE (RAGE), los cuales actúan como interruptores máster en el desarrollo de las enfermedades crónicas. Las moléculas de vida larga tales como el colágeno y la mielina y los tejidos de recambio pequeño como el conectivo, óseo y neural, son las principales dianas de los AGEs, originando compuestos insolubles que alteran la función celular. Se han establecido asociaciones entre los AGEs con

enfermedades alérgicas y autoinmunes, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, cataratas, aterosclerosis, cáncer, diabetes mellitus de tipo 2, así como varias alteraciones endocrinas, gastrointestinales, esquelético-musculares y urogenitales. El control de todas estas enfermedades pasa por el establecimiento de medidas dietéticas que contribuyan a limitar la ingesta de AGEs derivada de los alimentos procesados, así como evitar la aparición de dichos compuestos a través de la mejora de los procesos tecnológicos aplicados en la industria alimentaria⁵.

Disacáridos

La sacarosa (α -D-glucopiranosil (1 \rightarrow 2) β -D-fructofuranosa) es el único HC que, además de ingrediente en algunos alimentos, es por sí mismo un alimento (azúcar refinado obtenido de la caña de azúcar o de la remolacha). Se emplea en la elaboración de muchos alimentos a los que se incorpora para aportarles sabor dulce. Su capacidad edulcorante se utiliza como referencia para definir el dulzor de los demás azúcares.

La lactosa (β -D-galactopiranosil (1 \rightarrow 4) D-glucopiranosil), es un disacárido que de forma natural sólo se encuentra en la leche y sus derivados y representa la única fuente disponible de galactosa para el ser humano durante toda su vida.

La maltosa (α -D-glucopiranosil (1 \rightarrow 4) D-glucopiranosil) sólo es un componente habitual de los alimentos cuando se provoca la hidrólisis del almidón, como ocurre en los jarabes de maíz, arroz, trigo, etc., en la elaboración del pan, cerveza y otros alimentos amiláceos fermentados.

Poliolios

Los denominados poliolios, alditoles o azúcares alcoholes comprenden un amplio grupo de compuestos hidrogenados: sorbitol, manitol, xilitol, lactitol y maltitol. Por sus propiedades físico-químicas se emplean como aditivos texturizantes y edulcorantes. Al tener menor capacidad de endulzar que la sacarosa se requiere proporcionalmente mayor cantidad, por lo que también se les denomina edulcorantes voluminosos o de carga. Su absorción intestinal es lenta y en grandes cantidades (más de 50 gr en una dosis única) puede producir diarrea osmótica. La pequeña cantidad absorbida se metaboliza en el hígado y supone una pequeña fuente de energía al incorporarse a la vía glucolítica. El xilitol es utilizado en los chicles sin azúcar por no poder ser biodisponible para las bacterias cariogénicas. Los poliolios se encuentran de forma natural en pequeñas cantidades en algunas frutas y hortalizas. Además son empleados como edulcorantes en los productos recomendados para diabéticos por su difícil absorción que hace que repercutan poco en la glucemia.

Oligosacáridos

Las malto-dextrinas (glucosas unidas en alfa-1,4) se obtienen de la hidrólisis del almidón. En muchos alimentos, cuando se induce la hidrólisis del almidón, sus amilasas son capaces de romper los enlaces alfa-1,4 pero no los alfa-1,6 de las ramificaciones y quedan restos de polímero glucídico sin hidrolizar, que reciben el nombre genérico de dextrinas o malto-dextrinas. El organismo humano gracias a la isomaltasa o alfa-dextrinasa es capaz de romper el enlace alfa-1,6. En los alimentos aparecen malto-dextrinas cuando durante su preparación se facilita la actividad de los enzimas amilásicos propios del alimento o bien se adicionan amilasas. Esto es lo que ocurre en la preparación del pan, de algunos cereales de desayuno, en los jarabes de cereales y en las maltas para la elaboración de cerveza. Actualmente distintas formulas artificiales específicas para diabéticos incluyen en su composición estructuras modificadas a partir de las maltodextrinas para favorecer una absorción más lenta de los HC.

Polisacáridos

El almidón es un homopolisacárido (formado por la unión de glucosa) cuya función es servir de reserva energética en las plantas superiores. Los almidones que utiliza la industria alimentaria como ingredientes proceden especialmente de cereales (maíz principalmente trigo, arroz, cebada) y de tubérculos (patatas y boniatos). El almidón crudo prácticamente no absorbe agua y es altamente indigerible, pero en caliente o cuando se cocina (en un amplio intervalo de 50 a 70° C) se gelatiniza permitiendo el acceso a las enzimas digestivas. El grano de almidón está formado por la mezcla de dos polímeros, la amilosa y la amilopectina. El glucógeno, como la amilopectina, es un homopolisacárido formado por moléculas de D-glucosa, unidas por enlaces alfa-1,4 y alfa-1,6. Es el material de reserva glucídico para el hombre y los animales; se almacena en el hígado y en el músculo. Su aporte con el consumo de carnes y pescados es escaso, ya que las reservas de glucógeno se agotan en la transformación del músculo en carne.

Mención aparte merecen un subgrupo de polisacáridos caracterizados por no ser degradables por las enzimas digestivas, y que componen gran parte de la fibra dietética (celulosa, hemicelulosa, pectinas, gomas y mucilagos). Los beneficios de la fibra son reconocidos, repercutiendo en la reducción del riesgo cardiovascular (RCV), la correcta función intestinal y disminución del peso. Clásicamente la definición de fibra incluía únicamente los polisacáridos, si bien hoy en día se reconoce también en el concepto de fibra los oligosacáridos, fuctooligosacaridos e inulina por su papel como prebióticos⁶.

Desde el punto de vista nutricional se consideran HC no asimilables ya que llegan intactos al intestino grueso, porque los enzimas digestivos no tienen la

capacidad de actuar sobre ellos. Una vez en el colon pueden ser fermentados por la microbiota produciendo ácidos grasos y por tanto pueden proporcionar energía pero no van a repercutir en los niveles de glucosa plasmática, a diferencia de los HC asimilables, que se degradan en intestino y son absorbidos por el enterocito utilizándose como fuente de energía.

El papel de la fibra ha ido adquiriendo mayor relevancia debido a sus múltiples beneficios metabólicos. De hecho se recomienda a la población diabética un consumo de fibra adecuado, y es parte fundamental de la composición de las fórmulas artificiales específicas para pacientes diabéticos que principalmente contienen fibra soluble y fructooligosacáridos.

Hidratos de carbono y diabetes mellitus

La Diabetes mellitus (DM), fundamentalmente de tipo 2, es actualmente un grave problema de salud pública debido al incremento progresivo de su prevalencia y de la presencia de complicaciones microangiopáticas a su diagnóstico. El estudio Di@betes⁷ demuestra una prevalencia de diabetes en España del 13.8%.

La nutrición constituye uno de los pilares básicos en el tratamiento de los pacientes con DM. El objetivo general del tratamiento dietético en estos pacientes es ayudar a modificar sus hábitos alimenticios con el fin de optimizar su control metabólico y reducir las posibles complicaciones crónicas. Algunos estudios muestran cómo mejorar el tratamiento nutricional puede reducir la hemoglobina glicosilada de 1-2%, así como otros parámetros de RCV, como el colesterol y la tensión arterial⁸.

De una forma más detallada, podemos decir que los objetivos del tratamiento nutricional en la DM son:

- Colaborar con la actividad física y el tratamiento farmacológico en mantener los niveles de glucemia lo más cerca posible a los valores normales
- Proporcionar una cantidad adecuada de calorías para el mantenimiento del peso normal y un idóneo estado de salud
- Disminuir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas (ECV, enfermedad renal crónica, retinopatía diabética)
- Mantener un adecuado perfil lipídico y una óptima tensión arterial
- Adaptarse a la presencia de complicaciones crónicas digestivas: gastroparesia y enteropatía diabética
- Respetar, en la medida de lo posible, las preferencias individuales y culturales, intentando mantener el placer por la comida.

Cantidad de hidratos de carbono en la dieta del diabético

La cantidad óptima de HC y su proporción respecto a los otros macronutrientes es un tema en continua

discusión⁹. Hay estudios que demuestran propiedades beneficiosas en las dietas con contenido bajo en HC y altas en ácidos grasos monoinsaturados¹⁰; aunque algunos trabajos, apuntan a que el exceso total de grasa, no siempre controlada, podría conllevar un riesgo aumentado de aterosclerosis¹¹ y por otro lado, el exceso mantenido de proteínas podría favorecer el desarrollo o progresión de la nefropatía diabética a largo plazo.

Tanto las dietas bajas en grasas, como las bajas en HC y de estilo Mediterráneo, han demostrado promover pérdidas de peso similares 1-2 años después de su instauración¹²⁻¹⁵, objetivo tan importante en los pacientes diabéticos con obesidad. Un meta-análisis ha demostrado que, tras seis meses de seguimiento, dietas bajas en HC se asociaron con una reducción mayor de los niveles de HDL colesterol y triglicéridos respecto a dietas bajas en grasas; sin embargo, los niveles de LDL colesterol fueron significativamente menores en las dietas bajas en grasas¹¹.

En un estudio llevado a cabo durante 4 años en 215 diabéticos tipo 2 con sobrepeso, donde se comparó una dieta de estilo Mediterráneo, baja en HC ($\leq 50\%$ de HC y $\geq 30\%$ de grasas mono y poliinsaturadas del contenido calórico total) con una dieta baja en grasas ($< 30\%$), se demostró que aquellos que fueron asignados a la dieta Mediterránea requirieron menos fármacos hipoglucemiantes (44% versus 70%) y después de 1 año tuvieron una mayor pérdida ponderal (2 kg)¹⁶. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el peso perdido de ambos grupos al tercer y cuarto año de seguimiento. Por otra parte, algunos autores postulan que dietas ricas en grasas y muy bajas en HC, mantenidas en el tiempo, podrían promover modificaciones nocivas en la composición corporal de estos pacientes e, incluso, cambios perjudiciales en los vasos sanguíneos, haciéndolos más susceptibles a la aterogénesis¹⁷.

La American Diabetes Association (ADA) considera que no hay un porcentaje ideal en la distribución de las calorías que deben aportar los distintos macronutrientes (HC, proteínas y grasas), y que deben individualizarse en cada paciente, para ajustarlos a sus objetivos metabólicos y sus preferencias individuales con un grado de evidencia C¹⁸ (Tabla I). Para conseguir una reducción ponderal en pacientes con sobrepeso, la ADA acepta tanto el empleo de dietas clásicas, bajas en grasas, como aquellas bajas en HC y ricas en grasas monoinsaturadas; no obstante, advierte que el contenido diario total de HC no debe ser inferior a los 130 g, para evitar cetosis y catabolismo muscular, y el de grasa saturada no debe ser mayor del 7% del contenido calórico total.

Por otra parte, la Canadian Diabetes Association (CDA)¹⁹, recomienda que el porcentaje de energía, proveniente de los HC, no debería ser inferior a un 45% para evitar un consumo excesivo de grasa en la dieta (Tabla I). El uso de dietas con un contenido inferior de HC no asegurarían al menos los 130 g diarios de HC, mínimos, para proveer de glucosa al cerebro, ni

Tabla I
Recomendaciones sobre la cantidad de Hidratos de Carbono (HC) en la Diabetes Mellitus según diferentes Sociedades Científicas

American Diabetes Association (ADA) (2014)	<p>Individualizar el porcentaje de HC, en relación al valor calórico total de la dieta, en función de los objetivos metabólicos y, a ser posible, preferencias individuales (Grado de evidencia C).</p> <p>La ingesta diaria total de HC no debe ser inferior a 130 g.</p> <p>Monitorizar la ingesta de HC mediante el método de intercambio es una estrategia clave para alcanzar el control glucémico (Grado de evidencia B).</p> <p>Las mejores fuentes alimentarias de carbohidratos son los vegetales, las frutas, los cereales, las legumbres y los lácteos (Grado de recomendación B).</p> <p>Sustituir alimentos de bajo índice glucémico por otros de alto índice glucémico puede mejorar modestamente el control glucémico (Grado de recomendación C).</p>
Canadian Diabetes Association (CDA) (2013)	<p>El porcentaje de energía proveniente de los HC no debería ser inferior a un 45%, para evitar un consumo excesivo de grasa en la dieta.</p> <p>La ingesta diaria total de HC no debe ser inferior a 130 g.</p> <p>Si los HC provienen, en su mayoría, de alimentos ricos en fibra y son de índice glucémico bajo, podrían constituir hasta un 60% de la energía total.</p>
European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2004)	<p>El porcentaje de energía proveniente de los HC debería estar entre un 45-60%.</p> <p>La flexibilidad en el porcentaje de HC debe ser compensada por el aumento de los ácidos grasos monoinsaturados.</p>
American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) (2007)	<p>El aporte total de HC debería estar entre un 45-65% del valor calórico total de la dieta.</p>
American Dietetic Association (2010)	<p>La cantidad de HC debe ser la misma si la dosis de insulina u otros fármacos hipoglucemiantes no se modifican diariamente. En caso contrario, se deberán modificar en función de la dosis administrada.</p>

el contenido de vitaminas, minerales y fibra recomendados en la población general para el mantenimiento de un adecuado estado de salud. Así mismo, considera que si los HC provienen en su mayoría de alimentos ricos en fibra y son de bajo índice glucémico, podrían constituir hasta un 60% de la energía total, sin que esto empeorara el control glucémico ni lipídico de los pacientes diabéticos²⁰.

Por su parte, la European Association for the Study of Diabetes (EASD)²¹ considera que el aporte calórico total recomendado proveniente de los HC, en la alimentación de la población diabética, debería estar entre un 45-60%, y al igual que las otras sociedades científicas, aboga porque esta alta flexibilidad en los porcentajes de macronutrientes, sea compensada por el aumento de ácidos grasos monoinsaturados (Tabla I).

Recuento de hidratos de carbono e índice glucémico

El recuento de HC en forma de gramos o de raciones, intenta promover un mejor control glucémico basado en la regularidad de las cantidades consumidas y su relación con el tratamiento antidiabético administrado, con un grado de evidencia B según la ADA¹⁸. Esto adquiere especial importancia en DM tipo 1, con mayor inestabilidad glucémica e hipoglucemias, pero también es útil en diabéticos tipo 2 que realizan tratamiento insulínico o con hipoglucemiantes orales. Este recuento de HC, que requiere un entrenamiento inicial de los pacientes, debe estar basado en sus necesidades

calóricas individuales, en patrones culturales, gustos y costumbres personales y en objetivos metabólicos.

Tener en cuenta el índice glucémico (IG) y la carga glucémica (CG) de los distintos alimentos ricos en HC puede proporcionar un beneficio adicional en el control glucémico y, sobre todo, en las glucemias postprandiales. El término IG se acuñó hace más de tres décadas para comparar el incremento bajo la curva de la glucemia las 2 horas siguientes tras la ingesta de alimentos ricos en HC y compararla con cantidades equivalentes de alimentos de referencia (pan blanco o glucosa). La CG, por su parte, se calcula multiplicando el IG del alimento por la cantidad de HC contenidos en el mismo. Los factores que determinan el IG de un alimento son el tipo de HC que contiene, el tamaño de las partículas, el proceso de elaboración o cocinado del mismo y los demás nutrientes ingeridos; en general, los alimentos ricos en fibra tienen menor IG.

Existe suficiente evidencia para afirmar que dietas con HC de bajo IG proporcionan una mejoría del control metabólico de la diabetes, de la respuesta insulínica, de la hemoglobina glicosilada y del peso corporal, sin incremento de episodios hipoglucémicos²². Además, hay estudios que demuestran otros efectos metabólicos positivos, disminuyendo los niveles de colesterol total y de triglicéridos²³. Otros trabajos, a pesar de no haber encontrado descensos de las cifras de hemoglobina glicosilada, han objetivado efectos positivos sobre parámetros pro-inflamatorios²⁴. Todavía existe controversia sobre la relación entre dietas con alto IG y el riesgo de aparición de DM; mientras un es-

tudio realizado en ocho países europeos en una amplia muestra no encontró asociación positiva entre IG, CG e incidencia de DM tipo 2²⁵, un metaanálisis, recientemente publicado, sí demuestra una relación positiva entre dietas con alto IG y un mayor riesgo de DM tipo 2²⁶. La aplicación práctica de estos estudios es que se debe promover el consumo de alimentos que contengan HC complejos como los almidones, los almidones resistentes y las maltodextrinas y que sean ricos en fibra dietética, para que con su menor IG, prevengan la hiperglucemia postprandial y la hipoglucemia tardía. Así, se considera que las mejores fuentes alimentarias de HC son los cereales integrales, las frutas, los vegetales y las legumbres, con un grado de evidencia B según la ADA.

El beneficio de algunos HC de bajo IG, tales como la fructosa, se ha puesto en tela de juicio en los últimos años. Diferentes metaanálisis de ensayos controlados han demostrado como la sustitución de fructosa por cantidades equivalentes de otros HC de alto IG, como la sacarosa, en cantidades moderadas, no tiene efecto deletéreo sobre el grado de adiposidad, la presión arterial ni los niveles de ácido úrico. Incluso, pueden favorecer en la mayoría de las personas con DM descensos significativos de la hemoglobina glicosilada²⁷.

Sin embargo, en cantidades superiores a 60 g/día o mayores del 10% del contenido calórico diario total, la fructosa podría contribuir a ganancia ponderal y a un aumento de los niveles de triglicéridos²⁸. Otros estudios apuntan a que un consumo elevado de fructosa puede favorecer un mayor riesgo de DM tipo 2 en población genéticamente predispuesta²⁹. Todas las sociedades científicas coinciden en recomendar su consumo como parte de los alimentos naturales como la fruta y en desaconsejar su uso como agente edulcorante.

La ADA, con un grado de recomendación C, considera que se pueden consumir HC de alto IG como la sacarosa, cuando sustituyan a otros HC en el contenido calórico total, o sean metabolizados con mayores dosis de insulina o de fármacos orales secretagogos. Insistiendo en que este consumo debe ser moderado y responsable para evitar un exceso en el consumo diario total de calorías y secundariamente un aumento del peso corporal¹⁸. Tanto la CDA como la EASD, no consideran que el consumo moderado de sacarosa produzca un efecto deletéreo en el control glucémico o lipídico de pacientes con DM tipo 1 o 2, aunque aconsejan que el consumo no suponga más de un 10% de la energía diaria total ya que cantidades diarias superiores podrían empeorar el control glucémico y los niveles de triglicéridos^{19,21}.

Hidratos de carbono e hiperglucemia de estrés

Fisiopatología y prevención

Los mecanismos fisiopatológicos que se ponen en marcha tras un proceso de agresión como ocurre en la

mayoría de los pacientes hospitalizados, tanto en áreas críticas como no críticas, y que predisponen a la aparición de hiperglucemia de estrés (HE) o DM se detallan en la Figura 1.

Recientes estudios demuestran que la HE, o la DM no conocida previamente por el paciente, son bastante prevalentes con una frecuencia del 46% en unidades de cuidados intensivos (UCI) y del 36% en áreas no críticas³⁰. Es además frecuente en pacientes hospitalizados que reciben soporte nutricional artificial y marcador de mortalidad³¹

Los resultados publicados recientemente por Oliveira y cols³² demuestran que la mitad de los pacientes que reciben nutrición parenteral total presentan alguna alteración del metabolismo de los HC: DM conocida (18%), HE (12%), riesgo de DM (15%) y DM no conocida (4%). La medición de la hemoglobina glicosilada en el estudio, a diferencia de otros trabajos previos, ha permitido definir con más precisión la prevalencia de DM conocida y desconocida así como de HE. Han demostrado que una glucemia >180 mg/dL, en pacientes no críticos que reciben nutrición parenteral total, tienen un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Se asocia a un incremento de la morbi-mortalidad por predisponer a infecciones y disminución de la respuesta inflamatoria, alterando la función leucocitaria, la fagocitosis, la quimiotaxis, así como la producción de citoquinas inflamatorias y aumento del stress oxidativo³³. Umpierrez y cols³⁴ publicaron un estudio de 2030 pacientes hospitalizados en UCI, medicina interna y unidades de cirugía demostrando un tasa de mortalidad intrahospitalaria del 16% en pacientes con hiperglucemia de "novo", significativamente mayor comparados con diabéticos conocidos (3%) y con aquellos que tenían normoglucemia (1.7%).

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos estarían la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel muscular y un incremento de las hormonas de contrarregulación como el cortisol, la hormona del crecimiento, el glucagón y la adrenalina³⁵.

Hidratos de carbono en el preoperatorio y metabolismo de la glucosa

Estudios recientes han demostrado que el ayuno previo en pacientes que van a someterse a cirugía empeora la resistencia postoperatoria a la insulina y la respuesta metabólica al stress quirúrgico. Actualmente la estrategia de recuperación multimodal en pacientes quirúrgicos, sometidos a cirugía abdominal, como el protocolo Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)³⁶ se replantea la práctica habitual de mantener al paciente en ayunas las 12 horas previas a un acto quirúrgico programado, aceptando la toma de líquidos ligeros tipo zumos o infusiones hasta 2 horas antes y de alimentos sólidos hasta 6 horas previas a la cirugía. Se aconseja además administrar una carga de HC, bien por vía oral o por vía parenteral, previamente a la cirugía. Cuando

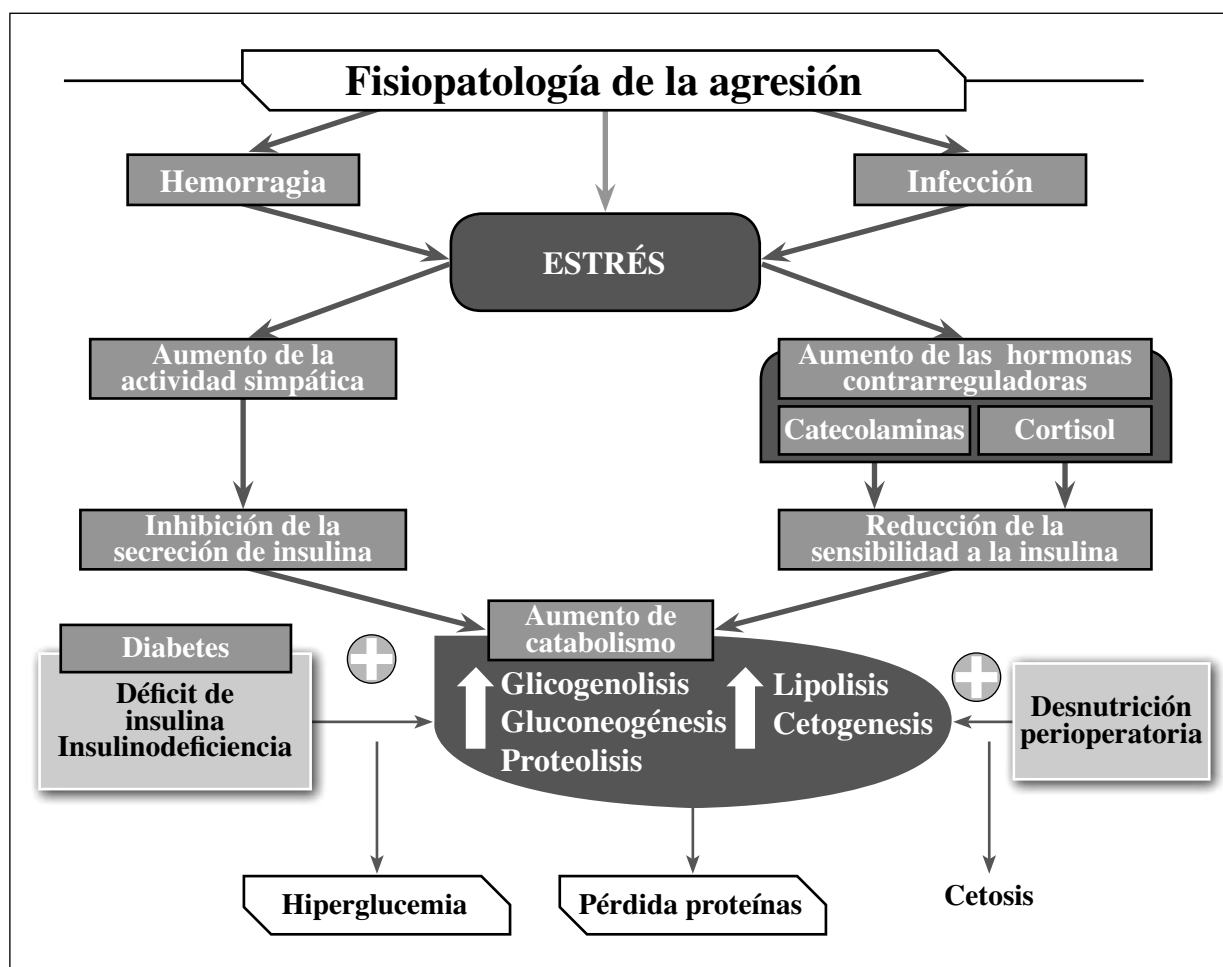


Fig. 1.—Fisiopatología de la agresión.

es posible usar la vía oral se administra una mezcla de HC complejos, fundamentalmente maltodextrinas, a una concentración del 12% en un volumen de 400-800 ml, desde la tarde antes de la operación y 2 h antes de la anestesia. Si no es posible la vía oral, se utilizará una infusión intravenosa de glucosa a un ritmo de 5 mg/kg/minuto, a una concentración del 20%, con efectos similares a la vía oral sobre la insulinresistencia postcirugía³⁷.

Ya que la hiperglucemia es uno de los factores de riesgo, independiente, mas importante en la aparición de complicaciones postoperatorias, fundamentalmente infecciosas³⁸, necesitaremos disponer de estudios controlados y randomizados, que nos aporten una buena evidencia de que la carga preoperatoria de HC, y un subsecuente mejor control metabólico, se asociará con un descenso significativo de la morbilidad séptica después de una cirugía mayor electiva³⁹.

En un reciente estudio se demuestra que las tasas crudas de mortalidad durante la hospitalización fueron significativamente mayores en pacientes con DM conocida y con los diagnosticados de hiperglucemia comparados con los pacientes en normoglucemia, añá-

diéndose una albuminemia <2,6 mg/dl como otro marcador pronóstico de mortalidad en estos dos grupos de pacientes⁴⁰. Se recomienda, con grado de evidencia fuerte, mantener niveles de glucemia en pacientes hospitalizados con hiperglucemia entre 140-180 mg/d (7.8-10 mmol/L); este intervalo permite un margen de seguridad para evitar hipoglucemias y se considera que hay hipoglucemia con niveles de glucemia < 70 mg/dl (<3.9 mmol/L)⁴¹.

Nuevos hidratos de carbono en nutrición enteral

Clásicamente la composición nutricional de las fórmulas de nutrición enteral, se han basado en aumentar el porcentaje de grasas monoinsaturadas, fructosa y fibra, para lograr un menor pico glucémico postprandial. La sustitución de parte de los HC por ácidos grasos monoinsaturados, ha demostrado ser adecuada para optimizar el estado nutricional y mejorar el perfil metabólico al estimular la respuesta insulínica reduciendo la respuesta glucémica, sin deteriorar el perfil lipídico⁴².

Ya hemos comentado previamente el potencial efecto deletéreo del consumo excesivo de fructosa. Aunque la presencia natural de fructosa en los alimentos es mínima, hoy día su utilización en la industria alimentaria está muy extendida. En exceso, puede aumentar la síntesis de “*novo*” de lípidos a nivel hepático, fundamentalmente triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, y aunque en concentraciones bajas es utilizada por el tejido adiposo más lentamente que la glucosa, cuando las concentraciones son elevadas su grado de metabolización es mayor que la glucosa. La fructosa pasa a formar directamente ácidos grasos por la alta afinidad que tiene la enzima fructoquinasa del hígado. Está demostrado que cuando además de ingerir grasa se incorpora fructosa, los niveles postprandiales de triglicéridos pueden aumentar así como los de colesterol total y de LDL colesterol⁴³.

Dietas enterales específicas para la Diabetes Mellitus

Se han comercializado nuevas fórmulas enterales específicas para pacientes diabéticos con HC de estructura modificada como alternativa a la fructosa para mejorar su composición cualitativa. Hay un mayor aporte de almidón e incorporan maltodextrinas modificadas, más resistentes a la hidrólisis, cuyos enlaces dificultan la acción de la amilasa, con una liberación más lenta de las moléculas de glucosa. Son fórmulas de bajo índice glucémico, sin fructosa, con mezcla, en diferente proporción, de fibra soluble/insoluble, ácidos grasos monoinsaturados (MUFAs) y ácidos grasos ω -3, proteínas de soja y antioxidantes para adaptarse a las recomendaciones de las distintas Sociedades Científicas⁴⁴. Han demostrado mejorar el control postprandial de la glucemia y la variabilidad glucémica sin alterar el perfil lipídico y reducir los requerimientos de insulina sin afectar a la saciedad⁴⁵.

Igualmente otros estudios han demostrado un mejor perfil metabólico con disminución de la glucemia e insulinémica postprandial, aumento de los niveles de GLP-1 y menores concentraciones de insulina⁴⁶. Estos resultados enfatizan la idea de que para un mejor control glucémico no solo es importante la cantidad de HC y grasas ingeridas sino también la calidad de los nuevos HC que favorecerían una mejoría de la función de la célula β a largo plazo.

No hay suficiente evidencia científica y se necesitan ampliar los estudios para hacer una recomendación, con un grado fuerte de evidencia, en el uso de fórmulas específicas para DM al compararlas con dietas estándar. Aunque los estudios utilizan muestras pequeñas y son a corto plazo, los resultados en términos de control glucémico (pico postprandial, área bajo la curva de glucemia tras la fórmula específica) y disminución de la dosis de insulina utilizada han demostrado su beneficio⁴⁷⁻⁴⁹, pero no disponemos de evidencia de uso a largo plazo y midiendo resultados de morbilidad y/o mortalidad⁵⁰. Un estudio reciente objetiva una menor

variabilidad en las cifras de glucemia cuando se emplea una dieta enteral específica en pacientes con diabetes tipo 2⁵¹. La revisión sistemática y metaanálisis de Elia y cols.⁵² concluyen, igualmente, que las fórmulas específicas contribuyen a un mejor control glucémico por la combinación de diferentes nutrientes con capacidad de enlentecer el vaciamiento gástrico (grasas y fibra), demorar la absorción intestinal de HC con respuestas glucémicas más bajas (fibra e HC complejos). Su repercusión en la enfermedad cardiovascular tampoco ha quedado establecida por lo que se necesitarían estudios a más largo plazo.

Hidratos de carbono en la obesidad y la enfermedad metabólica

La prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha incrementado de una forma notable en las últimas décadas y constituye un gran problema de salud pública tanto en España como en la mayoría de los países desarrollados⁵³. También conocemos como ambas incrementan el riesgo de ECV, la insulín-resistencia, la DM tipo 2, la hipertensión, la dislipemia y ciertos tipos de cánceres así como una mayor mortalidad en un alto porcentaje de la población⁵⁴.

Tradicionalmente la obesidad se ha explicado de una forma simple como un desequilibrio del balance energético del organismo: por un lado el incremento de la ingesta calórica y, por otro, la disminución del gasto energético. Sin embargo existe una evidencia creciente de que factores como la dieta, la actividad física o la predisposición genética no pueden explicar, por sí solos, el evidente incremento de la prevalencia de obesidad. En la actualidad múltiples factores genéticos, biológicos, conductuales y ambientales intervienen en este balance energético, son dinámicos e interrelacionan entre sí⁵⁵.

Azúcares dietéticos y su relación con el peso corporal

Los azúcares y el resto de HC, al igual que las proteínas y las grasas, no sólo son un mero aporte energético, también juegan un papel muy relevante en el sabor y la atracción de los alimentos, la saciedad, la respuesta neurometabólica y la microflora intestinal, entre otros. La sugerencia de que los azúcares *per se* pueden provocar efectos adversos sobre la salud se ha ido publicando, en las últimas décadas, asociándose con un riesgo incrementado de caries, obesidad, ECV, DM, esteatosis hepática no alcohólica, hiperuricemia, algunos tipos de cáncer e hiperactividad⁵⁶.

Cuando realizamos una búsqueda de evidencia científica en Pubmed introduciendo las variables azúcar y obesidad, o azúcar y RCV las citas bibliográficas son de más de 20.000 y más de 100.000 en el primer y segundo caso respectivamente⁵⁷. Ante este aluvión de información y trabajos aislados que sugieren la rela-

ción directa entre azúcar y obesidad y azúcar y RCV uno puede sacar la conclusión de que existe y es clara esta asociación, pero hay importantes limitaciones metodológicas ya que se utilizan términos confusos o mal definidos en cuanto a azúcares, azúcar añadido o edulcorantes calóricos; en otros, no se determinan con claridad el consumo diario o el método de cuantificación. En un reciente metaanálisis publicado por Morenga y col., sobre azúcares y peso corporal tras analizar más de 17.000 trabajos, sólo pudieron incluir para su análisis 30 estudios como ensayos clínicos randomizados y 37 como estudios de cohortes⁵⁸.

Papel de los azúcares en la obesidad y el riesgo cardiovascular

La reducción en la ingesta de azúcares está asociada a una disminución significativa del peso, y así lo demuestran la mayoría de los estudios. Esta reducción está asociada a una disminución en la ingesta total de energía. A su vez, si incrementamos la ingesta de azúcares, y por lo tanto de energía total, también se observa un incremento significativo en el peso⁵⁹. Pero la pregunta clave sería ¿qué sucede cuando en dietas isocalóricas la proporción de azúcares es elevada o se modifican estos azúcares?. Pues bien, la mayoría de los estudios demuestran que no existen diferencias significativas en el peso de los pacientes cuando, en dietas isocalóricas, se sustituyen los azúcares por otros HC u otros macronutrientes⁶⁰.

En el último año se han publicado una serie de trabajos intentando aclarar la influencia de las bebidas azucaradas, ricas en fructosa, sobre la obesidad y el RCV. Dos estudios de intervención aleatorizados muestran que una reducción en el consumo de bebidas con azúcar y una sustitución de éstas por bebidas sin calorías reducen la ganancia de peso en niños^{61,62}, apoyando una relación causal entre el consumo de bebidas con azúcar, aumento de peso y el riesgo de obesidad. En un tercer estudio se plantean la hipótesis de que exista una asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y una mayor predisposición genética a la obesidad. Para ello analizaron 32 genes con asociación establecida con el IMC en dos cohortes prospectivas⁶³. Sus conclusiones fueron que el consumo de bebidas azucaradas se asoció con una mayor predisposición genética a un elevado índice de masa corporal y el riesgo de obesidad entre las mujeres y los hombres que participaron en el estudio⁶⁴. Estos autores concluyen que las personas con una mayor predisposición genética pueden ser más susceptibles a los efectos de las bebidas azucaradas sobre el riesgo de obesidad.

Cuando analizamos la asociación entre mayor consumo de azúcar o de bebidas azucaradas y riesgo de enfermedades crónicas o factores de RCV como la DM tipo 2, la ECV y el síndrome metabólico no existen evidencias claras, salvo la ganancia ponderal por aumento del aporte calórico. Por lo tanto no podemos

establecer en modo alguno que un consumo de azúcares altos, si no implica un exceso energético, afecte directamente al incremento de peso o de RCV.

Azúcares y saciedad

Una ingesta intermitente y excesiva de azúcar puede tener efectos dopaminérgicos, colinérgicos y opioides que son similares a los que producen algunos psicofármacos y opiáceos. Los efectos a nivel neuroquímico y de expresión génica están avalados por un amplio número de estudios que apoyan la evidencia de una posible adicción al azúcar⁶⁵.

Azúcares y alteraciones metabólicas

La ingesta de azúcares o de dietas muy ricas en HC se ha asociado con algunas alteraciones metabólicas. 1) Las dietas altas en HC inducen resistencia a la insulina hepática para proteger al hígado de la sobrecarga de este sustrato. La hiperglucemia postprandial eleva las concentraciones hepáticas de intermediarios fosforilados causando la activación de una proteína de unión relacionada con la respuesta a los HC y la inducción de sus genes diana, favoreciendo la esteatosis hepática y la resistencia a la insulina a través de la activación del factor de transcripción de esta proteína⁶⁶. 2) De forma repetida se ha observado que un mayor consumo de azúcares aumenta el riesgo de hiperuricemia en estudios poblacionales. Sin embargo, el papel pronóstico del ácido úrico como un factor de RCV permanece hoy día controvertido, especialmente en pacientes con DM tipo 2. Actualmente y con los datos obtenidos, no se recomienda el tratamiento de la hiperuricemia asintomática para la prevención primaria de la ECV⁶⁷. 3) El exceso en la ingesta de azúcares, especialmente de fructosa, parece provocar hipertrigliceridemia postprandial y aumento en el colesterol total y LDL-colesterol, especialmente las partículas LDL pequeñas y de mayor capacidad aterogénica. Algunos de estos efectos pueden estar relacionados, al menos en parte, con el hecho de que la fructosa se puede transformar tras su ingesta en ácidos grasos⁶⁸ y favorecer, como ha quedado detallado en una reciente revisión, la malabsorción de fructosa y el hígado graso no alcohólico⁶⁹.

Azúcares y microbiota intestinal

Desde hace años conocemos la importancia de la microbiota intestinal (MI) para mantener una adecuada salud. Problemas relacionados con la antibioterapia de amplio espectro, síndromes de asa ciega o déficits vitamínicos eran bien conocidos ante la ausencia o sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal. La llamada MI está involucrada, íntimamente, en varias funciones biológicas intestinales, tales como la defen-

sa contra los patógenos, la inmunidad, el desarrollo de las microvellosidades intestinales y la degradación de los polisacáridos no digeribles⁷⁰.

Recientemente la flora intestinal también se ha involucrado como un factor ambiental, más a tener en cuenta cuando valoramos aspectos nutricionales específicos y en la homeostasis energética. Varios trabajos sugieren que la MI ejerce un papel crucial en el desarrollo de la masa de grasa y alteraciones en el balance energético. La evidencia más temprana que apoyaba esta hipótesis era de un estudio que revelaba que los ratones libres de gérmenes (ratones criados en ausencia de microorganismos) eran más delgados en comparación con los ratones que albergaban microbiota desde su nacimiento. Este estudio reveló que la MI puede ser un factor ambiental que regula la grasa de almacenamiento⁷¹. Uno de los mecanismos propuestos es que esta tiene la capacidad de aumentar la energía obtenida de la dieta. Por otra parte, su capacidad para modular las vías bioquímicas del metabolismo podría influir en el equilibrio energético⁷².

La composición de la MI se ha asociado con varios características distintivas del síndrome metabólico como la obesidad, la DM tipo 2, la ECV y la esteatohepatitis no alcohólica. Existe una evidencia creciente sugiriendo que una MI pobre contribuye al inicio de la inflamación de bajo grado que caracteriza estos trastornos metabólicos a través de mecanismos asociados con disfunciones de la barrera intestinal. En estudios pre-clínicos se ha observado como la ingesta de HC no digeribles tiene propiedades prebióticas y favorecen la adecuada flora intestinal, mejorando el control de la permeabilidad intestinal y la posible endotoxemia metabólica⁷³.

Concluyendo podemos decir que los HC y los azúcares, íntimamente ligados al desarrollo humano y a una adecuada salud, son básicos en nuestra nutrición. Es cierto que hemos aumentado de forma considerable la ingesta de azúcares libres o añadidos en nuestra dieta, por lo tanto, debemos consumirlos de forma adecuada y moderada.

A pesar de que existe evidencia que sugiere una probable "toxicidad" del azúcar y/o la fructosa, y una asociación con la obesidad y la ECV, hay que ser prudentes en el consejo dietético, pues no existe evidencia científica que avale una relación con alto grado de evidencia. La asociación estaría más relacionada con un aumento del aporte calórico total, y no con un nutriente específico, aunque si aumentaría el riesgo metabólico en casos de adicción al azúcar, o cuando el consumo de estos azúcares o de fructosa sea elevada. Es necesario realizar más estudios para establecer con claridad qué azúcares e HC y en qué cantidades, ayudarían a nuestro buen estado nutricional. Por el momento la palabra moderación puede ser un consejo adecuado.

La Figura 2 y 3 resumen los conceptos claves para recordar todo lo revisado sobre los HC y su relación con la DM y la enfermedad metabólica.

Para recordar

- Los azúcares son un elemento esencial de la dieta equilibrada.
- No existen evidencias claras de que los azúcares tengan una relación directa con el riesgo metabólico o la obesidad.
- Un consumo excesivo de azúcares, especialmente mono o disacáridos, pueden alterar procesos neuroconductuales, de saciedad, metabólicos y en la microbiota intestinal.

Fig. 2.

Para recordar

- El tratamiento nutricional de los pacientes con DM es eficaz para reducir la HbA1c, disminuir el riesgo cardiovascular y las complicaciones crónicas.
- Las Sociedades Científicas consideran que el porcentaje de HC en la dieta de los diabéticos debe individualizarse a los objetivos metabólicos y las preferencias individuales.
- El recuento de HC (gramos o raciones), puede promover un mejor control glucémico basado en la regularidad de las cantidades consumidas y el tratamiento hipoglucemiante administrado.
- El uso de HC de bajo IG proporcionan una mejoría del control metabólico y lipídico, disminuyen el peso corporal y parámetros pro-inflamatorios.
- Las dietas enterales específicas para la diabetes han mejorado su perfil de HC, introduciendo maltodextrinas resistentes y eliminando la fructosa, con efecto probado sobre el control metabólico en los pacientes diabéticos.

Fig. 3.

Referencias

1. Gómez Candela C, Palma Milla S. Una visión global, actualizada y crítica, del papel del azúcar en nuestra alimentación. *Nutr Hosp* 2013; 28 (4):1-4.
2. Food and Agricultural Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap* 1998; 66:1-140.
3. Mann J, Cummings JH, Englyst HN, Key T, Liu S, Riccardi G, et al. FAO/WHO Scientific Update on carbohydrates in human nutrition: conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: S132-7.
4. Plaza-Díaz J, Martínez Agustín O, Gil Hernández G. Los alimentos como fuente de mono y disacáridos: aspectos bioquímicos y metabólicos. *Nutr Hosp* 2013; 28 (4):5-16.
5. Bengmark R, Gil A. Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. *Nutr Hosp* 2007; 22 (6):625-40.
6. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients* 2013; 5: 1417-35.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012; 55:89-93.
8. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002; 25:608-13.
9. Wolever TM, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate on postprandial plasma glucose, insulin, triacylglycerol, and free fatty acid concen-

- trations in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 612-21.
10. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010; 110:1852-89.
 11. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:285-93.
 12. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 505-16.
 13. Mann JI, Te Morenga L. Diet and diabetes revisited, yet again. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 453-4.
 14. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153:147-57.
 15. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Danit RS, Witkow S, Greenberg I et al. 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.
 16. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gichino M et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151:306-14.
 17. Foo SY, Heller ER, Wykrzykowska J, Sullivan CJ, Manning-Tobin JJ, Moore KJ et al. Vascular effects of a low-carbohydrate high-protein diet. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 418-23.
 18. American Diabetes Association (ADA). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl.1):121-43.
 19. Canadian Diabetes Association (CDA). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2013; 37(Suppl. 1): 45-55.
 20. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1777-83.
 21. Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for The Study of Diabetes. Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 353-5.
 22. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006296.
 23. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Brönstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 (Suppl.1):1-58.
 24. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RJ et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:114-25.
 25. Sluijs I, Beulens JW, Van der Schouw YT, Van der A DL, Buckland G, Kuijsten A et al. Dietary glycemic index, glycaemic load, and digestible carbohydrate intake are not associated with risk of type 2 diabetes in eight European countries. *J Nutr* 2013; 143: 93-9.
 26. Livesey G, Taylor R, Livesey H, Liu S. Is there a dose-response relation of dietary glycemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:584-96.
 27. Sievenpiper JL, Chiavaroli L, de Souza RJ, Mirrahimi A, Cozma AI, Ha V et al. "Catalytic" doses of fructose may benefit glycaemic control without harming cardiometabolic risk factors: a small meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *Br J Nutr* 2012; 108:418-23.
 28. Sievenpiper JL, Carleton AJ, Chatha S, Jiang HY, de Souza RJ, Beyene J et al. Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. *Diabetes Care* 2009; 32: 1930-7.
 29. Montonen J, Järvinen R, Knekt P, Heliövaara M, Reunanen A. Consumption of sweetened beverages and intakes of fructose and glucose predict type 2 diabetes occurrence. *J Nutr* 2007; 137: 1447-54.
 30. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Lejia DF, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med* 2009; 4:E7-14.
 31. Pasquel FJ, Spiegelman R, MC Cauley M et al. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2010; 33(4):739-741.
 32. Gabriel Oliveira, María José Tapia, Julia Ocón, Carmen Cebrejas Gómez, María Dolores Ballesteros Pomar, Alfonso Vidal Casariego, et al. Parenteral Nutrition-Associated Hyperglycemia in Non-Critically ill Inpatients Increases the Risk of In-Hospital Mortality (Multicenter Study). *Diabetes Care* 2013; 36:1061-66.
 33. Marik PE, Raghavan M. Stress hyperglycemia insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30:748-56.
 34. Umpierrez G, Isaacs S, Bazargan N, You X, Thaler L, Kibabchi A. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:978-82.
 35. García de Lorenzo A, Rodríguez Montes JA. Hiperglucemia en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2010; 3:46-50.
 36. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, N. Demartines, D. Roulin N, Francis E. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31:783-800.
 37. Wang ZG, Wang Q, Wang WJ, Qin HL. Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery. *Br J Surg* 2010; 97: 317-27.
 38. García de Lorenzo Mateos A, Rodríguez-Montes JA. Hiperglucemia en el paciente crítico. *Nutr Hosp* 2010; 3(1):46-50
 39. Gianotti L, Braga M. Revising concepts of artificial nutrition in contemporary surgery: from energy and nitrogen to immuno-metabolic support. *Nutr Hosp* 2011; 26(1):56-67.
 40. González- Infantino CA, González CD, Sánchez R, Presner N. Hyperglycemia and hypoalbuminemia as prognostic factors in patients with enteral feeding. *Nutrition* 2013; 29:497-501.
 41. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. ACE/ADA Task Force on Inpatients Diabetes. *Endocr Pract* 2006; 12: (3):4-13.
 42. De Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Terroba MC, Cuellar L, Cabezas G. A randomized clinical trial with two doses of an enteral diabetes-specific supplements in elderly patients with diabetes mellitus type 2. *Eur Rev Med and Pharmacol Sci* 2013;17 (12):1626-30.
 43. Stanhope KL, Havel PJ. Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipids metabolisms, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 2009;139:1236-41.
 44. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N) Board of Directors. Clinical guidelines: Nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:23-36.
 45. Garcia-Gutierrez CE, Mesa MD, Olza J, Buccianti G, Pérez M, Moreno-Torres R et al. Postprandial glucose, insulin, and gastrointestinal hormones in healthy and diabetic subjects fed a

- fructose-free and resistant starch type-IV enriched enteral formula. *Eur J Nutr* 2012;7:67-71.
46. Voss AC, Maki KC, Garvey WT, Husted DS, Alish C, Fix B, et al. Effect of two carbohydrate-modified tube-feeding formulas on metabolic responses in patients with type 2 diabetes. *Nutrition* 2008; 24(10): 990-97.
 47. Leon-Sanz M, García-Luna PP, Sanz Paris A, et al. Glycemic and lipid control in hospitalized type 2 diabetic patients: evaluation of 2 enteral nutrition formulas (low carbohydrate-high monounsaturated fat vs high carbohydrate). *JPEN* 2005; 29(1):21-29.
 48. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patient. *Clin Nutr* 2003; 32(3): 295-305.
 49. De Luis D, Izaola O, de la Fuente B, Araújo K. Blood glucose and insulin responses to two hypocaloric enteral formulas in patients with diabetes mellitus type 2. *Nutr Hosp* 2013; 28(3):600-96.
 50. Mc Mahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher CH and the A.S.P.E.N Board of Directors. ASPEN Clinical guidelines: Nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN* 2013; 37(23):23-36.
 51. Alish CJ, Garvey WT, Maki KC, Sacks GS, Husted DS, Hegazi RA, et al. A diabetes-specific enteral formula improves glycemic variability in patient s with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12:419-25.
 52. ELia M, Ceriello A, Heiner L et al. Enteral nutritional support and use of diabetes-eespecific formulas for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28(9):2267-89.
 53. Santiago P, García E, Sánchez C, Moreno A, Martínez P, Sánchez B, et al. Estudio antropométrico de los escolares de la provincia de Jaén. *Endocrinol Nutr* 2007; 54(4):205-10.
 54. Katherine M, Brian K, Heather O, Barry I. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309 (1): 71-82.
 55. Morris JN. Obesity in Britain: lifestyle data do not support sloth hypothesis. *BMJ* 1995; 311: 1568-9.
 56. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 899-906.
 57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=sugar+and+obesity>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=sugar+and+cardiovascular+disease>.
 58. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012; 15; 346-53.
 59. James J, Thomas P, Cavan D, Kerr D. Preventing childhood obesity by reducing consumption of carbonated drinks: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328:1237-43.
 60. Swanson JE, Laine DC, Thomas W, Bantle JP. Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:851-6.
 61. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012; 367:1407-16.
 62. De Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012; 367:1397-406.
 63. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42:937-48.
 64. Qibin Q, Audrey Y, Kang J, Jense MK, Curhan GC, Pasquale LR. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med* 2012; 367: 1387-96.
 65. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake *Neurosci Biobehav Rev.* 2008; 32(1): 20-39.
 66. Agius L. High-carbohydrate diets induce hepatic insulin resistance to protect the liver from substrate overload. *Biochem Pharmacol* 2013;85(3):306-12.
 67. Zoppini G, Targher G, Bonora E. The role of serum uric acid in cardiovascular disease in type 2 diabetic and non-diabetic subjects: a narrative review. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (11):881-6.
 68. Stanhope KL, Bremer AA, Medici V, Nakajima K, Ito Y, Nakano T et al. Consumption of fructose and high fructose corn syrup increase postprandial triglycerides, LDLcholesterol, and apolipoprotein-B in young men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1596-605.
 69. Riveros MJ, Parada A, Petinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud; malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutr Hosp* 2014;29(3):491-9.
 70. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 639-46.
 71. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 1518-23.
 72. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444:1027-31.
 73. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2013; 27: 73-83.