



Revisión

Efecto de las dietas bajas en carbohidratos sobre la pérdida de peso y hemoglobina glucosilada en personas con diabetes tipo 2: revisión sistemática

Gloria Hernández Alcántara, Arturo Jiménez Cruz y Montserrat Bacardí Gascón

Universidad Autónoma de Baja California. Facultad de Medicina y Psicología, Mexico.

Resumen

Introducción: algunos expertos señalan que las dietas bajas en carbohidratos (DBC) son más efectivas para la reducción de peso y el control glucémico. Sin embargo, los resultados a largo plazo son controversiales.

Objetivo: realizar una revisión y análisis de estudios aleatorizados que estudien el efecto de la DBC sobre el control metabólico en individuos con diabetes tipo 2 en un periodo igual o superior a 10 meses.

Métodos: se realizó una revisión de estudios aleatorizados controlados publicados en PubMed, EBSCOhost y Scielo hasta el 15 de mayo del 2015. Se buscaron estudios publicados en inglés y español, utilizando los términos de búsqueda: “diabetes mellitus” AND “carbohydrate restricted diet” OR “restricted carbohydrate diet” OR “low carbohydrate diet” AND “weight loss”.

Resultados: cuatro estudios cumplieron con los criterios de inclusión. El número de participantes fue de 444 individuos, el rango de edad fue de 18 a 70 años. El tiempo de seguimiento osciló entre los 10 y 24 meses. Tres de los cuatro estudios reportaron una reducción de peso con la DBC. Al compararlos con otras dietas no se observaron diferencias significativas en la pérdida de peso ni en los niveles de A1C.

Conclusiones: esta revisión muestra que en tres de los cuatro estudios las DBC son efectivas para la pérdida de peso en un periodo de 10 a 24 meses. Sin embargo, no existen evidencias que demuestren mayor efectividad para la pérdida de peso o la reducción de A1C, cuando se comparan con otras dietas.

(Nutr Hosp. 2015;32:1960-1966)

DOI:10.3305/nh.2015.32.5.9695

Palabras clave: *Diabetes mellitus. Dietas bajas en carbohidratos. Control metabólico.*

EFFECT OF LOW CARBOHYDRATE DIETS ON WEIGHT LOSS AND GLYCOSILATED HEMOGLOBIN IN PEOPLE WITH TYPE 2 DIABETES: SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Introduction: some experts have suggested out that low carbohydrate diets (LCD) are more effective for weight loss and glycemic control. However, long term results are controversial.

Objective: to review and analyze randomized control studies that evaluate the effect of LCD on weight and metabolic control in individuals with type 2 diabetes for a period equal to or greater than 10 months.

Methods: a systematic review was conducted on randomized trials registered in PubMed, EBSCOhost and Scielo to May 15th 2015, published in English and Spanish, with the following search data: “diabetes mellitus” AND “carbohydrate restricted diet” OR “restricted carbohydrate diet” OR “low carbohydrate diet” AND “weight loss”.

Results: four studies met the inclusion criteria. There were 444 participants between 18-70yo. Follow-up time ranged between 10 to 24 months. Three out of the four studies reported weight reduction with LCD. However, when LCD were compared with other diets no significant differences in weight loss or A1C levels were observed.

Conclusions: this review showed that three of four studies on the LCD were effective for weight loss over a period of 10 to 24 months. However, there was no evidence showing better results than those observed with other diets. Nor, difference in A1C.

(Nutr Hosp. 2015;32:1960-1966)

DOI:10.3305/nh.2015.32.5.9695

Key words: *Diabetes mellitus. Low carbohydrate diet. Metabolica control.*

Correspondencia: Montserrat Bacardí Gascón.
Av. Tecnológico 14418, Av. Universidad.
Unidad Universitaria. Tijuana 22390.
E-mail: montserrat.bacardi@uabc.edu.mx

Recibido: 28-VII-2015.
Aceptado: 17-VIII-2015.

Introducción

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en el entorno mundial se estima en 347 millones de personas, y se calcula que esta cifra se doblará para el 2030. En el 2012 se estimó que 1.5 millones de muertes fueron causadas directamente por DM y que más del 80% de estas muertes ocurren en países de bajo y mediano desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2002 realizó un listado de las principales causas de muerte, y consideró que para el 2030 la DM ocupará el lugar número siete¹⁻³.

El aumento de DM tipo 2 está vinculado a factores genéticos, epigenéticos, cambios en el estilo de vida, como las dietas hipercalóricas y reducción de la actividad física⁴. La Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) y otras organizaciones internacionales recomiendan que las personas con diagnóstico reciente deben ser tratadas con medicamentos y cambios en el estilo de vida, principalmente de la dieta y la actividad física^{5,6}. Han demostrado beneficios varios tipos de cambios en los patrones alimenticios, entre ellos la reducción de riesgos cardiovasculares y el aumento en la sensibilidad a la insulina, mediante las dietas bajas en carbohidratos (DBC), bajas en grasa (DBG), dietas veganas y la dieta mediterránea⁵.

Existen algunas evidencias que demuestran los beneficios de las intervenciones mediante cambios en el estilo de vida (dieta y actividad física), entre las cuales se han destacado la reducción de la incidencia de DM y la disminución de los riesgos cardiovasculares⁷⁻⁹. En tres estudios de intervención con dieta (reducción de la grasa y un aumento en el consumo de vegetales) y ejercicio a largo plazo se observó una reducción en la incidencia de DM: en uno de los estudios, realizado en China, mediante una intervención activa durante 6 años, se observó una reducción del 43% en la incidencia después de un seguimiento de 20 años¹⁰; en otro estudio realizado en Finlandia, mediante una intervención activa durante cuatro años y con un seguimiento de 7 años, se observó un 43% de reducción⁷ y en un estudio realizado en Estados Unidos, mediante una intervención de cuatro años se observó una reducción del 34% después de 10 años¹¹.

Las DBC han demostrado tener un efecto benéfico sobre la pérdida de peso y mejoría en los factores de riesgo cardiovasculares en estudios a corto plazo; sin embargo los resultados a largo plazo sobre la eficacia y seguridad, han sido controversiales e insuficientes^{12,13}. Las DBC han sido definidas de manera heterogénea. Una de las mejores aproximaciones es la definición Feinman et al. (2015), quienes las consideran como dietas con <130 g/d de carbohidratos o <26% de energía total de carbohidratos; además consideran que las dietas cetogénicas bajas en carbohidratos deben tener un consumo de 20–50 g/d o <10% de una dieta de 2000 kcal/d¹⁴.

Sin embargo, en diversos estudios se utilizan DBC pero las cantidades reales de carbohidratos que usan y las que los pacientes reportan consumir son muy variables. Lo que podría explicar la heterogeneidad de los resultados.

En la revisión sistemática realizada por Castañeda-González et al., en 2011¹⁵ se analizaron ocho estudios aleatorizados. En cinco estudios se observó una mayor reducción de peso con las DBC, pero solamente en uno reportaron diferencias estadísticas significativas. En dos estudios se observó una mayor reducción en A1C, incluyendo el estudio de mayor tiempo de intervención. Sin embargo, los resultados de los estudios analizados no fueron consistentes. La revisión de Castañeda-González et al. (2011), incluyó estudios hasta el 1° de enero del 2010, con un seguimiento igual o mayor a tres meses. Debido a que no hemos encontrado estudios que evalúen exclusivamente las DBC y con DBC exclusivamente con <130 g/d de carbohidratos, y con una observación mayor de 10 meses, el objetivo de esta revisión es analizar estudios aleatorizados publicados en inglés o español, en las bases de datos de PubMed, EBSCOhost y Scielo, hasta 15 de mayo del 2015, sobre el efecto de la DBC (<130 g/d) sobre el peso corporal y el control metabólico de la DM después de un periodo igual o mayor a 10 meses.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones sobre estudios aleatorizados controlados publicados en PubMed, EBSCOhost y Scielo hasta el 15 de mayo del 2015. Se buscaron estudios publicados en inglés y español, utilizando los términos de búsqueda: (“diabetes mellitus”) AND (“carbohydrate restricted diet”) OR (“restricted carbohydrate diet”) OR (“low carbohydrate diet”) AND (“weight loss”).

Criterios de Inclusión

Estudios aleatorizados realizados en individuos mayores 18 años, con DM tipo 2, con DBC con un consumo máximo de carbohidratos de 130 g/d, que reportaran el registro de la dieta, del peso y de la hemoglobina glucosilada (A1C) basal y final y con una duración del seguimiento \geq a 10 meses.

Criterios de exclusión

Sujetos con tratamiento farmacológico para bajar de peso. Estudios que no reportaran las calorías ingeridas, la cantidad de carbohidratos y el porcentaje de carbohidratos por día y estudios que reportaran durante la intervención un consumo de carbohidratos mayor de 130 g/d.

Búsqueda

En la búsqueda electrónica inicial se encontraron 242 estudios potencialmente relevantes, 216 fueron descartados por no cumplir los criterios de inclusión (Fig. 1): >10 meses, publicaciones en inglés o español, estudios aleatorizados, mayores de 18 años, humanos, diabetes mellitus tipo 2, dieta restringida en carbohidratos. De los 26 estudios restantes solo quedaron 4 estudios que cumplían con los siguientes criterios: dieta con menos de 130 g/d de carbohidratos, reporte de registro de dieta, de peso y de A1C.

Datos y variables de medición

Se registraron los siguientes datos de cada estudio: número de participantes, edad, tiempo de la intervención, cantidad total de carbohidratos de la dieta, calorías totales por día, cambio de peso, A1C y los marcadores metabólicos reportados (colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad y de triglicéridos).

Calidad de los estudios

La calidad de los estudios individuales y la calidad de la evidencia se evaluó mediante los criterios de GRADE¹⁶⁻¹⁸.

Los artículos fueron analizados por separado por dos investigadores (GHA y MBG). Los desacuerdos o inconsistencias se resolvieron por consenso. Posteriormente, un último análisis se llevó a cabo por un tercer investigador (AJC) resolviendo los desacuerdos restantes.

Resultados

Cuatro estudios cumplieron con los criterios de inclusión, el número de participantes en total fue de 444

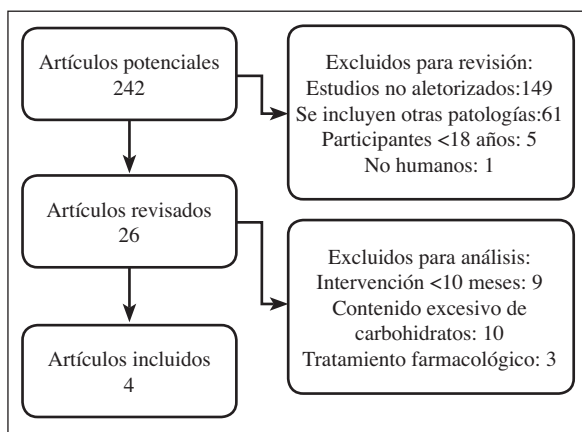


Fig. 1.—Diagrama de flujo de la selección de estudios.

individuos, el rango de edad fue de 18 a 70 años de ambos sexos. Tres estudios fueron realizados en Estados Unidos y uno en Suecia. El tiempo de seguimiento osciló entre los 10 y 24 meses.

Tres estudios reportaron el método de aleatorización y el poder estadístico; dos estudios reportaron el método de enmascaramiento de la asignación; todos los estudios describieron la tasa de deserción y reportaron análisis de intención de tratar y tres de los estudios tienen registro clínico.

Las intervenciones incluían la comparación de DBC contra DBG^{19,20}, contra dieta convencional (DC)²¹ y dieta cetogénica baja en carbohidratos (DCBC) contra DBG²². En la Tabla I se muestran las diferencias entre las dietas de los resultados.

Cambios de Peso

En el estudio realizado por Stern et al.,²¹ el grupo de DBC reportó un consumo menor como promedio a 120 g/d, pero el porcentaje en relación a las calorías fue de aproximadamente un 33%. Aunque los sujetos del grupo de intervención disminuyeron dos kilogramos más que los del control, al finalizar la intervención, esta diferencia no fue significativa ($p=0.063$). Además no se observaron diferencias significativas pre-post intervención en las dos dietas.

En el estudio de Davis et al.,²⁰ el grupo de DBC reportó al final del estudio aproximadamente 137 g/d (33% de las calorías a partir de carbohidratos). Se observó una reducción del 3.4% pre-post intervención en ambos grupos ($P=0.005$). Estas diferencias se observaron entre todos los puntos de medición (3, 6 y 12 meses), la pérdida de peso fue más rápida en la DBC que en la DBG ($p=0.005$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas de pérdida de peso entre los grupos, al final del estudio.

En el estudio realizado por Yancy et al.,²² el grupo de DBC cetogénica reportó un consumo promedio de carbohidratos de más de 60 g/d y el porcentaje de calorías a partir de los carbohidratos fue aproximadamente el 15%. La proporción de sujetos con cuerpos cetónicos en la orina fue disminuyendo hasta el 13% a las 48 semanas de dieta. Este estudio ha sido el que reportó al final del estudio consumos más bajos de carbohidratos. Se observó una reducción estadísticamente significativa pre-post intervención en los dos grupos con una pérdida de peso de 11.4 y 9.6 entre la DCBC y la DBC, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

En el estudio realizado por Gudbrand et al.,¹⁹ al final del estudio los pacientes de ambos grupos disminuyeron el consumo de calorías y el grupo de DBC disminuyó el consumo de carbohidratos de 41% a 31% ($p<0.001$). Se observó en el grupo de DBG una pérdida de -2.97 ± 4.9 kg ($p=0.002$) y en la DBC fue de -2.34 ± 5.1 kg, ($p=0.02$), pero no se observaron diferencias significativas entre grupos de tratamiento.

Tabla I
Características de los estudios

Fuente	N	Edad (a)	TI (m)	Tipo de dieta	Consumo reportado al final de la intervención CHO/día en g y en % (g)	Consumo reportado al final de la intervención Kcal/día	Pérdida de peso pre-post kg (%)	Pérdida de peso entre grupos kg (p)	Cambio de A1C pre-post (%) (p)	Cambio de A1C entre grupos (%) (p)	Retención (%)
Stern et al. (21)	132 OB 83% DMt2	>18	12	DBC	120 (33)	1462±776	-5.1 ± 8.7 (3.9) (p=0.2)	-2.0 (p=0.063)	-0.7±0.1 (p=0.10)	-0.6 (NS)	69
				DC	230 (51)	1822±1008	-3.1 ± 8.4 (2.4) (p=0.2)		-0.1±1.6 (p=0.10)		63
Davis et al. (20)	105 OW	>18	12	DBC	137 (33)	1642 ± 600	-3.1 (3.4) (p=0.005)	0 (NS)	-0.02±0.9 (p=0.71)	0.22 (NS)	81
				DBG	226 (50)	1810 ± 593	-3.1 (3.4) (p=0.005)		0.24±1.4 (p=0.71)		81
Yancy et al. (22)	146 OW 31% DMt2	18-70	11	DCBC	64 (15)	1698 ± 633	-11.4 (9.5) (p<0.05)	-1.75 (p=0.4)	-0.3	-0.24 (0.10)	72
				DBG + orlistat	47.5 (186±109)	1566 ± 777	-9.6 (8.5) (p<0.05)		-0.06		82
Guldbrand et al. (19)	61 OW	>18	24	DBC	97 (31)	1250 ± 430	-2 (2.19) (p=0.02)	-0.9 (p=0.33)	-0.1±0 (p=0.98)	1.9 (p=0.76)	67
				DBG	171 (47)	1459 ± 45	-2.9 (2.9) (p=0.002)		2±0.2 (p=0.29)		87

N; número de sujetos; TI, tiempo de intervención; DMt2, diabetes melittus tipo 2; DBC, dieta baja en carbohidratos; DC, dieta convencional; DBG, dieta baja en grasas; DCBC, dieta cetogénica baja en carbohidratos; CHO, carbohidratos; NS, no significativo.

Control glicémico

El estudio realizado por Stern et al. (2004)²¹, en el grupo que presentaba diabetes (n=54) se observó una reducción significativa de A1C en el grupo con DBC después de ajustarse por el cambio de peso, sin embargo con el análisis de intención de tratar esta diferencia no se mantuvo. El porcentaje de reducción de A1C en los dos grupos fue de -0.7% en la DBC y de -0.1% en la DC.

En el estudio de Davis et al. (2009)²⁰, no se observaron diferencias significativas en la reducción de A1C pre-post intervención, los cambios al final de la intervención en la DBC y la DBG fueron de -0.02 ± 0.89 y 0.24 ± 1.4 respectivamente. No se observaron diferencias entre grupos de tratamiento.

En el estudio realizado por Yancy et al. (2010)²² se observó ligera reducción, no significativa, en el porcentaje de A1C en los dos grupos, de -0.30% en la DBCC y de -0.06% en la DBG, aunque no se hizo un análisis por separado de los participantes que tenían DM tipo 2.

En el estudio realizado por Gudlbrand et al. (2012)¹⁹ se observó reducción en la A1C durante los primeros 6 meses, pero al final de la intervención no se observó reducción en ninguno de los grupos.

Valores lipídicos

En el estudio de Stern et al.²¹, se observó una reducción en los triglicéridos en el grupo de DBC ($p=0.044$) y en los valores de HDL ($p=0.025$).

En el estudio de Davis et al.²⁰, no se observaron diferencias significativas en los niveles de colesterol total y de triglicéridos entre grupos. Se observó un aumento significativo en HDL en el grupo con DBC (0.16 ± 0.27) al compararlo con el grupo de DBG (0.06 ± 0.21) ($P=0.002$).

En el estudio de Yancy et al.²², se observó una mejoría en los niveles de triglicéridos y HDL en el grupo de DBCC pero no se observó diferencia significativa entre los grupos de tratamiento. También en el estudio de Gudlbrand et al.¹⁹, se observó un aumento significativo de HDL en la DBC, sin diferencia estadística significativa.

Discusión

En esta revisión se observó que la pérdida de peso con la DBC osciló entre los -2.0 kg con una dieta con 97g/día de carbohidratos a los 24 meses y -11.4 kg con una dieta de 62g/día de carbohidratos a los 11 meses, lo que representó una pérdida del 2.2-9.6% del peso corporal inicial. Mientras que la pérdida de peso con las dietas convencionales oscilaron de 2.19 con una dieta con 171g a los 24 meses y 9.6kg con una dieta con 186g/d de carbohidratos más Orlistat a los 11 meses. Aunque se observaron diferencias significati-

vas en el análisis pre y post test en tres de los cuatro estudios, en ninguno se observaron diferencias significativas entre grupos. Estos resultados son consistentes con revisiones publicadas previamente, en los que se ha reportado, con la DBC una mayor pérdida de peso a corto plazo, pero sin diferencias estadísticamente significativas a largo plazo^{13,23-25}. Tampoco se pudo observar ningún efecto significativo sobre los niveles de A1C (Tabla I).

Las DBC han sido estudiadas y se conoce muy bien su mecanismo de acción en el metabolismo para bajar de peso. Cuando una dieta se basa principalmente en carbohidratos, el cuerpo los utiliza como su principal fuente de energía. Al existir una carencia de carbohidratos el organismo recurre a su segunda fuente que son las grasas. Al tener un déficit de glucosa disponible en el organismo se activa un incremento en la oxidación de los ácidos grasos en el hígado lo que resulta en la producción de cuerpos cetónicos, los cuales se convierten en una fuente de combustible para el organismo y como consecuencia existe una pérdida de peso²⁶⁻²⁷. También se han observado beneficios en la prevención y tratamiento de la DM tipo 2 ya que se ve una mejoría en el perfil glucémico, en la sensibilidad a la insulina y en los niveles de A1C²⁷⁻³¹; sin embargo, como se reporta en estos estudios, esa mejoría no se sostiene a largo plazo.

En estas dietas se ha observado una adherencia o cumplimiento que depende de la motivación del paciente para perder peso y de las características del plan dietético que se les proporcione^{26,27}, en algunos estudios se han reportado tasas de deserción elevadas y efectos adversos en individuos que siguieron una DBC, como deshidratación, dolores de cabeza, problemas gastrointestinales, hipoglicemia, entre otros²⁷. En la revisión se pudo observar que las tasas de retención en los estudios revisados fueron relativamente adecuadas, de 66-100%. Además la variabilidad en la cantidad de carbohidratos recomendados en los diferentes estudios y la falta de seguimiento sobre el cumplimiento de la dieta genera resultados aparentemente positivos cuando no se hacen comparaciones homogéneas en el consumo de carbohidratos y el tiempo de observación.

De acuerdo a los estudios analizados no hay evidencias en un período mayor de 10 meses, que demuestren que las DBC son más eficaces para perder peso y/o el control metabólico de las personas con diabetes.

Es interesante la revisión sistemática y meta-análisis realizados por Ájala et al.³², en la cual se incluyeron 20 estudios que incluían DBC, dieta de bajo índice glicémico, dieta mediterránea y dieta alta en proteína. En todos los estudios analizados se observó una disminución de A1C de -0.12% ($P=0.04$) en DBC, de -0.14% ($P=0.008$) en dietas con bajo índice glicémico, de -0.47% ($P<0.00001$) en dieta mediterránea, y de -0.28% ($P<0.00001$) en dietas elevadas en proteína al compararlas con sus respectivas dietas control. Los autores concluyeron estas dietas son efectivas para mejorar diversos marcadores de riesgo cardiovascular en

personas con DM y por lo tanto que deberían ser consideradas para el tratamiento de la DM. En la revisión de Ájala et. al.³² se incluyen varios estudios a largo plazo, considerados como dietas bajas en carbohidratos; sin embargo, el consumo fue superior a 130g de carbohidratos; 7 de los estudios^{20-22,33-36}, no reportaron diferencias significativas entre los grupos de intervención en pérdida de peso ni en A1C, solo un estudio reportó una diferencia significativa en la pérdida de peso -1.2, $P < 0.001$ y de A1C -0.6% $p < 0.001$ ³⁷.

En la revisión de Bueno et. al.³⁸ se compararon las DCBC contra DBG a largo plazo sobre la pérdida de peso y se realizó un meta-análisis donde se incluyeron 13 estudios en los cuales se observó una importante pérdida de peso durante los primeros meses de intervención pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, lo que es consistente con otras revisiones^{23,24}.

Entre las debilidades que se presentaron en esta revisión está el número limitado de bases de datos consultadas, el bajo número de estudios, la no inclusión de estudios en todos los idiomas, y la falta de un adecuado seguimiento de la adherencia del contenido de carbohidratos en las dietas durante todo el período de observación.

Entre las fortalezas del estudio se puede señalar el método de evaluación de la calidad de los estudios, la evaluación del consumo de los carbohidratos al final del estudio, y que se incluyeron trabajos de observación que fue de 11 a 24 meses. En conclusión, esta revisión muestra que en tres de cuatro estudios las DBC son efectivas para la pérdida de peso en un período de 10 a 24 meses; sin embargo, no existe evidencias que demuestren diferencias en la pérdida de peso al compararlas con otras dietas. Tampoco se observaron evidencias sobre el efecto de las DBC sobre la reducción de A1C. Las evidencias que demuestran, que los resultados sobre la pérdida de peso y el control glicémico de las personas con diabetes tipo 2, no son diferentes, son bajas a moderadas.

Referencias

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 6th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas> ingresado el 8 de enero del 2015.
2. World Health Organization. *Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012*. Geneva, WHO, 2014. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalCOD_method_2000_2012.pdf?ua=1 Ingresado el 18 de mayo del 2015.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006; 3(11):e442.
4. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for non-communicable diseases. *N Engl J Med*. 2013; 369:954-964.
5. American Diabetes Association. Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. Sec. 4. In *Standards of Medical Care in Diabetes, 2015*. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl. 1):S20-S30.

6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(1):193-203.
7. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673-1679.
8. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Prevention of Type 2 Diabetes by Dietary Patterns: A Systematic Review of Prospective Studies and Meta-Analysis. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2010; 8(6):471-476.
9. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. Sec. 5. In *Standards of Medical Care in Diabetes d 2015*. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl. 1):S31-S32.
10. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008; 371:1783-1789.
11. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009; 374:1677-1686.
12. Bravata DM, Sanders L, Huang J et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *J Am Med Assoc*. 2003; 289: 1837-1850.
13. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yanca Jr WS, Nunes JPL. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev*. 2012; 13:1048-1066.
14. Feinman RD, Pogozelski WK, et al.; Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015; 31(1):1-13.
15. Castañeda-González LM, Bacardí Gascón M, Jiménez Cruz A. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals: a systemic review of RCT greater than 12 weeks. *Nutr Hosp*. 2011; 26(6):1270-1276.
16. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, et al.; "GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence,". *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:401-406.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello, et al.; "GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidenced study limitations (risk of bias)." *J Clin Epidemiol*. 2011; 64:407-415.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al.; GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidenced imprecision (random error). *J Clin Epidemiol*. 2011 (12):1283-93.
19. Guldbbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindström T, et al.; In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia*. 2012; 55:2118-2127
20. Davis NJ, Tomuta N, Schetcher C, et al.; Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1147-1152.
21. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140:778-785.
22. Yancy WS, Westman EC, McDuffie JR, et al.; A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs Orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med*. 2010; 170(2):136-145.
23. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, 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; 166:285-293.

24. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev*. 2009; 10: 36–50.
25. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giuliano D. Prevention of type 2 diabetes by dietary patterns: a systematic review of prospective studies and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:143–150.
26. Pérez B, Cano I, Ballesteros M, Aguado R. Dietas bajas en hidratos de carbono frente a dietas bajas en grasas. *Rev Endocrinol Esp*. 2006; 53(3):209-217.
27. Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obes Rev* 2006; 7:49-58.
28. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53: 2375-2382.
29. Nuttall FQ, Gannon MC. The metabolic response to a high-protein, low-carbohydrate diet in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2006; 55: 243-251.
30. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP, et al. 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; 142:403-411
31. Pérez-guisado J. Las dietas cetogénicas: beneficios adicionales a la pérdida de peso y efectos secundarios infundados. *Arch Latinoam Nutr*. 2008; 58:323–329.
32. 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.
33. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, Petrizzo M, Saccomanno F, Beneduce F, Cerullo A, 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.
34. 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 Obes Metab* 2010;12:204–9.
35. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, Leiter LA, Maheux P, Rabasa-Lhoret R, Rodger NW, 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.
36. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, Chittams JL, Dalton-Bakes CV, Dowd M, Williams-Smith C, Cardillo S, Wadden TA. Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1733–8.
37. Haimoto H, Iwata M, Wakai K, Umegaki H. Long-term effects of a diet loosely restricting carbohydrates on HbA1c levels, BMI and tapering of sulfonylureas in type 2 diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:350–6.
38. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, et al. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013;110,1178-1187.