



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



REVISIÓN BREVE

Dieta hipoglucídica en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Andreu Nubiola^{a,*} e Imma Remolins^b

^a Unitat d'Endocrinologia, Servei de Medicina Interna, Hospital de L'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

^b Unitat de Nutrició, PAMEM (IMAS), Barcelona, España

Recibido el 1 de junio de 2012; aceptado el 16 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Hiperinsulinemia;
Obesidad;
Reducción ponderal;
Dieta;
Estilo de vida

Resumen La dieta hipoglucídica nace en los años sesenta, en el seno de una de las mayores controversias en el campo de la nutrición: ¿son las grasas o los azúcares los principales responsables de la obesidad y la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular que la acompañan? La postura más académica y oficialista se decantó por las primeras, ignorando cualquier otra opción. Sin embargo, en los últimos años han aparecido diferentes tipos de dietas reducidas en glúcidos que, tanto por sus resultados, como su demostrada inocuidad, se han hecho muy populares. Finalmente, el mundo científico se ha interesado por ellas. Estas dietas alcanzan sus objetivos fundamentalmente por su mayor adherencia, incremento de la termogénesis, aumento de la saciedad y reducción de la hiperinsulinemia posprandial. Con ello se obtendría una reducción ponderal mantenida, así como una mejoría en los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en la mayoría de estudios se observa una gran disparidad en el contenido de carbohidratos (5-40%), por lo que es necesario, concretar y definir correctamente este tipo de dieta, para que sirva de base para desarrollar posteriores estudios. Los mayores beneficios de esta dieta se han documentado en diabetes de tipo 2, en concreto en el síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico y hepatoesteatosis no alcohólica.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Hyperinsulinemia;
Obesity;
Weight reduction;
Diet;
Lifestyle

Hypoglycemic diet in the treatment of type 2 diabetes

Abstract The low carbohydrate diet was introduced in the 1960's, in the middle of the biggest controversies in the field of nutrition: Are fats or sugars primarily responsible for obesity and most cardiovascular risk factors that accompany it? The official academic stance opted for the former, ignoring any other option. However, in recent years different types of diets low in carbohydrates have been observed, which, due to their results and proven safety, have become very popular. The scientific world has finally shown interest in them. These diets achieve their goals, mainly due to its greater adherence, increased thermogenesis, increased satiety and postprandial hyperinsulinemia reduction. This would lead to a maintained weight reduction and improvement in several cardiovascular risk factors. However, most studies show a wide disparity in the carbohydrate content (5%-40%), thus it is necessary to specify and correctly

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anubiola@hes.scs.es (A. Nubiola).

define this type of diet, in order to serve as a basis for developing further studies. The greatest benefits of this diet have been documented in type 2 diabetes, particularly in the metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and non-alcoholic hepato-steatosis.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En síntesis, se trata de un tipo de dieta con un contenido limitado en glúcidos (30-45%) y, por tanto, con un incremento en el porcentaje de proteínas y grasas, sin tener en cuenta el contenido calórico (*ad libitum*). Las denominadas *low carb diet*, empujadas por el fervor popular, proliferaron con multitud de nombres (Atkins, Ornish, Weight watchers, Zone, Dukan, etc.), ofreciendo resultados alentadores, científicamente poco contrastados, pero seguidas de forma exponencial por millones de personas¹. En los últimos años, el mundo científico se plantea el potencial de este tipo de dietas como terapia nutricional del paciente con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) y, en concreto, en el síndrome metabólico^{2,3}, describiéndose con diferentes nombres, con pequeños matices entre ellas, pero con una filosofía común: la reducción de glúcidos, obteniendo muy buenos resultados (dietas con bajo índice glucémico, baja carga glucémica, CARDS, etc.)^{4,5}. En este sentido, y ante la creciente evidencia científica, a partir de 2008, por vez primera, en sus recomendaciones la *American Diabetes Association* (ADA) da validez a este tipo de dieta, aunque sin definirla ni concretarla. En las recomendaciones de 2012, aconseja que para adelgazar tanto las dietas bajas en carbohidratos, como las bajas en grasas con limitación de calorías, o la dieta mediterránea, pueden ser eficaces a corto plazo (hasta 2 años), con nivel de evidencia (A)⁶. Aconsejan monitorizar el perfil lipídico y la función renal, así como ajustar la pauta de insulina, si fuera necesario. Recientemente, en las recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos (Consenso Fesnad-Seedo) se expone que el papel de los hidratos de carbono en el control del peso corporal es en la actualidad un claro motivo de controversia científica⁷. En ningún caso se define concretamente este tipo de dieta. Por este motivo, nuestra intención es definir y concretar la dieta hipoglucídica y diferenciarla claramente de la denominada dieta proteinada, con muy bajo contenido en glúcidos (< 30%), que se comentó hace pocos meses en esta misma revista, desaconsejando su uso en pacientes con DM2⁸. Sin embargo, una reducción menos drástica de carbohidratos, en torno a un 30-45%, evitaría la aparición de cetosis, así como posibles efectos deletéreos en la función renal. En este sentido, recientemente se ha descrito una notable reducción de la albuminuria en pacientes afectados DM2 y nefropatía con este tipo de dieta⁹.

Perspectiva histórica

La idea de reducir glúcidos en el tratamiento de la DM2 no es nueva, sin duda era el único tratamiento que disponíamos antes de la era insulínica¹⁰. Pero quizás nace de la mayor controversia en nutrición, que todavía perdura en

nuestros días, desde los años sesenta, de la mano de Ancel Keys (EE. UU.) y el estudio de 7 Países¹¹ (1958-1970), defensor a ultranza de eliminar las grasas y reducir calorías en la dieta y, por otro lado, Jhon Yudkin, catedrático británico de origen ruso, que tras revisar dicho estudio propone que son los glúcidos los que se deben reducir, para una correcta alimentación, en caso de obesidad¹². Grasas o azúcares, la controversia sigue abierta³¹.

A pesar de las recomendaciones de la ADA y la creciente evidencia científica, esta dieta se ve con cierto recelo por parte del mundo de la nutrición, más «oficialista». Se le atribuyeron, en principio, posibles problemas renales, empeoramiento del perfil lipídico, e incluso la facilitación y la progresión de diferentes tipos de tumores. Sin embargo, en los últimos años se ha demostrado precisamente todo lo contrario²².

En 1962 se publica La dieta del esquimal¹³, llamando la atención el buen grado de salud y la baja incidencia de enfermedad cardiovascular en esta población, alimentándose básicamente de proteínas y grasas, con un contenido de glúcidos francamente bajo. Posteriormente, en 1985 se hace referencia a la dieta del paleolítico¹⁴, argumentando que durante millones de años el ser humano efectuó una dieta rica en proteínas y baja en glúcidos, y no fue hasta hace 12.000 años que apareció la agricultura y con ella un cambio muy importante en la alimentación, con la entrada masiva de cereales y gran cantidad de carbohidratos, complejos o refinados, por lo que consideran que sería más «natural» consumir mayor cantidad de grasas y proteínas, contradiciendo así las corrientes vegetarianas¹⁵⁻²⁶.

Evidencia científica

Son numerosas las publicaciones que han aparecido en los últimos años que han llevado al cambio de posicionamiento en las recomendaciones de la ADA/08, demostrando los beneficios de la dieta hipoglucídica no solo en el tratamiento, sino en la prevención de la DM2^{27,28}. Esta dieta actuaría por diferentes mecanismos. En primer lugar, al reducir glúcidos, el porcentaje de proteínas y grasas es mayor. Sabemos que la ingesta de proteína estimula la saciedad^{29,30} y, por tanto, se ingiere menor cantidad de alimento. Además, la ingesta de proteínas aumenta notablemente la termogénesis, con la consecuente reducción energética, facilitando todo ello, la reducción ponderal³¹. La palatabilidad de las grasas hace que esta dieta sea más sabrosa y aumente la adherencia del paciente a continuarla en el tiempo³⁴. Este tipo de dieta, que no requiere por tanto contar calorías, permite mejor adaptación social y, como es bien sabido, la mejor dieta es aquella que se puede hacer durante más tiempo, condición que se cumple en la dieta hipoglucídica^{32,33}.

Pero el mayor potencial de esta dieta radica no solo en el hecho de que al reducir carga glucémica reducimos glucemia posprandial, sino que sobre todo reduce la hiperinsulinemia posprandial³⁴⁻³⁸. En la actualidad, existen numerosos estudios que demuestran que la hiperinsulinemia es uno de los factores de riesgo cardiovascular más relevantes³⁹⁻⁴⁴. Por ello, los mejores resultados se observan en el paciente afectado de síndrome metabólico. Si tenemos en cuenta que la hiperinsulinemia de estos pacientes comporta su tendencia a la obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia aterogénica⁴², no es de extrañar que con esta dieta se hayan descrito, además de la disminución de peso, una notable mejoría en el perfil lipídico, con incremento de colesterol-HDL, así como reducción de triglicéridos y presión arterial^{22,45}.

La dieta hipoglucídica ha podido demostrar que la reducción de hiperinsulinemia comporta también la disminución de *insulin like grow factor 1* (IGF-1)⁴⁶, involucrado como factor de crecimiento del endotelio vascular y potente factor mitogénico, por lo que se han descrito tanto mejoras en flujo vascular⁴⁷ como en el crecimiento y la aparición de diversos tipos de tumores (colon, mama, epiteliales)⁴⁸.

Han aparecido recientemente varias publicaciones que observan notables beneficios de esta dieta en el control y el tratamiento de afecciones muy diversas que presentan hiperinsulinemia como denominador común, como en la hepatoesteatosis no alcohólica⁴⁹ o en el síndrome de ovario poliquístico⁵⁰. Además, mediante la dieta hipoglucídica, se han descrito reducciones en los valores de la proteína C reactiva, factores de procoagulación, proinflamatorios y otros factores de riesgo cardiovascular asociados a la hiperinsulinemia⁴⁷.

Dieta hipoglucídica: definición

Como su nombre indica, se basa en reducir glúcidos de la alimentación; sin embargo, en la mayoría de estudios no queda claramente definida esta dieta, oscilando el contenido de glúcidos entre un 5% y un 40%. Además, el tipo de glúcido tampoco se define, dando mayor importancia en algunos de ellos, al índice glucémico de cada alimento, o a la carga glucémica total en otros.

Es por ello que consideramos muy importante definir y concretar un tipo de dieta hipoglucídica, con el fin de establecer una base para poder efectuar en el futuro, estudios comparativos con cierta garantía de homogeneización (tabla 1). Proponemos una reducción moderada de carbohidratos, en torno al 30-45%, con un mínimo de 130g/día, con el fin de evitar cetosis y conseguir que el paciente la adopte en su estilo de vida y pueda efectuarla a largo plazo, no como una moda «pasajera» de pocos meses o con una conducta alimentaria antisocial, como ocurre en las dietas muy bajas en carbohidratos o proteinadas.

Es conveniente, cuando se inicia este tipo de dieta en pacientes afectados de DM2, reducir o suprimir el tratamiento con sulfonilureas, así como reducir en un 25-30% el aporte de insulina, en el caso de que recibieran este tipo de terapia. De igual modo, es aconsejable monitorizar la presión arterial para ajustar el tratamiento hipotensor, habitualmente a la baja. Una dieta cualitativa, reducida en glúcidos, ad libitum, no requiere recuento calórico. El

Tabla 1 Dieta hipoglucídica. A. Nubiola, I. Remolins

Desayuno

40g de pan + aceite oliva + queso, jamón, embutido ibérico, tortilla, salchichas, atún, paté, anchoas + café o infusión

Almuerzo

1.ª plato (opcional)

Elegir ½ ración (medida de un plato de postre)

- Arroz
- Legumbres
- Patatas y/o verdura
- Pasta
- Pan (como 1.ª plato)

2.º plato (obligatorio)

Carnes, huevos, pescados y mariscos (ad libitum)

Sin guarnición, ni pan

Postres 100 g de fruta

Merienda

Queso, jamón, embutido ibérico + 1 yogur o 4-5 nueces o 1 cortado

Cena

1.ª plato (opcional)

Elegir 1 ración pequeña (plato de postre)

- Gazpacho
 - Crema de verduras (1 bol pequeño)
 - Sopa, con poca pasta
 - Ensalada tomate, zanahoria, remolacha ½ ración
- +atún, huevo duro, queso, pollo, surimi...
- Pan 50 g (en lugar de 1.ª plato)
 - Acelgas, espinacas, zanahoria y patatas...

2.º plato (obligatorio)

Pescados, carnes blancas a la plancha, huevos, quesos, jamón, embutidos magros (ad libitum)

Postres: 100 g fruta o 1 yogur

Recomendaciones generales

Las cocciones serán libres, evitar rebozados

Utilizar siempre aceite de oliva para cocinar

Las frutas que contienen menos cantidad de azúcar son: melón, sandía y fresas

La leche, por su contenido en lactosa, no sobrepasar los 200 ml/día

Respetar horarios de comidas. Debe haber proteína en cada ingesta

Ejercicio físico: indispensable para mantener la reducción de peso

paciente debe aprender qué alimentos pertenecen al grupo de los carbohidratos y reducir su consumo. En la dieta tipo, aproximadamente estarían en torno al 30-45% y el resto se repartiría entre proteínas y grasas. La cocción es libre, evitando rebozados y aconsejando aceite de oliva. Conviene advertir sobre el consumo de zumos y bebidas azucaradas, así como del abuso de cerveza.

Lectura crítica y conclusiones

La dieta hipoglucídica no solamente ha demostrado su inocuidad, sino que puede ser una buena opción en la terapia nutricional de la DM2, y en concreto en el síndrome

metabólico, reduciendo riesgo cardiovascular. En todo caso, puede coexistir con la dieta más tradicional, hipocalórica, baja en grasas, dado que seguramente habrá pacientes con un determinado perfil que se ajuste más a un tipo u otro de dieta. Sin duda, una dieta fácil de explicar y entender, que no requiere recuento calórico, que permite una correcta vida social, se podrá cumplir durante más tiempo, incorporándola al estilo de vida de cada paciente, cualidad esta indispensable en cualquier tipo de modificación de hábito alimentario.

De ese modo, es posible que volvamos a recuperar nuestras expectativas y confianza en el tratamiento dietético y seamos capaces de ofrecer a nuestros pacientes otra opción que no sea meramente la de aconsejarles como única alternativa la cirugía bariátrica, como se puede intuir últimamente en determinados foros de debate.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dansinger ML, Geason JA, Griffith JL. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and hearth disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005;293:43–53.
- Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Mc Guckin BG, Brill C, Selma Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Eng J Med*. 2003;348:2082–90.
- Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:425–30.
- Brand-Miller JC, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003;26:2261–7.
- Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27:2266–71.
- American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S61–78.
- Consenso FESNAD-SEEDO. Recomendaciones nutricionales basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Rev Esp Obes* 2011;10 Supl 1:22.
- Pelaez Berdullas L, Calle-Pascual L. Dieta proteinada en la diabetes de tipo 2: no. *Av Diabetol*. 2012;28:27–31.
- Haimoto H, Sasakabe T, Umegaki H, Wakai K. Reduction in urinary albumin excretion with a moderate low carbohydrate diet in 12-month intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:283–91.
- Westman EC, Yanci Jr WS, Humphreys M. Dietary treatment of diabetes mellitus in the pre-insulin era (1914-1922). *Perspect Biol Med*. 2006;49:77–83.
- Keys A, editor. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1980.
- Stock AL, Yudkin J. Nutrient intake of subjects on low carbohydrate diet used in treatment of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1970;23:948–52.
- Mann GV, Scott EM, Hurch LM. The health and nutritional status of Alaskan Eskimos: a survey of the Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defence, 1958. *Am J Clin Nutr*. 1962;11:31–9.
- Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *N Eng J Med*. 1985;312:283–9.
- Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Current Anthropology*. 1995;36:199–221.
- Cordain L, Watkins BA, Mann NJ. Fatty acid composition and energy density of foods available to African hominids: evolutionary implications for human brain development. *World Rev Nutr Diet*. 2001;90:144–61.
- Cordain L, Brand-Miller JC, Eaton SB, Mann N, Holt SHA, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:682–92.
- Kliks M. Paleodietetics: a review of the role of dietary fiber in preagricultural human diets. En: Spiller GA, Amen RF, editores. *Topics in dietary fiber research*. Nueva: Plenum Press; 1978. p. 181–202.
- Kuipers RS, Luxwolda MF, Dijck-Brouwer DA. Estimated macronutrient and fatty acid intakes from an East African Paleolithic diet. *Brit J Nutr*. 2010;104:1666–87.
- Brand-Miller JC, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia*. 1994;37:1280–6.
- Brand-Miller JC, Griffin HJ, Colagiuri S. The carnivore connection hypothesis: revisited. *J Obes*. 2012;258624. Published online 2011 December 22.
- Scholl J. Traditional dietary recommendations for the prevention of cardiovascular disease: Do they meet the needs of our patients? *Cholesterol*. 2012;367898, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/367898>.
- O'Dea K. Marked improvement in carbohydrate and lipid metabolism in diabetic Australian Aborigines after temporary reversion to traditional lifestyle. *Diabetes*. 1984;33:596–603.
- Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:425–30.
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Eng J Med*. 2003;348:2074–81.
- O'Dea K, Traianedes K, Ireland P. The effects of diet differing in fat, carbohydrate, and fiber on carbohydrate and lipid metabolism in type II diabetes. *J Am Diet Assoc*. 1989;89:1076–86.
- Linn T, Santosa B, Grönemeyer D. Effect of long-term dietary protein intake on glucose metabolism in humans. *Diabetologia*. 2000;43:1257–2126.
- Weickert MO, Roden M, Isken F. Effects of supplemented isoeNERgetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:459–71.
- Hu FB. Are refined carbohydrates worse than saturated fat? *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1541–2.
- Simpson SJ, Raubenheimer D. Obesity: the protein leverage hypothesis. *Obesity Reviews*. 2005;6:133–42.
- Johnston CS, Day CS, Swan PD. Thermogenesis is increased 100% on a high-protein, low-fat diet versus a high carbohydrate low-fat diet in healthy young women. *J Am Coll Nutr*. 2002;21:55–61.
- Berkow SB, Barnard N, Eckart J, Katcher H. Four therapeutic diets: adherence and acceptability. *Can J Diet Pract Res*. 2010;71:199–204.
- Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA. Diet with high or low protein content and glycemic index for weight loss maintenance. *N Engl J Med*. 2010;363:2102–13.

34. Lillioja S, Nyomba BL, Saad MF. Exaggerated early insulin release and insulin resistance in a diabetes-prone population: a metabolic comparison of Pima Indians and caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:866–8.
35. Thorburn AW, Brand JC, O’Dea K, Spargo RM, Truswell AS. Plasma glucose and insulin responses to starchy foods in Australian Aborigines: a population now at high risk of diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1987;46:282–5.
36. Pawlak DB, Bryson JM, Denyer GS, Brand-Miller JC. High glycemic index starch promotes hypersecretion of insulin and higher body fat in rats without affecting insulin sensitivity. *J Nutr.* 2001;131:99–104.
37. Solomon TP, Haus JM, Kelly KR, Cook MD, Filion J. A low glycemic index combined with exercise reduces insulin resistance, postprandial hyperinsulinemia, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide responses in obese, prediabetic humans. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1359–68.
38. Kapur S, Groves MN, Zava DT. Postprandial insulin and tryglycerides after different breakfast meal challenges: use of finger stick capillary dried blood spots to study postprandial dysmetabolism. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4:236–43.
39. Chien KL, Lee YT, Sung FC, Ching H. Hyperinsulinemia and related atherosclerotic risk factors in the population at cardiovascular risk: a community-based study. *N Eng J Med.* 1999;45:838–46.
40. Yanase M, Takatsu F, Tagawa T, Kato T, Arai K. Insulin resistance and fasting hyperinsulinemia are risk factors for new cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease and normal glucose tolerance. *Circ J.* 2004;68:47–52.
41. Cecilia C, Low Wang, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes.* 2004;53.
42. Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med.* 2005;47:201–10.
43. Bonora E, Capaldo B, Perin PC, Del Prato S, de Mattia G. Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18:624–31.
44. Libman IM, Barinas Mitchell E, Bartucci A, Chaves-Gnecco D, Robertson R, Arslanian S. Fasting and 2-hour plasma glucose and insulin: relationship with risk factors for cardiovascular disease in overweight nondiabetic children. *Diabetes Care.* 2010;33:2674–6.
45. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an update review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11:633–47.
46. Mehta S, Livingstone C, Borai A, Ferns G. Insulin-like growth factor binding protein-1 in insulin resistance and cardiovascular disease. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease.* 2012;12:7–25.
47. Setola E, Monti LD, Lucotti P, Galluccio E, Oldani M, Piatti P. Fasting hyperinsulinemia associates with increased subclinical inflammation in first-degree relatives normal glucose tolerant women independently of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25:639–46.
48. Cohen DH, Le Roith D. Obesity, type 2 diabetes & cancer: The insulin&insulin-like growth factor connection. Preprint first posted, May 2012 as manuscript ERC-11-0374.
49. York LW, Puthala pattu S, Wu GY. Nonalcoholic fatty liver disease and low carbohydrate diets. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:365–79.
50. Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, Petocz P, Brand-Miller JC. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:83–92. Epub 2010 May 19.