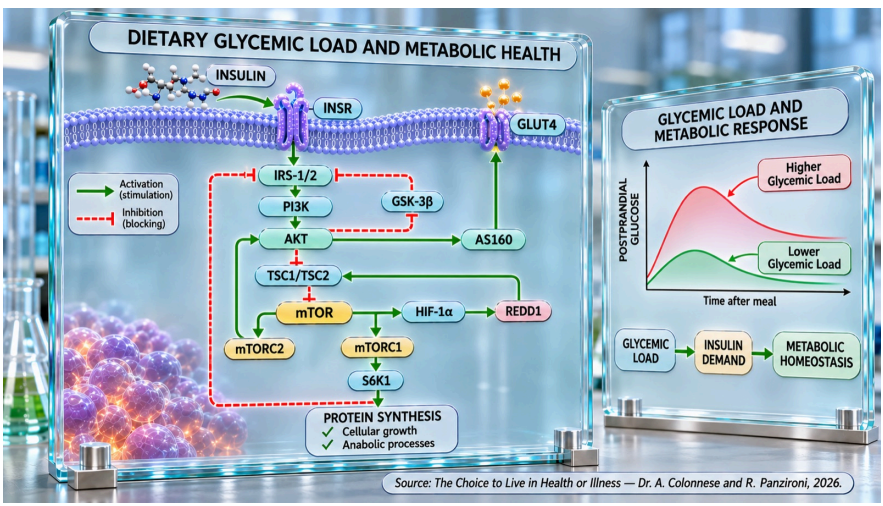


La elección de Vivir en la Salud o en la Enfermedad
De la variabilidad glucémica a la insulinorresistencia
El círculo vicioso de las enfermedades degenerativas modernas
Dott. Armando Colonnese | Roberto Panzironi
LIFE Science Hub s.r.l. · ISBN 979-12-82692-05-2
DOI https://doi.org/10.68559/lsh.libro.18.es

Capítulo 18 – La alimentación



> *Escucha el capítulo con la voz del autor y dialoga con el agente IA*

18.1 – Alimentación y mortalidad

La alimentación representa uno de los principales determinantes de la salud humana y, al mismo tiempo, uno de los factores de riesgo más modificables. Cada día, a través de las elecciones alimentarias, el organismo recibe no solo energía y nutrientes, sino también señales metabólicas capaces de influir

en el funcionamiento de las células, los órganos y los sistemas de regulación de todo el organismo. Una alimentación incorrecta no coincide exclusivamente con un exceso calórico o con el aumento del peso corporal. Incluso las personas con un peso normal pueden seguir un régimen alimentario caracterizado por alimentos altamente refinados, ricos en carbohidratos de rápida absorción y capaces de provocar continuas oscilaciones de la glucemia y de la secreción insulínica. Con el tiempo, estas repetidas solicitaciones metabólicas pueden favorecer el establecimiento de procesos biológicos que aceleran el envejecimiento del organismo y aumentan la probabilidad de desarrollar numerosas patologías crónicas. Por este motivo, en los últimos años la investigación científica ha desplazado progresivamente la atención de la simple cantidad de carbohidratos a su calidad metabólica, evaluada a través de parámetros como el índice glucémico, la carga glucémica y, más recientemente, el potencial insulinémico de la dieta. Estos indicadores permiten estimar con qué intensidad un determinado modelo alimentario es capaz de estimular la glucemia y la secreción de insulina después de las comidas, proporcionando información que va mucho más allá del simple contenido de carbohidratos de los alimentos. Las evidencias disponibles muestran hoy de manera cada vez más consistente que una alimentación caracterizada por un elevado índice glucémico, una elevada carga glucémica o un elevado potencial insulinémico se asocia a un incremento de la mortalidad general y de la mortalidad por causas específicas, lo que sugiere que la cali-

dad metabólica de la dieta representa un determinante fundamental de la longevidad **(Jenkins et al., 2024)**[1].

La hipótesis de que la calidad de los carbohidratos puede influir en el riesgo de muerte encuentra una sólida base fisiológica. Los alimentos con un elevado índice glucémico determinan, de hecho, una rápida entrada de glucosa en el torrente sanguíneo, provocando bruscos aumentos de la glucemia. El organismo reacciona produciendo elevadas cantidades de insulina para devolver rápidamente la glucemia a valores fisiológicos. Si este mecanismo se repite varias veces al día, durante años o incluso décadas, las células se ven expuestas a un estado crónico de hiperinsulinemia y a continuas oscilaciones metabólicas que favorecen el estrés oxidativo, la inflamación de bajo grado, la formación de productos finales de la glicación avanzada (sustancias que se forman por la glicación prolongada de proteínas o lípidos), la disfunción endotelial y la progresiva resistencia a la insulina. Es un proceso comparable al que ocurre en un automóvil obligado a acelerar y frenar continuamente en el tráfico urbano: el motor sigue funcionando, pero el desgaste de sus componentes aumenta mucho más rápidamente en comparación con una marcha regular y constante. Análogamente, un metabolismo continuamente sometido a rápidos cambios glucémicos tiende a acumular daños que, a largo plazo, favorecen el desarrollo de las principales enfermedades crónicas **(Kim & Je, 2023)**[2]; **(Zhao et al., 2022)**[3].

Una de las confirmaciones más autorizadas de esta relación proviene del reciente metaanálisis coordinado por Jenkins y

colaboradores, que tomó en consideración exclusivamente grandes cohortes prospectivas que incluían al menos cien mil participantes, provenientes de diferentes áreas geográficas y analizadas con criterios metodológicos particularmente rigurosos. El análisis demostró que las personas pertenecientes a los grupos con el índice glucémico de la dieta más elevado presentan un aumento del 8% en el riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con quienes siguen una alimentación con bajo índice glucémico. Aunque un incremento del 8% pueda parecer modesto a nivel individual, adquiere una importancia enorme si se compara con toda la población mundial, considerando que miles de millones de personas consumen diariamente alimentos altamente refinados. El mismo estudio también destacó cómo un elevado índice glucémico aumenta simultáneamente el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y tumores relacionados con la diabetes, lo que sugiere que la mayor mortalidad observada representa probablemente la consecuencia del efecto acumulativo ejercido sobre múltiples patologías crónicas en lugar de sobre un solo órgano o aparato **(Jenkins et al., 2024)**[1].

Un metaanálisis prospectivo realizado con más de 527.000 participantes y casi 49.000 fallecimientos asoció un elevado índice glucémico a un incremento del 10% de la mortalidad por todas las causas. La relación no parece lineal: por encima de un determinado umbral de índice glucémico, el riesgo aumenta de forma más marcada. También un elevado índice o carga glucémica resultó asociado a una mayor mortalidad por ictus.

La hiperglucemia posprandial puede, de hecho, favorecer el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la rigidez arterial y la progresión de la aterosclerosis, contribuyendo a largo plazo a la aparición de eventos cerebrovasculares y al aumento del riesgo de mortalidad **(Kim & Je, 2023)**[2].

Las evidencias surgidas de los metaanálisis encuentran confirmación también en grandes estudios prospectivos realizados en diferentes poblaciones, elemento que refuerza notablemente la fiabilidad de las conclusiones. Un ejemplo es el Japan Public Health Center-based Prospective Study, que siguió a más de 72.000 adultos japoneses durante más de veinte años, acumulando más de 1,24 millones de años-persona de observación. Durante este largo periodo se registraron más de doce mil fallecimientos, lo que permitió a los investigadores evaluar con elevada precisión la asociación entre la calidad de los carbohidratos consumidos y el riesgo de muerte: los resultados mostraron que los sujetos pertenecientes al cuartil (subdivisión de los datos en cuatro grupos de igual tamaño) con el índice glucémico más elevado presentaban un riesgo de mortalidad global un 14% superior en comparación con quienes seguían una dieta caracterizada por un índice glucémico más bajo. Aún más marcadas resultaron las asociaciones con las principales causas de muerte cardiovascular: el riesgo de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio aumentaba un 28%, el de cardiopatías un 33% y el de patologías cerebrovasculares un 32%. El estudio también destacó un incremento del 45% en la mortalidad por enfermedades respiratorias, lo

que sugiere que los efectos de una alimentación caracterizada por continuos picos glucémicos pueden extenderse mucho más allá del sistema cardiovascular, involucrando múltiples órganos a través de mecanismos comunes de inflamación crónica y estrés oxidativo **(Huang et al., 2021)**[4].

Resultados superponibles se observaron también en el estudio internacional PURE, una de las mayores investigaciones epidemiológicas jamás realizadas sobre el tema, que involucró a más de 137.000 adultos provenientes de cinco continentes y caracterizados por tradiciones alimentarias, condiciones económicas y estilos de vida profundamente diferentes. Este aspecto adquiere una importancia particular porque permite verificar si las asociaciones observadas se limitan a poblaciones específicas o si representan un fenómeno biológico universal. Tras casi diez años de seguimiento (periodo de control y observación en el tiempo), los investigadores documentaron más de ocho mil fallecimientos y más de ocho mil eventos cardiovasculares mayores. Los participantes que consumían habitualmente alimentos con un elevado índice glucémico presentaban un aumento significativo del riesgo del criterio de valoración compuesto (indicador que combina múltiples resultados clínicos en un único desenlace del estudio) constituido por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca y mortalidad por cualquier causa. La asociación resultaba evidente tanto en los sujetos que ya padecían enfermedades cardiovasculares, en los cuales el riesgo aumentaba un 51%, como en las personas aparentemente sanas, que mos-

traban de todos modos un incremento del 21%. Esto indica que los efectos desfavorables de una alimentación con un elevado índice glucémico no afectan solo a quienes ya presentan una patología, sino que comienzan a actuar muchos años antes, contribuyendo al desarrollo mismo de la enfermedad **(Jenkins et al., 2021)**[5].

Si los estudios descritos hasta ahora han centrado la atención predominantemente en el índice glucémico y en la carga glucémica, una perspectiva adicional fue ofrecida por el Nurses' Health Study y el Health Professionals Follow-up Study, que introdujeron el concepto de potencial insulinémico de la dieta.

Este parámetro no evalúa solo la respuesta glucémica de los alimentos, sino que estima directamente su capacidad de estimular la secreción crónica de insulina a través del Empirical Dietary Index for Hyperinsulinemia (EDIH). Analizando a más de 106.000 profesionales sanitarios seguidos durante treinta años, los investigadores observaron más de 38.000 fallecimientos, documentando una relación lineal entre el aumento del potencial insulinémico de la dieta y el riesgo de mortalidad. Los participantes pertenecientes al quintil con la dieta más insulinémica presentaban un riesgo de muerte por todas las causas un 33% superior, un incremento del 37% de la mortalidad cardiovascular y del 20% de la mortalidad oncológica en comparación con quienes seguían una alimentación con menor estímulo insulínico **(Wan et al., 2022)**[6].

En conjunto, las evidencias provenientes de metaanálisis, grandes cohortes prospectivas y estudios internacionales delinean un cuadro extremadamente coherente. Poblaciones pertenecientes a continentes diferentes, con tradiciones alimentarias distintas y seguidas durante periodos muy largos, muestran la misma tendencia: una alimentación caracterizada por un elevado índice glucémico, una elevada carga glucémica o un alto potencial insulinémico se asocia sistemáticamente a un aumento de la mortalidad. Bajo esta óptica, la calidad de los carbohidratos y la capacidad de la dieta para limitar las continuas oscilaciones glucémicas asumen un papel central en las estrategias de prevención de la mortalidad precoz, confirmando que la longevidad no depende solo de la cantidad de comida consumida, sino sobre todo del modo en que esa comida dialoga diariamente con nuestro metabolismo.

La mortalidad, sin embargo, representa solo el resultado final de procesos patológicos que pueden desarrollarse y progresar a lo largo de muchos años. Para comprender plenamente el significado de estas asociaciones, es necesario, por tanto, dar un paso más: pasar de la mortalidad al riesgo de desarrollar patologías específicas. En los siguientes párrafos analizaremos por separado las evidencias que relacionan el índice glucémico, la carga glucémica y la respuesta insulínica de la dieta con la incidencia de diabetes, enfermedades cardiovasculares, patologías neurodegenerativas, tumores y enfermedades autoinmunes. El objetivo será comprender cómo y en qué medida la exposición repetida a estímulos glucémicos e insulínicos

puede representar un elemento común capaz de insertarse, a través de mecanismos diferentes, en la historia natural de condiciones aparentemente muy distantes entre sí.

18.2 – La diabetes

La diabetes mellitus tipo 2, que hemos tratado con el máximo enfoque en el capítulo dedicado a ella, representa uno de los desafíos sanitarios más importantes de nuestro tiempo. Su difusión ha aumentado de manera constante en las últimas décadas, en paralelo a la transformación de los hábitos alimentarios y a la creciente disponibilidad de alimentos altamente refinados. Durante muchos años, la atención se centró casi exclusivamente en el exceso calórico y la obesidad como principales responsables de la enfermedad. Aunque estos factores mantienen un papel central, la investigación científica ha demostrado progresivamente que la calidad metabólica de los carbohidratos también ejerce una influencia determinante en la aparición de la diabetes. No todos los carbohidratos, de hecho, son gestionados por el organismo de la misma manera. Algunos liberan glucosa lentamente, permitiendo una respuesta insulínica gradual; otros, en cambio, determinan un rápido aumento de la glucemia, imponiendo al páncreas un intenso trabajo secretor. Si este fenómeno se repite diariamente durante muchos años, el sistema encargado del control de la glucosa puede perder eficiencia progresivamente, favoreciendo primero la resistencia a la insulina y, posteriormente, el agotamiento funcional de las células β pancreáticas. Es un proceso

que recuerda al de una bomba obligada a funcionar constantemente al máximo de su capacidad: inicialmente logra satisfacer la demanda, pero con el paso del tiempo el desgaste compromete inevitablemente su rendimiento. Las evidencias científicas más recientes indican que precisamente esta continua exposición a elevados picos glucémicos e insulínicos representa uno de los principales vínculos entre la alimentación y el desarrollo de la diabetes tipo 2 **(Jenkins et al., 2024)**[1].

Una de las confirmaciones más sólidas proviene del reciente metaanálisis del Richard Doll Consortium, que incluyó exclusivamente grandes cohortes prospectivas que comprendían al menos cien mil participantes. La elección de limitar el análisis a estudios de dimensiones tan elevadas ha permitido reducir notablemente el riesgo de errores aleatorios y obtener resultados extremadamente robustos. Los investigadores observaron que las personas que consumían habitualmente dietas caracterizadas por un elevado índice glucémico presentaban un riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 un 27% superior en comparación con aquellas que seguían una alimentación de bajo índice glucémico. También una elevada carga glucémica resultaba asociada a un incremento significativo del riesgo, confirmando que no solo cuenta la velocidad con la que la glucosa entra en la sangre, sino también la cantidad total que el organismo debe gestionar después de cada comida. Un aspecto particularmente interesante del estudio se refiere a la comparación con otros modelos alimentarios considerados saludables. Los autores observaron, de hecho, que los beneficios ob-

tenidos al reducir el índice glucémico y la carga glucémica eran sustancialmente superponibles a los derivados de un elevado consumo de fibra y cereales integrales. Esto sugiere que una parte de los efectos protectores atribuidos tradicionalmente a estos alimentos deriva precisamente de su capacidad para ralentizar la absorción de la glucosa, atenuar los picos glucémicos y reducir la demanda insulínica posprandial (cantidad de insulina necesaria para el organismo después de una comida) **(Jenkins et al., 2024)**[1].

Las conclusiones del metaanálisis encuentran confirmación en uno de los estudios prospectivos internacionales más grandes jamás realizados sobre el tema, el Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE), que ha involucrado a más de 127.000 adultos provenientes de veinte países distribuidos en los cinco continentes. Este estudio adquiere una importancia particular porque demuestra que la asociación entre la calidad de los carbohidratos y la diabetes no representa una característica exclusiva de las poblaciones occidentales, sino que constituye un fenómeno observable en culturas alimentarias extremadamente diferentes. Tras casi doce años de observación, durante los cuales se diagnosticaron más de siete mil nuevos casos de diabetes, se observó que los sujetos pertenecientes al quintil con el índice glucémico más elevado presentaban un riesgo un 15% mayor en comparación con aquellos con los valores más bajos, mientras que la carga glucémica elevada aumentaba el riesgo en un 21%. Aún más interesante es el hecho de que la asociación resultaba significativamente más marcada en las

personas con un índice de masa corporal elevado. El exceso de tejido adiposo hace que las células sean menos sensibles a la acción de la insulina; en consecuencia, cuando una dieta de alto índice glucémico se asocia a la obesidad, el páncreas se ve obligado a producir cantidades aún mayores de hormona para mantener estable la glucemia. Se instaura así un círculo vicioso en el que la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la alimentación de escasa calidad se alimentan recíprocamente, acelerando la aparición de la enfermedad **(Miller et al., 2024)**[8].

Otro aporte original a la comprensión de este fenómeno proviene del Tehran Lipid and Glucose Study, que amplió el concepto de calidad metabólica de la dieta introduciendo, junto al índice glucémico y la carga glucémica, también el índice insulínico y la carga insulínica. Estos últimos describen la capacidad de los alimentos para estimular directamente la secreción de insulina, independientemente de su contenido de carbohidratos. El estudio, realizado en adultos inicialmente sin diabetes y seguidos durante más de ocho años, demostró que los cuatro indicadores representan predictores independientes del desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, el dato más relevante se refiere a la carga glucémica y la carga insulínica, que resultaron ser los indicadores con mayor poder predictivo. Los participantes pertenecientes al tercil con la carga glucémica más elevada presentaban, de hecho, un riesgo de desarrollar diabetes más de tres veces superior en comparación con aquellos con la carga glucémica más baja. Del mismo

modo, también una elevada carga insulínica resultaba fuertemente asociada a la incidencia de la enfermedad, lo que sugiere que el continuo estímulo secretor impuesto al páncreas representa un elemento fundamental en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 **(Teymoori et al., 2021)**[7].

Continuando con el análisis de las evidencias disponibles, emerge un aspecto particularmente relevante: la relación entre la calidad de los carbohidratos y la diabetes no representa una simple asociación estadística, sino que responde a los principales criterios utilizados en epidemiología para definir una relación de causalidad. Para abordar esta cuestión, Livesey y colaboradores aplicaron los nueve criterios de Bradford-Hill, considerados desde hace décadas la referencia metodológica para establecer si un determinado factor contribuye directamente al desarrollo de una enfermedad. El análisis integró datos provenientes de estudios prospectivos, ensayos clínicos, investigaciones fisiopatológicas y metaanálisis, llegando a una conclusión particularmente significativa: tanto el índice glucémico como la carga glucémica satisfacen todos los criterios requeridos para ser considerados auténticos factores causales en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. En otras palabras, las evidencias disponibles no indican simplemente que las personas que siguen una dieta de elevado índice glucémico desarrollan más frecuentemente diabetes, sino que sugieren que este tipo de alimentación contribuye directamente a la aparición de la enfermedad **(Livesey et al., 2019)**[10].

Los autores destacaron que la asociación entre índice glucémico, carga glucémica y diabetes es reproducible en poblaciones diferentes y sigue una relación dosis-respuesta: al aumentar el índice glucémico y la carga glucémica, crece progresivamente el riesgo de enfermedad. La relación presenta además plausibilidad fisiopatológica, ya que los picos glucémicos repetidos favorecen la hiperinsulinemia, el estrés oxidativo, la inflamación, la reducción de la sensibilidad a la insulina y el deterioro de las células β pancreáticas. Los estudios de intervención también apoyan esta interpretación, mostrando que las dietas de bajo índice glucémico mejoran el control glucémico, la hemoglobina glicada y la sensibilidad a la insulina. En conjunto, estas evidencias refuerzan el papel de la calidad de los carbohidratos en la evolución metabólica **(Livesey et al., 2019)[10].**

La misma línea de investigación produjo otro metaanálisis particularmente riguroso, en el cual los autores abordaron una de las principales críticas dirigidas a los estudios epidemiológicos anteriores: la calidad de los instrumentos utilizados para evaluar la alimentación. Al limitar el análisis exclusivamente a los estudios que empleaban cuestionarios alimentarios previamente validados y metodológicamente fiables, la heterogeneidad estadística se reducía casi por completo y las asociaciones se volvían aún más robustas. Se observó que cada incremento de diez unidades en el índice glucémico aumentaba el riesgo de diabetes en un 27%, mientras que un incremento de 80 gramos al día en la carga glucémica conlleva-

ba un aumento del riesgo del 26%. Aún más impresionantes resultan los análisis dosis-respuesta: al comparar a las personas con las exposiciones alimentarias más bajas con aquellas caracterizadas por los valores más elevados de índice glucémico o carga glucémica, el riesgo global de desarrollar diabetes resultaba casi duplicado. Este dato demuestra cómo el deterioro del metabolismo glucídico no es el resultado de un umbral repentino, sino la consecuencia de un proceso progresivo que acompaña al aumento de la exposición metabólica a lo largo de los años **(Livesey et al., 2019)**[9].

Las implicaciones prácticas de estos resultados se vuelven particularmente evidentes cuando se analiza a las personas que se encuentran en la fase intermedia entre la normalidad y la diabetes manifiesta. El estudio prospectivo realizado por He y colaboradores siguió durante cinco años a 640 sujetos con prediabetes, una condición en la que la regulación de la glucemia ya está alterada, pero el daño metabólico aún puede ser reversible. Durante el periodo de observación se registraron tanto nuevos casos de diabetes como numerosos sujetos que recuperaron una regulación glucémica normal. Los resultados mostraron con gran claridad que la carga glucémica de la dieta representa uno de los principales determinantes de esta evolución. Los participantes pertenecientes al grupo con la carga glucémica más elevada presentaban, de hecho, un riesgo de progresión hacia la diabetes un 85% superior en comparación con aquellos que seguían una dieta de baja carga glucémica. Paralelamente, las probabilidades de regresar a una ho-

meostasis normal de la glucosa resultaban reducidas en aproximadamente un 35%, lo que demuestra que la calidad de los carbohidratos no solo influye en la aparición de la enfermedad, sino también en la posibilidad de revertir el proceso patológico en sus fases iniciales **(He, 2018)**[11].

Este estudio transmite un mensaje extremadamente importante también desde el punto de vista clínico. La prediabetes no representa una condición inevitablemente destinada a evolucionar hacia la diabetes manifiesta. Por el contrario, casi doscientos cincuenta participantes lograron recuperar una regulación glucémica normal durante el seguimiento, demostrando que la historia natural de la enfermedad puede modificarse a través de intervenciones dirigidas en el estilo de vida. Entre estas, la reducción de la carga glucémica emerge como una de las estrategias más eficaces. Limitar el consumo de alimentos altamente refinados, bebidas azucaradas y productos ricos en almidones de rápida disponibilidad, privilegiando en cambio alimentos naturalmente ricos en fibra y caracterizados por una respuesta glucémica más gradual, permite reducir el estrés metabólico diario al que están sometidos el páncreas y los tejidos periféricos. En otras palabras, mejorar la calidad de los carbohidratos no significa simplemente controlar la glucemia después de una sola comida, sino modificar progresivamente el entorno metabólico en el que se desarrolla la enfermedad.

En su conjunto, las evidencias provenientes de metaanálisis, estudios prospectivos internacionales, evaluaciones de

causalidad e investigaciones realizadas en sujetos con prediabetes convergen hacia una conclusión extremadamente sólida: la diabetes mellitus tipo 2 no depende exclusivamente del exceso de carbohidratos o del aporte energético total, sino también de la calidad metabólica de los alimentos consumidos y de su capacidad para estimular repetidamente la glucemia y la secreción de insulina. El índice glucémico, la carga glucémica y el potencial insulinémico de la dieta describen aspectos diferentes pero complementarios del mismo fenómeno biológico, es decir, la carga metabólica impuesta diariamente al organismo. Reducir dicha carga significa limitar las continuas excursiones glucémicas, preservar durante más tiempo la función de las células β pancreáticas, mantener una mejor sensibilidad a la insulina y evitar la progresión hacia la diabetes. Los conocimientos disponibles hoy sugieren, por tanto, que la calidad de los carbohidratos debe considerarse uno de los pilares fundamentales de la prevención de la diabetes tipo 2, al mismo nivel que el control del peso corporal y la actividad física.

18.3 – Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares siguen representando la principal causa de muerte a nivel mundial y son el resultado de un proceso patológico que se desarrolla lentamente a lo largo de muchos años. Aunque factores de riesgo como la hipertensión arterial, la dislipidemia, el tabaquismo y la diabetes han sido reconocidos desde hace tiempo como determinantes fundamentales de la enfermedad cardiovascular, en las últi-

mas décadas ha surgido con creciente claridad el papel que desempeña la calidad metabólica de la alimentación. En particular, el índice glucémico y la carga glucémica de la dieta han demostrado ser importantes indicadores de la capacidad de los alimentos para inducir repetidas excursiones glucémicas e insulínicas que, con el tiempo, contribuyen al daño vascular. Cada episodio de hiperglucemia posprandial representa, de hecho, una verdadera solicitación para el endotelio, la fina capa de células que recubre internamente todos los vasos sanguíneos y regula su correcto funcionamiento. Si tales estímulos se repiten diariamente durante años, el endotelio pierde progresivamente su capacidad de mantener el tono vascular, contrarrestar la inflamación e impedir la adhesión de las células inflamatorias a la pared arterial. Se crea así el terreno ideal para el inicio de la aterosclerosis, un proceso crónico en el que la inflamación, el estrés oxidativo y las alteraciones metabólicas se alimentan mutuamente, favoreciendo la aparición de cardiopatía isquémica, estenosis arteriales y enfermedades cerebrovasculares **(Livesey y Livesey, 2019)**[12].

Una de las demostraciones más sólidas de esta relación proviene del metaanálisis dosis-respuesta realizado por Livesey y colaboradores, que incluyó exclusivamente estudios prospectivos caracterizados por una elevada calidad metodológica y por herramientas alimentarias previamente validadas. Analizando poblaciones provenientes de Europa, Norteamérica y Asia oriental, con un seguimiento medio de aproximadamente once años, los autores observaron que cada incremento de 65

gramos al día de la carga glucémica se asociaba a un aumento del 44% del riesgo de desarrollar cardiopatía coronaria, mientras que un incremento de diez unidades del índice glucémico determinaba un aumento del riesgo del 24%. Aún más significativo resultó el comportamiento observado a lo largo de todo el intervalo de exposición alimentaria. A través del análisis dosis-respuesta, surgió de hecho que el riesgo cardiovascular crece progresivamente al aumentar el índice glucémico y la carga glucémica, sin evidenciar un umbral real de seguridad. Esto significa que el daño cardiovascular no aparece repentinamente por encima de un valor determinado, sino que aumenta gradualmente en función de la exposición metabólica crónica, tal como ocurre con otros factores de riesgo importantes como la presión arterial o el colesterol LDL **(Livesey y Livesey, 2019)**[12].

Resulta particularmente relevante el hecho de que los autores sometieran estos resultados a los criterios de Bradford-Hill, universalmente utilizados para evaluar la probabilidad de una relación causal entre una exposición y una enfermedad. Todos los criterios principales resultaban satisfechos. La asociación era fuerte, coherente entre estudios diferentes, observada exclusivamente después de la exposición alimentaria, caracterizada por una clara relación dosis-respuesta y respaldada por sólidos mecanismos fisiopatológicos. Además, las intervenciones nutricionales destinadas a reducir el índice glucémico ya habían demostrado mejorar numerosos factores de riesgo cardiovascular, entre ellos el peso corporal, la hemoglobina gluco-

silada, el perímetro de cintura y el perfil lipídico. Incluso la analogía farmacológica resultaba coherente: fármacos como la acarbosa, que ralentizan la absorción intestinal de los carbohidratos reduciendo la carga glucémica posprandial, se han asociado a una disminución de la incidencia de los eventos cardiovasculares. El conjunto de estas evidencias sugiere, por tanto, que la calidad de los carbohidratos representa no solo un marcador epidemiológico, sino un verdadero determinante biológico de la cardiopatía isquémica **(Livesey y Livesey, 2019)**[12].

La aterosclerosis constituye el principal mecanismo a través del cual estos efectos se traducen en eventos clínicos. Tradicionalmente se creía que dicho proceso dependía casi exclusivamente de la acumulación de lipoproteínas aterogénicas en la pared arterial. Hoy, en cambio, está claro que la hiperglucemia posprandial y la hiperinsulinemia crónica participan activamente en la formación y la progresión de la placa aterosclerótica. El estudio realizado por Peng representa una de las primeras demostraciones directas de este fenómeno. Analizando a 669 pacientes ingresados por ictus isquémico agudo, los autores evaluaron la presencia de estenosis aterosclerótica carotídea mediante angio-TC (examen de TC que permite observar detalladamente arterias y venas) y la relacionaron con la calidad de la dieta habitual. Los resultados mostraron que los sujetos pertenecientes al cuartil con el índice glucémico más elevado presentaban una probabilidad de desarrollar una estenosis carotídea significativa más que doble en comparación con

aquellos con el índice glucémico más bajo. De manera análoga, una elevada carga glucémica aumentaba en aproximadamente un 80% la probabilidad de presentar una estenosis aterosclerótica. Se trata de un dato particularmente importante porque demuestra que la calidad metabólica de la dieta no influye solo en el riesgo de eventos cardiovasculares finales, sino que se asocia directamente a la presencia de la lesión anatómica responsable de la obstrucción arterial **(Peng et al., 2020)**[14].

Las consecuencias de la exposición crónica a una elevada respuesta glucémica no se limitan a las grandes arterias, sino que afectan también al delicado sistema vascular cerebral. El estudio prospectivo EPICOR, realizado en el ámbito de la cohorte italiana EPIC, proporcionó una de las demostraciones más sólidas de esta asociación al analizar a más de 44.000 hombres y mujeres seguidos durante aproximadamente once años. Durante el seguimiento se registraron 355 casos de ictus, lo que permitió evaluar con precisión la relación entre la calidad de los carbohidratos y el riesgo cerebrovascular. Los resultados mostraron que los sujetos pertenecientes al quintil con la carga glucémica más elevada presentaban un riesgo de ictus superior en más de dos veces en comparación con aquellos con la carga glucémica más baja. Una asociación análoga se observó para los carbohidratos provenientes de alimentos con alto índice glucémico, mientras que aquellos derivados de alimentos con bajo índice glucémico no mostraban ningún incremento significativo del riesgo. Este dato adquiere particular relevancia porque destaca cómo el problema no está represen-

tado por los carbohidratos en sí, sino por su capacidad de determinar rápidas y repetidas excursiones glucémicas. En otras palabras, alimentos que contienen cantidades similares de carbohidratos pueden ejercer efectos profundamente diferentes en el sistema vascular dependiendo de la velocidad con la que se absorbe la glucosa y de la respuesta insulínica que conlleva **(Sieri et al., 2013)**[13].

El análisis detallado de los eventos cerebrovasculares evidenció, además, que la carga glucémica y los carbohidratos provenientes de alimentos con alto índice glucémico aumentaban significativamente tanto el riesgo de ictus isquémico como el de ictus hemorrágico. En particular, los carbohidratos con alto índice glucémico resultaban asociados a un incremento del riesgo de ictus isquémico de aproximadamente el 92%, mientras que para el ictus hemorrágico el riesgo resultaba incluso superior a tres veces en comparación con los sujetos con la menor exposición. Estas observaciones sugieren que el efecto de una dieta metabólicamente desfavorable no se limita a la progresión de la aterosclerosis, sino que involucra también la estabilidad de la pared vascular y la integridad de la microcirculación cerebral **(Sieri et al., 2013)**[13].

Una confirmación adicional proviene del amplio Shanghai Women's Health Study, que siguió a más de 64.000 mujeres chinas durante un periodo comprendido entre diez y doce años. Durante el seguimiento se documentaron casi tres mil ictus y más de seiscientos fallecimientos relacionados, lo que convierte a esta investigación en una de las más extensas ja-

más realizadas sobre la relación entre la calidad de los carbohidratos y las enfermedades cerebrovasculares. También en esta población, caracterizada por un elevado consumo de arroz blanco y cereales refinados, surgió una clara asociación entre un elevado índice glucémico, una elevada carga glucémica y un aumento del riesgo de ictus total, isquémico y hemorrágico. El aspecto quizás más interesante del estudio se refiere, sin embargo, a la distinción entre cantidad y calidad de los carbohidratos. Contrariamente a lo que se podría hipotetizar, la ingesta total de carbohidratos no mostraba ninguna relación significativa con el riesgo de ictus. El riesgo aumentaba, en cambio, cuando dichos carbohidratos provenían predominantemente de alimentos altamente refinados, tales como arroz blanco, pan blanco y harinas refinadas. Este resultado refuerza aún más el concepto según el cual el determinante principal no está representado por la cantidad total de carbohidratos ingeridos, sino por su capacidad de generar rápidas oscilaciones de la glucemia y de la insulinemia **(Yu et al., 2016)**[15].

Sin embargo, las alteraciones no afectan únicamente a las grandes arterias cerebrales. El estudio de Song y colaboradores ha demostrado, de hecho, que una elevada carga glucémica en la dieta está estrechamente asociada también a la presencia y gravedad de las enfermedades de los pequeños vasos cerebrales, una afección frecuentemente responsable de ictus lacunares (pequeño ictus debido a la oclusión de un pequeño vaso sanguíneo cerebral), deterioro cognitivo y demencia vas-

cular. Al analizar a pacientes ingresados por un primer ictus isquémico y sometidos a resonancia magnética cerebral, los autores observaron que los sujetos pertenecientes al cuartil con la mayor carga glucémica presentaban un riesgo superior a tres veces mayor de desarrollar lesiones extensas de la sustancia blanca (conjunto de fibras nerviosas que transmiten señales entre diferentes zonas del sistema nervioso) y microhemorragias cerebrales, además de un incremento significativo en la frecuencia de infartos lacunares silentes y alteraciones de los espacios perivasculares (espacios alrededor de los vasos cerebrales involucrados en la circulación de los líquidos). Una vez más, la carga glucémica demostró ser un indicador más potente que el índice glucémico por sí solo, probablemente porque considera simultáneamente tanto la calidad como la cantidad de los carbohidratos realmente consumidos. Según los autores, las repetidas excursiones glucémicas favorecen la glicación de las proteínas, aumentan la producción de radicales libres, comprometen la función endotelial de los pequeños vasos y alteran la integridad de la barrera hematoencefálica (filtro selectivo que protege al cerebro de sustancias potencialmente dañinas), creando las condiciones para la progresión del daño microvascular cerebral **(Song et al., 2018)**[16].

En su conjunto, estas evidencias delinean un cuadro extremadamente coherente. Los grandes metaanálisis, los estudios prospectivos de población y las investigaciones realizadas en pacientes con enfermedades cardiovasculares convergen hacia la misma conclusión: una alimentación caracterizada por

un elevado índice glucémico y una alta carga glucémica favorece la progresión de la aterosclerosis, aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria, acelera la estenosis carotídea e incrementa significativamente la incidencia de ictus isquémico, ictus hemorrágico y enfermedad de los pequeños vasos cerebrales. Dichos efectos resultan biológicamente plausibles y encuentran explicación en la interacción entre hiperglucemia posprandial, hiperinsulinemia crónica, disfunción endotelial, inflamación sistémica, estrés oxidativo y alteraciones de la función vascular. Una vez más, emerge con claridad que no es suficiente considerar solo la cantidad total de carbohidratos presentes en la dieta: lo que determina el riesgo cardiovascular es, sobre todo, su calidad metabólica y la capacidad de generar continuas solicitaciones glucémicas e insulínicas. Reducir la exposición diaria a tales oscilaciones representa, por tanto, una estrategia nutricional fundamental no solo para la prevención de la diabetes, sino también para preservar a lo largo del tiempo la integridad de todo el sistema cardiovascular.

18.4 – Enfermedades neurodegenerativas

El cerebro representa solo alrededor del 2% del peso corporal, pero consume más del 20% de la energía producida diariamente por el organismo. Para garantizar el correcto funcionamiento de las redes neuronales, necesita un aporte constante de glucosa y un sistema extremadamente eficiente capaz de regular su utilización. Cuando este delicado equilibrio se altera, las consecuencias no se limitan al metabolismo energético,

sino que involucran la plasticidad sináptica (capacidad de las conexiones entre neuronas de fortalecerse o debilitarse con el tiempo), la memoria, el aprendizaje y los mecanismos de supervivencia neuronal. En los últimos años ha surgido con creciente claridad la idea de que muchas enfermedades neurodegenerativas están estrechamente relacionadas con las alteraciones del metabolismo glucídico. La insulinorresistencia cerebral, la hiperinsulinemia crónica y los repetidos picos glucémicos representan hoy importantes factores modificables capaces de favorecer la aparición del deterioro cognitivo y de la enfermedad de Alzheimer. No es casualidad que esta última sea definida cada vez con mayor frecuencia como "diabetes de tipo 3", precisamente para subrayar el papel central de la respuesta reducida de las neuronas a la insulina. En este contexto, la calidad de los carbohidratos ingeridos con la dieta adquiere una importancia que va mucho más allá del simple control de la glucemia, influyendo directamente en algunos de los principales procesos biológicos involucrados en la neurodegeneración **(Novau-Ferré et al., 2025)**[17].

Una de las confirmaciones más autorizadas proviene de un reciente análisis prospectivo realizado en el marco del UK Biobank, que involucró a más de 202.000 adultos inicialmente sin demencia y seguidos durante numerosos años. El objetivo era comprender si el índice glucémico y la carga glucémica de la dieta podían influir en el riesgo de desarrollar demencia y enfermedad de Alzheimer. Los resultados mostraron una clara relación entre la calidad metabólica de los carbohidratos y la

salud cerebral; un bajo índice glucémico resultaba progresivamente asociado a una reducción del riesgo de demencia hasta un valor umbral de aproximadamente 49, mientras que una carga glucémica superior a unos 111 determinaba un incremento progresivo del riesgo. Por encima de este umbral, cada aumento adicional de la carga glucémica se asociaba a un aumento de aproximadamente el 15% en el riesgo de desarrollar demencia. Aún más interesante es el hecho de que las mismas asociaciones resultaban evidentes tanto para la enfermedad de Alzheimer como para la demencia vascular (pérdida de las capacidades cognitivas debida a daños en los vasos sanguíneos del cerebro), lo que sugiere que la calidad de los carbohidratos influye en diferentes formas de neurodegeneración a través de mecanismos biológicos en parte comunes **(Novau-Ferré et al., 2025)**[17].

Que estos procesos puedan manifestarse muchos años antes del inicio clínico de la enfermedad queda demostrado por un estudio realizado en la Universidad de Kansas sobre ancianos cognitivamente normales sometidos a tomografía por emisión de positrones (PET) con florbetapir para la medición directa de las placas amiloides cerebrales. A pesar de la ausencia de síntomas cognitivos, más de una cuarta parte de los participantes presentaba ya una acumulación significativa de β-amiloide (fragmento proteico que, cuando se acumula en el cerebro, puede formar agregados y placas amiloides, típicas del Alzheimer). Al analizar los hábitos alimentarios, surgió que los sujetos con mayor deposición amiloide consumían cantidades

más elevadas de azúcares, carbohidratos y alimentos caracterizados por una elevada carga glucémica. Tras haber corregido estadísticamente los resultados por edad, sexo y nivel de educación, el modelo alimentario de alta carga glucémica permanecía significativamente asociado tanto al depósito amiloide global como a la acumulación en las principales regiones cerebrales involucradas en la fisiopatología del Alzheimer. También el consumo global de azúcares y carbohidratos mostraba una correlación positiva con la carga amiloide, lo que sugiere que las alteraciones metabólicas inducidas por la dieta pueden contribuir al inicio de la enfermedad muchos años antes de la aparición de los primeros trastornos de la memoria **(Taylor et al., 2017)**[18].

Más confirmaciones han llegado del mismo grupo de investigación a través de un estudio longitudinal que siguió durante doce meses a 102 ancianos cognitivamente normales sometidos a PET cerebral repetida. A diferencia del trabajo anterior, esta investigación no se limitó a evaluar el depósito amiloide en un solo momento, sino que analizó su velocidad de progresión en el tiempo. Los resultados mostraron que una mayor adherencia a una dieta caracterizada por un elevado índice glucémico estaba significativamente asociada a una acumulación más rápida de β-amiloide en el precúneo, una de las primeras regiones cerebrales involucradas en la enfermedad de Alzheimer. Del mismo modo, un mayor consumo de azúcares y carbohidratos resultaba correlacionado con la progresión de la deposición amiloide. La asociación se volvía aún más evi-

dente en los sujetos que presentaban ya una acumulación inicial de amiloide al inicio: en estos individuos, la dieta de alto índice glucémico aceleraba la deposición del péptido también en el giro del cíngulo posterior y en la corteza temporal lateral, áreas pertenecientes a la denominada Default Mode Network, una red cerebral caracterizada por una elevada actividad metabólica y particularmente vulnerable a la neurodegeneración **(Taylor et al., 2021)**[19].

Las alteraciones del metabolismo glucídico parecen, además, ejercer un efecto particularmente marcado en las personas genéticamente predispuestas a la enfermedad de Alzheimer: el estudio prospectivo Three-City, que siguió durante doce años a más de 2.500 ancianos inicialmente sin demencia, evaluó la interacción entre el índice glucémico de las diferentes comidas del día y la presencia del alelo APOE ε4, el principal factor genético de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. Los resultados mostraron que en los portadores del alelo ε4, un tentempié vespertino caracterizado por un elevado índice glucémico estaba asociado a un deterioro más rápido de la memoria visual, de la memoria episódica y de la función cognitiva global, mientras que dicha relación no se observaba en los sujetos no portadores. Esta diferencia sugiere que el patrimonio genético puede amplificar la vulnerabilidad del cerebro a los efectos metabólicos de una dieta rica en carbohidratos rápidamente absorbibles. Según los autores, los portadores de APOE ε4 presentan ya en condiciones fisiológicas un metabolismo cerebral de la glucosa reducido, una menor eficiencia

mitocondrial y alteraciones de la señalización insulínica; la exposición crónica a repetidos picos glucémicos e insulínicos podría, por tanto, agravar aún más este déficit energético, acelerando los procesos de neurodegeneración **(Gentreau et al., 2020)[20]**.

El mismo estudio destacó una observación particularmente interesante. Un índice glucémico moderadamente más elevado durante el almuerzo resultaba a veces asociado a mejores rendimientos en algunos test de atención y función ejecutiva. Los autores interpretan este dato a la luz del contexto alimentario global. En la población francesa, el almuerzo consiste, de hecho, generalmente en una comida completa, en la cual el pan o los cereales se consumen junto con verduras, legumbres, proteínas y grasas saludables. La presencia de estos alimentos ralentiza la absorción de la glucosa, atenuando la respuesta glucémica real a pesar del valor teórico del índice glucémico. Esta observación subraya un concepto fundamental: el comportamiento metabólico de un alimento no depende solo de sus características intrínsecas, sino también de la composición global de la comida y de las interacciones entre los diferentes nutrientes **(Gentreau et al., 2020)[20]**.

Las alteraciones neurodegenerativas no parecen, sin embargo, limitarse a la acumulación de β-amiloide, sino que afectan también a la estructura anatómica del cerebro: un reciente estudio prospectivo realizado en más de 107.000 participantes del UK Biobank introdujo un indicador innovador de la calidad de los carbohidratos, la relación carbohidratos/fibra (Car-

bohydrate-to-Fiber Ratio, CFR), que expresa el equilibrio entre carbohidratos totales y fibra alimentaria. Tras un seguimiento mediano de casi doce años, durante el cual se registraron cerca de 2.000 nuevos casos de demencia, surgió que un aumento progresivo del CFR se asociaba a un incremento significativo del riesgo de desarrollar demencia. Aún más interesante fue la contribución de las investigaciones de neuroimagen efectuadas en más de 14.000 sujetos mediante resonancia magnética cerebral. Una relación carbohidratos/fibra elevada resultaba, de hecho, asociada a un adelgazamiento de la corteza entorrinal, de la corteza orbitofrontal medial, del polo frontal y de la corteza frontal media rostral, regiones cerebrales estrechamente involucradas en la memoria, en las funciones ejecutivas y en los procesos cognitivos superiores. No se observaron, en cambio, diferencias significativas en el volumen del hipocampo (área cerebral fundamental para la memoria y el aprendizaje), lo que sugiere que las alteraciones corticales pueden representar eventos muy precoces respecto a la pérdida volumétrica hipocampal típica de las fases más avanzadas de la enfermedad **(Lee et al., 2026)**[21].

Desde el punto de vista biológico, los autores proponen un conjunto de mecanismos perfectamente coherentes con las evidencias ya descritas. Una alimentación caracterizada por una elevada relación carbohidratos/fibra refleja generalmente un consumo abundante de cereales refinados, azúcares simples y alimentos ultraprocesados, responsables de repetidos picos glucémicos y de hiperinsulinemia crónica; un resultado

particularmente interesante se refiere al hecho de que la simple cantidad absoluta de fibra no resultaba asociada al riesgo de demencia, mientras que la relación entre carbohidratos y fibra mostraba una clara capacidad predictiva. Esto sugiere que no es suficiente aumentar el aporte de fibra, sino que es necesario mejorar el equilibrio global de la dieta, reduciendo paralelamente el consumo de carbohidratos altamente refinados **(Lee et al., 2026)**[21].

Un elemento adicional ha sido aportado por un estudio que evaluó directamente los biomarcadores plasmáticos de la enfermedad de Alzheimer. Al analizar a 377 personas mayores pertenecientes a la cohorte francesa Three-City, los investigadores observaron que una elevada carga glucémica en el almuerzo estaba asociada con una reducción significativa de la concentración plasmática de Aβ42 y de la relación Aβ42/Aβ40, dos biomarcadores considerados entre los indicadores más sensibles de la deposición cerebral de β-amiloide en las fases preclínicas de la enfermedad. Las asociaciones resultaron independientes de la edad, el sexo, la adherencia a la dieta mediterránea e incluso de la presencia del alelo APOE ε4, lo que indica que la calidad de los carbohidratos ejerce un efecto autónomo sobre los procesos patológicos del Alzheimer **(Gentreau et al., 2022)**[22].

Por último, una de las evidencias más interesantes proviene de la aleatorización mendeliana, una metodología que utiliza variantes genéticas para distinguir las simples asociaciones estadísticas de las relaciones potencialmente causales. Al ana-

lizar los datos genéticos de más de 350.000 participantes del Biobanco del Reino Unido (UK Biobank), Mason y colaboradores observaron que una predisposición genética a valores elevados de glucemia dos horas después de una carga oral de glucosa estaba asociada con un incremento del 69% en el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, la glucemia y la insulinemia en ayunas no mostraron asociaciones significativas con el volumen cerebral, el volumen hipocampal, las lesiones de la sustancia blanca o el riesgo de demencia general. Aunque requieren más confirmación, estos resultados sugieren que el principal factor perjudicial para el cerebro no es la hiperglucemia estable en ayunas, sino las repetidas excursiones glucémicas posprandiales. Según los autores, tales oscilaciones podrían favorecer precozmente la acumulación de β-amiloide, la hiperfosforilación de la proteína tau (proteína que contribuye a mantener estable y funcional la estructura interna de las neuronas), la disfunción sináptica y la neuroinflamación, mucho antes de que se vuelvan evidentes las alteraciones estructurales detectables con las técnicas comunes de neuroimagen **(Mason et al., 2026)**[23].

En conjunto, estas evidencias delinean un panorama sorprendentemente coherente. Los estudios prospectivos, las investigaciones longitudinales con PET cerebral, los biomarcadores plasmáticos, los análisis de neuroimagen y los estudios de aleatorización mendeliana convergen todos hacia la misma conclusión: una dieta caracterizada por un elevado índice glucémico, una alta carga glucémica y una prevalencia de car-

bohidratos refinados favorece la resistencia a la insulina cerebral, acelera la acumulación de β-amiloide, alimenta la neuroinflamación, altera la estructura de las regiones corticales involucradas en la memoria y aumenta el riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, limitar las oscilaciones glucémicas posprandiales mediante una cantidad reducida y una mejor calidad de los carbohidratos representa una estrategia nutricional potencialmente capaz de preservar el metabolismo energético cerebral y de ralentizar los procesos neurodegenerativos ya desde sus fases más precoces.

18.5 – Enfermedades tumorales

Las enfermedades tumorales son el resultado de un proceso complejo en el que la predisposición genética, los factores ambientales y el estilo de vida interactúan durante muchos años antes de que la enfermedad se vuelva clínicamente evidente. Entre los determinantes modificables, la alimentación ocupa un papel destacado no solo por su contribución al control del peso corporal, sino también por los efectos directos que ejerce sobre el metabolismo celular. En las últimas décadas, la investigación ha demostrado progresivamente que la calidad de los carbohidratos representa uno de los aspectos nutricionales más relevantes en la regulación de los procesos involucrados en la carcinogénesis (proceso de formación y desarrollo de un tumor). Una dieta caracterizada por un índice glucémico elevado y una alta carga glucémica determina, de hecho, repetidos aumentos de la glucemia y de la secreción insulínica,

creando un entorno metabólico favorable para el crecimiento de las células neoplásicas. La hiperinsulinemia crónica aumenta la biodisponibilidad del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), reduciendo simultáneamente la producción hepática de las proteínas que normalmente limitan su actividad biológica. El resultado es una mayor estimulación de los receptores de la insulina y del IGF-1, con la consiguiente activación de vías intracelulares como PI3K/AKT/mTOR, ya descritas en los capítulos anteriores como uno de los principales nodos reguladores de la proliferación celular, la síntesis proteica, la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y la inhibición de la apoptosis (eliminación programada de las células). A estos mecanismos se añaden la inflamación crónica, el estrés oxidativo, la formación de productos finales de la glicación avanzada y una mayor disponibilidad de glucosa para el metabolismo glucolítico típico de las células tumorales, creando un contexto biológico favorable tanto para la iniciación como para la progresión de la transformación neoplásica **(Turati et al., 2015)**[24].

Una de las evaluaciones más completas disponibles sobre el tema es la revisión sistemática con metaanálisis realizada por Turati y colaboradores, que incluyó 75 estudios observacionales para un total de más de 147.000 casos de tumor. Analizando conjuntamente estudios prospectivos y de casos y controles, los autores observaron que una dieta caracterizada por un índice glucémico elevado y una alta carga glucémica se asocia a un incremento moderado pero constante del riesgo de nume-

rosas neoplasias. Las asociaciones más marcadas se refieren a los tumores del aparato digestivo y a los hormono-dependientes. En particular, el carcinoma escamocelular de esófago representa la neoplasia con la asociación más fuerte, con un aumento del riesgo del 46% para las dietas de elevado índice glucémico. También se observaron incrementos significativos para el tumor de estómago, colon-recto, hígado, endometrio y ovario, mientras que para el carcinoma mamario y el prostático las asociaciones resultan más contenidas pero, aun así, coherentes entre los diferentes estudios. Aunque la magnitud del riesgo se sitúa generalmente entre el 5% y el 20%, dichos incrementos asumen una notable relevancia en términos de salud pública considerando la difusión mundial de las dietas ricas en carbohidratos refinados y alimentos de elevado impacto glucémico **(Turati et al., 2015)**[24].

La plausibilidad biológica de estos resultados se ve reforzada aún más por los estudios prospectivos de población. En el ámbito de la cohorte italiana EPIC, que siguió a más de 45.000 hombres y mujeres durante casi quince años, se registraron más de 5.000 nuevos casos de tumor, lo que permitió evaluar con gran precisión la influencia de la calidad de los carbohidratos en el riesgo oncológico. Los resultados mostraron que una dieta de elevado índice glucémico se asocia a un aumento significativo del riesgo de carcinoma de colon y de vejiga, mientras que una elevada carga glucémica incrementa el riesgo de tumor de colon y del conjunto de las neoplasias estrechamente relacionadas con la diabetes. Un dato particular-

mente interesante se refiere a la procedencia de los carbohidratos: los sujetos que consumían predominantemente carbohidratos derivados de alimentos de alto índice glucémico presentaban un riesgo significativamente mayor de desarrollar tumor de colon y tumores relacionados con la diabetes, mientras que un elevado consumo de carbohidratos provenientes de alimentos de bajo índice glucémico resultaba asociado a una reducción del riesgo de carcinoma de colon. Esto sugiere que el factor determinante no es la cantidad absoluta de carbohidratos introducidos con la dieta, sino su calidad metabólica y su capacidad para generar repetidas oscilaciones glucémicas e insulínicas **(Sieri et al., 2017)**[25].

Estas observaciones encuentran confirmación también en una gran cohorte prospectiva francesa, que involucró a más de 103.000 adultos seguidos durante casi ocho años. Durante el seguimiento se diagnosticaron más de 3.100 nuevos tumores. El análisis puso de manifiesto que los sujetos pertenecientes al quintil con el índice glucémico más elevado presentaban un riesgo de desarrollar un tumor un 25% superior respecto a aquellos con los valores más bajos. La asociación resultaba particularmente evidente para el carcinoma mamario en mujeres posmenopáusicas, en las cuales la mayor carga glucémica estaba asociada a un incremento del riesgo del 64%. Paralelamente, una mayor cuota de energía derivada de alimentos de bajo índice glucémico se asociaba a una significativa reducción del riesgo oncológico global, mientras que un mayor porcentaje de calorías provenientes de alimentos de medio o alto

índice glucémico aumentaba el riesgo de tumor total y de carcinoma mamario. Emerge, por tanto, que el determinante principal no es la simple presencia de carbohidratos en la dieta, sino su capacidad para estimular repetidamente el eje insulina–IGF-1, favoreciendo la proliferación celular, la angiogénesis, la inflamación crónica y una mayor disponibilidad de glucosa para el metabolismo de las células tumorales **(Debras et al., 2022)**[26].

Un ejemplo particularmente significativo del papel de la calidad de los carbohidratos en la carcinogénesis es el carcinoma de mama, una de las neoplasias más frecuentemente estudiadas en relación con las alteraciones del metabolismo glucídico. En el ámbito de la cohorte italiana EPIC, que siguió prospectivamente a miles de mujeres durante unos once años, se diagnosticaron 879 casos de carcinoma mamario. El análisis destacó que las participantes pertenecientes al quintil con la carga glucémica de la dieta más elevada presentaban un riesgo de desarrollar la enfermedad un 45% superior respecto a aquellas con la carga glucémica más baja. Es interesante observar cómo ni el índice glucémico por sí solo ni la cantidad total de carbohidratos resultaban significativamente asociados al riesgo, lo que indica que el parámetro más relevante es el efecto glucémico global de la dieta, determinado por la interacción entre la calidad y la cantidad de los carbohidratos consumidos. Además, la asociación permanecía sustancialmente invariable independientemente del estado menopáusico y del índice de masa corporal, lo que sugiere que la carga glucémica

ejerce un efecto relativamente autónomo respecto a otros factores de riesgo tradicionalmente involucrados en la carcinogénesis mamaria. Desde el punto de vista biológico, estos resultados son coherentes con la hipótesis de que las repetidas exposiciones a elevados niveles de glucosa e insulina aumentan la biodisponibilidad del IGF-1, favorecen la proliferación de las células mamarias y reducen los mecanismos fisiológicos de apoptosis que limitan la expansión de las células transformadas **(Sieri et al., 2013)**[27].

La influencia de la calidad metabólica de la dieta no parece limitarse, sin embargo, a la aparición del tumor, sino que sigue ejerciendo un papel importante incluso después del diagnóstico. Uno de los análisis prospectivos más amplios disponibles sobre el tema evaluó a casi 9.000 mujeres con carcinoma mamario en estadio inicial pertenecientes a las cohortes estadounidenses Nurses' Health Study, seguidas hasta treinta años con evaluaciones alimentarias repetidas a lo largo del tiempo. Durante el seguimiento se registraron más de 2.500 fallecimientos, de los cuales más de mil atribuibles directamente al tumor de mama. Los resultados mostraron que las pacientes pertenecientes al quintil con la carga glucémica más elevada después del diagnóstico presentaban un incremento del 33% de la mortalidad específica por carcinoma mamario y del 26% de la global respecto a las mujeres con la carga glucémica más baja. También un índice glucémico elevado, un alto índice insulínico y una elevada carga insulínica resultaban asociados a una peor supervivencia global. Las asociaciones permanecían in-

dependientes del índice de masa corporal, de la expresión de los receptores estrogénicos e incluso de la expresión del receptor insulínico en las células tumorales. Esto sugiere que los efectos metabólicos de la dieta actúan a través de mecanismos sistémicos, influyendo en el microambiente tumoral además de en las características biológicas específicas de la neoplasia. Según los autores, dos son los principales mecanismos involucrados. Por un lado, una dieta de alta carga glucémica aumenta la disponibilidad de glucosa circulante, proporcionando a las células tumorales un sustrato energético particularmente favorable para su metabolismo, caracterizado por la preferencia por la glucólisis incluso en presencia de oxígeno, fenómeno conocido como efecto Warburg. Por otro lado, la mayor secreción insulínica consecuencia de los repetidos picos glucémicos estimula la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR, incrementando la proliferación celular, favoreciendo la angiogénesis y reduciendo la apoptosis. Se trata de las mismas vías moleculares descritas en los capítulos anteriores como elementos centrales del crecimiento celular y de la progresión tumoral, lo que confirma la estrecha conexión entre alteraciones metabólicas y biología del cáncer **(Farvid et al., 2021)**[28].

Las alteraciones del metabolismo glucídico parecen intervenir también en las fases iniciales de la carcinogénesis, incluso antes de la aparición del tumor invasivo. Un estudio de casos y controles realizado en Corea del Sur evaluó, de hecho, por primera vez la asociación entre el índice glucémico, la carga glucémica y el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervi-

cal, una lesión precancerosa estrechamente relacionada con la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Al analizar a más de 1300 mujeres, los investigadores observaron que las participantes pertenecientes al quintil con la carga glucémica más elevada presentaban un riesgo casi triplicado de desarrollar lesiones cervicales de bajo grado (NIC1) en comparación con aquellas con la carga glucémica más baja. La asociación resultó aún más evidente en mujeres con peso normal, premenopáusicas y positivas al VPH, lo que sugiere que el metabolismo glucídico puede actuar como un cofactor capaz de amplificar el efecto oncogénico de la infección viral. Por el contrario, no surgieron asociaciones significativas con las formas más avanzadas de displasia o con el carcinoma invasivo, lo que indica que la calidad de los carbohidratos podría influir sobre todo en las fases iniciales de la transformación celular **(Sreeja et al., 2020)**[29].

En conjunto, las evidencias provenientes de metaanálisis, grandes cohortes prospectivas y estudios clínicos delinean un cuadro extremadamente coherente. Una dieta caracterizada por un índice glucémico elevado, una carga glucémica alta y una prevalencia de carbohidratos de rápida absorción favorece la aparición de un entorno metabólico caracterizado por hiperinsulinemia crónica, mayor actividad del eje insulina-IGF-1, activación de la vía PI3K/AKT/mTOR, inflamación sistémica, estrés oxidativo y una mayor disponibilidad de glucosa para las células neoplásicas. Estos mecanismos están implicados tanto en la iniciación como en la progresión de numerosas for-

mas de cáncer, en particular de los tumores del aparato digestivo, de la mama, del endometrio, del ovario y de las neoplasias relacionadas con la diabetes. Por el contrario, una alimentación rica en alimentos de bajo índice glucémico, cereales integrales, legumbres, verduras y otras fuentes de carbohidratos complejos parece capaz de atenuar las excursiones glucémicas e insulínicas, contribuyendo a crear un entorno metabólico menos favorable para el crecimiento tumoral. La cantidad y la calidad de los carbohidratos emergen, por tanto, como uno de los principales determinantes nutricionales modificables en la prevención oncológica y, en algunos contextos, también en el pronóstico tras el diagnóstico de la enfermedad.

18.6 – Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes representan un grupo heterogéneo de patologías que tienen en común la pérdida de la tolerancia inmunológica frente a los propios tejidos. En condiciones fisiológicas, el sistema inmunitario es capaz de distinguir con extrema precisión lo que pertenece al organismo de lo que es extraño, activando una respuesta defensiva solo cuando es necesario. Cuando este equilibrio se altera, los linfocitos y otras células inmunitarias comienzan progresivamente a reconocer como objetivo componentes del propio organismo, dando lugar a una inflamación crónica que puede afectar prácticamente a cualquier órgano o tejido. Durante muchos años, la investigación se centró predominantemente en los factores genéticos e inmunológicos responsables de este proceso; sin em-

bargo, en las últimas décadas ha quedado cada vez más claro que el metabolismo energético también desempeña un papel fundamental en la modulación de la respuesta autoinmune. La insulina, de hecho, como hemos visto en los capítulos anteriores relativos a las enfermedades autoinmunes, no representa solo la hormona encargada del control de la glucemia, sino que ejerce profundas influencias sobre la función de los linfocitos, los macrófagos, las células dendríticas (células del sistema inmunitario) y las células gliales (células que apoyan y protegen a las neuronas), regulando numerosos procesos implicados en la inflamación y la respuesta inmunitaria. Una condición de hiperinsulinemia crónica y de resistencia a la insulina determina un entorno metabólico caracterizado por un aumento de las citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, alteraciones del metabolismo celular y disfunción inmunitaria, todos ellos elementos que pueden favorecer la aparición o acelerar la progresión de las enfermedades autoinmunes. En este contexto, la cantidad y la calidad de los carbohidratos introducidos con la dieta adquieren una importancia particular, ya que representan los principales determinantes de las continuas oscilaciones glucémicas e insulínicas a las que el organismo está expuesto diariamente.

La esclerosis múltiple constituye probablemente uno de los ejemplos más claros de esta interacción entre alimentación, metabolismo y autoinmunidad. Tradicionalmente considerada una enfermedad exclusivamente inmunomediada del sistema nervioso central, hoy se interpreta cada vez más como una pa-

tología en la que la neuroinflamación y las alteraciones metabólicas se influyen recíprocamente. Una de las confirmaciones más recientes proviene de un amplio estudio prospectivo realizado en el UK Biobank, que siguió a más de 210.000 adultos durante un periodo mediano superior a trece años, en el cual se diagnosticaron 495 nuevos casos de esclerosis múltiple. El análisis mostró que un mayor consumo de carbohidratos totales, azúcares, glucosa, fructosa y, inesperadamente, también fibra alimentaria, estaba asociado a un incremento significativo del riesgo de desarrollar la enfermedad. Por cada aumento de un intervalo intercuartílico en la ingesta de carbohidratos, el riesgo aumentaba progresivamente, delineando una clara relación dosis-respuesta. Las asociaciones resultaban particularmente evidentes en las mujeres, población ya caracterizada por una mayor susceptibilidad a la esclerosis múltiple, lo que sugiere una posible interacción entre metabolismo, perfil hormonal y regulación de la respuesta inmunitaria **(Yuan et al., 2025)**[30].

Las alteraciones metabólicas observadas en el plano epidemiológico encuentran respaldo también en los estudios clínicos realizados directamente en pacientes. Una revisión sistemática con metaanálisis que comprende dieciocho conjuntos de datos ha demostrado, de hecho, que los sujetos afectados por esclerosis múltiple presentan valores significativamente más elevados tanto del índice HOMA-IR, indicativo de resistencia a la insulina, como de los niveles plasmáticos de insulina en comparación con los controles sanos. El aumento de la re-

sistencia a la insulina resultaba particularmente marcado en las cohortes que incluían formas progresivas de la enfermedad, lo que sugiere que el deterioro metabólico puede acentuarse con la evolución clínica. Según los autores, la reducida sensibilidad a la insulina contribuye a aumentar el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la producción de especies reactivas del oxígeno y la activación de la microglía (células inmunitarias que vigilan y protegen el sistema nervioso central), favoreciendo la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-6 e IL-1β. Dado que el cerebro posee una elevada densidad de receptores de insulina localizados en el hipocampo, la corteza cerebral y el hipotálamo, una resistencia a la insulina persistente puede comprometer directamente la plasticidad sináptica, la supervivencia neuronal, la mielinización y el metabolismo energético cerebral, contribuyendo así a la progresión de la neurodegeneración **(Sepidarkish et al., 2024)**[31].

Un aspecto particularmente interesante se refiere al momento en que aparecen estas alteraciones metabólicas. Un estudio realizado en pacientes con esclerosis múltiple de nuevo diagnóstico, nunca sometidos a tratamiento farmacológico y con mínima discapacidad neurológica, demostró que la reducida sensibilidad a la insulina ya está presente en las fases iniciales de la enfermedad. A pesar de una glucemia sustancialmente normal, la prueba de tolerancia oral a la glucosa evidenciaba, de hecho, una marcada hiperinsulinemia posprandial y una reducción significativa de los índices dinámicos de

sensibilidad a la insulina. Aún más relevante es el hecho de que tales alteraciones resultaban independientes de los principales marcadores de la inflamación sistémica, como la IL-6, el TNF-α y la proteína C reactiva. Esto sugiere que la disregulación metabólica no representa simplemente una consecuencia de la neuroinflamación o de la reducida actividad física, sino que puede constituir un componente precoz e intrínseco de la fisiopatología de la esclerosis múltiple. El páncreas, en esta fase, todavía logra mantener una glucemia normal aumentando la secreción de insulina, pero tal compensación expone progresivamente también al sistema nervioso central a los efectos de la persistente hiperinsulinemia, favoreciendo la desensibilización de los receptores de insulina neuronales y el deterioro del metabolismo energético cerebral **(Penesova et al., 2015)**[32].

El papel de la resistencia a la insulina en las enfermedades autoinmunes, como se ha visto en los capítulos anteriores, no se limita sin embargo a la esclerosis múltiple. Un ejemplo igualmente significativo es el lupus eritematoso sistémico (LES), una patología autoinmune sistémica caracterizada por una persistente activación inmunitaria y por un marcado incremento del riesgo cardiovascular. Durante mucho tiempo, este aumento del riesgo se atribuyó casi exclusivamente a la inflamación crónica y a los efectos de la terapia con corticosteroides; estudios más recientes han demostrado, en cambio, que el metabolismo de la insulina representa un elemento fundamental de la fisiopatología de la enfermedad. En un estudio clínico realizado en mujeres afectadas por LES, Tso y colabora-

dores observaron niveles significativamente más elevados de insulina en ayunas, índice HOMA-IR e índice HOMA-β (dos índices que miden la resistencia a la insulina y la función de las células β) en comparación con los controles sanos, lo que indica la presencia simultánea de una reducida sensibilidad periférica a la insulina y de una respuesta compensatoria de las células β pancreáticas. Un aspecto particularmente interesante se refiere al hecho de que tales alteraciones estaban presentes independientemente tanto de la actividad clínica de la enfermedad como de la presencia de anticuerpos anticardiolipina (autoanticuerpos que reconocen componentes asociados a los fosfolípidos), lo que sugiere que la resistencia a la insulina representa una característica metabólica estable del lupus más que una simple consecuencia de las fases de reagudización **(Tso et al., 2004)**[33].

La diabetes mellitus tipo 1 representa probablemente el modelo más emblemático de la interacción entre autoinmunidad y metabolismo. Tradicionalmente interpretada como una enfermedad determinada exclusivamente por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas, hoy se considera el resultado de la interacción entre la pérdida progresiva de la masa de células β y el aumento de la demanda funcional de insulina impuesto por la resistencia a la insulina; uno de los primeros estudios prospectivos en demostrar este concepto siguió a familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1 que resultaron positivos a los autoanticuerpos anti-islotes pancreáticos. Durante un seguimiento mediano de aproximada-

mente cuatro años, los sujetos destinados a desarrollar la enfermedad presentaban ya al inicio del estudio una relación HOMA-R/FPIR (relación entre resistencia a la insulina y capacidad de respuesta insulínica precoz del páncreas) significativamente superior en comparación con los no progresores, a pesar de valores glucémicos todavía comprendidos en el intervalo de normalidad. El análisis multivariado mostró que cada duplicación de esta relación aumentaba en más de dos veces el riesgo de desarrollar la diabetes clínica, convirtiéndolo en el predictor metabólico más potente de la progresión de la enfermedad **(Fourlanos et al., 2004)**[34].

Este resultado modifica profundamente la interpretación fisiopatológica tradicional de la diabetes tipo 1: la cantidad residual de células β no es, de hecho, suficiente por sí sola para determinar el momento de la aparición clínica de la enfermedad. A igualdad de daño autoinmune, un individuo caracterizado por una elevada sensibilidad a la insulina requiere una menor producción de insulina y logra, por tanto, compensar durante más tiempo la pérdida de las células β. Por el contrario, cuando aparece la resistencia a la insulina, incluso un modesto incremento de la necesidad de insulina obliga a las células β supervivientes a un intenso trabajo secretorio que acelera su agotamiento funcional **(Fourlanos et al., 2004)**[34].

Estas observaciones fueron confirmadas posteriormente por el Diabetes Prevention Trial–Type 1, uno de los estudios prospectivos más importantes realizados en sujetos genéticamente predispuestos y positivos para autoanticuerpos pan-

creáticos. Al analizar a 356 familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 1, Xu y sus colaboradores demostraron que el índice HOMA-IR representa un predictor independiente de la progresión hacia la diabetes, tanto en sujetos con riesgo moderado como en aquellos con alto riesgo. Paralelamente, la relación FPIR/HOMA-IR, que integra la función de las células β con el grado de sensibilidad a la insulina, demostró ser aún más precisa para predecir la aparición de la enfermedad **(Xu et al., 2007)**[35].

Las implicaciones clínicas de estas evidencias son particularmente relevantes. Si la resistencia a la insulina representa un factor modificable capaz de acelerar la progresión de la diabetes autoinmune, las intervenciones destinadas a mejorar su sensibilidad podrían contribuir a preservar durante más tiempo la función residual de las células β. La actividad física regular, el control del peso corporal y, sobre todo, una alimentación caracterizada por una baja carga glucémica permiten reducir la demanda secretora impuesta al páncreas, limitando la hiperinsulinemia crónica y el consiguiente estrés metabólico sobre las células β. Aunque son necesarios más estudios de intervención, estos resultados sugieren que las estrategias tradicionalmente consideradas útiles en la prevención de la diabetes tipo 2 pueden asumir un papel complementario también en las fases preclínicas de la diabetes autoinmune, modificando la velocidad de progresión de la enfermedad en lugar del proceso autoinmune en sí mismo **(Xu et al., 2007)**[35]; **(Fourlanos et al., 2004)**[34].

En conjunto, estas evidencias delinean un panorama extremadamente coherente. Desde la esclerosis múltiple hasta el lupus eritematoso sistémico, pasando por la diabetes mellitus tipo 1, emerge con claridad que las alteraciones del metabolismo de la insulina no representan una simple consecuencia de la inflamación crónica, sino que participan activamente en la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina alimentan, de hecho, la producción de citocinas proinflamatorias, favorecen la disfunción inmunitaria, comprometen el metabolismo energético de las células y contribuyen a la progresión del daño tisular. En este contexto, la alimentación asume un papel central: una dieta caracterizada por un elevado índice glucémico y una alta carga glucémica favorece continuas oscilaciones glucémicas e insulínicas que amplifican estos mecanismos, mientras que un modelo alimentario capaz de reducir la carga metabólica impuesta al organismo puede contribuir a preservar una mejor sensibilidad a la insulina y a limitar el entorno proinflamatorio que sostiene la autoinmunidad. Aunque no representa el único determinante de estas patologías, la calidad metabólica de la dieta emerge, por tanto, como uno de los principales factores modificables a través de los cuales intervenir para reducir el peso de las alteraciones inmunometabólicas asociadas a las enfermedades autoinmunes.

18.7 – Insulinorresistencia

La insulinorresistencia representa uno de los principales nodos fisiopatológicos de las enfermedades metabólicas modernas. Mucho antes de que aparezcan la diabetes mellitus tipo 2 o la hiperglucemia manifiesta, el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo comienzan a responder progresivamente con menor eficacia a la acción de la insulina. Para compensar esta reducida sensibilidad, el páncreas aumenta la producción de la hormona, instaurando una fase de hiperinsulinemia compensatoria que puede prolongarse durante muchos años. Durante este periodo, la glucemia puede permanecer aparentemente normal, induciendo una falsa percepción de salud metabólica, mientras que en realidad numerosos procesos patológicos ya están en curso. De hecho, la hiperinsulinemia crónica favorece la acumulación de tejido adiposo visceral, aumenta la lipogénesis hepática (proceso de formación de grasas en el organismo), altera el metabolismo lipídico, promueve un estado inflamatorio crónico y acelera el deterioro de la función de las células β pancreáticas. Por este motivo, la insulinorresistencia no representa solo una consecuencia de la obesidad, sino que constituye uno de los principales mecanismos a través de los cuales comienzan a desarrollarse numerosas patologías cardiometabólicas. En los últimos años, la investigación ha demostrado progresivamente que uno de los determinantes más importantes de este proceso es la calidad de los carbohidratos introducidos en la dieta: los alimentos caracterizados por un elevado índice glucémico y una alta carga glucé-

mica determinan, de hecho, repetidas excursiones de la glucemia y de la insulinemia, imponiendo un trabajo compensatorio continuo al páncreas y a los tejidos periféricos; por el contrario, una dieta basada en alimentos de bajo índice glucémico reduce tales oscilaciones y contribuye a preservar la sensibilidad insulínica a lo largo del tiempo **(Yu et al., 2025)**[36].

Una de las demostraciones más sólidas de este concepto proviene de la reciente revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2025, que analizó exclusivamente estudios clínicos aleatorizados realizados en adultos no diabéticos. En total, se incluyeron seis ensayos controlados con un total de 192 participantes con una edad media superior a los cincuenta años, comparando directamente dietas de bajo índice glucémico con dietas de alto índice glucémico. El resultado principal estaba representado por la variación del índice HOMA-IR, uno de los marcadores más fiables de la resistencia insulínica. Los resultados mostraron que las dietas de bajo índice glucémico determinan una reducción significativa del HOMA-IR en comparación con las dietas de alto índice glucémico. El efecto permanecía estadísticamente significativo incluso después de la exclusión del estudio con el seguimiento más breve, reduciendo drásticamente la heterogeneidad entre los trabajos y confirmando la robustez de las conclusiones. Aunque la magnitud del efecto pueda parecer moderada, los autores subrayan que incluso pequeñas mejoras de la sensibilidad insulínica en las fases iniciales de la disfunción metabólica pueden traducirse en una reducción sustancial del riesgo futuro de desarrollar

diabetes mellitus tipo 2 y complicaciones cardiovasculares **(Yu et al., 2025)**[36].

Estos resultados encuentran confirmación en uno de los metaanálisis más amplios dedicados a los efectos de las dietas de bajo índice glucémico en sujetos con sobrepeso y obesidad. Analizando catorce estudios clínicos aleatorizados controlados de larga duración, Schwingshackl y Hoffmann observaron que las dietas caracterizadas por un bajo índice y una baja carga glucémica determinan una reducción significativa de la insulina en ayunas y de la proteína C reactiva, uno de los principales biomarcadores de la inflamación crónica sistémica. Es interesante observar que tales beneficios metabólicos se producían incluso en ausencia de una mayor pérdida de peso en comparación con las dietas de alto índice glucémico. De hecho, no surgieron diferencias significativas en cuanto al peso corporal, el índice de masa corporal, la masa grasa o la circunferencia de la cintura. Este dato modifica profundamente la forma de interpretar la eficacia de una intervención nutricional: la mejora de la sensibilidad insulínica no depende exclusivamente del adelgazamiento, sino sobre todo de la calidad metabólica de los alimentos consumidos. Reducir la insulinemia crónica significa disminuir el estímulo lipogénico, limitar la activación de las vías inflamatorias e interrumpir uno de los principales mecanismos que conducen al desarrollo del síndrome metabólico y de la diabetes tipo 2 **(Schwingshackl y Hoffmann, 2013)**[37].

Otras confirmaciones provienen del gran estudio multicéntrico europeo DIOGenes, diseñado para evaluar el papel de la calidad de los carbohidratos durante la delicada fase de mantenimiento del peso tras un adelgazamiento importante. Más de novecientos adultos con sobrepeso u obesidad fueron sometidos inicialmente a una dieta hipocalórica; posteriormente, aquellos que habían perdido al menos el 8% del peso corporal fueron aleatorizados a diferentes combinaciones de contenido proteico e índice glucémico. Tras seis meses de seguimiento, se observó que la dieta caracterizada por un bajo contenido proteico y un alto índice glucémico determinaba un incremento significativo del HOMA-IR, lo que indicaba un empeoramiento de la sensibilidad insulínica. Por el contrario, la combinación entre un elevado aporte proteico y un bajo índice glucémico producía una marcada reducción de la insulinemia durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, acompañada de un mejor control glucémico documentado por la reducción de la fructosamina (indicador del control medio de la glucemia en las últimas semanas). Los autores interpretan estos resultados como la demostración de que la calidad de los carbohidratos sigue ejerciendo un papel determinante incluso después de haber logrado la pérdida de peso, influyendo directamente en el riesgo de reaparición de la insulinorresistencia y de las alteraciones metabólicas asociadas **(Goyenechea et al., 2011)**[38].

Las evidencias experimentales resultan plenamente coherentes con las observadas en las grandes cohortes epidemiológicas. Uno de los estudios más importantes en este ámbito es el

Framingham Offspring Study, que analizó a más de 2.800 hombres y mujeres evaluando simultáneamente la calidad de los carbohidratos, la sensibilidad insulínica y la prevalencia del síndrome metabólico. Los resultados mostraron que un mayor consumo de fibra proveniente de los cereales y de cereales integrales se asocia a valores significativamente inferiores de HOMA-IR, indicativos de una mejor sensibilidad insulínica. Los participantes pertenecientes al quintil con el mayor consumo de fibra de cereales presentaban una reducción del 38% en la probabilidad de desarrollar el síndrome metabólico, mientras que un elevado consumo de cereales integrales se asociaba a una reducción del riesgo del 33%. Por el contrario, un elevado índice glucémico de la dieta aumentaba en un 41% la prevalencia del síndrome metabólico. Un dato particularmente significativo se refiere a la ausencia de asociaciones entre la simple cantidad total de carbohidratos consumidos y la presencia de insulinorresistencia. Una vez más, se pone de manifiesto que el determinante principal no es la cantidad total de carbohidratos introducida en la dieta, sino su calidad metabólica, su contenido en fibra y la velocidad con la que se absorben **(McKeown et al., 2004)**[39].

Desde el punto de vista fisiopatológico, estos resultados encuentran una explicación extremadamente plausible. Las fibras insolubles presentes en los cereales integrales ralentizan la absorción intestinal de la glucosa, atenuando los picos glucémicos e insulínicos posprandiales. Paralelamente, la fermentación de la fibra por parte de la microbiota intestinal determi-

na la producción de ácidos grasos de cadena corta, moléculas bioactivas que mejoran la sensibilidad insulínica, modulan la respuesta inflamatoria y favorecen la integridad de la barrera intestinal. Por el contrario, una dieta caracterizada por alimentos altamente refinados y de elevado índice glucémico induce repetidas excursiones glucémicas que obligan al páncreas a una hipersecreción continua de insulina. Con el tiempo, esta estimulación crónica favorece la desensibilización de los receptores insulínicos, la acumulación ectópica de lípidos en el hígado y en el músculo, y la instauración de la típica hiperinsulinemia compensatoria que precede a la diabetes tipo 2. El estudio de Framingham demuestra, por tanto, que simples modificaciones cualitativas de las fuentes de carbohidratos pueden influir de manera sustancial en la fisiopatología de la insulinorresistencia **(McKeown et al., 2004)**[39].

La calidad general de la dieta parece ejercer, además, una influencia aún más amplia cuando se considera junto con la capacidad antioxidante de los alimentos. En el marco del estudio español FLiO (Fatty Liver in Obesity), realizado en sujetos con sobrepeso u obesidad con esteatosis hepática no alcohólica, Galarregui y colaboradores evaluaron simultáneamente tres indicadores nutricionales: capacidad antioxidante total de la dieta (TAC), índice glucémico y carga glucémica. Los resultados pusieron de manifiesto que los participantes con la mayor capacidad antioxidante en la dieta presentaban concentraciones significativamente inferiores de insulina y valores más bajos de HOMA-IR, lo que indicaba una mejor sensibilidad insulí-

nica. Paralelamente, los sujetos caracterizados por un elevado índice glucémico y una elevada carga glucémica mostraban niveles más altos de insulinorresistencia. Un aspecto particularmente interesante se refiere a la fuerte correlación inversa observada entre la capacidad antioxidante de la dieta y el índice/carga glucémica: las alimentaciones más ricas en frutas, verduras, legumbres y otros alimentos naturalmente ricos en compuestos antioxidantes resultaban ser también aquellas caracterizadas por el menor impacto glucémico global **(Galarregui et al., 2018)**[40].

Las evidencias disponibles se han consolidado aún más gracias a un reciente metaanálisis de red que comparó doce estrategias nutricionales diferentes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Al analizar dieciocho ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a casi 1.700 pacientes, los autores observaron que no existe un único modelo alimentario superior para todos los objetivos metabólicos, sino diferentes enfoques capaces de destacar en parámetros clínicos específicos. Las dietas de bajo índice glucémico resultaron ser las más eficaces para mejorar la glucemia posprandial y, sobre todo, la resistencia a la insulina; la combinación de bajo índice glucémico y baja carga glucémica demostró ser la estrategia más eficaz para mejorar el perfil lipídico y reducir el índice de masa corporal, mientras que la terapia nutricional personalizada resultó superior en el control de la glucemia en ayunas. Estos resultados confirman que limitar las excursiones glucémicas representa una de las herramientas más eficaces para reducir el es-

trés metabólico impuesto a las células β pancreáticas y mejorar progresivamente la sensibilidad periférica a la insulina **(Liu et al., 2025)**[41].

En conjunto, las evidencias provenientes de estudios epidemiológicos, ensayos aleatorizados, metaanálisis tradicionales y metaanálisis de red convergen hacia una conclusión extremadamente sólida: la resistencia a la insulina no depende exclusivamente del exceso calórico o del aumento del peso corporal, sino que está fuertemente influenciada por la calidad metabólica de la dieta. Los alimentos caracterizados por un elevado índice glucémico y una alta carga glucémica determinan exposiciones repetidas a la hiperinsulinemia, favoreciendo progresivamente la pérdida de sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. Por el contrario, una dieta rica en alimentos de bajo índice glucémico, cereales integrales, fibra y alimentos naturalmente ricos en compuestos antioxidantes atenúa las oscilaciones glucémicas, reduce la inflamación crónica y el estrés oxidativo, mejora la sensibilidad a la insulina y contribuye a preservar la función de las células β pancreáticas. De ello se deriva que la prevención de la resistencia a la insulina no debería centrarse exclusivamente en la reducción del aporte energético, sino sobre todo en la mejora de la calidad de los carbohidratos consumidos, interviniendo precozmente en uno de los principales mecanismos fisiopatológicos responsables del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 y de sus complicaciones.

18.8 – Carga glucémica e insulinorresistencia

La carga glucémica representa probablemente el parámetro nutricional más cercano a la respuesta metabólica real del organismo tras una comida. Mientras que el índice glucémico, como hemos visto en profundidad en el capítulo 2, describe exclusivamente la velocidad con la que los carbohidratos contenidos en un alimento aumentan la glucemia, la carga glucémica integra también la cantidad efectivamente consumida, proporcionando una medida mucho más completa del estímulo glucémico e insulínico al que se somete el organismo. De hecho, dos alimentos pueden poseer el mismo índice glucémico pero determinar efectos metabólicos profundamente diferentes si la cantidad de carbohidratos presentes es distinta. Por este motivo, la carga glucémica representa una herramienta especialmente útil para comprender la relación entre alimentación e insulinorresistencia. Una dieta caracterizada por una elevada carga glucémica expone al organismo a repetidos y marcados aumentos de la glucemia, a los cuales el páncreas responde con una intensa secreción de insulina. Cuando este mecanismo se repite diariamente durante años, se instaura la típica hiperinsulinemia, causando así progresivamente la pérdida de sensibilidad a la hormona en los tejidos periféricos. Resulta evidente, por tanto, que no basta con limitar el consumo total de carbohidratos, sino que es necesario considerar también su calidad metabólica y su impacto global en la respuesta insulínica.

Las evidencias experimentales de los últimos años han confirmado este concepto de manera cada vez más convincente: una reciente revisión sistemática con metaanálisis realizada exclusivamente sobre estudios clínicos aleatorizados evaluó los efectos de las dietas de bajo índice glucémico y baja carga glucémica en adultos con sobrepeso y obesidad. Al analizar diez estudios controlados, los autores observaron que, aunque no determinaban una pérdida de peso significativamente superior en la población general, estas estrategias nutricionales producen una mejora constante del metabolismo glucídico. En los sujetos con obesidad, el beneficio se volvía aún más evidente, con una pérdida ponderal significativamente mayor en comparación con las dietas de alto índice y alta carga glucémica. Aún más relevante es el hecho de que las dietas de baja carga glucémica reducían significativamente tanto la glucemia como la insulinemia en ayunas, lo que indica una mejora de la sensibilidad insulínica ya en las primeras fases de la intervención nutricional. Según los autores, tales beneficios derivan principalmente de la reducción de las excursiones glucémicas posprandiales, de la menor secreción insulínica, de la reducción de la lipogénesis y de un mejor control del apetito, efectos que resultan especialmente ventajosos en sujetos que ya presentan obesidad y alteraciones metabólicas **(Perin et al., 2022)**[42].

La importancia de la carga glucémica emerge aún más claramente cuando se analizan los efectos a largo plazo: una revisión sistemática con metaanálisis que incluye catorce estudios

clínicos aleatorizados demostró que las dietas de bajo índice y baja carga glucémica determinan una reducción significativa de la insulina en ayunas y de la proteína C reactiva, uno de los principales biomarcadores de la inflamación crónica de bajo grado. Un aspecto especialmente interesante es que dichos beneficios metabólicos se producían aun en ausencia de diferencias significativas en el peso corporal, en el índice de masa corporal o en la masa grasa en comparación con las dietas de alto índice glucémico. Esto sugiere que la mejora de la sensibilidad insulínica no representa simplemente una consecuencia del adelgazamiento, sino un efecto directo de la mejor calidad metabólica de los carbohidratos consumidos. Al reducir la secreción insulínica crónica, una dieta de baja carga glucémica limita, de hecho, la lipogénesis, atenúa la activación de las vías proinflamatorias y contribuye a interrumpir el círculo vicioso que vincula obesidad, inflamación e insulinorresistencia **(Schwingshackl y Hoffmann, 2013)**[37].

Estas observaciones también encuentran confirmación en la población pediátrica, en la cual la insulinorresistencia representa una de las primeras señales del futuro síndrome metabólico. Un metaanálisis que incluye nueve estudios aleatorizados y más de mil niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad demostró que las dietas de bajo índice y baja carga glucémica determinan una reducción significativa del índice HOMA, un indicador ampliamente utilizado de la sensibilidad insulínica. Paralelamente, se observó una reducción clínicamente relevante de los triglicéridos séricos, otro importante

marcador precoz de riesgo cardiometabólico. Por el contrario, no surgieron diferencias significativas respecto al peso corporal, al IMC, a la composición corporal, a la glucemia o a la insulinemia en ayunas. También en este caso, el dato más interesante consiste, por tanto, en que la mejora metabólica precede a la antropométrica (relativa a las medidas del cuerpo humano). Según los autores, limitar precozmente las oscilaciones glucémicas e insulínicas durante la infancia podría contribuir a reducir el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en los años siguientes, interviniendo directamente en uno de los principales mecanismos fisiopatológicos del síndrome metabólico **(Schwingshackl et al., 2015)**[43].

Una revisión narrativa dedicada a los efectos metabólicos de las dietas de bajo índice glucémico amplía aún más este cuadro fisiopatológico. Los autores describen cómo los alimentos de elevado índice y carga glucémica inducen repetidos picos de glucosa e insulina que favorecen la acumulación de grasa visceral, el aumento de los ácidos grasos libres, el depósito de lípidos en el hígado y en el músculo y la progresiva alteración de la translocación de GLUT4, mecanismo fundamental para la utilización de la glucosa por parte de las células. Por el contrario, una dieta de baja carga glucémica interrumpe progresivamente este círculo vicioso reduciendo la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la glucotoxicidad y la lipotoxicidad, con una mejora de la función de las células β pancreáticas y de la sensibilidad insulínica periférica **(Radulian et al., 2009)**[44].

Las evidencias experimentales resultan aún más convincentes cuando se analizan estudios de intervención en los que la carga glucémica representa la principal variable nutricional modificada. Un ensayo aleatorizado de seis meses de duración, realizado en sujetos con sobrepeso y obesidad, comparó directamente una dieta de baja carga glucémica con una dieta de alta carga glucémica manteniendo un aporte energético sustancialmente similar. A pesar de que la diferencia calórica entre los grupos era modesta, los resultados evidenciaron beneficios metabólicos netamente superiores en el grupo que seguía el régimen de baja carga glucémica. Tras seis meses, los participantes habían obtenido una pérdida de peso significativamente mayor, acompañada de una reducción del 10% del porcentaje de masa grasa, de una disminución de aproximadamente 4,3 kg del tejido adiposo y de una reducción más marcada de la circunferencia de la cintura; aún más relevante fue la mejora del índice HOMA, que se redujo un 10% exclusivamente en el grupo de baja carga glucémica, mientras que en el grupo de alta carga glucémica no se observó ninguna variación significativa de la sensibilidad insulínica. También el perfil lipídico resultó más favorable, con una reducción significativa del colesterol total, mientras que en el grupo de alta carga glucémica se observó incluso un incremento del colesterol LDL. Estos resultados demuestran cómo la calidad metabólica de los carbohidratos puede modificar profundamente los efectos de un programa nutricional incluso cuando la restricción calórica es sustancialmente comparable, lo que sugiere que la simple

reducción de calorías no es suficiente para optimizar la salud metabólica **(Armendáriz-Anguiano et al., 2011)**[45].

La importancia del control de la carga glucémica emerge también en la delicada fase de mantenimiento del peso corporal tras un adelgazamiento. El proyecto europeo DIOGenes, uno de los mayores estudios multicéntricos dedicados a la prevención de la recuperación ponderal, analizó a 744 adultos con sobrepeso u obesidad sometidos inicialmente a una dieta hipocalórica y posteriormente aleatorizados a diferentes estrategias nutricionales durante más de treinta semanas. Entre todas las combinaciones estudiadas, la dieta caracterizada por un elevado contenido proteico y bajo índice glucémico demostró ser la más eficaz para mantener la pérdida de peso obtenida en la fase inicial. El aspecto más interesante, sin embargo, se refiere al comportamiento del índice TyG (Triglyceride-Glucose Index), considerado hoy uno de los marcadores subrogados más fiables de la insulinorresistencia. Los participantes que mostraban una mayor reducción del TyG durante las primeras semanas eran también los que lograban mantener mejor la pérdida de peso en los meses siguientes. Por el contrario, un incremento del TyG estaba estrechamente asociado a la tendencia a recuperar el peso perdido, lo que indica que el empeoramiento de la insulinorresistencia representa uno de los principales determinantes del fracaso a largo plazo de los programas de adelgazamiento **(Vidal-Ostos et al., 2022)**[46].

Los autores subrayan que el beneficio observado no depende exclusivamente de la mayor proporción proteica de la die-

ta, sino de la combinación sinérgica entre un elevado aporte proteico y un bajo índice glucémico. Las proteínas aumentan, de hecho, la sensación de saciedad, preservan la masa muscular e incrementan la termogénesis alimentaria, mientras que el bajo índice glucémico reduce las oscilaciones glucémicas y limita el estímulo crónico a la hiperinsulinemia. La consiguiente reducción del índice TyG se asocia a una mejor flexibilidad metabólica, a una mayor oxidación de las grasas y a una menor lipogénesis hepática, condiciones fundamentales para prevenir la recuperación de peso. Este estudio introduce, por tanto, un concepto de particular interés clínico: el mantenimiento del peso no depende solo de la cantidad de calorías consumidas, sino también de la capacidad de la dieta para preservar en el tiempo una buena sensibilidad insulínica. El seguimiento del TyG podría representar, además, una herramienta sencilla y económica para identificar precozmente a los sujetos más expuestos al riesgo de recuperación de peso y de reaparición de la insulinorresistencia **(Vidal-Ostos et al., 2022)**[46].

En su conjunto, las evidencias provenientes de estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y grandes ensayos multicéntricos convergen hacia una conclusión extremadamente coherente. La carga glucémica representa uno de los principales determinantes nutricionales de la sensibilidad insulínica porque describe con mayor precisión el impacto metabólico efectivo de las comidas en comparación con el índice glucémico por sí solo. Una dieta caracterizada por una

baja carga glucémica reduce las excursiones glucémicas e insulínicas posprandiales, mejora los índices de insulinorresistencia como el HOMA y el TyG, limita la lipogénesis, favorece la oxidación de las grasas y contribuye al mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo. Estos beneficios son observables en adultos, niños y adolescentes, en sujetos con sobrepeso, obesos y en personas ya expuestas a un elevado riesgo cardiometabólico, confirmando que el control de la carga glucémica constituye una de las intervenciones nutricionales más importantes para interrumpir precozmente el círculo vicioso entre hiperinsulinemia crónica e insulinorresistencia. Más que una simple característica de los alimentos, la carga glucémica representa, por tanto, un verdadero indicador de la presión metabólica ejercida diariamente sobre el organismo, haciendo que su reducción sea uno de los objetivos fundamentales de la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y de las principales patologías crónicas asociadas.

18.9 – Dieta low carb y resultados

La resistencia a la insulina representa el principal mecanismo fisiopatológico a través del cual una alimentación rica en carbohidratos refinados, caracterizada por un elevado índice y carga glucémica, contribuye al desarrollo de numerosas enfermedades crónicas. Si en los párrafos anteriores se destacó cómo la calidad de los carbohidratos influye directamente en el metabolismo de la glucosa y de la insulina, surge espontáneamente una pregunta adicional: ¿qué sucede cuando la cuo-

ta de carbohidratos de la dieta se reduce de manera significativa? En los últimos veinte años, esta pregunta ha dado origen a un número creciente de estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis dedicados a las dietas bajas en carbohidratos (low carbohydrate diets, LCD). El fundamento biológico de este enfoque es relativamente sencillo: dado que los carbohidratos representan el principal estímulo fisiológico para la secreción de insulina, reducir su ingesta determina una disminución de la glucemia posprandial y, en consecuencia, de la cantidad de insulina necesaria para mantenerla dentro de valores fisiológicos. Con el tiempo, esto permite reducir la hiperinsulinemia crónica, aligerar la carga funcional de las células β pancreáticas y favorecer una recuperación progresiva de la sensibilidad a la insulina. Es importante precisar, sin embargo, que el término "dieta low carb" comprende modelos nutricionales muy diferentes entre sí. Generalmente, se definen como tales las dietas que aportan menos del 26% de la energía total en forma de carbohidratos, o menos de 130 gramos al día, mientras que las very low carbohydrate diets reducen aún más esta cuota, induciendo frecuentemente una cetosis nutricional. No todas estas estrategias, sin embargo, producen los mismos resultados y gran parte de las diferencias depende no solo de la cantidad de carbohidratos eliminados, sino sobre todo de los alimentos utilizados para sustituirlos.

Una de las síntesis más amplias de la literatura disponible es la reciente revisión sistemática con metaanálisis publicada por Feng y colaboradores, que incluyó 149 estudios clínicos

aleatorizados para un total de más de 9.100 adultos provenientes de veintiocho países. El análisis demuestra de manera extremadamente convincente que la restricción de carbohidratos determina una mejora simultánea de numerosos biomarcadores metabólicos. En los sujetos sometidos a dietas low carb se observan, de hecho, reducciones significativas de la glucemia en ayunas, de la insulinemia y del índice HOMA-IR, lo que indica una recuperación de la sensibilidad a la insulina. Paralelamente, también mejoran diversos indicadores endocrinos y metabólicos, entre ellos la leptina (hormona producida por el tejido adiposo que contribuye a regular la saciedad), cuya reducción sugiere una mejora de la leptino-resistencia frecuentemente presente en los sujetos obesos. Un elemento particularmente interesante es el hecho de que estos beneficios resultan observables tanto en las dietas hipocalóricas como en las isocalóricas (que proporcionan la misma cantidad total de calorías), lo que sugiere que la mejora del metabolismo no depende exclusivamente de la pérdida de peso, sino que constituye una consecuencia directa de la reducción de la carga glucémica y de la menor exposición crónica a la insulina. Los mejores resultados se obtienen cuando los carbohidratos se sustituyen simultáneamente por proteínas y grasas de elevada calidad nutricional, en lugar de por uno solo de los dos macronutrientes **(Feng et al., 2025)**[47].

Estas observaciones encuentran confirmación en el metaanálisis realizado por Zheng y colaboradores en más de 3.800 pacientes afectados por síndrome metabólico, una condición

en la cual la obesidad visceral, la hipertensión, la dislipidemia y las alteraciones del metabolismo glucídico representan manifestaciones diferentes de un mismo trastorno dominado por la resistencia a la insulina. Los autores demostraron que las dietas bajas en carbohidratos determinan una reducción significativa del peso corporal, del índice de masa corporal y de la circunferencia de la cintura, acompañada de una mejora de la presión arterial, de la hemoglobina glicosilada (indicador de la tendencia media de la glucemia a lo largo del tiempo) y de los triglicéridos, así como un aumento del colesterol HDL. Desde el punto de vista fisiopatológico, estos resultados son perfectamente coherentes con la reducción de la hiperinsulinemia crónica: concentraciones menores de insulina reducen, de hecho, la lipogénesis hepática, favorecen la lipólisis, aumentan la oxidación de los ácidos grasos y limitan la acumulación de tejido adiposo visceral, interrumpiendo progresivamente el círculo vicioso que conecta la obesidad, la inflamación crónica y la progresión hacia la diabetes mellitus tipo 2 **(Zheng et al., 2025)**[48].

Resultados sustancialmente superponibles emergen también de la histórica revisión sistemática y metaanálisis publicada por Santos y colaboradores, que analizó 17 estudios clínicos independientes que comprendían un total de 1.141 sujetos obesos. La restricción de carbohidratos determinó una pérdida media de peso superior a 7 kg, acompañada de una reducción de aproximadamente 6 cm en la circunferencia de la cintura, indicativa de una disminución sustancial de la grasa vis-

ceral. Paralelamente, se observaron una mejora de la presión arterial, una reducción de casi 30 mg/dL de los triglicéridos, un incremento del colesterol HDL y una disminución significativa de la hemoglobina glicosilada y de la insulinemia plasmática. Este último dato reviste particular importancia, ya que testimonia una reducción de la demanda secretora impuesta al páncreas y una mejora de la sensibilidad a la insulina. Contrariamente a las preocupaciones históricamente asociadas a las dietas ricas en grasas, el metaanálisis no evidenció ningún incremento estadísticamente significativo del colesterol LDL ni alteraciones de la función renal en el periodo observado, lo que sugiere que una restricción glucídica bien planificada puede mejorar simultáneamente numerosos factores de riesgo cardiovascular sin determinar efectos metabólicos desfavorables **(Santos et al., 2012)**[49].

Un ámbito adicional en el cual la reducción de los carbohidratos ha mostrado resultados particularmente prometedores es la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD). En esta condición, la excesiva disponibilidad de glucosa e insulina estimula la lipogénesis *de novo*, favoreciendo la acumulación progresiva de triglicéridos dentro de los hepatocitos (células que constituyen la mayor parte del hígado). Al reducir la carga glucémica de la dieta disminuye el estímulo insulínico, se atenúa la activación de los principales factores transcripcionales involucrados en la síntesis de los lípidos, aumenta la actividad de AMPK (sensor energético de la célula que se activa cuando la energía disponible disminuye) y mejo-

ra la captación periférica de glucosa a través de GLUT4, determinando una importante reducción de la esteatosis y de la resistencia a la insulina hepática **(Pi et al., 2025)**[50].

La reducción de la carga glucémica parece ejercer efectos favorables incluso cuando la esteatosis hepática ya es clínicamente manifiesta. Un metaanálisis reciente que comprende dieciséis estudios clínicos aleatorizados y más de mil pacientes con MASLD demostró que las dietas bajas en carbohidratos determinan una reducción significativa de la hemoglobina glicosilada, del peso corporal, del índice de masa corporal y de los triglicéridos, acompañada de una mejora de la resistencia a la insulina. Cuando el aporte de carbohidratos se reducía por debajo del 26% de la energía total, los beneficios resultaban aún más marcados, incluyendo una disminución del índice HOMA-IR, de la circunferencia de la cintura y de la presión arterial. Los autores subrayan cómo tales resultados son atribuibles a la reducción de la lipogénesis hepática, a la mejora de la sensibilidad a la insulina y a la recuperación progresiva de la flexibilidad metabólica, es decir, de la capacidad del organismo para utilizar de manera eficiente tanto glucosa como ácidos grasos como fuente energética. Un aspecto particularmente tranquilizador es el hecho de que no se observó ningún incremento significativo del colesterol LDL o del colesterol total, sobre todo cuando la cuota lipídica de la dieta derivaba predominantemente de alimentos ricos en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados **(Pi et al., 2025)**[50].

Resultados análogos emergen también del metaanálisis más reciente dedicado a la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD). Analizando nueve estudios aleatorizados, Chu y colaboradores observaron que las dietas bajas en carbohidratos determinan una reducción significativa del peso corporal, de la circunferencia de la cintura, de la glucemia en ayunas y del índice HOMA-IR, acompañada de una importante disminución de los triglicéridos. En los protocolos caracterizados por una restricción glucídica más marcada, como las very low carbohydrate ketogenic diets, las mejoras de la hemoglobina glicosilada y de la sensibilidad a la insulina resultaban aún más pronunciadas. Los autores destacan, sin embargo, que tales beneficios dependen fuertemente de la calidad de las grasas introducidas: cuando los carbohidratos se sustituyen predominantemente por grasas insaturadas y alimentos mínimamente procesados, el perfil cardiometabólico mejora de manera significativa; por el contrario, una sustitución basada principalmente en grasas saturadas y alimentos altamente procesados puede atenuar parte de los beneficios observados. Esto confirma que una dieta low carb eficaz no consiste en la simple eliminación de los carbohidratos, sino en la construcción de un modelo alimentario cualitativamente equilibrado **(Chu et al., 2026)**[51].

La eficacia de la restricción glucídica también se ha evaluado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Una de las revisiones sistemáticas más autorizadas publicadas en los últimos años, que incluye veintitrés ensayos clínicos aleatorizados

y casi 1.400 pacientes, ha demostrado que las dietas bajas en carbohidratos aumentan significativamente la probabilidad de remisión de la diabetes en los primeros seis meses en comparación con las dietas de control. Paralelamente, se observan reducciones clínicamente relevantes de la hemoglobina glucosilada, la glucemia en ayunas, el peso corporal y los triglicéridos, acompañadas de una reducción sustancial de la necesidad de terapia farmacológica hipoglucemiante. Aunque la ventaja tiende a reducirse después de doce meses, principalmente por la dificultad de mantener una elevada adherencia dietética a largo plazo, el estudio demuestra que intervenir directamente sobre la secreción de insulina representa una de las estrategias más eficaces para modificar la historia natural de la diabetes tipo 2, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad **(Goldenberg et al., 2021)**[52].

Las implicaciones de la restricción glucídica parecen extenderse también a las complicaciones crónicas de la diabetes. Una revisión dedicada a la miocardiopatía diabética (daño y alteración del músculo cardíaco asociados a la diabetes) destaca cómo una dieta baja en carbohidratos puede actuar sobre múltiples mecanismos implicados en el daño miocárdico. Al reducir la hiperglucemia crónica y la hiperinsulinemia, disminuyen de hecho la formación de los ROS (productos finales de la glicación avanzada), el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la inflamación, todos ellos procesos directamente involucrados en el remodelado cardíaco. Además, la leve cetosis nutricional inducida por la restricción glucídica aumenta la

disponibilidad de cuerpos cetónicos como sustrato energético para el miocardio, mejorando la eficiencia de la producción de ATP y la función contráctil cardíaca. Aunque todavía son necesarios estudios clínicos de larga duración, las evidencias disponibles sugieren que la dieta baja en carbohidratos puede representar una prometedora estrategia complementaria también en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes **(Kleissl-Muir et al., 2022)**[53].

Un aspecto de particular interés se refiere a los efectos de estos modelos alimentarios sobre la supervivencia a largo plazo. En una amplia cohorte prospectiva que incluye a 5.677 adultos afectados por diabetes mellitus tipo 2, Wan y colaboradores observaron que una dieta moderadamente baja en carbohidratos estaba asociada a una reducción significativa de la mortalidad total. Sin embargo, el resultado más importante se refiere a la calidad de los alimentos utilizados para sustituir los carbohidratos. Los mayores beneficios se observaron cuando la reducción de la cuota glucídica iba acompañada de un aumento del consumo de proteínas vegetales, grasas poliinsaturadas, frutos secos, legumbres y otros alimentos de elevada calidad nutricional. Es particularmente significativo que la sustitución isocalórica de apenas el 2% de la energía derivada de los carbohidratos por proteínas vegetales o ácidos grasos poliinsaturados estuviera asociada a una reducción de la mortalidad de entre el 23% y el 37%, demostrando que el beneficio depende de la calidad general del modelo alimentario más que

de la simple restricción de los carbohidratos **(Wan et al., 2022)**[54].

El mismo concepto surge del histórico estudio prospectivo NIPPON DATA80, que ha seguido a más de nueve mil adultos japoneses durante veintinueve años. En una población tradicionalmente caracterizada por un elevado consumo de carbohidratos, una moderada reducción de su cuota, acompañada de un mayor aporte de proteínas y grasas de buena calidad, resultó asociada, en las mujeres, a una reducción del 40% de la mortalidad cardiovascular y del 26% de la mortalidad total. En conjunto, este estudio representa una de las evidencias prospectivas más largas disponibles y demuestra que una moderada restricción de los carbohidratos, cuando se inserta en un modelo alimentario equilibrado y rico en alimentos poco procesados, no solo es compatible con una elevada seguridad a largo plazo, sino que puede contribuir también a la reducción de la mortalidad cardiovascular **(Nakamura et al., 2014)**[55].

En su conjunto, las evidencias disponibles delinean un cuadro extremadamente coherente. Las dietas bajas en carbohidratos actúan directamente sobre el principal mecanismo fisiopatológico que comparten la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, la esteatosis hepática y gran parte de las enfermedades crónicas vinculadas a la hiperinsulinemia crónica y a la progresiva resistencia a la insulina. Al reducir la carga glucémica de la dieta disminuyen la secreción de insulina, la lipogénesis hepática, la glucotoxicidad, la lipotoxicidad y la inflamación metabólica, mientras que mejoran la

sensibilidad a la insulina, el control glucémico, la función hepática y numerosos indicadores de riesgo cardiovascular. La literatura más reciente enseña, sin embargo, que el beneficio máximo no deriva de la simple eliminación de los carbohidratos, sino de su sustitución por alimentos de elevada calidad nutricional, ricos en proteínas, grasas predominantemente insaturadas y alimentos mínimamente procesados. La dieta baja en carbohidratos emerge, por tanto, no como un modelo alimentario rígido, sino como una herramienta metabólica destinada a reducir la presión insulínica crónica sobre el organismo, interviniendo en el principal denominador común de las patologías crónicas analizadas en este capítulo.

18.10 – Conclusiones

Las investigaciones científicas analizadas en este capítulo muestran cómo la alimentación influye en la salud mucho más allá del control del peso corporal. Cada comida produce respuestas metabólicas que, repetidas a lo largo de los años, pueden contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas. Nuestro recorrido comenzó con la mortalidad, examinando grandes estudios prospectivos realizados en diferentes poblaciones. Las evidencias asocian un elevado índice glucémico, una alta carga glucémica y un mayor potencial insulinémico de la dieta con el aumento de la mortalidad general, cardiovascular y oncológica. Estas asociaciones plantean una pregunta fundamental: ¿a través de qué procesos puede la calidad de los carbohidratos influir en la duración de la vida?

Una primera respuesta surge de los estudios sobre la diabetes mellitus tipo 2. Los alimentos de rápida absorción provocan aumentos de la glucemia, acompañados de una mayor demanda de insulina. Cuando estas exigencias se repiten, pueden contribuir al deterioro del equilibrio metabólico. Los metaanálisis muestran asociaciones entre elevados índices glucémicos, cargas glucémicas y una mayor incidencia de diabetes. Incluso en personas con prediabetes, una carga glucémica elevada se asocia a una mayor probabilidad de progresión. Por el contrario, una alimentación metabólicamente más favorable puede acompañar la recuperación de la regulación glucémica normal.

Pero las consecuencias no afectan solo al páncreas. Las investigaciones cardiovasculares vinculan las dietas de alto impacto glucémico con la cardiopatía coronaria, la aterosclerosis carotídea y el ictus. Las repetidas excursiones glucémicas pueden favorecer el estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial. Estos procesos comprometen progresivamente la protección de los vasos sanguíneos. Los estudios muestran además asociaciones con alteraciones de los pequeños vasos cerebrales, ampliando el posible compromiso del sistema vascular.

Precisamente el cerebro representa el siguiente paso. Las investigaciones prospectivas asocian una mayor exposición glucémica alimentaria con el riesgo de demencia y alzhéimer. Estudios con PET, resonancia magnética y biomarcadores han identificado además relaciones con la deposición de β-amiloi-

de y alteraciones corticales. La predisposición genética, como la presencia del alelo APOE ε4, puede modificar estas asociaciones. Aunque no demuestran que la dieta determine directamente la neurodegeneración, tales resultados refuerzan la importancia del equilibrio metabólico cerebral.

Un vínculo análogo surge en las enfermedades tumorales. Numerosas investigaciones asocian elevados índices y cargas glucémicas con el riesgo de neoplasias específicas. Entre los posibles mecanismos figuran la hiperinsulinemia, el eje insulina–IGF-1 y la señalización PI3K/AKT/mTOR. Estas vías regulan el crecimiento y la supervivencia celular. Algunos estudios observan además asociaciones entre la calidad de la dieta y la supervivencia tras un diagnóstico oncológico, sin demostrar un beneficio terapéutico universal.

La relación entre metabolismo y enfermedad continúa en la autoinmunidad. En la esclerosis múltiple y en el lupus se han documentado alteraciones de la sensibilidad a la insulina. En los sujetos predispuestos a la diabetes tipo 1, una mayor resistencia a la insulina puede anticipar la aparición clínica de la enfermedad. Estas evidencias sugieren una interacción entre la demanda de insulina, la inflamación y la función inmunitaria, aunque no demuestran que reducir la carga glucémica prevenga las patologías autoinmunes.

Todos estos vínculos conducen a la resistencia a la insulina, uno de los principales puntos de encuentro entre alimentación y metabolismo. Los estudios clínicos muestran que las dietas de bajo índice y carga glucémica pueden mejorar el HOMA-IR,

la insulinemia y algunos indicadores inflamatorios, incluso sin mayores pérdidas de peso. La carga glucémica adquiere particular importancia porque considera conjuntamente la calidad y la cantidad de los carbohidratos consumidos.

Finalmente, las investigaciones sobre las dietas bajas en carbohidratos (low carb) muestran posibles beneficios sobre la glucemia, los triglicéridos, el peso corporal, la esteatosis hepática y el control de la diabetes tipo 2. Sin embargo, los efectos dependen de la duración, de la adherencia y de la calidad de los alimentos sustitutivos.

La conclusión central es, por tanto, que no cuenta solo cuánto comemos, sino cómo los alimentos influyen diariamente en el metabolismo a través de sus características cualitativas.

Bibliografía

1. ***Association of glycemic index and glycemic load with type 2 diabetes, cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality: a meta-analysis of mega cohorts of more than 100,000 participants.*** Jenkins et al., The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2024;12(2):107-118. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00344-3
2. ***Dietary glycemic index, glycemic load and allcause and cause-specific mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies.*** Kim e Je, Clinical Nutrition. 2023;42(10):1827-1838. doi: 10.1016/j.clnu.2023.08.014
3. ***Dietary glycemic index, glycemic load and causespecific mortality: two population-based prospective cohort studies.*** Zhao et al., European Journal of Clinical Nutrition. 2022;76(8):1142-1149. doi: 10.1038/s41430-022-01083-9

4. ***Dietary glycemic index, glycemic load, and mortality: a prospective study in Japan Public Health Center-based cohorts.*** Huang et al., European Journal of Nutrition. 2021;60:4607-4620. doi: 10.1007/s00394-021-02621-0

5. ***Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality.*** Jenkins et al., New England Journal of Medicine. 2021;384(14):1312-1322. doi: 10.1056/NEJMoa2007123

6. ***Dietary Insulinemic Potential and Risk of Total and Cause-Specific Mortality in the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study.*** Wan et al., Diabetes Care. 2022;45(2):451-459. doi: 10.2337/dc21-1530

7. ***Association between dietary insulin and glycemic indices and the risk of type 2 diabetes.*** Teymoori et al., Clinical Nutrition. 2021;40(4):2138-2144. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.038

8. ***Associations of glycaemic index and glycaemic load with type 2 diabetes in 127,594 people from 20 countries (PURE): a prospective cohort study.*** Miller et al., The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2024;12(5):330-338. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00069-X

9. ***Dietary Glycemic Index and Glycemic Load and Risk of Type 2 Diabetes: Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies.*** Livesey et al., Nutrients. 2019;11(6):1280. doi: 10.3390/nu11061280

10. ***Dietary Glycemic Index and Glycemic Load and the Risk of Type 2 Diabetes: Assessment of Causal Relations.*** Livesey et al., Nutrients. 2019;11(6):1436. doi: 10.3390/nu11061436

11. ***Low glycaemic index diets favourably affect the progression and regression of prediabetes: a prospective cohort study.*** He, Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2018;31(3):292-300. doi: 10.1111/jhn.12539

12. ***Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies.*** Livesey e Livesey., Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes. 2019;3(1):52-69. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.007

13. ***Dietary Glycemic Load, Glycemic Index and Risk of Cerebrovascular Disease in the EPICOR Cohort.*** Sieri et al., PLoS One. 2013;8(5):e62625. doi: 10.1371/journal.pone.0062625

14. ***Dietary Glycemic Index and Glycemic Load in Relation to Atherosclerotic Stenosis of the Carotid Arteries and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Ischemic Stroke.*** Peng et al., Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2020;27(11):1152-1159. doi: 10.5551/jat.53843
15. ***Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Refined Carbohydrates Are Associated with Risk of Stroke: A Prospective Cohort Study in Urban Chinese Women.*** Yu et al., American Journal of Clinical Nutrition. 2016;104(5):1345-1351. doi: 10.3945/ajcn.115.129379
16. ***High Dietary Glycemic Load Was Associated with the Presence and Severity of Cerebral Small Vessel Diseases in Acute Ischemic Stroke Patients.*** Song et al., Nutrition Research. 2018;51:93-101. doi: 10.1016/j.nutres.2017.12.009
17. ***Glycemic index, glycemic load and dementia risk: a prospective analysis within the UK Biobank cohort*** Novau-Ferré et al., International Journal of Epidemiology, 2025, 54(6):dyaf182 doi: 10.1093/ije/dyaf182
18. ***A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults*** Taylor et al., The American Journal of Clinical Nutrition, 2017, 106(6):1463-1470 doi: 10.3945/ajcn.117.162263
19. ***A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid accumulation over one year in the preclinical stage of Alzheimer's disease*** Taylor et al., Frontiers in Nutrition, 2021, 8:741534 doi: 10.3389/fnut.2021.741534
20. ***High glycemic load is associated with cognitive decline in apolipoprotein E ε4 allele carriers*** Gentreau et al., Nutrients, 2020, 12(12):3619 doi: 10.3390/nu12123619
21. ***Association between high dietary carbohydrateto-fiber ratio and dementia risk in older adults: an analysis from the UK Biobank*** Lee et al., BMC Neurology, 2026, 26:33 doi: 10.1186/s12883-025-04583-w
22. ***Dietary glycemic load and plasma amyloid-β biomarkers of Alzheimer's disease*** Gentreau et al., Nutrients, 2022, 14(12):2485 doi: 10.3390/nu14122485
23. ***Unravelling the relationship between glucose, insulin and brain health: a UK Biobank study*** Mason et al., Diabetes, Obesity and Metabolism, 2026, 28(3):1741-1749 doi: 10.1111/dom.70353

24. High glycemic index and glycemic load are associated with moderately increased cancer risk: A meta-analysis of observational studies. Turati et al., Molecular Nutrition & Food Research. 2015;59(7):1384-1394. doi: 10.1002/mnfr.201400594

25. Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the EPIC-Italy study. Sieri et al., Scientific Reports. 2017;7:9757. doi: 10.1038/s41598-017-09498-2

26. Dietary glycemic index, glycemic load, and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Santé cohort. Debras et al., International Journal of Epidemiology. 2022;51(1):250-264. doi:10.1093/ije/dyab169

27. High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort. Sieri et al., Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2013;23(7):628-634. doi: 10.1016/j.numecd.2012.01.001

28. Postdiagnosis Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, Dietary Insulin Index, and Insulin Load and Breast Cancer Survival. Farvid et al., Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2021;30(2):335-343. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0764

29. Associations between Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, Carbohydrate, and the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer: A Case-Control Study. Sreeja et al., Nutrients. 2020;12(12):3742. doi: 10.3390/nu12123742

30. Association between dietary carbohydrate intake and multiple sclerosis risk: a large-scale cohort study Yuan et al., Frontiers in Nutrition. 2025;12:1654538 doi: 10.3389/fnut.2025.1654538

31. Association between insulin resistance and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis Sepidarkish et al., Metabolic Brain Disease. 2024;39(5):1015–1026 doi: 10.1007/s11011-024-01347-2

32. Hyperinsulinemia in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. Penesova et al., Metabolic Brain Disease. 2015;30(4):895–901. doi: 10.1007/s11011-015-9665-1

33. Clinical evaluation of insulin resistance and β-cell function by homeostasis model assessment in patients with systemic lupus erythematosus. Tso et al., Clinical Rheumatology. 2004;23(5):416-420. doi: 10.1007/s10067-004-0908-5

34. ***Insulin resistance is a risk factor for progression to type 1 diabetes.*** Fourlanos et al., Diabetologia. 2004; 47(10):1661–1667. doi: 10.1007/s00125-004-1507-3

35. ***Role of insulin resistance in predicting progression to type 1 diabetes.*** Xu et al., Diabetes Care. 2007;30(9):2314-2320. doi:10.2337/dc06-2389

36. ***Effect of dietary glycemic index on insulin resistance in adults without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.*** Yu et al., Frontiers in Nutrition. 2025;12:1458353. doi: 10.3389/fnut.2025.1458353

37. ***Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis.*** Schwingshackl e Hoffmann, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2013;23(8):699-706. doi: 10.1016/j.numecd.2013.04.008

38. ***Effect of different protein content and glycemic index of ad libitum diets on diabetes risk factors in overweight adults: the DIOGenes study.*** Goyenechea et al., Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2011;27(7):705-716. doi: 10.1002/dmrr.1218

39. ***Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort.*** McKeown et al., Diabetes Care. 2004;27(2):538-546. doi: 10.2337/diacare.27.2.538

40. ***Dietary total antioxidant capacity, glycemic index and glycemic load are associated with insulin resistance in subjects at cardiometabolic risk.*** Galarregui et al., International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(11):3662. doi: 10.3390/ijms19113662

41. ***Effects of 12 nutritional interventions on type 2 diabetes: a systematic review and network metaanalysis of randomized controlled trials.*** Liu et al., Nutrition & Metabolism. 2025;22:94. doi:10.1186/s12986-025-00968-3

42. ***Low glycaemic index and glycaemic load diets in adults with excess weight: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials*** Perin et al., Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2022;35(6):1124–1135 doi: 10.1111/jhn.13029

43. Effects of low glycaemic index/load diets on body weight and associated risk factors in overweight/ obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Schwingshackl et al., Nutrition Journal. 2015;14:87 doi: 10.1186/s12937-015-0077-1

44. Metabolic effects of low glycaemic index diets. Radulian et al., Nutrition Journal. 2009;8:5. doi: 10.1186/1475-2891-8-5

45. Effect of a low glycemic load on body composition and Homeostasis Model Assessment (HOMA) in overweight and obese subjects. Armendáriz-Anguiano et al., Nutrición Hospitalaria. 2011;26(1):170-175. doi: 10.3305/nh.2011.26.1.4620

46. Dietary protein and glycemic index manage insulin resistance within a nutritional program for weight loss maintenance: results from the DIOGenes study. Vidal-Ostos et al., Nutrition & Metabolism. 2022;19(1):71. doi: 10.1186/s12986-022-00707-y

47. Carbohydrate-restricted diet types and macronutrient replacements for metabolic health in adults: A meta-analysis of randomized trials Feng et al., Clinical Nutrition. 2025;54:27–41 doi: 10.1016/j.clnu.2025.09.005

48. Are low-carbohydrate dietary interventions beneficial for metabolic syndrome and its components? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Zheng et al., International Journal of Obesity. 2025;49:1252-1263. doi: 10.1038/s41366-025-01822-5.

49. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Santos et al., Obesity Reviews. 2012;13(11):1048-1066. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01021.x.

50. Low-carbohydrate diets reduce cardiovascular risk factors in patients with metabolic dysfunctionassociated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pi et al., Frontiers in Nutrition. 2025;12:1626352. doi: 10.3389/fnut.2025.1626352.

51. Efficacy and safety of low-carbohydrate dietary patterns for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: evidence from randomized controlled trials with severity analysis. Chu et al., Nutrition & Metabolism. 2026;23(1):10. doi: 10.1186/s12986-025-01065-1.

52. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. Goldenberg et al., The BMJ. 2021;372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743.

53. Low-carbohydrate diets for diabetic cardiomyopathy: a hypothesis. Kleissl-Muir et al., Frontiers in Nutrition. 2022;9:865489. doi: 10.3389/fnut.2022.865489.

54. Association Between Moderate Low-Carbohydrate Diets and Mortality Among Adults With Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. Wan et al., The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022;107(7):e2702-e2709. doi:10.1210/clinem/dgac235.

55. Low-Carbohydrate Diets and Cardiovascular and Total Mortality in Japanese: A 29-Year Follow- Up of NIPPON DATA80. Nakamura et al., British Journal of Nutrition. 2014;112(6):916-924. doi: 10.1017/S0007114514001627.