

I-CARESM

TRATAMIENTO PARA LA RESISTENCIA A LA INSULINA

**Una guía para manejar la
resistencia a la insulina, el
síndrome metabólico y la diabetes**

Marzo 2023

FLCCC[®]
ALLIANCE

NOTA:

Esta es la traducción al español del protocolo **I-CARE: TRATAMIENTO PARA LA RESISTENCIA A LA INSULINA** de la FLCCC. Los protocolos se actualizan con frecuencia dada la nueva información derivada de las últimas publicaciones de estudios científicos y la experiencia clínica de los médicos tratantes. La creación de traducciones de estos protocolos puede llevar tiempo, así que por favor asegúrese de consultar las versiones en inglés en [Treatment Protocols](#) para asegurarse de que está accediendo a la información más actualizada. Encontrará la fecha en que se actualizó el protocolo en la parte inferior del documento. Después de que se publique la versión en inglés días después encontrará la versión actualizada en español en [Traducciones de Nuestros Protocolos en Español](#), con la misma fecha al pie del documento.

Tenga en cuenta nuestro descargo de responsabilidad completo en: www.flccc.net/disclaimer

Síguenos

Por nuestras redes sociales



Y regístrese para recibir actualizaciones (en inglés) por correo electrónico www.flccc.net/contact

Apoya a la FLCCC

La Alianza FLCCC es una organización sin fines de lucro 501c3. Estamos 100% financiados por donantes. Sus donaciones apoyan directamente los esfuerzos de investigación, educación, traducción, defensa y divulgación de la Alianza FLCCC. Por favor visita www.flccc.net/donate

Y visita nuestra tienda <https://supportflccc.store/>

Descargo de responsabilidad	4
¿Qué es el síndrome metabólico?	4
¿Qué causa la resistencia a la insulina?	5
Figura 1. Incidencia mundial de obesidad y diabetes (1980-2020, proyectada para 2045)	6
Diagnóstico y pruebas	7
Figura 2. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico (y resistencia a la insulina)	7
Factores de riesgo.....	8
Una guía de tratamiento para el manejo de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes.....	9
Ayuno intermitente/alimentación restringida en el tiempo.....	9
Dieta baja en carbohidratos (cetogénica).....	10
Berberina	10
Figura 3. Mecanismo insulino dependiente e independiente de la berberina para reducir la glucosa en sangre	12
Metformina	13
Magnesio	13
Melatonina.....	14
Resveratrol.....	14
Canela	14
Ácidos grasos omega-3.....	15
Probióticos con Bifidobacterium	15
Evita el estrés excesivo	15
Ejercicio.....	15
Una guía rápida para el ayuno intermitente/alimentación restringida en el tiempo	16
Beneficios del ayuno intermitente.....	17
Figura 4. Nueve razones para iniciar el ayuno intermitente	17
El Índice Glicémico	17
Figura 5. El perfil de glucosa en sangre de los alimentos de alto y bajo índice glucémico.....	18
Tabla 1. Índice Glicémico de alimentos seleccionados	18
Hábitos de comer saludables.....	19
Figura 5. No sólo lo que comes, sino dónde comes	19
Qué comer y qué no comer	20
Figura 6. Los 10 mejores alimentos.....	20
Figura 7. Los 10 peores alimentos.....	21
Aceites saludables y no saludables	21
Figura 8. Una guía de aceites de cocina saludables	22
Desmontando tres mitos comunes	23
Referencias	25

Descargo de responsabilidad

El tratamiento del síndrome metabólico y la diabetes tipo II siempre debe realizarse bajo la supervisión de un proveedor de atención médica calificado.

Como todas las intervenciones sugeridas en esta guía reducirán los niveles de glucosa en la sangre, los pacientes que toman medicamentos para la diabetes deben ajustar sus medicamentos para evitar una hipoglucemia potencialmente mortal. El control de la glucosa en sangre es fundamental, especialmente durante la fase de inducción, y se recomienda un control continuo de la glucosa.

Esta guía **no debe usarse** en pacientes con diabetes tipo I, que tienen una deficiencia absoluta de insulina.

¿Qué es el síndrome metabólico?

Los Institutos Nacionales de la Salud definen el síndrome metabólico como “un grupo de afecciones que juntas aumentan el riesgo de enfermedad coronaria, diabetes, accidente cerebrovascular y otros problemas de salud graves”. El síndrome metabólico también se llama síndrome de resistencia a la insulina.

El síndrome metabólico incluye condiciones como presión arterial alta, nivel alto de azúcar en la sangre, exceso de grasa corporal alrededor de la cintura y niveles anormales de triglicéridos y colesterol. [1; 2] Más del 30 % de los adultos en los Estados Unidos cumplen los criterios de diagnóstico del síndrome metabólico. [3]

Esta condición aumenta el riesgo de diabetes tipo II, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular de una persona, y también acelera el proceso de envejecimiento.

La resistencia a la insulina es el factor común subyacente al síndrome metabólico y la diabetes tipo II. [4;5] También es probable que la resistencia a la insulina desempeñe un papel en el aumento del riesgo de cáncer de una persona. [1-5]

La insulina es una hormona que convierte los alimentos en energía y controla el azúcar en la sangre. La insulina mueve la glucosa (azúcar) hacia las células, que la usan como energía. La resistencia a la insulina ocurre cuando las células de los músculos, la grasa y el hígado no responden bien a la insulina y no pueden usar la glucosa de la sangre como energía. En un intento por compensar este problema, que también se conoce como disfunción del receptor de insulina, el páncreas produce más insulina. Esto hace que aumenten los niveles de azúcar en la sangre y puede conducir a la diabetes tipo II.

La mayoría de las personas que tienen síndrome metabólico también tienen resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina precede a la prediabetes y la diabetes por muchos años. Por lo tanto, el síndrome metabólico puede indicar el desarrollo de diabetes tipo II.

El daño de la resistencia a la insulina surge debido a los daños combinados de niveles altos de glucosa en sangre, niveles altos de insulina e inflamación crónica (ver más abajo). Los altos niveles de insulina y la inflamación crónica, más que el colesterol alto, son probablemente lo que subyace a la "pandemia" de enfermedades coronarias y cerebrovasculares en muchas naciones occidentales.

¿Qué causa la resistencia a la insulina?

Las causas son complejas y poco conocidas. Incluyen factores genéticos, una dieta alta en calorías, azúcar y fructosa, obesidad abdominal (visceral), mayor depósito de grasa en el hígado (hígado graso) e inflamación crónica. La acumulación de grasa en el hígado hace que el hígado produzca más glucosa (gluconeogénesis), lo que aumenta aún más los niveles de glucosa en sangre. Además, la resistencia a la insulina conduce a un aumento de la lipogénesis hepática que potencia la acumulación de lípidos hepáticos. El hígado graso puede jugar un papel central en la resistencia a la insulina. [4]

El aumento de la masa grasa (tejido adiposo blanco) y la obesidad abdominal pueden ser cruciales para el desarrollo de la resistencia a la insulina, ya que la incidencia de estos dos trastornos se correlaciona estrechamente (consulte la Figura 1). Anteriormente se consideraba que el tejido adiposo blanco (WAT, por sus siglas en inglés) era únicamente un sitio de almacenamiento de grasa. Sin embargo, estudios recientes han establecido que WAT es un tejido activo. [6-8] Las células de grasa blanca se pueden ubicar en la región subcutánea (grasa subcutánea) o dentro de las vísceras (grasa visceral).

La grasa subcutánea es el lugar apropiado donde la grasa "debe almacenarse" siempre que se necesite. Por el contrario, el almacenamiento de grasa entre órganos no es adecuado y, por este motivo, también se denomina grasa ectópica o visceral.

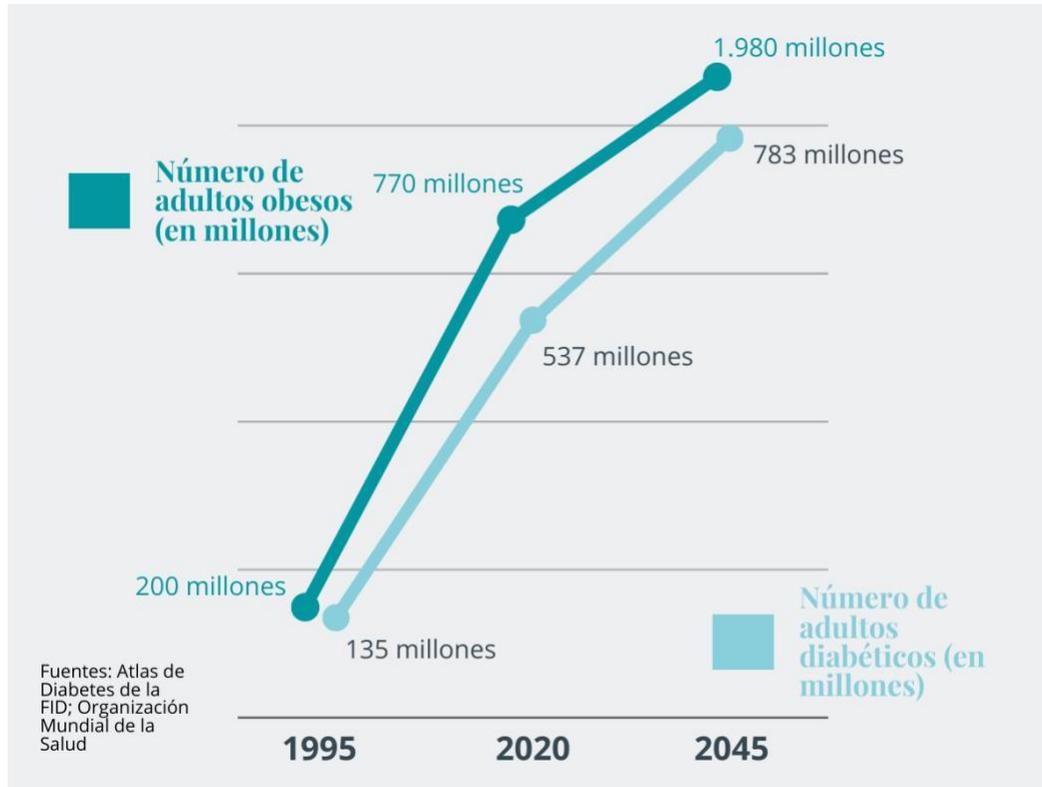
La circunferencia de la cintura es un marcador confiable de grasa visceral e hígado graso. Críticamente, WAT produce varias moléculas inflamatorias, llamadas adipoquinas, que son citoquinas producidas por las células grasas. [6-8] Existe una relación exponencial entre el tamaño de las células WAT y la cantidad de adipoquinas producidas. Además, la grasa visceral produce de 4 a 10 veces más adipoquinas inflamatorias en comparación con las células de grasa subcutánea del mismo tamaño.

La producción de adipoquinas y la inflamación crónica juegan un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La grasa visceral produce un entorno pro-inflamatorio sistémico (inflamación crónica), que altera la función de cada sistema de órganos, incluidos el cerebro, el corazón, el páncreas, los riñones y el tracto gastrointestinal.

Estimaciones recientes sitúan la prevalencia mundial del síndrome metabólico en aproximadamente una cuarta parte de la población mundial. [9]

La resistencia a la insulina ha surgido en los últimos 50 años como el trastorno más común en este planeta y la principal causa individual de pérdida de vidas. [1-5] Actualmente, más de 1 de cada 3 estadounidenses son resistentes a la insulina y es probable que ese número aumente sustancialmente con el tiempo (consulte la figura 1). [3]

Figura 1. Incidencia mundial de obesidad y diabetes (1980-2020, proyectada para 2045)



La resistencia a la insulina es causada en gran medida por nuestro estilo de vida occidental moderno, es decir, el consumo excesivo de carbohidratos (glucosa/fructosa), alimentos procesados y aceites vegetales poliinsaturados. Si bien existe potencialmente una predisposición genética a la resistencia a la insulina, esta es en gran parte una enfermedad de malas elecciones de estilo de vida y malos hábitos alimenticios.

La genética humana ha evolucionado durante un período de 2,5 millones de años. El estilo de vida occidental moderno ha ocurrido solo durante los últimos 50 a 100 años (de tres a cinco generaciones). Nuestros genes no han tenido tiempo suficiente para adaptarse a este nuevo entorno.

Nuestros antepasados del paleolítico-neolítico eran cazadores y recolectores que solían comer una vez al día. Su comida consistía en grasas saturadas (proteína animal), vegetales y frutas. Si bien los méritos de una dieta vegetariana/vegana son ampliamente debatidos, los humanos tienen un estómago simple (monogástrico) con un intestino delgado relativamente largo y un ciego corto que no está diseñado para fermentar una dieta basada exclusivamente en plantas. [10; 11]

Además, nuestros antepasados estuvieron expuestos a la luz solar (radiación del infrarrojo cercano), mientras que nuestras vidas modernas están llenas de luz artificial (diodos emisores de luz) y vidrios de ventanas con filtro infrarrojo. La falta de exposición a la luz solar se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas. [12]

Las grandes farmacéuticas y el establecimiento médico han propagado el mito de que la diabetes tipo II es una enfermedad crónica progresiva que no se puede curar; dicen que el objetivo principal del I-CARE: Resistencia a la Insulina (2023-03-15)

tratamiento es reducir la glucosa en sangre con una combinación de medicamentos patentados. El Dr. Jason Fung, nefrólogo y defensor de la medicina funcional, considera que estas son las dos grandes mentiras de la medicina. [13]

Como deja claro este documento, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo II son en gran medida reversibles mediante la adopción de estilos de vida saludables.

Diagnóstico y pruebas

Diagnóstico

Los siguientes criterios se utilizan para diagnosticar el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina

Figura 2. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico (y resistencia a la insulina)[1;2]



- Una cintura de más de 101,6 cm en hombres y 88,9 cm en mujeres
- Lecturas de presión arterial de 130/80 mmHg o superiores
- Un nivel de glucosa en ayunas superior a 100 mg/dL (5,6 mmol/L)
- Un nivel de triglicéridos en ayunas superior a 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
- Un nivel de colesterol HDL inferior a 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en hombres y 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres

Factores de riesgo

Lo siguiente puede poner a una persona en mayor riesgo de síndrome metabólico/resistencia a la insulina:

- Una dieta alta en carbohidratos
- Obesidad, especialmente exceso de grasa abdominal (vientre)
- Un estilo de vida inactivo
- Diabetes gestacional (alteración de la tolerancia a la glucosa durante el embarazo)
- Afecciones de salud como la enfermedad del hígado graso no alcohólico y el síndrome de ovario poliquístico
- Antecedentes familiares de diabetes tipo II
- Fumar
- Síndrome de COVID prolongado/daño por vacuna
- Origen étnico (mayor riesgo para las personas de ascendencia africana, latina o nativa americana)
- Edad (mayor riesgo después de los 45 años)
- Problemas de sueño como apnea del sueño

Pruebas

Lo siguiente puede ayudar a detectar la resistencia a la insulina:

- Prueba de glucosa en plasma en ayunas. [14] Esta prueba mide el nivel de azúcar en la sangre después de no haber comido durante al menos 8 horas.
 - Una glucosa plasmática normal en ayunas está entre 70 mg/dL (3,9 mmol/L) y 100 mg/dL (5,6 mmol/L).
 - Un nivel de glucosa en sangre en ayunas superior a 126 mg/dl (7 mmol/l) en dos ocasiones distintas se considera diagnóstico de diabetes.
- Prueba de hemoglobina A1c (A1c). [14] Este análisis de sangre muestra su nivel promedio de azúcar en la sangre durante los últimos 2 a 3 meses. Los médicos lo usan para diagnosticar prediabetes o diabetes. Si tiene diabetes, ayuda a saber si está bajo control.
 - El rango normal para el nivel de hemoglobina A1c es entre 4% y 5.6%.
 - Los niveles de A1c entre 5,7 % y 6,4 % son indicativos de prediabetes.
 - Un A1c de 6.5% o es diagnóstico de diabetes. El nivel objetivo de A1c para las personas con diabetes suele ser inferior al 7%
- Triglicéridos séricos > 150 mg/dl (basado en un perfil de lípidos en ayunas).
 - Un TG entre 150 y 199 mg/dl se considera elevado en el límite, mientras que un TG > 200 mg se considera alto.
- Un HDL bajo.
 - Un HDL bajo se considera inferior a 40 mg/dl (1,0 mmol/L) en hombres y inferior a 50 mg/dl (1,3 mmol/L) en mujeres.
 - Un HDL deseable es > 60 mg/dl (1,6 mmol/L)
 - Las grasas saturadas incrementan el HDL.
- Relación TG/HDL. El mejor predictor individual de la enfermedad de las arterias coronarias es la relación TG/HDL y NO el nivel de colesterol total o el nivel de LDL. [15-17]

- Idealmente, no desea más de una proporción de 2:1 de triglicéridos a colesterol HDL. Entonces, si sus triglicéridos están en 100 mg/dl, su colesterol HDL debería estar en 50 mg/dl.

Una guía de tratamiento para el manejo de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes.

La intervención individual más importante para revertir la resistencia a la insulina es adoptar un patrón de alimentación saludable y rico en nutrientes que incluya bajo contenido de carbohidratos, alto contenido de grasas, evitar todos los alimentos procesados, comer con restricción de tiempo y evitar los aceites vegetales poliinsaturados.

Ayuno intermitente/alimentación restringida en el tiempo

La alimentación restringida en el tiempo tiene muchos beneficios metabólicos, celulares e inmunológicos. Los humanos no evolucionaron para comer y picar continuamente; este es un comportamiento humano altamente desajustado.

La alimentación restringida en el tiempo es la forma más eficiente y efectiva de reducir los niveles de insulina y restaurar la sensibilidad a la insulina. Además, el ayuno tiene un efecto profundo en la promoción de la homeostasis del sistema inmunitario, en parte al estimular la eliminación de células dañadas (autofagia), mitocondrias dañadas (mitofagia) y proteínas extrañas y mal plegadas.

El ayuno también mejora la salud mitocondrial y aumenta la producción de células madre. La alimentación restringida en el tiempo es el método más efectivo para lograr una pérdida de peso sostenida; uno debe aspirar a un peso saludable.

Precauciones y contraindicaciones:

Los siguientes grupos deben evitar el ayuno:

- Aquellos que están desnutridos o con bajo peso (IMC < 20 kg/M2)
- Aquellos con anorexia nerviosa/bulimia
- Pacientes con diabetes tipo 1 (verdadera deficiencia de insulina)
- Niños < 18 años de edad
- Mujeres embarazadas
- Mujeres lactantes

Los siguientes grupos deben ser cautelosos y ayunar bajo la supervisión de un proveedor de atención médica:

- Diabéticos tipo II (probablemente tendrán que ajustar la medicación para la diabetes)
- Aquellos con enfermedades crónicas que toman múltiples medicamentos
- Aquellos con gota

Dieta baja en carbohidratos (cetogénica)

Trate de seguir una dieta alta en grasas saturadas, grasas monoinsaturadas y ácidos grasos Omega-3. El contenido de carbohidratos de una comida no debe exceder los 25 gramos.

Berberina

Dose: total daily dose of 1000-1500 mg (take 500 mg two or three times daily or 600 mg twice daily). Once metabolic stability is achieved, it may be possible to reduce the dose of berberine to 500 mg once or twice daily.

Mechanisms: la berberina es una sal de amonio cuaternario del grupo de protoberberina de alcaloides de isoquinolina que se encuentran en diferentes plantas. [18] La berberina es el principal componente activo de una antigua hierba china, *Coptis chinensis* French, que se ha utilizado para tratar la diabetes durante miles de años. [18; 19] Se ha demostrado que esta notable hierba regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos. [18]

La berberina reduce la glucosa en sangre por mecanismos dependientes e independientes de la insulina (consulte la Figura 2). La berberina aumenta la liberación de insulina dependiente de glucosa del páncreas, aumenta la expresión del receptor de insulina, aumenta la glucólisis, inhibe la gluconeogénesis hepática y altera la expresión de genes hepáticos. [20-25] Además, la berberina aumenta la oxidación de ácidos grasos hepáticos [26] y disminuye la esteatosis hepática, [22] que puede ser un factor patógeno central que causa la resistencia a la insulina. [4]

Además, la berberina tiene una potente actividad antiinflamatoria y modula la microbiota, reduciendo así la resistencia a la insulina. [27-29] Múltiples estudios han demostrado que la berberina reduce significativamente la glucosa en sangre en ayunas, la glucosa en sangre posprandial, la HbA1c y los triglicéridos en plasma. [19; 30; 31] La berberina también disminuye la insulina plasmática en ayunas y el HOMA-IR, así como el colesterol total y LDL (LDL-C), la presión arterial y el IMC, mientras aumenta el colesterol HDL.

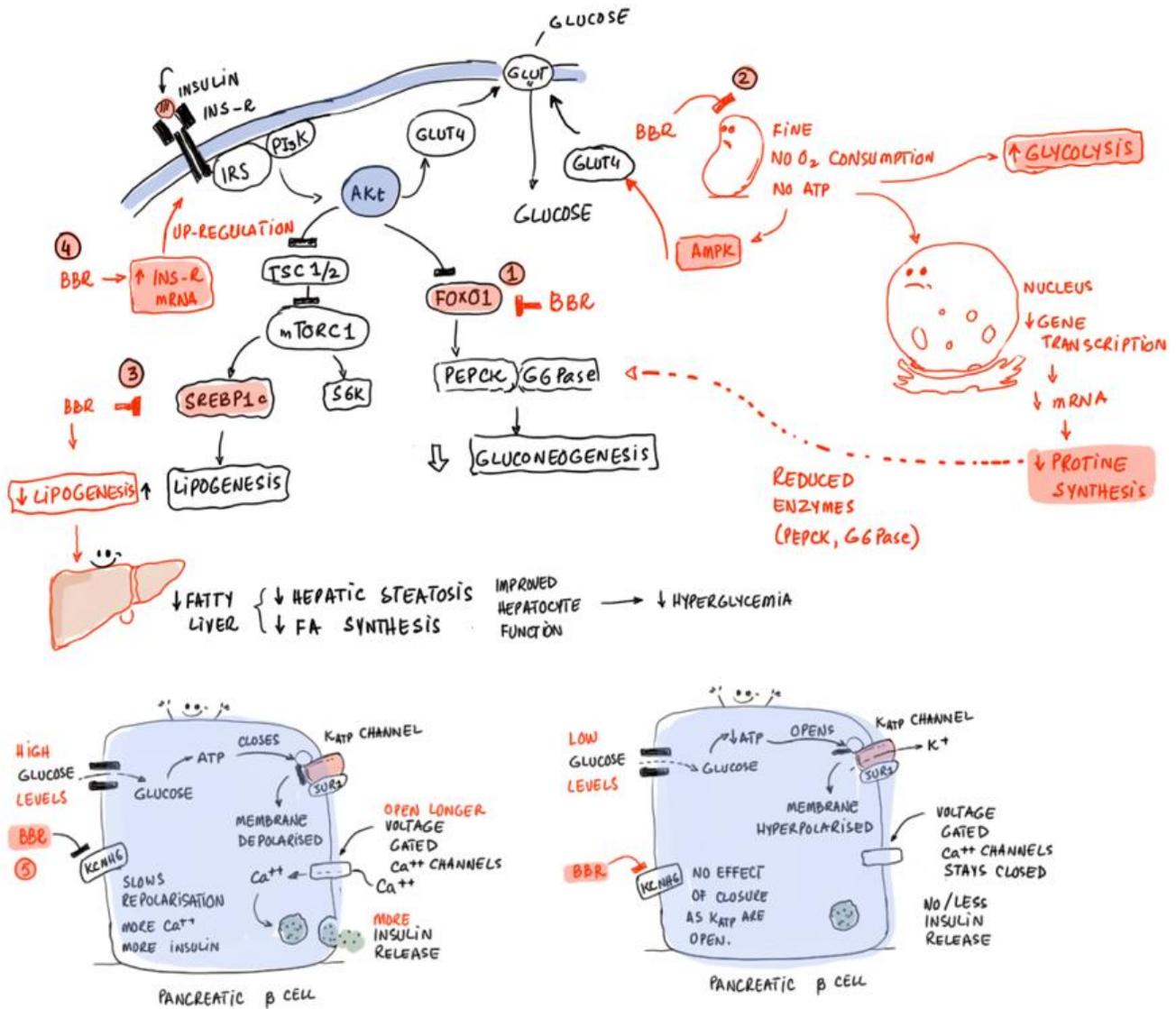
En esencia, esta extraordinaria hierba trata/normaliza todo el síndrome metabólico. Los efectos metabólicos de la berberina son detectables una semana después del inicio del tratamiento. [19] La berberina parece actuar sinérgicamente con la metformina. [19] Como bono adicional, la berberina tiene efectos anticancerígenos. [32; 33]

Precauciones y contraindicaciones:

- La berberina es notablemente segura; los únicos eventos adversos incluyen síntomas gastrointestinales transitorios (diarrea, flatulencia).
- Dado que la liberación de insulina depende de la glucosa, no se ha informado hipoglucemia con esta hierba. [20]
- Dado que la berberina reduce la glucosa en sangre y reduce la presión arterial, estos parámetros deben controlarse.

- No se debe tomar berberina en pacientes que toman ciclosporina ya que esta combinación aumentará los niveles de ciclosporina (contraindicación absoluta).
- La berberina puede alterar el metabolismo de los siguientes medicamentos, que deben usarse con precaución (controlar los efectos): anticoagulantes, dextrometorfano, tacrolimus (Prograf), fenobarbital y medicamentos sedantes (ver <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1126/berberine>).
- La berberina está contraindicada durante el embarazo, la lactancia y en recién nacidos y niños.
- Si tiene programada una cirugía, informe a su equipo de anestesia si está tomando berberina. Es posible que deba dejar de tomar berberina una semana antes de la cirugía.

Figura 3. Mecanismo insulinodependiente e independiente de la berberina para reducir la glucosa en sangre



Dibujos de Dr. Mobeen Syed

Leyenda: 1. La berberina (BBR) reduce los factores de transcripción, incluido el factor de transcripción Forkhead O1 (FoxO1), lo que da como resultado una síntesis reducida de fosfoenolpiruvato carboxilasa (PEPCK) y glucosa 6 fosfatasa (G6Pase), lo que conduce a una gluconeogénesis reducida. 2. BBR reduce la actividad del complejo I de la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias, lo que disminuye la producción de ATP, lo que conduce a una mayor descomposición de la glucosa (glucólisis) y a la activación de AMPK. La activación de AMPK hace que se inserten más canales GLUT4 en la membrana celular, lo que conduce a una mayor captación de glucosa, lo que reduce la hiperglucemia. 3. Reducción SREBP1 da como resultado una síntesis reducida de ácido graso sintasa con producción reducida de ácidos grasos y esteatosis hepática reducida. 4. La berberina aumenta la expresión génica de los receptores de insulina. 5. La berberina es insulinotrópica en entornos con niveles altos de glucosa y no en entornos con niveles bajos de glucosa. Por lo tanto, no tiene potencial para causar hipoglucemia.

Metformina

Dosis: 500-1000 mg dos veces al día. Es probable que sea necesario reducir la dosis de metformina en los diabéticos tipo II a medida que mejora la resistencia a la insulina durante la fase de inducción.

La metformina se ha utilizado durante más de 60 años y es el fármaco más utilizado para el tratamiento del tipo II debido a su eficacia, seguridad y bajo costo. La metformina se considera una terapia de primera línea para pacientes con diabetes tipo II según la Asociación Americana de Diabetes/Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. [34]

Mecanismos: la metformina actúa disminuyendo la absorción intestinal de glucosa, mejorando la absorción periférica de glucosa, reduciendo los niveles de insulina plasmática en ayunas y aumentando la sensibilidad a la insulina, lo que da como resultado una reducción de las concentraciones de glucosa en sangre sin causar una hipoglucemia manifiesta. [35]

En los últimos años, se ha desarrollado evidencia que sugiere beneficios adicionales de la metformina debido a su efecto antitumoral, efecto antienvjecimiento, efecto protector cardiovascular, efecto neuroprotector y el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. [35-37]

Si bien la metformina se ha considerado el fármaco de primera elección en pacientes con diabetes tipo II, la berberina parece ser igual (si no más) eficaz que la metformina en el tratamiento del síndrome metabólico. Es probable que la metformina y la berberina actúen sinérgicamente para mejorar los índices del síndrome metabólico (cuando cualquiera de los dos por sí solo no es suficiente).

Precauciones y contraindicaciones: un pequeño estudio en hombres de edad avanzada demostró que la metformina atenuó el aumento de la sensibilidad a la insulina y el VO₂ máx después del entrenamiento con ejercicios aeróbicos. [38] Sin embargo, un estudio similar demostró que el ejercicio aeróbico y la berberina tienen efectos acumulativos sobre los factores de riesgo cardiovascular. [39] Estos datos limitados sugieren que se puede preferir la berberina a la metformina en pacientes que realizan ejercicio aeróbico.

Magnesio

Dosis: Se sugiere una dosis inicial de 100 a 200 mg diarios, aumentando la dosis según se tolere hasta 300 mg (mujeres) a 400 mg diarios.

Se ha demostrado que el magnesio reduce la resistencia a la insulina. [40; 41] Hay al menos 11 tipos diferentes de magnesio que se pueden tomar en forma de suplemento con biodisponibilidad variable. Generalmente, las sales orgánicas de magnesio tienen una mayor solubilidad que las sales inorgánicas y presentan una mayor biodisponibilidad. [42] Los compuestos de óxido de magnesio y citrato de magnesio, comúnmente prescritos por los médicos, tienen poca biodisponibilidad. [43] El malato de magnesio, el taurato, el glicinato y el L-treonato tienen una buena biodisponibilidad y aumentarán fácilmente los niveles de magnesio en los glóbulos rojos.

Melatonina

Dosis: 2-10 mg de liberación lenta/liberación prolongada por la noche (dosis según tolerancia).

Mecanismos: varias líneas de evidencia sugieren que la melatonina puede desempeñar un papel en el metabolismo de la glucosa. In vitro, la exposición prolongada de las células β de los islotes a la melatonina aumenta la sensibilidad a la glucosa de las células β . [44] Los polimorfismos en el gen del receptor de melatonina tipo 1B se relacionan con un aumento de la glucosa en ayunas, HbA1C y diabetes gestacional y tipo 2. [45] Se ha demostrado que la melatonina mejora la resistencia a la insulina hepática y la esteatosis hepática a través de una reducción del estrés del RE. [46] Se ha demostrado que una mayor secreción nocturna de melatonina está inversamente relacionada con los niveles de insulina y la resistencia a la insulina. [47] Finalmente, un metanálisis de 16 ECA (dosis de 3-10 mg por la noche) demostró que la melatonina redujo significativamente la glucosa en sangre en ayunas, la HbA1C y la resistencia a la insulina en comparación con el placebo. [48]

Resveratrol

Dosis: 400-500 mg diarios. El resveratrol puede potenciar el efecto de la alimentación restringida en el tiempo (ayuno intermitente) en la activación de la autofagia. Por lo tanto, el resveratrol debe tomarse en ayunas y no con una comida.

Mecanismos: El resveratrol es un fitoquímico vegetal (flavonoide) que posee notables propiedades biológicas. [49-51] Lo más importante es que activa la autofagia. [52; 53] Además, el resveratrol puede mejorar de forma independiente la resistencia a la insulina. [54]

Canela

Dosis: 1-2 gr diarios.

Mecanismos: La canela es una de las principales hierbas utilizadas en la medicina tradicional china. Los preparados que contienen corteza de canela se prescriben desde hace más de 2000 años para el tratamiento de la fiebre, el resfriado común, la inflamación, la diarrea y el dolor. [55] La canela puede desempeñar un papel en el control de la resistencia a la insulina cuando se combina con berberina.

Los estudios in vitro e in vivo sobre extractos de canela o sus componentes (principalmente cinamaldehído) demuestran que estas sustancias exhiben una amplia variedad de efectos farmacológicos, que incluyen antifúngicos, anticancerígenos, antiinflamatorios, antidiabéticos, antivirales, antihipertensivos, antioxidantes, así como siendo cardioprotector y mejorando el perfil lipídico. [55]

Se postula que el efecto reductor de la glucosa de la canela se debe al aumento de la liberación de insulina, la mejora de la sensibilidad a la insulina y la regulación de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) y el receptor de insulina quinasa. [56]

Si bien se ha demostrado que la canela reduce la glucosa en sangre en ayunas y la concentración de triglicéridos séricos, los efectos sobre la HbA1C y el colesterol LDL han sido menos dramáticos. [56]

Ácidos grasos omega-3

Dosis: Sugerimos una combinación de EPA/DHA con una dosis inicial de 1 gr/día (EPA y DHA combinados) y aumentando hasta 4 gr/día de los ácidos grasos Omega-3 activos.

Mecanismos: Los pacientes con resistencia a la insulina y diabetes tipo II tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Los ácidos grasos omega-3 tienen efectos antiinflamatorios y cardioprotectores. Un metanálisis reciente demostró que la suplementación con ácidos grasos omega-3 reduce el riesgo de infarto de miocardio, muerte por enfermedad coronaria (CHD), CHD total, muerte cardiovascular (CVD) y CVD total. [57]

Probióticos con Bifidobacterium

Mecanismos: La disbiosis intestinal se asocia con la obesidad. Si bien los estudios en animales demuestran de manera reproducible una mejor resistencia a la insulina con probióticos, los estudios clínicos han sido más heterogéneos. [58] Sin embargo, un ECA demostró que bifidobacterium redujo los marcadores antropométricos de obesidad. [59] Además, un ensayo de control aleatorizado doble ciego cruzado demostró que la suplementación con bifidobacterium redujo el azúcar en la sangre y mejoró la resistencia a la insulina. [60]

Precauciones y contraindicaciones: Algunos productos pueden tener un alto contenido de azúcar, lo que favorece la inflamación. Busque marcas sin azúcar agregada y elija productos con más de una cepa de lactobacilos y bifidobacterias. Trate de elegir probióticos que también sean libres de gluten, caseína y soja.

Evita el estrés excesivo

El estrés aumenta el cortisol y las catecolaminas que aumentan los niveles de azúcar en la sangre. Considere estrategias para mitigar el estrés.

Ejercicio

Trate de realizar al menos 30 minutos al día de actividad moderada (como caminar a paso ligero), 5 o más días a la semana. Si no está activo ahora, trabaje hasta eso. Evite el ejercicio de resistencia excesivo, que aumenta los niveles de cortisol y empeora la resistencia a la insulina.

Una guía rápida para el ayuno intermitente/alimentación restringida en el tiempo

El ayuno intermitente o la alimentación restringida en el tiempo no significan morirse de hambre o restringir severamente la ingesta calórica. Hay una serie de planes de ayuno intermitente que se pueden adaptar y modificar para adaptarse mejor a cualquier estilo de vida. El libro del Dr. Jason Fung, del 2016 *The Complete Guide to Fasting*, proporciona una excelente guía sobre los enfoques del ayuno intermitente. [13]

La alimentación restringida en el tiempo parece ser un enfoque particularmente efectivo y práctico. Para el ayuno cronometrado, comience lentamente: comience con una ventana de alimentación de 12 horas 5 días a la semana y reduzca semana a semana a una ventana de alimentación de 8 horas los 7 días de la semana. Esta ventana para comer se puede acortar a 4 horas o menos con el tiempo. Lo ideal es una ventana para comer de 1 a 2 horas restringida a una comida al día. El ayuno cronometrado se puede intercalar con ayunos de 36 a 48 horas.

Algunas cosas a tener en cuenta:

- Las mujeres pre-menopáusicas parecen menos tolerantes a la alimentación restringida en el tiempo y, por lo tanto, deben restringir lentamente la ventana de alimentación basada en el tiempo.
- No coma (ni refrigerio) dentro de las 3-4 horas antes de acostarse.
- La alimentación restringida en el tiempo se combina mejor con una dieta baja en carbohidratos.
- Coma alimentos reales en lugar de procesados.
- Mantenga sus comidas variadas e incluya muchos vegetales verdes y crucíferos.
- Evite los jugos de frutas.
- Para evitar grandes excursiones de azúcar en la sangre, evite los alimentos con un índice glucémico alto (vea a continuación).
- Nada de meriendas.
- No cuente las calorías ni se obsesione con la alimentación y la elección de alimentos.
- Sin edulcorantes artificiales y sin refrescos.

Un monitor continuo de glucosa (MCG) es muy recomendado durante la fase de inicio de la alimentación restringida en el tiempo y hasta que se logre la estabilidad metabólica (p. ej., Abbott Freestyle Libre 3). La respuesta de la glucosa a varios alimentos es muy variable; MCG le permite a un individuo determinar su respuesta de glucosa a un grupo de alimentos en particular.

Beneficios del ayuno intermitente

Figura 4. Nueve razones para iniciar el ayuno intermitente



Ayuno intermitente:

- Mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la glucosa en sangre de manera eficiente
- Induce a la pérdida de peso y pérdida de grasa corporal; mejora la oxidación de grasas
- Disminuye la inflamación
- Aumenta la hormona del crecimiento (mantiene la masa corporal magra)
- Estabiliza o aumenta la tasa metabólica basal
- Reduce el colesterol en la sangre
- Mejora la memoria y la claridad mental
- Reduce el riesgo de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas
- Revierte el envejecimiento y prolonga la salud

El Índice Glicémico

El índice glicémico (o glucémico) es un valor asignado a los alimentos en función de la rapidez con la que esos alimentos provocan aumentos en los niveles de glucosa en sangre y la altura a la que alcanzan. El índice glicémico clasifica los alimentos en una escala de 0 a 100. A la glucosa pura se le asigna arbitrariamente un valor de 100, que representa el aumento relativo del nivel de glucosa en sangre después de dos horas.

El índice glicémico de un alimento específico depende principalmente de la cantidad y el tipo de carbohidrato que contiene. Los alimentos que son bajos en la escala del índice glicémico (IG) tienden

a liberar glucosa de manera lenta y constante. Los alimentos que tienen un alto índice glucémico liberan glucosa rápidamente.

Cabe señalar que el índice glicémico varía entre los individuos. [61; 62] Un MCG permite la evaluación individual de la excursión de glucosa (índice glicémico) de varios alimentos.

Figura 5. El perfil de glucosa en sangre de los alimentos de alto y bajo índice glucémico

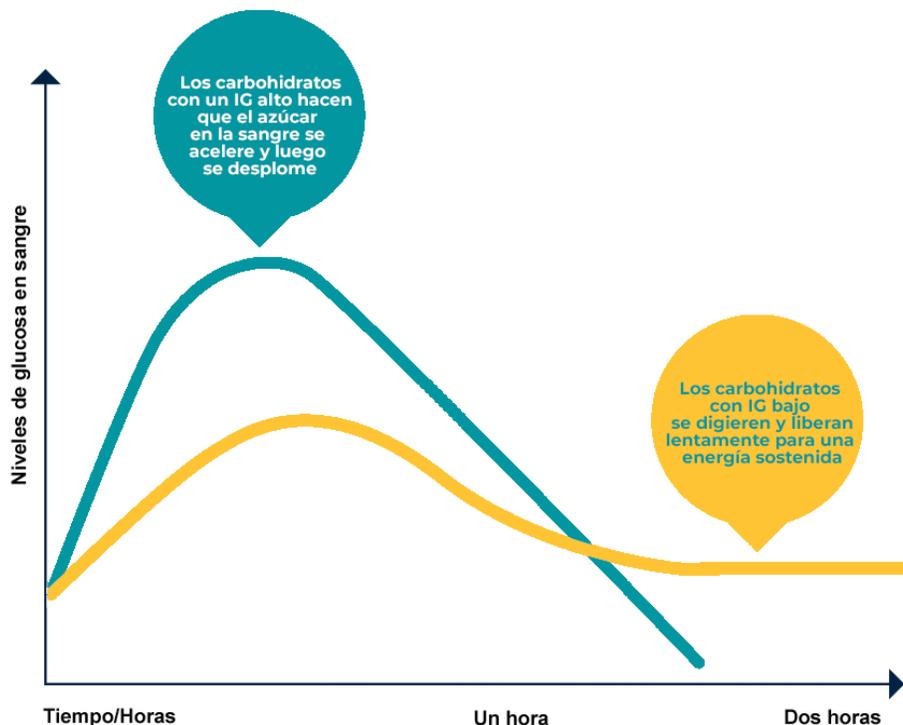


Tabla 1. Índice Glicémico de alimentos seleccionados

Alimento	Índice Glicémico
Arroz blanco	87
Pan blanco	75
Patilla	76
Jugo de naranja	53
Cambur	51
Piña	66
Lechosa	60
Uvas	46
Naranjas	42
Fresas	40
Manzanas	34
Toronja	35
Moras frescas	25
Vegetales	<20
Maní	7

Hábitos de comer saludables

No es sólo lo que comes, sino también dónde comes lo que importa. Los estudios han demostrado que comer en el sofá o en un escritorio puede provocar un aumento excesivo de peso porque no somos tan conscientes de cuánto hemos comido. Los investigadores distinguen entre comer "atento" y "distráido" y han descubierto que comer atentamente ayuda a perder peso sin necesidad de contar calorías. [63]

Figura 5. No sólo lo que comes, sino dónde comes



Qué comer y qué no comer

Figura 6. Los 10 mejores alimentos



Los alimentos saludables incluyen:

- Todas las verduras (especialmente aguacate, crucíferas y verduras de hoja)
- Nueces (almendras, nueces de Brasil, anacardos y pistachos)
- Mantequilla de maní (¡pero evita el pan blanco y la mermelada de uva!) y semillas de chía
- Pescado (especialmente salmón y sardinas de Alaska)
- Pechuga de pollo (pollos criados en libertad, sin hormonas, sin antibióticos)
- Huevos (¡se les ha dado una mala reputación!)
- Carne (ganado alimentado con pasto, sin hormonas, evite las carnes procesadas)
- Arándanos (límite el volumen si es altamente resistente a la insulina)
- Toronja (límite el volumen si es altamente resistente a la insulina)
- Café (con crema espesa o aceite de coco; elija Stevia sobre azúcar o edulcorantes artificiales)

Figura 7. Los 10 peores alimentos



Decir adiós a:

- Donas
- Bagels, pan, pretzels, tortillas
- Galletas, muffins, productos horneados
- patatas fritas
- papas fritas
- Arroz y pasta
- Papas
- Frutas enlatadas/jugos de frutas
- Yogur bajo en grasa endulzado
- Sandía (patilla) y plátanos (cambur)

Aceites saludables y no saludables

Evite los aceites de semillas con alto contenido de ácido linoleico. El ácido linoleico es un ácido graso esencial Omega-6 que nuestro cuerpo necesita en pequeñas cantidades. Desafortunadamente, muchas personas comen hasta diez veces la cantidad deseada de ácido linoleico, debido al consumo excesivo de alimentos elaborados con aceites de semillas. Demasiado ácido linoleico se asocia con inflamación, obesidad, enfermedades cardíacas y otras condiciones desfavorables. Por lo tanto, evite:

- Aceite de soja
- Aceite de maiz
- Aceite de semilla de algodón
- Aceite de girasol
- Aceite de sésamo
- Aceite de semilla de uva
- Aceite de cártamo
- Aceite de salvado de arroz
- Margarina

En su lugar, opte por aceites y grasas saludables como los que se enumeran a continuación. Use solo productos de alta calidad y verifique las fechas de producción y vencimiento.

Figura 8. Una guía de aceites de cocina saludables



- Aceite de oliva (ácido oleico, ácidos grasos monoinsaturados Omega-9); nunca caliente el aceite de oliva hasta el punto en que produzca humo
- Aceite de aguacate (ácido oleico, ácidos grasos monoinsaturados Omega-9)
- Aceite de coco (ácido graso de cadena media)
- Aceite de linaza (ácido alfa-linolénico, ALA Omega-3)
- Aceites de nueces y pecanas; estos aceites deben refrigerarse para evitar que se echen a perder
- Mantequilla (grasa saturada)

Desmontando tres mitos comunes

Mito: Las grasas saturadas y el colesterol son las principales causas de enfermedades del corazón

El engaño de los ácidos grasos saturados de colesterol [64-66] comenzó a proliferar en la década de 1960. El Dr. Ancel Keys popularizó la noción de que las grasas saturadas y el colesterol alto eran las causas principales de la enfermedad cardíaca aterosclerótica, la llamada Hipótesis Dieta-Corazón. [67; 68] Este concepto se ha estudiado intensamente, incluidos muchos ensayos controlados aleatorios, y se ha demostrado de manera convincente que es falso. [64; 69; 70] De hecho, reemplazar las grasas saturadas con una dieta rica en aceites vegetales (ácido linoleico) se relacionó con tasas más altas de muerte, enfermedades cardiovasculares y coronarias, así como con un riesgo significativamente mayor de cáncer. [71]

El colesterol en la dieta prácticamente no tiene efecto sobre los niveles de colesterol total. Además, la noción de que la reducción del colesterol total reduce el riesgo de enfermedad coronaria (con pocas excepciones, es decir, infarto de miocardio reciente, hipercolesterolemia primaria) no está respaldada por la literatura. [64; 72; 73]

A pesar de estos hallazgos, los dietistas, cardiólogos y, de hecho, casi todos los médicos continúan propagando este engaño. El colesterol no causa enfermedades del corazón; las verdaderas causas de la enfermedad cardíaca son la resistencia a la insulina, la inflamación y el aumento de la lesión oxidativa.

Mito: las personas con colesterol alto deben tomar estatinas para mantenerlo bajo control

Las grandes farmacéuticas (apoyadas por el establecimiento médico) iniciaron y propagaron el engaño del colesterol y las estatinas; con las estatinas entre las drogas más prescritas en las naciones occidentales.

Un metanálisis de 11 ensayos controlados aleatorios de prevención primaria con 65.229 participantes ayuda a disipar este mito; demostró que las estatinas no eran mejores que el placebo para reducir la mortalidad por todas las causas en pacientes de alto riesgo. [74]

Cabe señalar que el colesterol es un componente importante de la membrana celular y un precursor de muchas hormonas. El cerebro es particularmente rico en colesterol (alrededor de una cuarta parte del colesterol total) y es esencial para la función cerebral. La disfunción cognitiva es un efecto secundario común en pacientes que toman estatinas. Además, las estatinas interfieren con la función del receptor de insulina y el transporte de glucosa, aumentando el riesgo de desarrollar diabetes.

Mito: los aceites vegetales y de semillas son una opción saludable para el corazón

Estos aceites procesados tienen un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados Omega-6 (ver arriba). Estos ácidos grasos se oxidan poco a acetyl-CoA y la producción de energía. Se almacenan en el hígado y se incorporan a las membranas celulares y subcelulares. Están relacionados con un mayor

riesgo de cáncer y son pro-inflamatorios. Y, como se indicó anteriormente, los aceites vegetales NO reducen el colesterol ni el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Referencias

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.
2. Nilsson PM, Tuomilehto J, Ryden L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? *European Journal of Preventive Cardiology* 2019; 26:33-46.
3. Hirode G, Wong RJ. Trends in the prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA* 2020; 323:2526-2528.
4. Lustig RH. *Metabolics. The lure and lies of processed food*, Nutrition and Modern Medicine. Harper; 2021.
5. Gutierrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Molecular mechanisms of insulin resistance: An update. *Gac Med Mex* 2017; 153:197-209.
6. Biondi G, Marrano N, Borrelli A, Relia M, Palma G, Calderoni I et al. Adipose tissue secretion pattern influences B-cell wellness in the transition from obesity to type 2 diabetes. *Int J Mol Med* 2022; 23:5522.
7. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; 320:C375-C391.
8. Porro S, Genchi VA, Cignarelli AA, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F et al. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J Endocrinol Invest* 2021; 44:921-941.
9. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports* 2018; 20:12.
10. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh P, Ramey RR, Bircher JS. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320:1647-1651.
11. de Jonge N, Carlsen b, Christensen MH, Pertoldi C, Nielsen JL. The Gut microbiome of 54 mammalian species. *Front Microbiol* 2022; 13:886252.
12. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, Stenbeck M et al. Avoidance of sun exposure is a risk factor for all-cause mortality: results from the Melanoma in Southern Sweden cohort. *Journal of Internal Medicine* 2014; 276:77-86.
13. Fung J, Moore J. *The complete guide to fasting*. Victory Belt Publishing; 2016.
14. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl. 1):S17-S38.
15. Prasad M, Sara JD, Widmer RJ, Lennon R, Lerman LO, Lerman A. Triglyceride and triglyceride/HDL (High density lipoprotein) ratio predict major adverse cardiovascular outcomes in women with non-obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e009442.
16. Park B, Jung DH, Lee HS, Lee YJ. Triglyceride to HDL-Cholesterol ratio and the incident risk of ischemic heart disease among Koreans without diabetes: A longitudinal study using national health insurance data. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; 8:716698.
17. da Luz PL, Favarato D, Junior JR, Lemos P, Chagas AC. High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. *Clinics* 2008; 64:427-432.
18. Caliceti C, Franco P, Spinozzi S, Roda A, Cicero AF. Berberine: New insights from pharmacological aspects to clinical evidences in the management of metabolic disorders. *Current Medicinal Chemistry* 2016; 23:1460-1476.
19. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of Berberine in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2008; 57:712-717.
20. Zhao MM, Lu J, Li S, Wang H, Cao X, Li Q et al. Berberine is an insulin secretagogue targeting the KCNH6 potassium channel. *Nature Communications* 2021; 12:5616.

21. Zhang H, Wei J, Xue R, Wu JD, Zhao W, Wang ZZ et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism Clinical and experimental* 2010; 59:285-292.
22. Xia X, Yan J, Shen Y, Tang K, Yin J, Zhang V. Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis. *PloS ONE* 2011; 6:e16556.
23. Yin J, Gao Z, Liu D, Liu Z, Ye J. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294:E148-E156.
24. Kong WJ, Zhang H, Song DQ, Xue R, Zhao W, Wei J et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C- dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism Clinical and experimental* 2009; 58:109-119.
25. Zhao HL, Sui Y, Qiao CF, Yip KY, Leung RK, Tsui SK et al. Sustained antidiabetic effects of a berberine-containing Chinese herbal medicine through regulation of hepatic gene expression. *Diabetes* 2012; 61:933-943.
26. Lee YS, Kim WS, Kim KH, Yoon MJ, Cho HJ, Shen Y et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-Activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 2006; 55:2256-2264.
27. Liu D, Zhang V, Liu Y, Hou L, Li S, Tian H. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signalling pathway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018; 126:513-520.
28. Zhang BY, Chen M, Chen XC, Cao K, You Y. Berberine reduces circulating inflammatory mediators in patients with severe COVID-19. *Br J Surg* 2020.
29. Ye L, Liang S, Gui C, Yu X, Zhao J, Zhang H et al. Inhibition of M1 macrophage activation in adipose tissue by berberine improves insulin resistance. *Life Sci* 2016; 166:82-91.
30. Lan J, Zhao Y, dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *Journal of Ethnopharmacology* 2015; 161:69-81.
31. Zamani M, Zarei M, Nikbaf-Shandiz M, Hosseini S, Shiraseb F, Asbaghi O. The effects of berberine supplementation on cardiovascular risk factors in adults: A systematic review and dose response meta-analysis. *Frontiers in Nutrition* 2022; 9:1013055.
32. Samadi P, sarvarian P, Gholipour E, Asenjan KS, Aghebati-Maleki L, Motavalli R. Berberine: A novel therapeutic strategy for cancer. *IUBMB Lefe* 2020; 72:2065-2079.
33. Wang Y, Liu Y, Du X, Ma H, Yao J. The anti-cancer mechanisms of berberine: A review. *Cancer Management and Research* 2020; 12:695-702.
34. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of hyperglycemia in Type 2 Diabetees, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Associaion for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41:2669-2701.
35. Wang YW, He SJ, Feng X, Chen J, Luo YT, Tian L. Metformin: a review of its potential indications. *Drug design, development & therapy* 2017; 11:2421-2429.
36. Lv Z, Guo Y. Metformin and its benefits for various diseases. *Front Endocrinol* 2020; 11:191.
37. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism* 2022;(155223).
38. Konopka AR, Laurin JL, Schoenberg HM, Reid JJ, Castor WM, Wolff CA et al. Metformin inhibits mitochondrial adaptations to aerobic exercise training in older adults. *Aging Cell* 2019; 18:e12880.
39. Ghorashi SA, Bouri SZ, Ali Zarbayjani M. Cardiovascular effects of circular training (Resistance-interval) combined with berberine on overweight elderly men. *International Journal of Health Studies* 2019; 5:25-30.
40. Mooren FC, Kruger K, Volker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2011; 13:281-284.

41. Kostov K. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: Focusing on the process of insulin secretion and signaling. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20:1351.
42. Rylander R. Bioavailability of magnesium salts - A review. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences* 2014; 4:57-59.
43. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B et al. Timeline (Bioavailability) of magnesium compounds in hours: Which magnesium compound works best? *Biological Trace Element Research* 2018.
44. Ramracheya R, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res* 2008; 44:273-279.
45. Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proenca C, Sparso T, Marchand M, Lobbens S. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nature Genetics* 2009; 41:89-94.
46. Heo JI, Yoon DW, Yu JH, Kim NH, Yoo HJ, Seo JA et al. Melatonin improves insulin resistance and hepatic steatosis through attenuation of alpha-2-HS-glycoprotein. *J Pineal Res* 2018;e12493.
47. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol* 2013; 178:231-238.
48. Delpino FM, Figueiredo LM, Nunes BP. Effect of melatonin supplementation on diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition* 2021; 40:4595-4605.
49. Gligorijevic N, Stanic-Vucinic D, Radomirovic M, Stajadinovic M, Khulal U, Nedic O. Role of resveratrol in prevention and control of cardiovascular disorders and cardiovascular complications related to COVID-19 disease: Mode of action and approaches explored to increase its bioavailability. *Molecules* 2021; 26:2834.
50. Pandey P, Rane JS, Chatterjee A, Kumar A, Khan R, Prakash A et al. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an in silico study for drug development. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2020.
51. de Sa Coutinho D, Pacheco MT, Frozza RL, Bernardi A. Anti-inflammatory effects of resveratrol: Mechanistic insights. *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19:1812.
52. Park D, Jeong H, Lee MN, Koh A, Kwon O, Yang YR et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Scientific Reports* 2016; 6:21772.
53. Kou X, Chen N. Resveratrol and natural autophagy regulator for prevention and treatment of Alzheimers disease. *Nutrients* 2017; 9:927.
54. Barber TM, Kabisch S, Randeve HS, Pfeiffer AF. Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: A state-of-the art review. *Nutrients* 2022; 14:2870.
55. Shen Y, Jia LN, Honma N, Hosono T, Ariga T, Seki T. Beneficial effects of Cinnamon on the metabolic syndrome, inflammation, and pain, and mechanisms underlying these effects - A Review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2011; 2:27-32.
56. Allen RW, Schwartzman E, BBaker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon use in Type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2013; 11:452-459.
57. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *J Am Heart Assoc* 2019; 8:e013543.
58. Salles BI, Cioffi D, Ferreira SR. Probiotics supplementation and insulin resistance: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12:98.
59. Pedret A, Valls RM, Calderon-Perez L, Llauro e, Companys J, Moragas A et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on antropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial. *Int J Obes* 2019; 43:1863-1868.

60. Solito A, Cionci NB, Calgaro M, Caputo M, Vannini L, Hasballa I et al. Supplementation with *Bifidobacterium breve* BR3 and B632 strains improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity in a cross-over, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition* 2021; 40:4585-4594.
61. Barclay AW, Augustin LS, Brighenti F, Delport E, Henry CJ, Sievenpiper JL et al. Dietary glycaemic index labelling: A global perspective. *Nutrients* 2021; 13:3244.
62. Matthan NR, Ausman LM, Meng H, Tighiouart H, Lichtenstein AH. Estimating the reliability of glycemic index values and potential sources of methodological and biological variability. *Am J Clin Nutr* 2016; 104:1004-1013.
63. Robinson E, Aveyard P, Daley A, Jolly K, Lewis A, Lycett D et al. Eating attentively: a systematic review and meta-analysis of the effect of food intake memory and awareness on eating. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:728-742.
64. Teicholz N. *The Big FAT Surprise. Why butter, meat and cheese belong in a healthy diet.* New York: Simon & Schuster; 2014.
65. Teicholz N. A short history of saturated fat: the making and unmaking of a scientific consensus. *Curr Opin Endo Diab Obesity* 2023; 30:65-71.
66. Astrup A, Teicholz N, Magkos F, Bier DM, Brenna JT, King JC et al. Dietary saturated fats and health: Are the U.S. Guidelines evidence-based? *Nutrients* 2021; 13:3305.
67. Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:903-915.
68. Page IH, Allen EV, Chamberlain FL, Keys A, Stamler J, Stare FJ. Dietary fat and its relation to heart attacks and strokes. *Circulation* 1961; 23:133-136.
69. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, Fakler LJ, Hiscock E, Dixon WJ. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat. Preliminary observations. *N Engl J Med* 1962; 266:1017-1023.
70. Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, Davis JM et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from the Minnesota Coronary Experiment (1968-1973). *BMJ* 2016; 353:i1246.
71. Ramsden CE, Zamora D, Faurot KR, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:e8707.
72. Harcombe Z, Baker JS, Cooper SM, Davies B, Sculhorpe N, Grace F. Evidence from randomized controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2:e000196.
73. Hamley S. The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrition Journal* 2017; 16:30.
74. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170:1024-1031.