

Estrategias que mejoran la salud cardiometabólica

La restricción de hidratos de carbono y el entrenamiento intensivo en intervalos (HIIT) mejoran independientemente la salud cardiovascular y metabólica

Autor: Francois ME, Gillen JB, Little JP *Frontiers in Nutrition* October 2017

Página 1

Resumen:

La restricción de hidratos de carbono y el entrenamiento intensivo en intervalos (HIIT, por las siglas del inglés) mejoran independientemente la salud cardiovascular y metabólica. La restricción de hidratos de carbono disminuye la hiperglucemia posprandial, limitando las consecuencias metabólicas y cardiovasculares perjudiciales de las oscilaciones excesivas de la glucemia.

Además, mejora la composición corporal y la lipidemia. Por otra parte, el HIIT mejora rápidamente el control de la glucemia, la función endotelial y el estado cardiorrespiratorio.

En este artículo se informa sobre la evidencia disponible para cada estrategia y se plantea que la asociación de restricción de hidratos de carbono y HIIT aumentarían al máximo de manera sinérgica las ventajas de ambos enfoques.

Según los autores, esta estrategia representa una intervención óptima para tratar las enfermedades metabólicas. Sin embargo, se necesitan más investigaciones sobre los posibles beneficios sobre la salud cardiometabólica de asociar ambas estrategias

► INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DT2) es una de las enfermedades crónicas de más rápido aumento en todo el mundo, a pesar de que se puede prevenir⁽¹⁾. Además de la alteración de la glucemia, que es su característica patognomónica, la progresión de la DT2 se manifiesta con varias enfermedades concomitantes que aumentan el riesgo de mortalidad prematura.

Preocupa sobre todo la alta frecuencia de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, que es responsable de ~80% de las enfermedades asociadas con la DT2^(2, 3). Asimismo, un conjunto de factores de riesgo cardiovascular tiende a manifestarse mucho antes del diagnóstico de la DT2, acelerando la progresión de la ECV⁽⁴⁾.

Estos factores de riesgo son obesidad central, hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia, que colectivamente constituyen el síndrome metabólico⁽⁵⁾. Además, el sedentarismo y el mal estado cardiorrespiratorio están surgiendo como importantes factores de riesgo modificables de ECV o DT2⁽⁶⁾. Tanto el ejercicio como la dieta pueden prevenir o retrasar la progresión de las comorbilidades relacionadas con la DT2. Por este motivo las intervenciones en los hábitos de vida siguen siendo de primera línea para tratar el síndrome metabólico⁽⁷⁻⁹⁾.

El objetivo principal del tratamiento de las enfermedades metabólicas, entre ellas la DT2 y el síndrome metabólico es prevenir la ECV aterosclerótica^(10, 11). El tratamiento actual depende de intervenciones farmacológicas y de cambios en los hábitos de vida^(9, 11).

... Estas estrategias innovadoras y eficaces reafirmaron la fuerte influencia de la modificación de los hábitos de vida sobre la progresión de las enfermedades metabólicas

En general las recomendaciones fomentan el descenso de peso mediante la dieta hipocalórica baja en grasas y azúcar, así como por lo menos 150 min de actividad física de intensidad moderada por semana^(10, 11). Si bien este enfoque puede ser eficaz para la prevención de la DT2⁽¹²⁾, no parece prevenir ni aliviar la carga de ECV en los que sufren DT2 manifiesta⁽⁸⁾, *LOOK Ahead trial*. Por ello se buscan nuevas estrategias que disminuyan los factores de riesgo cardiovascular con efectos secundarios mínimos.

En el campo de la salud y el ejercicio, varios enfoques sobre los hábitos de vida están teniendo importancia creciente. Por ejemplo, modificaciones dietéticas como la restricción de hidratos de carbono y el ayuno intermitente están surgiendo como otras estrategias terapéuticas para personas con enfermedades metabólicas o con riesgo de éstas.

Asimismo, recetas novedosas de ejercicio, entre ellas el entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT por las siglas del inglés) y el concepto de interrumpir el sedentarismo con actividad física liviana, revelaron ser promisorios para mejorar o mitigar los efectos perjudiciales de los hábitos de vida con escasa actividad.

Estas estrategias innovadoras y eficaces reafirmaron la fuerte influencia de la modificación de los hábitos de vida sobre la progresión de las enfermedades metabólicas. Los autores de este artículo opinan que modificar tanto la dieta como el ejercicio, ayudan sinérgicamente para el tratamiento de las metabolopatías.

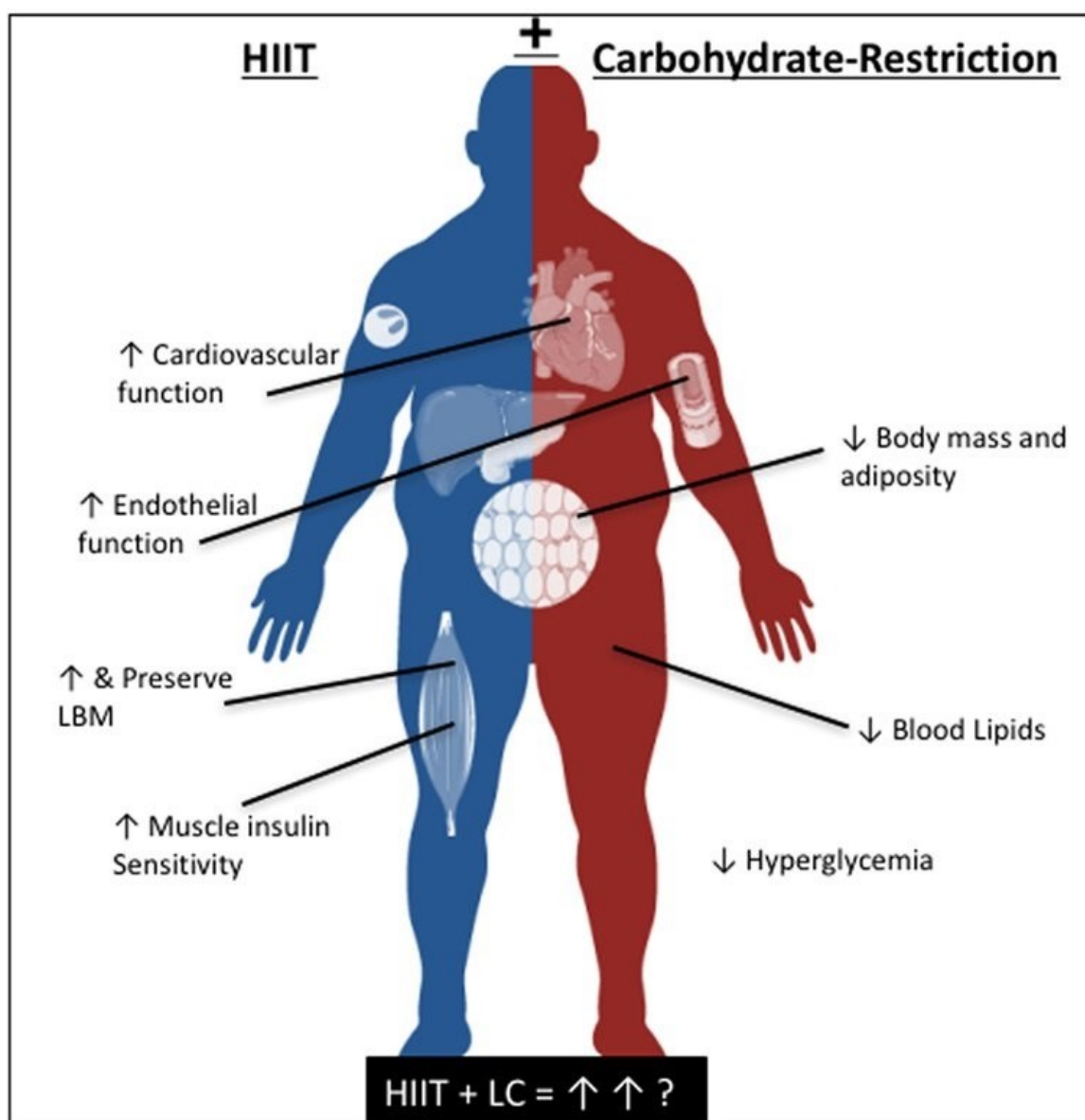
La restricción de hidratos de carbono se define como la limitación de los mismos a menos del 30% del consumo calórico y el HIIT se caracteriza por períodos breves de ejercicio de alta intensidad intercalados con ejercicio de baja intensidad para la recuperación del participante.

Si bien existen otras intervenciones promisorias en los hábitos de vida, este trabajo destaca la propensión a efectos sinérgicos cuando se asocian la restricción de hidratos de carbono y la HIIT. Como con cualquier otra intervención, el cumplimiento terapéutico es esencial y es necesario investigar cómo implementar la HIIT y la restricción de hidratos de carbono para lograrlo.

► HIPÓTESIS

A la luz de la evidencia reciente, se plantea que la asociación novedosa de una dieta restringida en hidratos de carbono y el HIIT representa una estrategia de hábitos de vida prometedora para tratar la DT2.

El propósito de este artículo es resumir la evidencia que apoya las ventajas terapéuticas de la restricción de hidratos de carbono y la HIIT, así como también introducir la idea de que la asociación de ambos enfoques puede representar la estrategia de hábitos de vida más potente para esta enfermedad.



► RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO en la DT2

Las investigaciones científicas^[repasadas en la Ref. (17)] y los grupos de pacientes (*UK Diabetes low-carb initiative*; www.diabetes.org.uk) muestran evidencia creciente que apoya la restricción de hidratos de carbono como la principal estrategia terapéutica dietética en pacientes con T2D. Desde hace tiempo se sabe que la alimentación rica en hidratos de carbono aumenta la hiperglucemia posprandial y las respuestas insulínicas y ambas aceleran la progresión de la DT2

y la ECV aterosclerótica CVD^(18–20). Por este motivo la restricción de hidratos de carbono se recomendaba ya desde la década del 1800.

Más recientemente, se la reconoció en las recomendaciones de nutrición de la ADA⁽²¹⁾ aunque las recomendaciones dietéticas oficiales aún no aconsejan este enfoque para los pacientes con DT2. En relación con las intervenciones dietéticas que limitan las calorías a partir del bajo aporte de grasas, las dietas con las mismas calorías basadas sobre la restricción de hidratos de carbono a <30 g/día resultaron en mayor reducción de la HbA_{1c} y la masa grasa^(22, 23), así como mayor mejoría del perfil lipídico^(24, 25).

Las dietas bajas en restricción de hidratos de carbono no se recetan explícitamente por ser hipocalóricas, pero debido a los efectos de saciedad de las proteínas y las grasas, el consumo calórico a menudo es menor^(22, 26–28). Incluso los beneficios de las dietas hipohidrocarbonadas se pueden producir sin descenso de peso^(29, 30). Para una revisión integral de la restricción de hidratos de carbono para el tratamiento de la DT2 véase Feinman et al.⁽²⁸⁾.

⋮ *La restricción de hidratos de carbono mejora la glucemia aún si no se produce descenso de peso*

Si bien no se han determinado recomendaciones óptimas para esa temática, en la dieta restringida en hidratos de carbono <30% del consumo calórico proviene de los mismos (aproximadamente <130 g/día)⁽³¹⁾. Las dietas muy bajas en hidratos de carbono, a menudo llamadas dietas cetógenas, tienen reducciones más extremas de los hidratos de carbono, < 30 g/día⁽³²⁾.

El grado óptimo de restricción depende del estado de resistencia a la insulina del paciente. Por ejemplo, Cornier et al.⁽³³⁾ informaron mayor descenso de peso en individuos insulinosensibles tras una dieta hipocalórica rica en hidratos de carbono que tras una dieta hipocalórica con restricción de los mismos, mientras que sucedió lo contrario en individuos insulinoresistentes.

Este estudio es de gran trascendencia, ya que más del 35% de los adultos son insulinoresistentes⁽³⁴⁾. Por lo tanto, más individuos insulinoresistentes, especialmente aquellos con DT2, podrían necesitar mayores grados de restricción de hidratos de carbono para mejorar su salud metabólica con la dieta.

En intervenciones a más largo plazo, la restricción de hidratos de carbono parece ser muy eficaz para promover el adelgazamiento en pacientes con DT2^(25, 27, 35). Esta estrategia alimentaria también redujo la adiposidad visceral^(22, 27, 36), y disminuyó la necesidad de medicación en adultos con DT2^(25, 37). Estas disminuciones de la adiposidad central, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia son centrales para prevenir la ECV⁽³⁸⁾.

La restricción de hidratos de carbono mejora la glucemia aún si no se produce descenso de peso^(29, 39). Por ejemplo, Gannon y col hallaron que a pesar de que no hubo cambios en la masa corporal total, una dieta isocalórica con 30% de proteínas, 50% de grasas y 20% de hidratos de carbono disminuyó en el 2% la HbA_{1c} (reducción absoluta) y mejoró la glucemia en ayunas y posprandial en pacientes con DT2^(30, 40). Boden et al.⁽²⁶⁾ mostraron que solo 2 semanas de dieta isocalórica baja en hidratos de carbono mejoran la sensibilidad a la insulina en un 75% en personas con DT2, con el empleo de la técnica de pinzamiento hiperinsulinémico euglicémico.

Aunque aún no se conoce ninguna evidencia directa de mejora de la función de las células beta con la restricción de hidratos de carbono en pacientes con DT2, la evidencia asociativa apoya que el reposo de las células beta al suprimir la hiperglucemia puede revertir los defectos secretorios de la insulina en modelos animales de DT2^(41, 42).

► EL EJERCICIO EN LA DT2

El sedentarismo es uno de los mayores problemas de salud pública en la actualidad⁽⁴³⁾. La actividad física insuficiente es la cuarta causa de muerte⁽⁴⁴⁾. La actividad física se define como cualquier movimiento corporal producido por músculo esquelético y abarca tanto las actividades de la vida cotidiana como el ejercicio estructurado.

El ejercicio se define como la actividad física deliberada que se efectúa para sostener o mejorar la salud o el estado físico y, según su intensidad y duración es muy eficaz para mejorar la salud cardiometabólica⁽⁴⁵⁾.

A fin de lograr los efectos protectores y terapéuticos del ejercicio se recomiendan 150 min de actividad física de moderada a vigorosa por semana. Quizás uno de los mayores beneficios para la salud del ejercicio practicado regularmente es la mejora del estado cardiorrespiratorio⁽⁴⁷⁾. Esto se asocia con menor riesgo de mortalidad por todas las causas y de mortalidad por ECV^(48, 49).

La relación positiva entre el ejercicio regular y la mejora del estado cardiorrespiratorio parece depender de la intensidad del ejercicio. Cuanto mayor es esta, mayores serán los beneficios^(50, 51). Varias revisiones sistemáticas y metanálisis apoyan los beneficios del ejercicio intenso para la salud metabólica en personas con DT2^(52–55).

Una revisión reciente de Baldi et al.⁽⁵⁶⁾, sugirió que las recomendaciones de salud pública, que aconsejan entrenamiento continuo de intensidad moderada (MICT por las siglas del inglés) quizás no proporcionen estímulo suficiente para mejorar la función cardiovascular, sino que puede ser necesario el ejercicio vigoroso para mejorar la salud cardiovascular y metabólica⁽⁵⁷⁾.

El entrenamiento en intervalos de alta intensidad, que implica alternar períodos de ejercicio relativamente intenso con períodos de reposo o de ejercicio de baja intensidad^(58, 59), es una estrategia atractiva. En comparación con el MICT, el HIIT se realiza intermitentemente, es decir que solo hay períodos breves de esfuerzo de intensidad relativamente alta, seguidos por períodos de recuperación.

El HIIT es una estrategia muy potente para mejorar el estado cardiorrespiratorio⁽⁵⁹⁾. Un metaanálisis reciente informó que las mejorías inducidas por el HIIT en el estado cardiorrespiratorio eran de casi un equivalente metabólico (+3 ml/kg/min) mayor que en respuesta al MICT en personas con enfermedad crónica inducida por sus hábitos de vida⁽⁵⁹⁾. Mejorías de esta magnitud corresponden a ~15% mayor reducción del riesgo de mortalidad por ECV⁽⁴⁹⁾, lo que destaca la potencia de HIIT para disminuir el riesgo cardiovascular.

El método HIIT se probó en pequeños estudios de pacientes con DT2 y se informaron beneficios en el estado cardiorrespiratorio, la glucemia, la grasa hepática, la función vascular y la composición corporal. Asimismo, investigaciones recientes informaron mayores mejorías en muchos de estos factores de riesgo con HIIT que con MICT^(59–61).

El impacto del HIIT sobre la glucemia recibió mucha atención^(63–66). En un estudio muy importante, Karstoft et al.^(65, 67) compararon 60 min de caminata en intervalos 5 días por semana con un protocolo de caminata continua emparejado en gasto calórico en pacientes con DT2.

El grupo de caminata en intervalos efectuó períodos de 3 min de caminata rápida (superior al 70% del VO₂ máximo o consumo máximo de oxígeno), seguidos por 3 min de caminata lenta (inferior al 70% del VO₂ máximo) durante 60 min tres veces por semana, mientras el protocolo de ejercicio continuo fue de 60 min de caminata al 55% del VO₂ máximo. Tras 16 semanas de entrenamiento, el grupo de caminata en intervalos tuvo mayores reducciones de la glucemia media de 24 hs evaluada con monitoreo continuo.

Estas se acompañaron de mayores mejorías en el estado cardiorrespiratorio y la composición corporal. En una publicación de seguimiento con los mismos participantes, los autores informaron mejoras de la sensibilidad a la insulina solo en el grupo de caminatas en intervalos. Este resultado se refuerza por un metaanálisis reciente que demuestra que el HIIT mejora la glucemia en ayunas y la HbA_{1c} en mayor medida que el MICT en personas en riesgo o que ya sufren DT2⁽⁶⁰⁾.

En aquellos con DT2, se halló que el HIIT disminuía la glucemia en ayunas y la HbA_{1c} en 0,92 mmol/l y el 0,5%, respectivamente, lo que es de magnitud comparable con las disminuciones de la glucemia inducida por fármacos (68). En las pronunciadas mejorías de la glucemia tras el HIIT probablemente participan muchos factores, entre ellos mayor funcionamiento de las células beta (67, 69), mejor señalización de la insulina muscular^(62, 67) y disminuciones del contenido de grasa corporal total^(62, 64, 65) y de grasa hepática^(66, 70).

Si bien estos datos son convincentes, el tiempo necesario para cumplir con los protocolos HIIT a menudo es mayor (150–300 min/semana) que el que dispone la población general, ya que muchos refieren que la falta de tiempo les impide el ejercicio regular⁽⁷¹⁾. En ese caso, los protocolos HIIT con bajo volumen de ejercicio y que necesitan menor tiempo o pueden ser una estrategia viable.

Los autores habían demostrado anteriormente que 2 semanas de HIIT con seis sesiones de 10×60 s de intervalos a ~90% de frecuencia cardíaca máxima, intercalados con 60 s de descanso, mejoraron la glucemia media de 24 hs y disminuyeron las oscilaciones posprandiales de la glucemia en pacientes con DT2⁽⁷²⁾. Con este mismo protocolo, Madsen et al.⁽⁶⁹⁾ refirieron reducción del 0,5% en la HbA_{1c} y aumento de la tolerancia a la glucosa y de la función de las células beta tras 8 semanas de entrenamiento en DT2.

Además de las mejorías de la glucemia, los autores⁽⁷³⁾ y otros⁽⁷⁴⁾ informaron aumentos de la salud cardiorrespiratoria y de la masa magra corporal, así como disminuciones de la grasa corporal tras 12 semanas de HIIT de bajo volumen en pacientes con DT2. Estos datos son interesantes, dado que el tiempo total de ejercicio fue solo de ~30 min/semana dentro de un tiempo de 75-min semanales.

Los mecanismos por los que HIIT mejora la salud metabólica y cardiovascular son multifacéticos y pueden estar relacionados con las altas tasas de reclutamiento de fibra muscular, el rápido agotamiento del glucógeno muscular y el estrés de cizallamiento repetitivo durante el ejercicio^(78, 79).

Las demandas cardiorrespiratorias y metabólicas intermitentes impuestas también parecen ser importantes para regular las adaptaciones crónicas a HIIT⁽⁷⁹⁾. Se sugirió que el entrenamiento con intensidad alternante y no solo la medición del volumen del entrenamiento, es importante para mejorar la salud cardiovascular y metabólica en personas con DT2^(65, 67, 80).

► ASOCIACIÓN DE RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO Y HIIT PARA UNA MEJOR SALUD CARDIOMETABÓLICA

Esta asociación aún no se ha estudiado. La hipótesis de los autores es que asociar la dieta con restricción de hidratos de carbono con el HIIT, o limitar estratégicamente la disponibilidad de hidratos de carbono durante el HIIT, puede aumentar el efecto terapéutico de cualquiera de estas intervenciones sola. Los autores creen que este enfoque asociado mejorará de manera sinérgica la regulación aguda y crónica de la glucemia y la función endotelial, a la vez que mejorará al máximo el estado cardiorrespiratorio, siendo así la estrategia óptima sobre los hábitos de vida para limitar la progresión de la DT2 y las comorbilidades relacionadas con ella.

◆ Agregado del HIIT a la dieta restringida en hidratos de carbono

Mientras que la dieta restringida en hidratos de carbono disminuye eficazmente las variaciones de la glucemia y mejora el control de la misma en pacientes con DT2^(29, 39), este enfoque alimentario tiene inevitablemente mayor cantidad de grasas. Parece que en el corto plazo, las dietas hipergrasas (durante ≤ 1 semana) pueden disminuir la tolerancia a la glucosa (cuando se la estudia proporcionando una alta carga de glucosa), al menos en estudios en adultos sanos^(85, 86).

En participantes sanos sensibles a la insulina, la disminución de la sensibilidad a la insulina o la tolerancia a la glucosa tras el cambio a una dieta hipohidrocarbonada e hipergrasa es probablemente una respuesta adaptativa mientras el cuerpo efectúa la transición a una mayor utilización de grasas^(87, 88).

Sin embargo, las personas con obesidad y resistencia a la insulina experimentan cierto grado de inflexibilidad metabólica; incapacidad para regular la grasa alimentaria y la oxidación de los hidratos de carbono⁽⁸⁹⁾. Por consiguiente, las respuestas exageradas de la glucemia y los lípidos predominan en personas con resistencia a la insulina⁽⁹⁰⁾. Esto sugiere que si se sigue una dieta baja en hidratos de carbono, se debe ser constante o que se debe incorporar el ejercicio para mitigar cualquier efecto perjudicial sobre la sensibilidad a la insulina.

Es decir que el determinante más importante de la eficacia de las intervenciones dietéticas es el cumplimiento⁽⁹¹⁾. Sin embargo, los autores mostraron que una sola sesión de HIIT de bajo volumen efectuada después del desayuno disminuye las oscilaciones de la glucemia posprandial durante el día en pacientes con DT2⁽⁹²⁾ y “pequeñas porciones” de ejercicio en intervalos distribuidas antes de las comidas desciende significativamente la hiperglucemia posprandial y la concentración media de glucosa durante las 24 hs⁽⁹³⁾.

Por lo tanto, el ejercicio, programado estratégicamente para manejar la glucosa posprandial y aumentar la utilización de las grasas es una estrategia muy eficaz para disminuir las oscilaciones postprandiales. Si se considera que la respuesta glucémica a una comida está determinada principalmente por la cantidad y el tipo de hidratos de carbono (94), la restricción de estos inevitablemente disminuirá la glucosa posprandial y las oscilaciones de la insulina^(95, 96).

Por ello, la asociación de restricción de los hidratos de carbono con el HIIT puede promover mejorías sinérgicas para reducir los picos de glucosa posprandial, aumentando la captación muscular de la glucosa y la sensibilidad a la insulina.

Además, el ejercicio antes o después de una comida hipergrasa mejora los efectos perjudiciales sobre la función endotelial^(97–99). Esta es un importante indicador pronóstico de salud cardiovascular, ya que el endotelio es la barrera que protege a las arterias de la trombosis, la inflamación y la rigidez^(100, 101). Los aumentos posprandiales de lípidos y glucosa son factores de riesgo independientes de ECV⁽¹⁰²⁾.

Dado que varios estudios apoyaron la noción de que las comidas ricas en grasas [que a menudo también son ricas en hidratos de carbono refinados^(105–107)] pueden favorecer la disfunción endotelial, parece haber cierto recelo para adoptar una dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas. Sin embargo, las comidas ricas en hidratos de carbono pueden provocar efectos similares⁽¹⁰⁵⁾.

De todas maneras, si una comida rica en hidratos de carbono perjudica la función endotelial, quizás no sea la estrategia ideal para los participantes con alto riesgo de ECV. Sin embargo, Tyldum et al.⁽⁹⁹⁾ informaron que una sola sesión de

HIIT, pero no de MICT, efectuada ~16 hs antes de una comida hipergrasa protegió contra la disfunción endotelial. Tjonna et al.⁽¹⁰⁸⁾ también mostraron que la función endotelial y la biodisponibilidad del óxido nítrico estaban aumentadas ~72 hs después de una sesión de HIIT en pacientes con DT2.

Parece que el ejercicio puede anular los efectos perjudiciales de una comida hipergrasa sobre la función endotelial, siendo el HIIT una estrategia promisoriosa para mejorar esta función. Por lo tanto, las sesiones de HIIT bien programadas podrían reducir los efectos potencialmente negativos de las comidas bajas en hidratos de carbono y ricas en grasas que se suelen incorporar en los planes alimentarios restringidos en hidratos de carbono.

Por último, en el largo plazo, la reducción de la masa grasa y el aumento de la masa magra parecen ser esenciales para la mejoría sostenida de la salud metabólica tras las intervenciones en los hábitos de vida^(109, 110). La asociación de dieta y ejercicio puede ser superior para conservar la masa magra y reducir la grasa corporal en pacientes con DT2^(111, 112).

La restricción calórica, en ausencia de ejercicio, con frecuencia produce pérdida de la masa magra además de pérdida de grasas. Conservar la masa magra en pacientes con DT2 es especialmente importante dada la pérdida acelerada de músculo esquelético producida con la resistencia a la insulina y el empeoramiento concomitante del control de la glucemia cuando disminuye la masa muscular esquelética^(116, 117). Se mostró recientemente que HIIT aumenta la síntesis de proteica del músculo esquelético de adultos jóvenes y viejos, efecto ligado a la mejoría de la sensibilidad a la insulina y de la función mitocondrial⁽¹¹⁸⁾.

En relación con el MICT y el entrenamiento en resistencia, el HIIT produjo el mayor aumento de la expresión de genes para la función mitocondrial, el crecimiento muscular y las vías de señales de insulina en adultos mayores⁽¹¹⁸⁾. Tanto en adultos obesos como en aquellos con DT2, el HIIT redujo la masa grasa y aumentó la masa magra^(62, 64, 65, 69, 73, 74).

► INTERACCIONES ENTRE EJERCICIO Y NUTRIENTES: EL AGREGADO DE RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO AL HIIT

Se sabe que el consumo de nutrientes cercano al período de ejercicio impacta las señales moleculares y de esta manera las respuestas metabólicas al ejercicio⁽¹²⁰⁾. La disponibilidad de nutrientes, además de los componentes del ejercicio (por ej, modo, intensidad y duración), tienen una supuesta función en la determinación de la respuesta adaptativa al entrenamiento en ejercicio⁽¹²¹⁾. La deficiencia y el exceso de calorías modifican las señales neuroendocrinas y moleculares y la respuesta de transcripción de genes al ejercicio^(121, 122).

Por lo tanto, la restricción de hidratos de carbono o el entrenamiento en ayunas pueden aumentar la respuesta adaptativa al ejercicio^(121, 128, 129). En cambio, proporcionar hidratos de carbono próximos al ejercicio puede mitigar la activación de genes regulatorios clave para metabolizar la grasa posejercicio⁽¹²³⁾. Es entonces tentador especular que la asociación de HIIT con una dieta baja en hidratos de carbono en la DT2 podría intensificar las señales moleculares y las adaptaciones metabólicas en el músculo esquelético.

Newsom et al.⁽¹³⁰⁾, apoyando esto informaron que la deficiencia calórica tras el ejercicio no contribuye a las mejorías de la sensibilidad a la insulina inducidas por el ejercicio si se proporciona gran cantidad de hidratos de carbono.

Sin embargo, la suspensión de los hidratos de carbono (proporcionando calorías abundantes) pos ejercicio mejoró la sensibilidad a la insulina al día siguiente. Además, la restricción de hidratos de carbono antes y después de las sesiones de entrenamiento en intervalos aumenta las señales celulares, así como las adaptaciones enzimáticas metabólicas del músculo esquelético en participantes sanos y jóvenes^(131, 132).

Esto sugiere que la restricción estratégica de hidratos de carbono durante el HIIT podría potenciar las adaptaciones del músculo esquelético inducidas por el ejercicio en pacientes con DT2. Sin embargo, esta estrategia aún no se ha estudiado en la población y se necesitan estudios a largo plazo.

► PERSPECTIVAS PARA INVESTIGACIONES A FUTURO

Varias preguntas clave exigen nuevas investigaciones, a saber:

(I) el nivel de restricción de hidratos de carbono que sea eficaz, seguro y factible para diferentes personas en el largo plazo y (II) el protocolo HIIT más eficaz para complementar un dieta restringida en hidratos de carbono.

Por ejemplo, los protocolos HIIT de bajo volumen mejoran una cantidad de factores de riesgo cardiometabólico, son bien tolerados y disfrutados por pacientes con DT2^(13, 70, 73), pero sin embargo es necesario investigar sobre la integración de HIIT con la restricción de hidratos de carbono. Al respecto, el empleo del esfuerzo percibido como indicación de la intensidad del ejercicio quizás sea más apropiado que la frecuencia cardíaca (70) dado que la tolerancia al HIIT durante

la restricción de hidratos de carbono puede estar disminuida.

Es necesario continuar las investigaciones sobre el tema a fin de determinar la cantidad de ejercicio factible y bien tolerado durante la restricción de hidratos de carbono. La creación de un algoritmo para ajustar el nivel de restricción de hidratos de carbono y el protocolo HIIT correspondiente según la edad, la resistencia a la insulina, el estado físico, las preferencias y la genética, podrían ser útiles.

► CONCLUSIÓN: HIIT CON RESTRICCIÓN DE HIDRATOS DE CARBONO: ¿UNA ASOCIACIÓN ÓPTIMA PARA PERSONAS CON DT2?

Los autores plantean la hipótesis de que la asociación de HIIT con una dieta limitada en hidratos de carbono puede ser la estrategia más eficaz para disminuir la hiperglucemia, mejorar la sensibilidad a la insulina, promover cambios favorables en la composición corporal y conservar (o aumentar) la función endotelial en pacientes con DT2.

Resta determinar la asociación óptima de dieta y ejercicio para el tratamiento de la DT2. Programar estratégicamente el HIIT próximo a comidas con poco contenido de hidratos de carbono puede aumentar al máximo los beneficios de ambos enfoques, así como reducir al mínimo cualquier posible efecto negativo de la lipemia posprandial si el paciente sigue una dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas. Esta estrategia mejorará la salud cardiometabólica y disminuirá el riesgo cardiovascular en la DT2.

Resumen y comentario objetivo: Dr. Ricardo Ferreira

Referencias bibliográficas

1. Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw J. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* (2014) 103(2):137–49. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.002
2. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* (1999) 48(5):937–42. doi:10.2337/diabetes.48.5.937
3. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus the Framingham Heart Study. *Circulation* (2007) 115(12):1544–50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.658948
4. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* (1990) 263(21):2893–8. doi:10.1001/jama.263.21.2893
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* (1998) 15(7):539–53. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
6. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *Can Med Assoc J* (2006) 174(6):801–9. doi:10.1503/cmaj.051351
7. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* (2009) 374(9702):1677–86. doi:10.1016/S0140-6736(09)61457-4
8. Wing R, Bolin P, Brancati F, Bray G, Clark J, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* (2013) 369(2):145–54. doi:10.1056/NEJMoa1212914
9. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* (2016) 39(11):2065–79.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* (2005) 112(17):2735–52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169405
11. Inzucchi SE, Bergenstal R, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2012) 55(6):1577–96. doi:10.1007/s00125-012-2534-0
12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* (2002) 346: 393–403. doi:10.1056/NEJMoa012512
13. Jung ME, Bourne JE, Beauchamp MR, Robinson E, Little JP. High-intensity interval training as an efficacious alternative to moderate-intensity continuous training for adults with prediabetes. *J Diabetes Res* (2015) 2015:9.
14. Hu T, Yao L, Reynolds K, Niu T, Li S, Whelton P, et al. Adherence to lowcarbohydrate and low-fat diets in relation to weight loss and cardiovascular risk factors. *Obes Sci Pract* (2016) 2(1):24–31. doi:10.1002/osp4.23
15. Kennedy ET, Bowman SA, Powell R. Dietary-fat intake in the US population. *J Am Coll Nutr* (1999) 18(3):207–12. doi:10.1080/07315724.1999.10718853
16. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* (2001) 286(10):1195–200. doi:10.1001/jama.286.10.1195

17. Noakes TD, Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *Br J Sports Med* (2017) 51(2): 133–9. doi:10.1136/bjsports-2016-096491
18. Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki AL, Chen YI, Reaven GM. Deleterious metabolic effects of high-carbohydrate, sucrose-containing diets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* (1987) 82(2):213–20. doi:10.1016/0002-9343(87)90058-1
19. Garg A, Grundy SM, Koffler M. Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet function, and plasma lipoproteins in NIDDM. *Diabetes Care* (1992) 15(11):1572–80. doi:10.2337/diacare.15.11.1572
20. Reaven GM. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism* (1992) 41(5):16–9. doi:10.1016/0026-0495(92)90088-R
21. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care* (2008) 31(Suppl 1):S61–78. doi:10.2337/dc08-S061
22. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* (2003) 348(21):2074–81. doi:10.1056/NEJMoa022637
23. Volek JS, Sharman MJ, Gómez AL, Judelson DA, Rubin MR, Watson G, et al. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. *Nutr Metab* (2004) 1(1):13. doi:10.1186/1743-7075-1-13
24. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* (2008) 43(1):65–77. doi:10.1007/s11745-007-3132-7
25. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab* (2008) 5(1):36. doi:10.1186/1743-7075-5-36
26. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* (2005) 142(6):403–11. doi:10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00006
27. Dyson P, Beatty S, Matthews D. A low-carbohydrate diet is more effective in reducing body weight than healthy eating in both diabetic and nondiabetic subjects. *Diabet Med* (2007) 24(12):1430–5. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02290.x
28. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* (2015) 31(1):1–13. doi:10.1016/j.nut.2014.06.011
29. Gannon MC, Nuttall FQ. Control of blood glucose in type 2 diabetes without weight loss by modification of diet composition. *Nutr Metab* (2006) 3(1):16. doi:10.1186/1743-7075-3-16
30. Nuttall FQ, Schweim K, Hoover H, Gannon MC. Effect of the LoBAG 30 diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Br J Nutr* (2008) 99(03):511–9. doi:10.1017/S0007114507819155
31. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab* (2008) 5(1):9. doi:10.1186/1743-7075-5-9
32. Paoli A, Rubini A, Volek J, Grimaldi K. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* (2013) 67(8):789–96. doi:10.1038/ejcn.2013.116
33. Cornier MA, Donahoo WT, Pereira R, Gurevich I, Westergren R, Enerback S, et al. Insulin sensitivity determines the effectiveness of dietary macronutrient composition on weight loss in obese women. *Obes Res* (2005) 13(4):703–9. doi:10.1038/oby.2005.79
34. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services (2014).
35. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* (2004) 140(10):778–85. doi:10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00007
36. Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89(6):2717–23. doi:10.1210/jc.2003-031606
37. Yancy WS, Westman EC, McDuffie JR, Grambow SC, Jeffreys AS, Bolton J, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med* (2010) 170(2):136–45. doi:10.1001/archinternmed.2009.492
38. Bianchi C, Miccoli R, Penno G, Del Prato S. Primary prevention of cardiovascular disease in people with dysglycemia. *Diabetes Care* (2008) 31(Suppl 2):S208–14. doi:10.2337/dc08-s256.
39. Gannon MC, Hoover H, Nuttall FQ. Further decrease in glycated hemoglobin following ingestion of a LoBAG 30 diet for 10 weeks compared to 5 weeks in people with untreated type 2 diabetes. *Nutr Metab* (2010) 7(1):64. doi:10.1186/1743-7075-7-64
40. Nuttall FQ, Almokayyad RM, Gannon MC. Comparison of a carbohydrate free diet vs. fasting on plasma glucose, insulin and glucagon in type 2 diabetes. *Metabolism* (2015) 64(2):253–62. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.004

41. Alarcon C, Boland BB, Uchizono Y, Moore PC, Peterson B, Rajan S, et al. Pancreatic β -cell adaptive plasticity in obesity increases insulin production but adversely affects secretory function. *Diabetes* (2016) 65(2):438–50. doi:10.2337/db15-0792
42. Little JP, Myette-Côté É. Comment on Alarcon et al. Pancreatic β -cell adaptive plasticity in obesity increases insulin production but adversely affects secretory function. *Diabetes* 2016; 65: 438–450. *Diabetes* (2016) 65(8):e28. doi:10.2337/db16-0492
43. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med* (2009) 43(1):1–2.
44. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet* (2012) 380(9838):294–305. doi:10.1016/S0140-6736(12)60898-8
45. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell* (2014) 159(4):738–49. doi:10.1016/j.cell.2014.10.029
46. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* (2015) 25(S3):1–72. doi:10.1111/sms.12581
47. Kaminsky LA, Arena R, Beckie TM, Brubaker PH, Church TS, Forman DE, et al. The importance of cardiorespiratory fitness in the United States: the need for a national registry. *Circulation* (2013) 127(5):652–62. doi:10.1161/CIR.0b013e31827ee100
48. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* (2009) 301(19): 2024–35. doi:10.1001/jama.2009.681
49. Lee D-C, Sui X, Artero EG, Lee I-M, Church TS, McAuley PA, et al. Longterm effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Circulation* (2011) 124(23):2483–90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038422
50. Gormley SE, Swain DP, High R, Spina RJ, Dowling EA, Kotipalli US, et al. Effect of intensity of aerobic training on VO₂max. *Med Sci Sports Exerc* (2008) 40(7):1336–43. doi:10.1249/01.mss.0000321629.41403.46
51. Ross R, de Lannoy L, Stotz PJ. Separate effects of intensity and amount of exercise on interindividual cardiorespiratory fitness response. *Mayo Clin Proc* (2015) 90:1506–14. doi:10.1016/j.mayocp.2015.07.024
52. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* (2001) 286(10):1218–27. doi:10.1001/jama.286.10.1218
53. Boulé N, Kenny G, Haddad E, Wells G, Sigal R. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* (2003) 46(8):1071–81. doi:10.1007/s00125-003-1160-2
54. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* (2006) 29(11):2518–27. doi:10.2337/dc06-1317
55. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus. *Circulation* (2009) 119(25):3244–62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192521
56. Baldi JC, Wilson GA, Wilson LC, Wilkins GT, Lamberts RR. The type 2 diabetic heart: its role in exercise intolerance and the challenge to find effective exercise interventions. *Sports Med* (2016) 46(11):1–13. doi:10.1007/s40279-016-0542-9
57. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* (2011) 43(7):1334–59. doi:10.1249/MSS.0b013e318213fefb
58. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* (2012) 590(5):1077–84. doi:10.1113/jphysiol.2011.224725
59. Weston KS, Wisloff U, Coombes JS. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* (2014) 48(16):1227–34. doi:10.1136/bjsports-2013-092576
60. Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray L, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* (2015) 16(11):942–61. doi:10.1111/obr.12317
61. Ramos JS, Dalleck LC, Tjonna AE, Beetham KS, Coombes JS. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* (2015) 45(5):679–92. doi:10.1007/s40279-015-0321-z
62. Tjonna AE, Lee SJ, Rognum O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome. *Circulation* (2008) 118(4):346–54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822
63. Hollekim-Strand SM, Bjorgaas MR, Albrektsen G, Tjonna AE, Wisloff U, Ingul CB. High-intensity interval exercise effectively improves cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* (2014) 64(16):1758. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.971
64. Stoa EM, Meling S, Nyhus L-K, Stromstad G, Mangerud KM, Helgerud J, et al. High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* (2017) 117(3):455–67. doi:10.1007/s00421-017-3540-1

65. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* (2013) 36(2):228–36. doi:10.2337/ dc12-0658
66. Apostolopoulou M, Röhling M, Gancheva S, Jelenik T, Kaul K, Bierwagen A, et al. High-intensity interval training improves peripheral insulin sensitivity and mitochondrial respiration in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Stoffwechsel* (2016) 11(S 01):FV8. doi:10.1055/s-0036-1580755
67. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, James NG, Scheel MM, Olesen J, et al. Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia* (2014) 57(10):2081–93. doi:10.1007/s00125-014-3334-5
68. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* (1997) 103(6):491–7. doi:10.1016/S0002-9343(97)00254-4
69. Madsen SM, Thorup AC, Overgaard K, Jeppesen PB. High intensity interval training improves glycaemic control and pancreatic β cell function of type 2 diabetes patients. *PLoS One* (2015) 10(8):e0133286. doi:10.1371/journal.pone.0133286
70. Cassidy S, Thoma C, Hallsworth K, Parikh J, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* (2016) 59(1):56–66. doi:10.1007/s00125-015-3741-2
71. Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W. Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Med Sci Sports Exerc* (2002) 34(12):1996–2001. doi:10.1097/00005768-200212000-00020
72. Little JP, Gillen JB, Percival ME, Safdar A, Tamopolsky MA, Punthakee Z, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (2011) 111(6):1554–60. doi:10.1152/jappphysiol.00921.2011
73. Francois ME, Durrer C, Pistawka KJ, Halperin FA, Chang C, Little JP. Combined interval training and post-exercise nutrition in type 2 diabetes: a randomized control trial. *Front Physiol* (2017) 8:528. doi:10.3389/fphys.2017.00528
74. Revdal A, Hollekim-Strand SM, Ingul CB. Can time efficient exercise improve cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes? A pilot study. *J Sports Sci Med* (2016) 15(2):308.
75. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tamopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2011) 300(6):R1303–10. doi:10.1152/ajpregu.00538.2010
76. Little JP, Jung ME, Wright AE, Wright W, Manders RJ. Effects of highintensity interval exercise versus continuous moderate-intensity exercise on postprandial glycemic control assessed by continuous glucose monitoring in obese adults. *Appl Physiol Nutr Metab* (2014) 39(7):835–41. doi:10.1139/ apnm-2013-0512
77. Martinez N, Kilpatrick MW, Salomon K, Jung ME, Little JP. Affective and enjoyment responses to high-intensity interval training in overweight-to obese and insufficiently active adults. *J Sport Exerc Psychol* (2015) 37(2): 138–49. doi:10.1123/jsep.2014-0212
78. Little JP, Francois ME. High-intensity interval training for improving postprandial hyperglycemia. *Res Q Exerc Sport* (2014) 85(4):451–6.
79. MacInnis MJ, Gibala MJ. Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *J Physiol* (2016) 595(9):2915–30. doi:10.1113/JP273196
80. Jiménez-Pavón D, Lavie CJ. Response: commentary: high-intensity intermittent training vs. moderate-intensity intermittent training: is it a matter of intensity or intermittent efforts? *Front Physiol* (2017) 8:526. doi:10.3389/ fphys.2017.00526
81. Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, Daley EA, Chisholm DJ, Storlien LH. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes* (1991) 40(11):1397–403. doi:10.2337/diabetes.40.11.1397
82. Lamont B, Waters M, Andrikopoulos S. A low-carbohydrate high-fat diet increases weight gain and does not improve glucose tolerance, insulin secretion or β -cell mass in NZO mice. *Nutr Diabetes* (2016) 6(2):e194. doi:10.1038/nutd.2016.2
83. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study. *Diabetologia* (2001) 44(3):312–9.
84. Riccardi G, Giacco R, Rivellese A. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* (2004) 23(4):447–56. doi:10.1016/j.clnu.2004.02.006
85. Numao S, Kawano H, Endo N, Yamada Y, Konishi M, Takahashi M, et al. Short-term low carbohydrate/high-fat diet intake increases postprandial plasma glucose and glucagon-like peptide-1 levels during an oral glucose tolerance test in healthy men. *Eur J Clin Nutr* (2012) 66(8):926–31. doi:10.1038/ ejcn.2012.58
86. Wan Z, Durrer C, Mah D, Simtchouk S, Robinson E, Little JP. Reduction of AMPK activity and altered MAPKs signalling in peripheral blood mononuclear cells in response to acute glucose ingestion following a short-term high fat diet in young healthy men. *Metabolism* (2014) 63(9):1209–16. doi:10.1016/j.metabol.2014.06.007
87. Thomas CD, Peters JC, Reed GW, Abumrad NN, Sun M, Hill J. Nutrient balance and energy expenditure during ad libitum feeding of high-fat and high-carbohydrate diets in humans. *Am J Clin Nutr* (1992) 55(5):934–42.
88. Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt W, Saris W, Westerterp KR. Changes in fat oxidation in response to a high-fat diet. *Am J Clin Nutr* (1997) 66(2):276–82.
89. Corpeleijn E, Saris WH, Blaak EE. Metabolic flexibility in the development of insulin resistance and type 2 diabetes: effects of lifestyle. *Obes Rev* (2009) 10(2):178–93. doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00544.x

90. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* (2002) 39(7):1145–50. doi:10.1016/S0735-1097(02)01741-2
91. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* (2005) 293(1):43–53. doi:10.1001/jama.293.1.43
92. Gillen J, Little J, Punthakee Z, Tarnopolsky M, Riddell M, Gibala M. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* (2012) 14(6):575–7. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01564.x
93. Francois ME, Baldi JC, Manning PJ, Lucas SJ, Hawley JA, Williams MJ, et al. 'Exercise snacks' before meals: a novel strategy to improve glycaemic control in individuals with insulin resistance. *Diabetologia* (2014) 57(7):1437–45. doi:10.1007/s00125-014-3244-6
94. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes. *Diabetes Care* (2004) 27(9):2266–71. doi:10.2337/diacare.27.9.2266
95. Gutniak M, Grill V, Efendlic S. Effect of composition of mixed meals-low versus high-carbohydrate content-on insulin, glucagon, and somatostatin release in healthy humans and in patients with NIDDM. *Diabetes Care* (1986) 9(3):244–9. doi:10.2337/diacare.9.3.244
96. Papakonstantinou E, Triantafyllidou D, Panagiotakos D, Iraklianos S, Berdanier C, Zampelas A. A high protein low fat meal does not influence glucose and insulin responses in obese individuals with or without type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet* (2010) 23(2):183–9. doi:10.1111/j.1365-277X.2009.01020.x
97. Gill JM, Al-Mamari A, Ferrell WR, Cleland SJ, Packard CJ, Sattar N, et al. Effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism and vascular function in lean and centrally obese men. *J Am Coll Cardiol* (2004) 44(12):2375–82. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.035
98. Padilla J, Harris RA, Fly AD, Rink LD, Wallace JP. The effect of acute exercise on endothelial function following a high-fat meal. *Eur J Appl Physiol* (2006) 98(3):256–62. doi:10.1007/s00421-006-0272-z
99. Tyldum GA, Schjerve IE, Tjonaa AE, Kirkeby-Garstad I, Stolen TO, Richardson RS, et al. Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. *J Am Coll Cardiol* (2009) 53(2):200–6. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.033
100. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation* (2007) 115(10):1285–95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859
101. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* (2010) 26(6):631–40. doi:10.1007/s10554-010-9616-1
102. O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* (2007) 100(5):899–904. doi:10.1016/j.amjcard.2007.03.107
103. Wei-Chuan T, Yi-Heng L, Chih-Chan L, Ting-Hsing C, Jyh-Hong C. Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. *Clin Sci* (2004) 106(3):315–9. doi:10.1042/CS20030227
104. Herieka M, Erridge C. High-fat meal induced postprandial inflammation. *Mol Nutr Food Res* (2014) 58(1):136–46. doi:10.1002/mnfr.201300104
105. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation. *Circulation* (2002) 106(10):1211–8. doi:10.1161/01.CIR.0000027569.76671.A8
106. Steer P, Sarabi DM, Karlström B, Samar B, Berne C, Vessby B, et al. The effect of a mixed meal on endothelium-dependent vasodilation is dependent on fat content in healthy humans. *Clin Sci* (2003) 105(1):81–7. doi:10.1042/CS20020327
107. Esser D, Oosterink E, Op't Roodt J, Henry RM, Stehouwer CD, Müller M, et al. Vascular and inflammatory high fat meal responses in young healthy men; a discriminative role of IL-8 observed in a randomized trial. *PLoS One* (2013) 8(2):e53474. doi:10.1371/journal.pone.0053474
108. Tjonaa AE, Rognmo O, Bye A, Stolen TO, Wisloff U. Time course of endothelial adaptation after acute and chronic exercise in patients with metabolic syndrome. *J Strength Cond Res* (2011) 25(9):2552–8. doi:10.1519/JSC.0b013e3181fb4809
109. Ross R. Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity? *Diabetes Care* (2003) 26(3):944–5. doi:10.2337/diacare.26.3.944
110. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindström J, Tuomilehto J. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance. *Diabetes* (2003) 52(10):2532–8. doi:10.2337/diabetes.52.10.2532
111. Giannopoulou I, Ploutz-Snyder L, Carhart R, Weinstock R, Fernhall B, Goulopoulou S, et al. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* (2005) 90(3):1511–8. doi:10.1210/jc.2004-1782.
112. Okura T, Nakata Y, Lee D, Ohkawara K, Tanaka K. Effects of aerobic exercise and obesity phenotype on abdominal fat reduction in response to weight loss. *Int J Obes* (2005) 29(10):1259–66. doi:10.1038/sj.ijo.0803013
113. Ballor DL, Katch V, Becque M, Marks C. Resistance weight training during caloric restriction enhances lean body weight maintenance. *Am J Clin Nutr* (1988) 47(1):19–25.

114. Foster-Schubert KE, Alfano CM, Duggan CR, Xiao L, Campbell KL, Kong A, et al. Effect of diet and exercise, alone or combined, on weight and body composition in overweight-to-obese postmenopausal women. *Obesity* (2012) 20(8):1628–38. doi:10.1038/oby.2011.76
115. Anton SD, Karabetian C, Naugle K, Buford TW. Obesity and diabetes as accelerators of functional decline: can lifestyle interventions maintain functional status in high risk older adults? *Exp Gerontol* (2013) 48(9):888–97. doi:10.1016/j.exger.2013.06.007
116. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, De Rekeneire N, et al. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2009) 32(11):1993–7. doi:10.2337/dc09-0264
117. Fukushima Y, Kurose S, Shinno H, Cao Thu H, Takao N, Tsutsumi H, et al. Importance of lean muscle maintenance to improve insulin resistance by body weight reduction in female patients with obesity. *Diabetes Metab J* (2016) 40(2):147–53. doi:10.4093/dmj.2016.40.2.147
118. Robinson MM, Dasari S, Konopka AR, Johnson ML, Manjunatha S, Esponda RR, et al. Enhanced protein translation underlies improved metabolic and physical adaptations to different exercise training modes in young and old humans. *Cell Metab* (2017) 25(3):581–92. doi:10.1016/j.cmet.2017.02.009
119. Kreider RB, Rasmussen C, Kerksick CM, Wilborn C, Taylor L IV, Campbell B, et al. A carbohydrate-restricted diet during resistance training promotes more favorable changes in body composition and markers of health in obese women with and without insulin resistance. *Phys Sportsmed* (2011) 39(2):27–40. doi:10.3810/psm.2011.05.1893
120. Cartee GD, Young DA, Sleeper MD, Zierath J, Wallberg-Henriksson H, Holloszy J. Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (1989) 256(4):E494–9.
121. Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL. Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. *J Appl Physiol* (2011) 110(3):834–45. doi:10.1152/jappphysiol.00949.2010
122. Leal-Cerro A, Gippini A, Amaya M, Lage M, Mato J, Dieguez C, et al. Mechanisms underlying the neuroendocrine response to physical exercise. *J Endocrinol Invest* (2003) 26(9):879–85. doi:10.1007/BF03345239
123. Pilegaard H, Osada T, Andersen LT, Helge JW, Saltin B, Neufer PD. Substrate availability and transcriptional regulation of metabolic genes in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Metabolism* (2005) 54(8):1048–55. doi:10.1016/j.metabol.2005.03.008
124. Yeo WK, Paton CD, Garnham AP, Burke LM, Carey AL, Hawley JA. Skeletal muscle adaptation and performance responses to once a day versus twice every second day endurance training regimens. *J Appl Physiol* (2008) 105(5):1462–70. doi:10.1152/jappphysiol.90882.2008
125. McBride A, Ghilagaber S, Nikolaev A, Hardie DG. The glycogen-binding domain on the AMPK β subunit allows the kinase to act as a glycogen sensor. *Cell Metab* (2009) 9(1):23–34. doi:10.1016/j.cmet.2008.11.008
126. Richter EA, Derave W, Wojtaszewski JF. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. *J Physiol* (2001) 535(2):313–22. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.t01-2-00313.x
127. Pilegaard H, Keller C, Steensberg A, Wulff Helge J, Klarlund Pedersen B, Saltin B, et al. Influence of pre-exercise muscle glycogen content on exercise-induced transcriptional regulation of metabolic genes. *J Physiol* (2002) 541(1):261–71. doi:10.1113/jphysiol.2002.016832
128. Van Proeyen K, Szulcick K, Nielens H, Ramaekers M, Hespel P. Beneficial metabolic adaptations due to endurance exercise training in the fasted state. *J Appl Physiol* (2011) 110(1):236–45. doi:10.1152/jappphysiol.00907.2010
129. Hansen D, De Strijcker D, Calders P. Impact of endurance exercise training in the fasted state on muscle biochemistry and metabolism in healthy subjects: can these effects be of particular clinical benefit to type 2 diabetes mellitus and insulin-resistant patients? *Sports Med* (2017) 47(3):415–28. doi:10.1007/s40279-016-0594-x
130. Newsom SA, Schenk S, Thomas KM, Harber MP, Knuth ND, Goldenberg N, et al. Energy deficit after exercise augments lipid mobilization but does not contribute to the exercise-induced increase in insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (2010) 108(3):554–60. doi:10.1152/jappphysiol.01106.2009
131. Cochran AJ, Little JP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. Carbohydrate feeding during recovery alters the skeletal muscle metabolic response to repeated sessions of high-intensity interval exercise in humans. *J Appl Physiol* (2010) 108(3):628–36. doi:10.1152/jappphysiol.00659.2009
132. Bartlett JD, Louhelainen J, Iqbal Z, Cochran AJ, Gibala MJ, Gregson W, et al. Reduced carbohydrate availability enhances exercise-induced p53 signaling in human skeletal muscle: implications for mitochondrial biogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2013) 304(6):R450–8. doi:10.1152/ajpregu.00498.2012
133. Sartor F, de Morree HM, Matschke V, Marcora SM, Milouis A, Thom JM, et al. High-intensity exercise and carbohydrate-reduced energy-restricted diet in obese individuals. *Eur J Appl Physiol* (2010) 110(5):893–903. doi:10.1007/s00421-010-1571

