

# Recomendaciones actuales sobre los lípidos en la alimentación

La dieta recomendada- baja en grasas y rica en hidratos de carbono- para disminuir las enfermedades crónicas no transmisibles no dio los resultados esperados. Por lo tanto, sería prudente repensar las recomendaciones nutricionales para las poblaciones en riesgo

Autor: Autores Giraudo S, Montero JC, Kaufmann P *Journal of Nutrition and Health Sciences* 2016; 3

## Página 1

### Resumen:

Se suponía que el aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles, como la enfermedad cardiovascular, la obesidad y el cáncer, era una consecuencia del aumento del consumo de grasas. A partir de esta suposición las recomendaciones aconsejaron disminuir las grasas y aumentar el consumo de hidratos de carbono, con el empleo de algunos aceites que se suponía eran beneficiosos para la salud. Sin embargo, los resultados no fueron los esperados. Las enfermedades crónicas no transmisibles en lugar de disminuir, aumentaron. La hipótesis principal de este trabajo es que el aumento de la estimulación anabólica e inflamatoria del sistema circulatorio y otros tejidos puede contribuir a estos resultados. Por lo tanto, sería prudente repensar las recomendaciones nutricionales para las poblaciones en riesgo.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos cien años, una parte importante del mundo desarrollado ha pasado del predominio de las enfermedades causadas por carencias alimentarias a enfermedades causadas por excesos alimentarios. El aumento de los ingresos, las mejoras en la producción y del consumo de alimentos, y el aumento de la disponibilidad y el consumo de comida procesada sabrosa desencadenaron una epidemia de enfermedades crónicas.

Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer son las dos causas principales de muerte en los países desarrollados. En 2014, del total de 56 millones de muertes en todo el mundo, el 68% fue causado por enfermedades crónicas no transmisibles: el 31% por enfermedades cardiovasculares, el 14,6% por cáncer, el 2,7% por diabetes y el 7,1% por enfermedades respiratorias. Estos cuatro grupos de enfermedades son responsables del 82% de todas las enfermedades no transmisibles [1].

Si se tiene en cuenta que la tasa de mutación espontánea del ADN nuclear en los últimos 10.000 años fue de sólo el 0,0005%, es válido inferir que el aumento de las enfermedades degenerativas (como la aterosclerosis, los tumores o el hígado graso) no es de origen genético, sino a factores ambientales, como lo fueron los cambios en los hábitos alimentarios [2,3].

Las principales recomendaciones alimentarias a la población tuvieron como objetivo prevenir las enfermedades cardiovasculares y la obesidad, basándose en la hipótesis de que el colesterol y las grasas saturadas son responsables del daño de las paredes arteriales, y que la causa de la obesidad es el desequilibrio energético debido al exceso de grasa en la alimentación y a insuficiente actividad física [4]. Estas recomendaciones fomentaban la disminución del consumo de productos animales (grasas saturadas, colesterol y grasas totales) a pesar de que más del 50% de las calorías consumidas por muchas poblaciones provienen habitualmente de productos no animales [5-7].

Estas recomendaciones oficiales de los últimos 20 años estimularon a los productores de alimentos y a la industria farmacéutica a crear productos para disminuir la grasa y el colesterol alimentarios con la esperanza de disminuir las cifras de estas sustancias en la sangre. Como resultado de estas recomendaciones del USDA (Departamento de Agricultura Norteamericano), de la *American Heart Association* (AHA) y de la *American Diabetes Association* (ADA), el consumo de grasas saturadas disminuyó del 13,5% al 10,6% de las calorías diarias para los hombres y del 13,0% al 11,0% para las mujeres, mientras que el consumo de hidratos de carbono aumentó del 42,4% al 49,0% para los hombres y del 45,4% al 51,6% para las mujeres [8]. Desde 1970 a 2008, el consumo calórico aumentó 616 Kcal debido en gran parte al agregado de grasas (+213 Kcal) y a las harinas y productos derivados de cereales (+193 Kcal).

## GRASA ALIMENTARIA Y OBESIDAD

Los datos de 10 estudios de cohortes y el metanálisis de 33 estudios aleatorizados controlados (73.589 personas) en países desarrollados mostraron que la alimentación baja en grasas se asoció con un peso corporal levemente menor [10]. Sin embargo, la diferencia referida fue de 1,6 kg en promedio, y aunque estadísticamente significativa, no explica el aumento del índice de masa corporal (IMC) de 25 a 30 [10] necesario para transitar del normopeso a la obesidad.

En China, el aumento del 10% de las calorías provenientes de las grasas causó un leve aumento no significativo del IMC

mientras que en Sudáfrica, con una incidencia relativamente alta de sobrepeso (>55%), el consumo de grasas fue bajo, 22% [11].

Asimismo es importante recordar que en los EEUU, la disminución del consumo de grasas del 37% al 33% en hombres y del 36% al 33% en mujeres coincidió con aumento del sobrepeso y de la obesidad en los últimos 40 años [12,13]. La obesidad aumentó del 12,6% en 1991 al 33,9% en 2015, y el sobrepeso del 36,7% en 1995 al 66,9% en 2010, según cifras de la Organización Mundial de la Salud [14]. En Argentina, la prevalencia de obesidad aumentó del 14,6% al 18,0% del 2005 al 2009 y el sobrepeso del 34,4% al 35,4% [15].

### **CALORÍAS: MECANISMO, NO CAUSA**

La obesidad es el resultado del aumento de la cantidad de grasa de reserva (que suele expresarse por su equivalente energético), en el que influyen también factores no grasos, no calóricos, entre ellos:

- 1) ciclo alimentario (por ejemplo, en experimentaciones en animales, la inversión del ciclo de luz produce mayor aumento de peso con el mismo consumo calórico)
- 2) regulación metabólica (por ejemplo, la alteración del receptor de la insulina en el tejido adiposo protege contra el aumento de peso observado en controles)
- 3) cambios en la eficiencia muscular tras el adelgazamiento
- 4) influencia de nutrientes no energéticos (por ejemplo deficiencias de calcio o de vitamina D) que disminuyen el descenso de peso producido por dietas hipocalóricas
- 5) bifenilos
- 6) cambios en la microflora intestinal, cuya composición se relaciona con el grado de adiposidad [16-26].

### **FUENTES DE ALIMENTOS Y NUTRIENTES**

Si bien ni la *Food and Agriculture Organization* (FAO) ni la *World Health Organization* (WHO) consideran la grasa de la alimentación como factor causal particular en la obesidad o la aterosclerosis; el *Institute of Medicine-National Academy of Science* (IOM-NAS), la *American Heart Association* (AHA) y la *Academy of Nutrition and Dietetics* (AND) recomiendan un máximo del 35% de las calorías totales provenientes de la grasa alimentaria y un máximo del 35% de proteínas, y permiten hasta el 50 - 65% de hidratos de carbono.

De modo que para una dieta de 2000 Kcal, se recomendarían alrededor de 300 g de glucosa (~ 60%) [5]. El consumo de 300 g de glucosa parece ser demasiado, considerando que la capacidad de almacenamiento del cuerpo es de alrededor de 320 g, que la necesidad diaria estimada de glucosa es 60-65 g y la dificultad de consumir aquella cantidad de glucosa (300 g) si sólo se ingieren alimentos y bebidas naturales [27].

La mayor parte de los hidratos de carbono alimentarios, provienen en mayor cantidad de comestibles procesados en los que a menudo están asociados con grasas, convirtiéndose así en una fuente principal tanto de grasas sólidas como de azúcares agregados (SoFAS) en la alimentación. Las recomendaciones del USDA 2015 sugieren que el consumo de SoFAS y de productos obtenidos por el refinamiento de granos exceden los niveles recomendados. Las principales fuentes de SoFAS son arroz, pastas, pizza, granos refinados, productos lácteos, hamburguesas, carne, pollo, mariscos, verduras.

Las grasas sólidas se encuentran en el aceite de coco y de palma, la manteca, la panceta, la grasa y la margarina sólida. Las grasas saturadas en forma líquida también se hallan en los aceites de oliva, soja, maíz y girasol [30].

### **ÁCIDOS GRASOS. ¿TÓXICOS O BENEFICIOSOS?**

La asociación entre dietas ricas en grasas y alteración de la acción de la insulina se observó en numerosos estudios, que sugieren que el exceso intracelular de ácidos grasos puede disminuir la sensibilidad a la insulina, incluyendo también a las células beta del páncreas [31,32]. Esta disminución de la sensibilidad a la insulina produce aumento de la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, que se al ser utilizados y/o depositarse en otros tejidos e impiden (por competencia) la oxidación de la glucosa. Aumenta así el nivel de glucosa circulante, que alcanzar nivel de glucotoxicidad [32].

En cambio, la restricción calórica mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la glucemia en ayunas y la concentración de insulina, cambios asociados con prolongación de la [33]. Estos efectos favorables de la restricción calórica se pueden atribuir al aumento del factor de transcripción FOXO1, que normalmente es inhibido por la insulina, y a menor actividad del factor de crecimiento 1 (IGF-1) y del mTOR (mammalian target of rapamycin), ambos estimulados por la insulina [34,35].

### **GRASAS ALIMENTARIAS Y SUS ASOCIACIONES CARDIOMETABÓLICAS**

El cociente respiratorio producido por la dieta occidental es aproximadamente 0,80-0,85, equivalente a la oxidación de cantidades iguales de glucosa y de ácidos grasos. Este patrón de oxidación se produce cuando el 41% de las calorías provienen de las grasas, el 45% de los hidratos de carbono y el 14% de las proteínas. Un nivel similar de oxidación se observa con la leche entera, que tiene el 53% de grasas, el 41% de hidratos de carbono y el 8% de proteínas [36].

En cambio, la mayoría de los alimentos consumidos por las poblaciones nativas se caracterizan por baja proporción de hidratos de carbono y alta proporción de grasas y proteínas. Por ejemplo, los guerreros Massai consumen el 60% de calorías de las grasas (el 33% grasas saturadas) [37-40], la alimentación de los esquimales tiene más del 70% de calorías provenientes de las grasas [41], los aborígenes Tokelau, de una isla de Nueva Zelanda, obtienen el 53% de sus calorías diarias del aceite de coco (que tiene el 90% de grasas saturadas).

Estas poblaciones no sufren enfermedades cardiovasculares o bien la prevalencia de éstas es muy baja, a pesar de que algunas efectúan poca actividad física [42]. La dieta mediterránea, que contiene el 45% de grasas, es muy recomendada para pacientes diabéticos debido a sus efectos favorables sobre la glucemia y a la prevención de enfermedades cardiovasculares [43]. La dieta de Atkins, en la que más del 50% de las calorías provienen de las grasas, principalmente de las saturadas, produce un mejor perfil metabólico que la dieta de la AHA [44].

Es importante tener en cuenta que los metanálisis de los efectos de la composición de la dieta en relación con la enfermedad cardiovascular no demuestran una relación causal por el consumo de grasas saturadas [45].

Once estudios prospectivos de cohortes de los EEUU y de Europa mostraron que el reemplazo de las grasas saturadas por hidratos de carbono aumentaba el riesgo coronario [47]. En el famoso “*Study of the Seven Countries*” de Ancel Keyes, varias poblaciones estudiadas no mostraron relación entre el consumo de grasas saturadas y mortalidad coronaria [48].

Además, las poblaciones masculinas de Finlandia, EEUU, Zutphen (Países Bajos) y Creta difirieron considerablemente en la mortalidad coronaria a pesar de que su consumo diario de grasas fue similar, aproximadamente 40% [49]. En cambio, los siete países Europeos con menor consumo de grasa saturada (inferior al 7,5%) tuvieron las mayores tasas de mortalidad debida a cardiopatía, mientras que los siete países con el consumo más alto (alrededor del 15%) tuvieron las menores tasas) [49].

Además, una revisión de 146 trabajos prospectivos y 43 estudios clínicos aleatorizados muestra que las enfermedades cardiovasculares no fueron atribuibles al consumo de grasas [50,51]. En un trabajo de 2010, “*Fat and Fatty Acids in Human Nutrition*”, la FAO-OMS reconocen que la evidencia que vincula el consumo de grasas saturadas con el síndrome metabólico y el cáncer es insuficiente [52].

Esta conclusión es avalada por el hecho de que alrededor del 50% de los ácidos grasos de las membranas celulares son saturados y sus proporciones no cambian con los cambios en la alimentación. Este fenómeno también ocurre con las grasas monoinsaturadas [53]. A la inversa, los ácidos grasos esenciales de la membrana sufren rápidamente la influencia de la calidad de las grasas consumidas [53].

## ¿SÍNDROME METABÓLICO O EXCESO DE SUSTRATOS?

⋮ *Hiper glucemia e hipertrigliceridemia pueden ser considerados 'signos de exceso de calorías',  
⋮ en realidad por imposibilidad celular de la utilización*

Las fluctuaciones diarias de la insulinemia junto con los cambios en la sensibilidad del receptor de insulina sugieren que el consumo de glucosa celular está regulado, especialmente en los tejidos que son glucosa dependientes [54]. Las variables que regulan la entrada de glucosa a la célula son el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4), la acumulación de ciertos lípidos y la proteína ribosómica S6K (activada por mTOR), entre otras [55-58]. Las fluctuaciones de los metabolitos hormonales y tisulares relacionados con estos previenen el aumento inconveniente de la entrada de glucosa a los tejidos cuya consecuencia es hiperglucemia posprandial excesiva [59].

La glicosilación no enzimática de proteínas tisulares, el imperfecto transporte de electrones en la cadena respiratoria y el aumento de la vía de hexosamina llevan a la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno (ERO), que son una causa directa de lesión glucotóxica [60-63]. Las ERO contribuyen a la alteración de la captación de glucosa mediada por la insulina y previenen así glucotoxicidad local a expensas del aumento de la glucemia y de la insulinemia [64,65].

Este aumento de la glucemia al mismo tiempo que de la insulinemia aumenta la utilización de la glucosa debido a:

- a) aumento de la oxidación de la glucosa al reducir la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo
- b) estímulo de la transformación de la glucosa en grasa y en colesterol a través de la síntesis “*de novo*” de ácidos grasos y de colesterol [66-71].

Hiperglucemia e hipertrigliceridemia pueden ser el resultado de estos procesos, considerados 'signos de exceso de calorías', en realidad por imposibilidad celular de la utilización del exceso de glucosa y de triglicéridos [72].

Debido a que casi el 30% de las personas con peso normal tienen aumento patológico de la resistencia a la insulina, el aumento progresivo de peso durante el envejecimiento podría ser atribuible en parte al exceso de nutrientes y de insulina circulantes (características del síndrome metabólico), debido a la mayor resistencia a la insulina [73]. Así, el sobrepeso y/o la hiperfagia podrían también ser resultado, más que causa de la hiperinsulinemia y del exceso de nutrientes circulantes. Varios estudios experimentales apoyan esta hipótesis. [74], [75], [76].

## ¿ LA DISMINUCIÓN DE LAS CALORÍAS ENMASCARA LA DISMINUCIÓN DE LOS HIDRATOS DE CARBONO?

En 1464, Luigi Cornaro señaló las ventajas de la restricción alimentaria en "*Discourses on the Temperate Life*" [77]. Nematodos, insectos y mamíferos responden a la restricción alimentaria con alteración en la homeostasis de la glucosa y en la señalización de la insulina. La limitación de las calorías alimentarias puede modular la inflamación, la sensibilidad a la insulina, el ciclo celular, la proliferación tisular y la apoptosis [78].

Por aumentar la biodisponibilidad de IGF-1 la insulina actúa como mediadora en el anabolismo y en la proliferación celular asociados con la sobrealimentación. Este aumento de IGF-1 a su vez coincide con sobreexpresión del receptor de la insulina y con su mayor sensibilidad en células malignas [79,80].

m-TOR, una proteína cinasa, es un integrador de señales metabólicas (ATP/AMP, AMP kinasa), nutricionales (glucosa, aminoácidos, especialmente leucina) y hormonales (insulina e IGF-1), todas relacionadas con la proliferación celular y la resistencia a la insulina [81]. La AMP kinasa (AMPK) (proteína cinasa activada por AMP, promueve la actividad de la *Forkhead box protein 01* (FOXO1), que es inhibida por la insulina y que actúa contra el estrés, los tumores y la inflamación. La activación de mTOR libera la proteína ribosómica S6K1 que aumenta la resistencia a la insulina y regula la proliferación y la apoptosis celular [82-88].

La vía insulina-Akt-mTOR continúa sensible a la insulina en la diabetes tipo 2, en los obesos diabéticos y en los obesos no diabéticos, aun cuando todos ellos sean 'resistentes a la insulina'. La vía insulina Akt-mTOR participa en la aterogénesis al aumentar el colágeno, la celularidad y las citquinas proinflamatorias en los tejidos vasculares [89-91].

La reducción de los niveles de insulina circulante causada por la restricción alimentaria contribuye a disminuir la actividad de m-TOR, lo que puede intervenir en la mejoría de algunas complicaciones de la diabetes [92-95].

Una aparente paradoja es que la reducción de las señales de insulina (a través de la reducción de IGF-1) aumenta la expectativa de vida mientras que la resistencia a la insulina, que también reduce las señales de insulina/IGF-1, conduce a la disminución de la expectativa de vida, y a la diabetes. En el primer caso, la baja insulinemia produce baja activación de mTOR, mientras que en el segundo, (resistencia a la insulina), la activación de mTOR (por la vía insulina-Akt-mTOR) está aumentada [96,97].

## HIDRATOS DE CARBONO E HÍGADO

La alimentación occidental, rica en azúcares procesados (como la fructosa) y grasas, se asoció con alteración metabólica en primates e hígado graso en ratones obesos [98,99]. El consumo excesivo de fructosa se vinculó con aumento de peso, diabetes, inflamación, hiperuricemia, hipertensión, enfermedades vasculares e hígado graso. Aunque se los consume en poca cantidad y durante corto tiempo (3 semanas), los refrescos y gaseosas azucaradas disminuyen el tamaño de la partícula transportadora de colesterol LDL, aumentan la glucemia y la proteína C reactiva [100].

Estos cambios contribuyen a explicar la asociación entre fructosa y enfermedades vasculares y/o síndrome metabólico. El metabolismo hepático de la fructosa causa acumulación de grasa e inflamación del hígado. El hígado graso no alcohólico puede conducir a fibrosis hepática (20-50%), cirrosis (20%) y carcinoma hepatocelular (1-5%) [101-104].

El jarabe de maíz con gran cantidad de fructosa (JMAF) se comercializó a partir de 1970 y entre ese año y 2000, su consumo se hizo 100 veces mayor [105]. El consumo de fructosa aumentó de 37 g/día en 1977-78 a 55 g/día en 1988-94 (NHANES III) [106].

El JMAF es una mezcla de diferentes proporciones de glucosa y fructosa, que en general contiene 55% de fructosa. Reemplazó a la sacarosa como endulzante en la mayoría de las gaseosas, caramelos, frutas enlatadas, helados, galletitas, etc [108]. Tras su absorción duodenoyejunal, la fructosa llega por la vena porta al hígado, donde ingresa en grandes cantidades, ya que el transportador para su entrada no está regulado. Debido a que el transportador de fructosa no está presente en el cerebro ni en el páncreas, la fructosa no desencadena las señales centrales de saciedad ni secreción de insulina proporcional a la cantidad consumida [109-112].

Cuando la fructosa entra al hígado, es fosforilada a partir de ATP, y transformada en fructosa-1-fosfato (F1P) [113]. El consumo agudo de fructosa promueve rápida pérdida de ATP [114] para su fosforilación. Mientras la F1P es un precursor de triosas que entran en la síntesis "*de novo*" de triglicéridos y colesterol [113], la deficiencia celular aguda de ATP activa a la adenosina-monofosfato-deaminasa-1, que a su vez aumenta la síntesis de ácido úrico.

Este último se asocia con hiperuricemia y mayor riesgo de gota y de hipertensión (debido a que el ácido úrico inhibe la sintetasa endotelial del óxido nítrico) [115-119]. Estos trastornos se observaron en adolescentes que consumen grandes cantidades de refresco o gaseosas. La hipertensión asociada a la hiperuricemia puede favorecer el daño vascular,

incluso si se trata con antihipertensivos [120]. Si la cantidad de fructosa ingerida es considerable y/o los depósitos de glucógeno están completos, la acetil CoA producida por la metabolización de la fructosa puede ser sustrato para lipogénesis “*de novo*”, que puede aumentar hasta 10 veces [122,123]. Los ácidos grasos producidos: a. se pueden exportar como lipoproteínas de baja densidad (VLDL), que causarán hipertrigliceridemia y/o, b. se pueden depositar como grasa en el hepatocito [124,125].

Los hidratos de carbono actúan sobre factores de transcripción conocidos como 'elementos de respuesta a los carbohidratos, ChREBP', cuya respuesta es mayor para la fructosa que para otros azúcares demostrado porque el reemplazo isocalórico de la glucosa por fructosa aumenta, en 8 días, la grasa intrahepática un 38% [126-129].

Tras 8 semanas de consumir el 25% de las calorías provenientes de gaseosas o jugos con fructosa, los participantes habían ganado más peso (+1,4 kg) y también grasa intraabdominal en comparación con el consumo de glucosa [124]. De esta manera, en condiciones hipercalóricas, la fructosa puede producir lipogénesis “*de novo*”, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, resistencia a la insulina y aumento de la producción de ERO, con riesgo de daño hepatocelular [129]. Considerando su potencial lipogénico, su acción inflamatoria y su posibilidad de desencadenar resistencia a la insulina, se puede considerar a la fructosa como un factor etiopatogénico del hígado graso no alcohólico y de riesgos cardiovasculares, como dislipemia, hiperuricemia, hipertensión y obesidad.

---

## CONCLUSIONES

Quizás sea el momento para reconsiderar las recetas sobre alimentación promovidas por las organizaciones gubernamentales y las asociaciones sanitarias

En los últimos 100 años, en los países desarrollados, las enfermedades debidas a carencia alimentaria fueron reemplazadas por enfermedades debidas a exceso alimentario. Estos cambios son simultáneos con el aumento de la producción y el consumo de alimentos altamente procesados. Como consecuencia, las autoridades sanitarias promovieron una alimentación para disminuir la enfermedad cardiovascular y la obesidad, consistente en alimentos bajos en grasas junto con altos niveles de hidratos de carbono “saludables” (el 45-65% de las calorías totales), como granos enteros, frutas y verduras.

Sin embargo, el éxito de esta estrategia ha sido limitado. Mientras que las muertes atribuibles a cardiopatías disminuyeron en los últimos 20 años, la obesidad continúa en aumento siendo el sedentarismo un contribuyente ambiental a esas enfermedades crónicas. La genética también participa, aunque probablemente no sea una causa directa de este aumento ya que nuestro repertorio genético no ha podido cambiar tanto en un lapso tan breve.

Quizás sea el momento para reconsiderar las recetas sobre alimentación promovidas por las organizaciones gubernamentales y las asociaciones sanitarias. Si bien la composición de los macronutrientes de la alimentación puede variar ampliamente sin efectos sobre el peso, siempre que haya equilibrio entre el consumo y el gasto calórico [130], debido a los efectos sobre la saciedad de proteínas y grasas, sería prudente promover mayor consumo de estos macronutrientes y menor consumo de hidratos de carbono.

## Referencias bibliográficas

### Referencias bibliográficas:

1. World Health Organization (WHO) Global Health Observatory (GHO) data, USA.
2. Eaton SB, Konner M (1985) Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 312: 283-9.
3. Jeffery RW, Harnack LJ (2007) Evidence implicating eating as a primary driver for the obesity epidemic. *Diabetes* 56: 2673-6.
4. Huttunen JK, Manninen V, Mänttari M, Koskinen P, Romo M, et al. (1991) The Helsinki Heart Study: central findings and clinical implications. *Ann Med* 23: 155-9.
5. Dietary Reference Intakes for Energy Carbohydrate Fiber Fat Fatty Acids Cholesterol Protein and-Amino-Acids, National Academic Press, Washington, D.C., USA.
6. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAOSTAT) FAO Statistics Division 2010, Food Balance Sheets, Rome, Italy.
7. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, et al. (2006) American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 56: 254-81.
8. U.S. Departments of Agriculture (USDA) Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 2010, USA.
9. United States Department of Agriculture (2016) Economic Research Service (ERS) Food Availability (Per Capita) Data System, USA.
10. Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ, Douthwaite W, Skeaff CM, et al. (2012) Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *BMJ* 345: e7666.
11. Willett WC (1998) Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr* 67: 556S-62S.

12. Heini AF, Weinsier RL (1997) Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med* 102: 259-64.
13. Hite AH, Feinman RD, Guzman GE, Satin M, Schoenfeld PA, et al. (2010) In the face of contradictory evidence: Report of the Dietary Guidelines for Americans Committee. *Nutrition* 26: 915-24.
14. World Health Organization (WHO) Global Database on Body Mass Index an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition, USA.
15. Ministerio de Salud (2009) Second National Risk Factors Survey (ENFR) [Segunda Encuesta Nacional Factores de Riesgo (ENFR)], Argentina.
16. Asterholm IW, Scherer PE (2012) Metabolic jet lag when the fat clock is out of sync. *Nat Med* 18: 1738-40.
17. Blüher M, Michael MD, Peroni OD, Ueki K, Carter N, et al. (2002) Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 3: 25-38.
18. Chen HC, Jensen DR, Myers HM, Eckel RH, Farese RV Jr (2003) Obesity resistance and enhanced glucose metabolism in mice transplanted with white adipose tissue lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase 1. *J Clin Invest* 111: 1715-22.
19. Silva JE (2003) The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* 139: 205-13.
20. Cannon B, Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84: 277-359.
21. Hirsch J, Hudgins LC, Liebel RL, Rosenbaum M (1998) Diet composition and energy balance in humans. *Am J Clin Nutr* 67: 551S-5S.
22. MacLean PS, Higgins JA, Johnson GC, Fleming-Elder BK, Donahoo WT, et al. (2004) Enhanced metabolic efficiency contributes to weight regain after weight loss in obesity-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: R1306-15.
23. Major GC, Alarie FP, Doré J, Tremblay A (2009) Calcium + vitamin D supplementation and fat mass loss in women very low calcium consumers: potential link with a calcium-specific appetite control. *Br J Nutr* 101:659-63.
24. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB (2002) 1-25-Dihydroxyvitamin D 3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J* 16: 1808-10.
25. LaKind JS, Goodman M, Nalman DQ (2012) Use of NHANES data to link chemical exposures to chronic diseases: a cautionary tale. *PLoS One* 7: e51086
26. Ley RE, Tumbaugh PJ, Klein S, Gordon JI (2006) Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 10.1038/nature4441023a
27. Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tomé D, Soenen S, Westerterp KR (2009) Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu Rev Nutr* 29: 21-41. 26.
28. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2003) *Harper's Illustrated Biochemistry* (26th Edn) Mc Graw- Hill, USA.
29. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services (2015) 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans (8th Edn), Washington, USA.
30. Garrow JS, James WPT (1993) *Human nutrition and dietetics* (9th Edn) Churchill Livingstone, UK.
31. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, et al. (1994) Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 10878-82.
32. Kawahito, S, Kitahata H, Oshita S (2009) Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol* 15: 4137-42.
33. Fontana L, Klein S, Holloszy JO (2010) Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance, insulin action, and adipokine production. *Age (Dordr)* 32: 97-108.
34. Saltiel AR (2003) Putting the brakes of insulin signaling. *NEJM* 349: 2560-62.
35. Melnik B (2012) Leucine signaling in the pathogenesis of type 2 diabetes and obesity. *WJDiabetes* 3: 38-53.
36. Skeaff CM, Miller J (2009) Dietary Fat and Coronary Heart Disease: Summary of evidence from Prospective Cohort and Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab* 55: 173-201.
37. Spreadbury I (2012) Comparison with ancestral diets suggests dense a cellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 5: 175-189.
38. Mann GV, Spoerry A, Gray M, Jarashow D (1972) Atherosclerosis in the Masai. *Am J Epidemiol* 95: 26-37.
39. Ho K, Biss K, Mikkelsen B, Lewis LA, Taylor CB (1971) The Masai of East Africa: some unique biological characteristics. *Arch Pathol* 95: 26-37.
40. Taylor BC, Ho Kang-Jey (1971) Studies on the Masai. *Am J Clin Nutr* 24: 1291-93.
41. Bang HO, Dyerberg J (1980) Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 3:1-22.
42. Prior IA, Davidson F, Salmond CE, Czochanska Z (1981) Cholesterol, coconuts, and diet on Polynesian atolls: a natural experiment: the Pukapuka and Tokelau Island studies. *Am J Clin Nutr* 34: 1552-61.

43. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, et al. (2006) Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 45: 1-11.
44. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, et al. (2007) Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN Diets for Change in Weight and Related Risk Factors among Overweight Premenopausal Women. The A TO Z Weight Loss Study: A Randomized Trial. *JAMA* 297: 969-77.
45. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM (2010) Meta-analysis of prospective cohort Studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 91: 535-46.
46. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, et al. (2011) The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 93: 684-8.
47. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Bälter K, et al. (2009) Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 89: 1425-32.
48. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, et al. (1986) The diet and 15-year death rate In the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 124: 903-1551.
49. European Cardiovascular Disease Statistics (2005).
50. Mente A, Koning L, Shannon HS, Anand SS (2009) A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link between Dietary Factors and Coronary Heart Disease. *Arch Int Med* 169: 659-69.
51. Skeaff CM, Miller J (2009) Dietary Fat and Coronary Heart Disease: Summary of evidence from Prospective Cohort and Randomised Controlled Trials. *Ann Nutr Metab* 55: 173-201.
52. Fats and fatty acids in human nutrition (2010) Report of an expert consultation. Geneva. Food and agriculture organization of the United Nations. FAO food and nutrition paper 91. Rome 55: 173-201.
53. Hulbert AJ, Turner N, Storlien LH, Else PL (2005) Dietary fats and membrane function: implications for metabolism and disease. *Biol Rev* 80: 155-69.
54. Bonadonna RC, DeFronzo RA (1991) Glucose metabolism in obesity and type II diabetes. *Diabete Metab* 7: 112-35.
55. Baron AD, Zhu JSH, Weldon H, Maianu L, Garvey WT (1995) Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. Implications for glucose toxicity. *J Clin Invest* 96: 2792-801.
56. Hawkins M, Barzilai N, Liu R, Hu M, Chen W, et al. (1997) Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 99: 2173-82.
57. Golks A, Guerini D (2008) The O-linked N-acetylglucosamine modification in cellular signalling and the immune system. *EMBO reports* 9: 748-53.
58. Obici S, Rossetti L (2003) Minireview: Nutrient Sensing and the Regulation of Insulin Action and Energy Balance. *Endocrinology* 144: 5172-8.
59. Unger RH (1995) Lipotoxicity in the pathogenesis of obesitydependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 44: 863-70.
60. Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, Suefuji M, Nakamaru K, et al. (2003) Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 300: 216-22.
61. Kaneto H, Xu G, Song KH, Suzuma K, Bonner-Weir S, et al. (2001) Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic beta-cell function through the induction of oxidative stress. *J Biol Chem* 276: 31099-104.
62. Kowluru RA (2003) Effect of reinstatement of good glycemic control on retinal oxidative stress and nitrate stress in diabetic rats. *Diabetes* 52: 818-23.
63. Prabhakar S, Starnes J, Shi S, Lonis B, Tran R (2007) Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol* 18: 2945-52.
64. Brownlee M (2005) The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-25.
65. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA (1990) Glucose toxicity. *Diabetes Care* 13: 610-30.
66. Randle PJ, Priestman DA, Mistry SC, Halsall A (1994) Glucose fatty acid interactions and the regulation of glucose disposal. *J Cell Biochem* 55: 1-11.
67. Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI (1997) Metabolic defects in lean non diabetic offspring of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes* 46: 1001-9.
68. Saloranta C, Groop L (1996) Interactions between glucose and FFA metabolism in man. *Diabetes Metab Rev* 12: 15-36.
69. Boden G (1997) Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46: 3-10.
70. Bajaj M, Suraamornkul S, Romanelli A, Cline GW, Mandarino LJ, et al. (2005) Effect of a sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long-chain fatty acyl-CoAs and insulin action in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 54: 3148-53.
71. Bajaj M, Suraamornkul S, Kashyap S, Cusi K, Mandarino L, et al. (2004) Sustained reduction in plasma free fatty acid concentration improves insulin action without altering plasma adipocytokine levels in subjects with strong family history of type 2 diabetes. *J of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89: 4649-55.

72. Lands B (2008) A critique of paradoxes in current advice on dietary lipids. *Progress in Lipid Research* 47: 77-106.
73. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, et al. (2008) The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering : prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 168: 1617-24.
74. Hetherington A, Ranson SW (1940) Hypothalamic lessons in the rat. *Anat Rec* 78: 1-49.
75. Inohue S, Bray GA, Mullen YS (1998) Transplantation of pancreatic beta-cells prevents the development of hypothalamic obesity in rats. *Am J Physiol* 235: E 266.
76. Mehran AE, Templeman NM, Brigid GS, Lim GE, Chu KY, et al. (2012) Hyperinsulinemia Drives Diet-Induced Obesity Independently of Brain Insulin Production. *Cell Metabolism* 16: 723-37.
77. Cornaro L (1917) *The Art of Living Long. A New and Improved English Version of the Treatise by the Celebrated Venetian Centenarian Luigi Cornaro.* Bulter. W.F., Milwaukee.
78. Hursting SD, Dunlap SM (2012) Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: a growing concern and an inflammatory (and microenvironmental) issue. *Ann N Y Acad Sci* 1271: 82-7.
79. Godsland IF (2010) Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clinical Science* 118: 315-32.
80. Yakar S, Leroith D, Brodt P (2005) The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev* 16: 407-20.
81. Avruch J, Hara K, Lin Y, Liu M, Long X, et al. (2006) Insulin and amino-acid regulation of mTOR signaling and kinase activity through the Rheb GTPase. *Oncogene* 25: 6361-72.
82. Rollo CD (2010) Aging and the mammalian regulatory triumvirate. *Aging Dis* 2: 105-38.
83. Paik JK, Kolipara R, Chu G, Ji H, Xiao Y, et al. (2007) FoxOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and regulate endothelial cell homeostasis. *Cell* 128: 309-23.
84. Carter ME, Brunet A (2007) FOXO transcription factors. *Current Biology* 17: R114.
85. Shaw RJ, Bardeesy N, Manning BD, Lopez L, Kosmatka M, et al. (2004) The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell* 6: 91-9.
86. Corradetti MN, Inoki K, Bardeesy N, DePinho RA, Guan KL (2004) Regulation of the TSC pathway by LKB1: evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome. *Genes Dev* 18: 1533-8.
87. Shaw RJ, Kosmatka M, Bardeesy N, Hurley RL, Witters LA, et al. (2004) The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 3329-35.
88. Carrera AC (2004) TOR signaling in mammals. *J Cell Sci* 117: 4615-6.
89. Saltiel AR, Kahn CR (2001) Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414: 799-806.
90. Virkamaki A, Ueki K, Kahn CR (1999) Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 103: 931-43.
91. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA (2010) Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *J of Biomedicine and Biotechnology* doi:10.1155/2010/476279.
92. Blagosklonny MV (2011) Rapamycin-induced glucose intolerance: Hunger or starvation diabetes. *Cell Cycle* 10: 4217-24.
93. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt P, Galbraith A, et al. (2004) Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 110: 2694-700.
94. Rodriguez AE, Granada JF, Rodriguez-Alemparte M, Vigo CF, Delgado J, et al. (2006) Oral Rapamycin After Coronary Bare-Metal Stent Implantation to Prevent Restenosis The Prospective, Randomized Oral Rapamycin in Argentina (ORAR II) Study. *J Am Coll Cardiol* 47: 1522-9.
95. Sarbassov dos D, Ali SM, Sabatini DM (2005) Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 17: 596-603.
96. Kirkwood TB (2005) Understanding the odd science of aging. *Cell* 120: 437-47.
97. Blagosklonny MV (2012) Once again on rapamycin-induced insulin resistance and longevity: despite of or owing to. *Aging* 4: 350-8.
98. Higgins PB, Bastarrachea RA, Lopez-Alvarenga JC, Garcia-Forey M, Proffitt JM, et al. (2010) Eight week exposure to a high sugar high fat diet results in adiposity gain and alterations in metabolic biomarkers in baboons (*Papiohamadryasp.*). *Cardiovasc Diabetol* 9: 71.
99. MacQueen HA, Sadler DA, Moore SA, Daya S, Brown JY, et al. (2007) Deleterious effects of a cafeteria diet on the livers of non-obese rats. *Nutr Res* 27: 38-47.
99. MacQueen HA, Sadler DA, Moore SA, Daya S, Brown JY, et al. (2007) Deleterious effects of a cafeteria diet on the livers of non-obese rats. *Nutr Res* 27: 38-47.
100. Aeberli I, Gerber PA, Hochuli M, Kohler S, Haile SR, et al. (2011) Low to moderate sugar-sweetened beverage consumption impairs glucose and lipid metabolism and promotes inflammation in healthy young men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 94: 479-85.



101. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, et al. (2004) Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40: 1387-95.
102. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, et al. (2002) Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123: 134-40.
103. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, et al. (2001) Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 96: 2957-61.
104. Angulo P (2002) Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346: 1221-31.
105. Putnam JJ, Allshouse JE (1999) Food consumption, prices and expenditures, 1970–97. US Department of Agriculture Economic Research Service statistical bulletin Survey. *Medscape J Med* 10: 160.
104. Angulo P (2002) Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346: 1221-31.
105. Putnam JJ, Allshouse JE (1999) Food consumption, prices and expenditures, 1970–
106. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM (2008) Dietary fructose consumption among US children and adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med* 10: 160.
107. Ervin RB, Ogden CL (2013) Consumption of Added Sugars among U.S. Adults, 2005–2010. *NCHS Data Brief* 122: 1-8.
108. Casella N (2010) Carrasco Manrique AL, Mesa Milton A. Presencia de jarabe de maiz de alta fructosa en snacks. *Actualización en nutrición* 11: 185-93.
109. Petersen KF, Laurent D, Yu C, Cline GW, Shulman GI (2001) Stimulating effects of low-dose fructose on insulin-stimulated hepatic glycogen synthesis in humans. *Diabetes* 50: 1263-8.
110. Mayes PA (1993) Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 58: 754S–65S.
111. Bantle JP, Laine DC, Castle GW, Thomas JW, Hoogwerf BJ, et al. (1983) Postprandial glucose and insulin responses to meals containing different carbohydrates in normal and diabetic subjects. *N Engl J Med* 309: 7-12.
112. Havel PJ (1997) Glucose but not fructose infusion increases circulating leptin in proportion to adipose stores in rhesus monkeys. *Diabetes* 105: 37-8.
113. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, et al. (2008) Fructose Consumption as a Risk Factor for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol* 48: 993-9.
114. Hofmann SM, Tschop MH (2009) Dietary sugars: a fat difference. *JCI* 119: 1089-92.
115. Taylor EN, Curhan GC (2008) Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 73: 489-96.
116. Choi HK, Curhan G (2008) Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 336: 309-12.
117. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, et al. (2009) Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 30: 96-116.
118. Nakagawa T, Tuttle KR, Short R, Johnson RJ (2006) Hypothesis: Fructose induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 1: 80-6.
119. Kanellis J, Kang DH (2005) Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 25: 39-42.
120. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S (1999) Serum Uric Acid and Cardiovascular Events in Successfully Treated Hypertensive patients. *Hypertension* 34: 144-50.
121. Bergheim I, Weber S, Vos M, Kramer S, Volynets V, et al. (2008) Antibiotics protect against fructose induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatology* 48: 983-92.
122. Lustig RH (2013) Fructose: It's "Alcohol without the Buzz". *Adv Nutr* 4: 226-35.
123. Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR (1996) Contributions of de novo synthesis of fatty acids to total VLDL-triglyceride secretion during prolonged hyperglycemia/hyperinsulinemia in normal man. *J Clin Invest* 98: 2008-17.
124. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, et al. (2009) Consuming fructose sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 119: 1322-34.
125. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, et al. (2007) Nonalcoholic fatty liver disease: Predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 18: 184-95.
126. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ (2007) Comparative review of diets for the metabolic syndrome: Implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 86: 285-300.

127. Jurgens H, Haass W, Castaneda TR, Schurmann A, Koebrick C, et al. (2005) Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res* 13: 1146-56.
128. Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, et al. (2005) Fructose-induced fatty liver disease: Hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension* 45: 1012-8.
129. Schwarz JM, Noworolski SM, Lee GA, Wen M, Dyachenko A, et al. (2009) Effects of short-term feeding with high- vs low- fructose isoenergetic diets on hepatic de novo lipogenesis, liver fat content and glucose regulation. *Diabetes* 1476P.
130. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, et al. (2009) Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates *NEJM* 360: 859-73.

