



Ayuno intermitente y dieta cetogénica en el tratamiento de la obesidad.

Universidad de Sevilla.

Facultad de Farmacia.



María Luisa Barranco Ochoa

Ayuno intermitente y dieta cetogénica en el tratamiento de la obesidad.

Trabajo Fin de Grado. Bibliográfico.

Grado en Farmacia.



Facultad de Farmacia.

Universidad de Sevilla.

Alumna: María Luisa Barranco Ochoa

Tutora: María Lourdes González-Miret Martín

Área: Nutrición y Bromatología

Departamento: Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal

Presentación: 19 de Julio de 2021

RESUMEN

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la terapia dietética para el tratamiento de la obesidad, y de manera más específica, la evaluación de la dieta cetogénica y el ayuno intermitente. El objetivo ha sido conocer sus efectos, positivos y negativos, y su eficacia en relación con las dietas hipocalóricas convencionales para la pérdida de peso.

Para ello, primero fue necesario contextualizar la situación alimentaria en la que se encuentra la población mundial, en la que la prevalencia de obesidad y sobrepeso, tanto en adultos como en niños, lleva una tendencia ascendente. Como consecuencia de la obesidad, se desencadenan otras patologías, entre las que podemos destacar accidentes cardiovasculares o diabetes. Es evidente, por tanto, que se ha convertido en un problema de salud pública que se debe atajar de manera eficaz, principalmente mediante la detección precoz y la prevención, además de la aplicación de adecuadas terapias dietéticas.

Sin embargo, a nivel popular han adquirido fama determinadas dietas, no siempre saludables ni con los efectos deseados, aplicándose sin supervisión por parte de un profesional. A lo largo de la revisión queda patente que esta decisión no es la más adecuada. Estas dietas, a pesar de promover una rápida pérdida de peso al principio del tratamiento, tienen el inconveniente de una baja adherencia de los sujetos que impide un seguimiento prolongado, y en la que la mayoría de los casos vuelven a adquirir parte del peso perdido. Además, en la revisión crítica del balance beneficio-riesgo que presentan, se observan más efectos adversos que las dietas convencionales, con lo que se hace más necesario aún el seguimiento y control por parte de profesionales de la salud.

Palabras clave: Obesidad, dieta cetogénica, ayuno intermitente

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. METODOLOGÍA	3
4. RESULTADOS	4
4.1. La obesidad	4
4.2. Terapias dietéticas para la obesidad	10
- Dietas milagro	10
- Dietas bajas en calorías	11
- Dietas bajas en carbohidratos	12
- Dietas muy bajas en carbohidratos	12
- Dietas bajas en grasas	12
- Dietas muy bajas en grasas	12
4.3. Ayuno intermitente	13
- Efectos del ayuno intermitente en la homeostasia energética	16
- Grado de adhesión a la dieta y efectos adversos	17
4.4. Dieta cetogénica	18
- Fundamentos para el uso de la dieta cetogénica	20
- Grado de adhesión a la dieta, ventajas e inconvenientes	22
- Dieta cetogénica vs Dieta hipocalórica convencional	24
4.5. Obesidad y Covid-19	25
5. CONCLUSIONES	27
6. BIBLIOGRAFÍA	29

1. INTRODUCCIÓN

En la sociedad actual cada vez son más las personas que presentan sobrepeso, obesidad o distintas enfermedades relacionadas con problemas metabólicos debido a la alimentación. Según un estudio emitido por el Global Burden of Disease (2017), dirigido por el Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) de la Universidad de Washington, a nivel mundial en 2015 había 107,7 millones de niños y 603,7 millones de adultos que sufrían obesidad (Fanti et al,2021). Este aumento del peso de la sociedad, tanto en adultos como en jóvenes, pone de manifiesto un cambio de conducta alimentaria, además de convertirse en un problema de salud pública ya que distintas investigaciones relacionan el aumento de eventos cardiovasculares y cáncer, entre otras enfermedades, con valores elevados del índice de masa corporal (IMC) (Dai et al., 2020). También se visibiliza la falta de estrategias desde los sistemas de salud y por parte de los gobiernos de estos países para evitar los cada vez peores hábitos alimenticios y para combatir o ayudar a prevenir estas enfermedades (Seidell y Halberstadt, 2015).

Por otra parte, la dificultad que supone un tratamiento farmacológico o una terapia dietética tradicional para hacer frente a la obesidad, junto con la influencia cada vez mayor de Internet a través de distintas páginas de “tendencias” y opiniones de personajes públicos, están poniendo en auge una serie de dietas para la reducción de peso, promulgando su uso sin tener en cuenta, la mayoría de las veces, el asesoramiento de un profesional y sin conocer los posibles efectos sobre el organismo. Algunas de ellas gozan ya de gran popularidad, como las llamadas dieta milagro u otras como la dieta Dunkan, vegetariana, vegana o con restricción de algún tipo de nutriente.

Más recientemente, la dieta cetogénica y la restricción intermitente de alimentos se han convertido en dietas muy populares, y se aplican libremente sin la supervisión de profesionales de la nutrición y la salud. Tanto la restricción intermitente de alimentos como la dieta cetogénica están encaminadas a conseguir una pérdida de peso rápida mediante la privación temporal de ingesta calórica.

Debido a su relevancia en la sociedad actual, en este trabajo se propone realizar una revisión bibliográfica para poner de manifiesto si realmente este tipo de dietas son adecuadas para una pérdida de peso de forma saludable, los posibles efectos sobre el organismo, y si son una alternativa más eficaz en relación a otros tipos de dietas.

2. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo exponer las estrategias dietéticas que están en auge hoy en día en relación con la reducción de peso, en particular la dieta cetogénica y la restricción alimenticia o ayuno intermitente. Para ello, se realizarán revisiones bibliográficas centradas en diferentes temas:

- La obesidad, como origen y motivación para la implantación de este tipo de dietas, y la importancia que tiene esta enfermedad sobre la salud pública.
- Los hábitos alimentarios y su modificación en los últimos años como causa del aumento del peso medio en la población durante las últimas décadas.
- Las terapias dietéticas para el tratamiento de la obesidad, la recurrencia con la que se suelen implantar y sus implicaciones en la salud de la población, beneficios y riesgos.
- La dieta cetogénica y la restricción intermitente de alimentos como terapia para la obesidad y los mecanismos que activa el organismo al seguir este tipo de dietas.
- Determinar si estas terapias dietéticas son una alternativa saludable que permitan perder peso de forma segura.

3. METODOLOGÍA

El trabajo contenido en esta memoria se basa en la búsqueda y selección de estudios publicados en libros, revistas científicas y medios de divulgación de diversa índole, referente a la obesidad y las principales terapias dietéticas para su tratamiento.

Esta información, se encuentra recopilada en **Bases de Datos** que contienen gran cantidad de artículos científicos relacionados con los objetivos de esta búsqueda. Así, para este trabajo se han llevado a cabo búsquedas bibliográficas utilizando bases de datos específicas, y empleando las estrategias de búsqueda más adecuadas al objetivo del estudio. Las bases de datos consultadas han sido:

- Scopus (www.scopus.com)
- Web of Science (www.webofknowledge.com)
- Science Direct (www.sciencedirect.com)
- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

En las búsquedas de información se han planteado **estrategias de consulta** secuenciales, abarcando inicialmente conceptos más amplios, que posteriormente se fueron acotando en líneas más concretas. Los conceptos claves manejados para la búsqueda han sido: “obesidad”, “terapia dietética”, “dieta cetogénica”, “ayuno”, “ayuno intermitente” y “restricción alimentaria”, así como los correspondientes términos en inglés.

Para el estudio se han seleccionado indistintamente artículos en español e inglés, sin restricción temporal e incluyendo artículos publicados hasta la actualidad.

En cada caso, se seleccionaron para su lectura y comentario, los artículos científicos más relevantes de acuerdo con los objetivos de este Trabajo Fin de Grado.

4. RESULTADOS

4.1. LA OBESIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una excesiva acumulación de grasa que resulta perjudicial para la salud.

La obesidad tiene un gran impacto sobre la salud de las personas, no tanto en mortalidad como en morbilidad, ya que aumenta la incidencia de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, los eventos cardiovasculares o la apnea del sueño. El estudio de carga global de enfermedades (conocido como GBD por sus siglas en inglés Global Burden of Disease), que mide la salud de la población mundial, y la OMS han acreditado que la obesidad se puede considerar uno de los más importantes factores que llevan a problemas de salud, discapacidad y mortalidad a nivel mundial (OMS, 2021). En concreto, constituye el 5º factor de riesgo entre los causantes de muerte prematura en todo el mundo, y se estima que casi tres millones de personas mueren por esta causa (Covarrubias et al., 2013).

La obesidad se ha hecho patente en los años noventa debido a cambios socioculturales y económicos en la población, que han propiciado modificaciones en los hábitos alimentarios. Una de las principales transformaciones es el incremento en el consumo de alimentos ultra procesados debidos, entre otras razones, a la facilidad y rapidez de su preparación y a su bajo precio. Este cambio de hábito alimentario viene acompañado, a su vez, de una mayor tendencia al sedentarismo, con una reducción en la realización de ejercicio físico diario.

La herramienta principal para determinar el sobrepeso u obesidad de un sujeto es el índice de masa corporal que resulta de la relación entre peso y altura. Así, a partir de 1990, se acepta de forma generalizada el uso de este parámetro como herramienta para establecer el grado de sobrepeso de una persona. Con esto se consigue una armonización de los datos ya que, hasta ese momento, era complicado llegar a un acuerdo entre diferentes territorios y, por tanto, hacer una estimación óptima de la prevalencia de la obesidad a nivel mundial. Esta clasificación (Tabla 1), presente hasta este momento, fue estipulada por la OMS (OMS, 2020).

Tabla 1. Clasificación del peso según la OMS, considerando como referencia el Índice de Masa Corporal (IMC), para adultos mayores de 20 años (OMS, 2020).

Estado nutricional	IMC (kg/m ²)
Deficiencia de peso	<18,5
Intervalo normal	18,5-24,9
Sobrepeso o pre-obesidad	25,0-29,9
Obesidad tipo I	30,0-34,9
Obesidad tipo II	35,0–39,9
Obesidad tipo III	≥40

Sin embargo, otras investigaciones proponen como más adecuado determinar el grado de sobrepeso u obesidad en función de la distribución de grasa abdominal, dado que así se contempla, además, la influencia de la raza y el sexo (Rosales, 2012).

Las estrategias más relevantes son la prevención y la detección precoz de la obesidad. Una vez instaurada, las estrategias implementadas para encarar esta enfermedad implican una terapia combinada que supone un cambio de estilo de vida (dieta y ejercicio físico) y actuaciones terapéuticas mediante tratamientos con medicamentos, incluso cirugía bariátrica (Alman et al,2021).

En la presente revisión bibliográfica, se han encontrado diversos estudios que ponen de manifiesto el aumento de la obesidad en la población a nivel mundial. El realizado entre 1980 y 2008 por Finucane et al. (2011) encontró 1,5 millones de personas con sobrepeso, es decir, que presentaban un índice de masa corporal (IMC) superior a 25, de las cuales 500 mil presentaban obesidad, siendo el grupo más afectado adolescentes y niños.

A la vista de los datos, es posible determinar que el aumento global de la prevalencia de obesidad se deba a la instauración generalizada en todos los países desarrollados de los hábitos de vida poco saludables: un aumento del sedentarismo y, sobre todo, un aumento de la ingesta calórica excesiva acompañada de alimentos de baja calidad nutricional, como son los alimentos ultra procesados y más energéticos. Sin embargo,

también está influenciado por otros factores como el medio ambiente, el nivel sociocultural o la genética (Figura 1) (Seidell y Halberstadt, 2015).

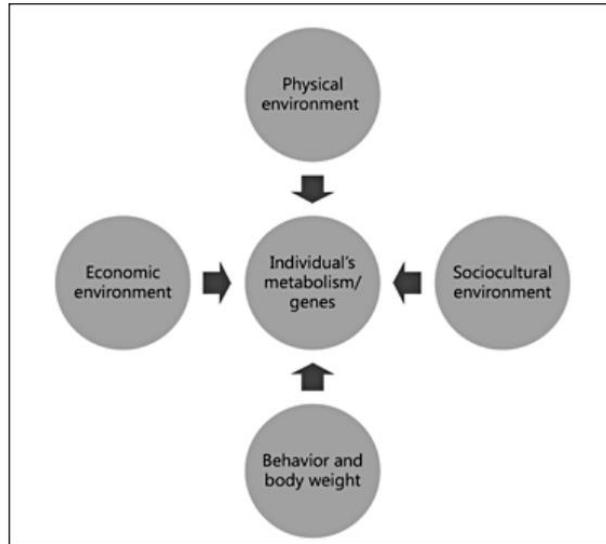


Figura 1. Factores causantes del sobrepeso (tomada de Seidell y Halberstadt, 2015)

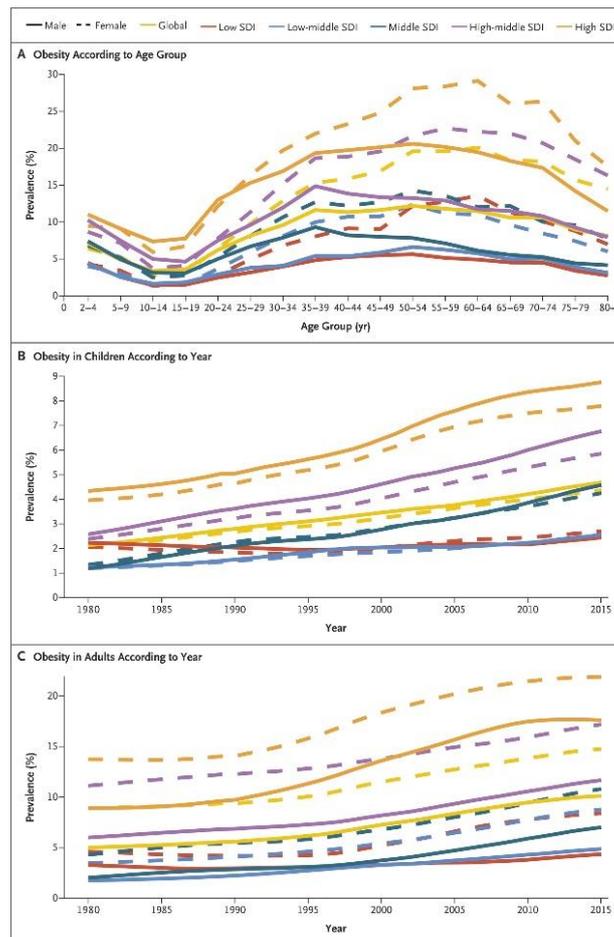


Figura 2. Variación de la prevalencia por años, sexo y grupos de edad (tomada de Afshin et al., 2017)

Otro estudio realizado en 2015 (Afshin et al., 2017) muestra la diferente prevalencia de obesidad que existe dependiendo del sexo y edad. El dato más relevante que podemos extraer de este estudio es la mayor prevalencia de la obesidad entre mujeres en cualquier intervalo de edad. También podemos observar que el pico se encuentra entre los 60-64 en las mujeres, mientras que en los hombres se encuentran entre los 50 y 54 años (Figura 2).

Algunos estudios encontraron la correlación existente entre valores altos del IMC con un índice de muertes globales y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), observándose un incremento entre los años 1990 y 2017 (Dai et al., 2020). Como ejemplo, sólo en EE. UU., la morbilidad anual debida a un elevado índice de masa corporal puede ser cuantificada de forma estimada en 216.000 muertes y en un coste de 113,9 billones de dólares en asistencia sanitaria directa en el año 2008 (Danaei et al, 2009; Tsai et al, 2011). Este problema podría asociarse con la falta de intervenciones por parte del gobierno de los países implicados (en este caso EE. UU.), en una sociedad en la que cada vez resulta más preocupante la obesidad, y que se hace más patente en la población más joven. También podría estar atribuida a la formación de los médicos, centrada en atajar la etiología de la enfermedad atacando a factores bilógicos, y dejando pasar por alto los factores psicológicos y conductuales de la salud de la que se encuentra impregnada la sociedad.

El estudio del GBD (Dai et al., 2020) evaluó 68,5 millones de personas en casi 200 países distintos para realizar la comparativa de la evolución de esta enfermedad, y observó que la tasa de obesidad en la población se duplicó en 70 de los países participantes en el estudio.

Para el estudio de la repercusión que supone la obesidad en la salud, primero es necesario conocer los 4 grupos en los que se dividen los AVAD a partir del estudio tomado como referencia en este caso:

- Grupo 1: Enfermedades transmisibles, maternas y de neonatales y enfermedades nutricionales, enfermedades no transmisibles y lesiones.

- Grupo 2: Enfermedades distintas de las propuestas en el Grupo 1 (p.e. enfermedad cardiovascular).
- Grupo 3: Subgrupos más específicos (p.e., accidente cerebrovascular).
- Grupo 4: Causas de las enfermedades presentadas en el grupo anterior (p.e., accidente cerebrovascular isquémico).

De los resultados del estudio se dedujo que las enfermedades más comunes asociadas a un alto IMC son diabetes, accidentes cardiovasculares y enfermedades renales. Sin embargo, también se observó que un IMC elevado actuaba como factor de protección contra el cáncer de mama en mujeres de 20 a 50 años. Esto podría deberse a la denominada paradoja de la obesidad, puesta de manifiesto en un estudio en que los pacientes con sobrepeso y obesidad respondieron mejor a los fármacos que ayudan al sistema inmunológico a luchar contra algunos tipos de cáncer (Wang et al., 2019).

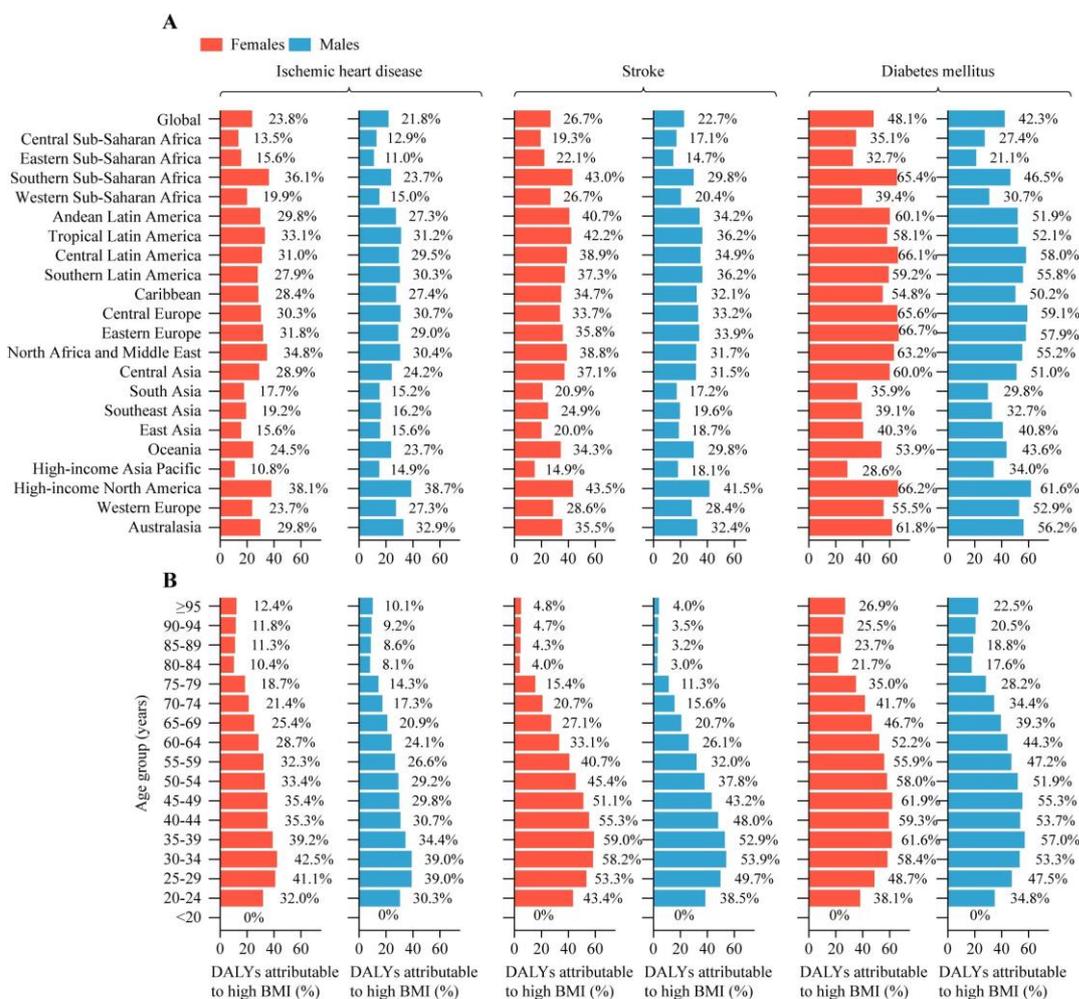


Figura 3. Principales patologías asociadas con la obesidad. Estratificación por sexo, grupos de edad y países (tomada Afshin et al., 2017)

Por último, también se tuvo en cuenta en índice sociodemográfico en el estudio, el cual viene determinado por tres factores:

- la tasa de gestación en menores de 25
- el nivel educativo de los niños mayores a 15 años
- los ingresos

En función de estos datos, a cada país se le asigna un valor de 0 a 1, siendo el 0 un nulo desarrollo y 1 el máximo desarrollo.

Atendiendo al índice sociodemográfico (Figura 3), se observó que los países con valores más bajos fueron en los que se produjo un mayor aumento de la obesidad. Sin embargo, en el caso de América del Norte, a pesar de tener unos un alto índice, con ingresos altos, en los últimos años se produjo una importante aceleración de las patologías asociadas con la obesidad (Afshin et al., 2017).

4.2. TERAPIAS DIETÉTICAS PARA LA OBESIDAD.

Dado que la obesidad es un exceso de grasa acumulada en las reservas corporales, las terapias dietéticas se basan en la restricción de la ingesta energética, generalmente modificando la composición en macronutrientes. En este apartado se revisarán las dietas con modificación de energía o de distribución de macronutrientes más comunes hoy en día y el efecto que tienen sobre el peso.

- **Dietas “milagro”**

Desafortunadamente, las dietas más populares hoy en día son las que prometen conseguir una *pérdida de peso rápida y sin esfuerzo*. Sin embargo, está sobradamente demostrado que este tipo de dietas, conocidas como “*dietas milagro*”, además de no conseguir lo que prometen, pueden tener asociadas graves consecuencias para la salud (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007).

Por su parte, diversas asociaciones españolas han elaborado una lista de características para identificar las dietas poco saludables (Tabla 2), como son prometer resultados rápidos y mágicos, prohibir el consumo de algún alimento o grupo de ellos, contener

listas de alimentos “buenos” y “malos”, o atribuir propiedades extraordinarias a algún alimento.

Tabla 2. Características identificativas de una dieta milagro.

Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas (2012)	Academia de Nutrición y Dietética (2019)
<p>Prometen resultados rápidos.</p> <p>Prometen resultados “mágicos”</p> <p>Prohíben un grupo o grupos de alimentos.</p> <p>Incluyen relatos, historias o testimonios, sin documentar, para aportar credibilidad.</p> <p>Afirmaciones que sugieren que el producto es seguro, ya que es "natural"</p> <p>Exageran o distorsionan la realidad científica de un nutriente o alimento.</p> <p>Incluyen o se basan en el consumo de preparados que vende quien promueve el tratamiento dietético.</p>	<p>Pérdida de peso muy rápida</p> <p>Limita ciertos grupos de alimentos y permite cantidades ilimitadas de otros.</p> <p>Promulga combinaciones específicas de determinados alimentos</p> <p>Menús muy rígidos.</p> <p>La actividad física es totalmente indispensable</p>

Atendiendo a estas características cabe hacer una aclaración, dado que algunas dietas como la vegetariana o vegana, aunque restringen o prohíben el consumo de ciertos alimentos (en este caso los de origen animal), no están consideradas dietas milagro ya que lo que buscan no es una pérdida de peso del individuo sino un cambio en el estilo de vida de la persona, además de cuidar de manera especial que el organismo reciba todos los nutrientes necesarios, a pesar de la limitación de alimentos que promueven (Winterman et al., 2021).

- **Dietas bajas en calorías.**

Proporcionan al individuo unas calorías inferiores a la mitad de su gasto energético total, pudiendo llegar a un déficit de hasta 1000 kcal al día. Un ejemplo de este tipo es la **dieta Dunkan** que se desarrolla en cuatro etapas con diferente estructura de ingesta de alimentos en cada una. La primera etapa se denomina *ataque*, dura de 3 a 10 días y sólo

se consumen alimentos ricos en proteínas y bajos en grasas. La segunda llamada *crucero*, alterna un día que sólo se consumen proteínas con uno que se consumen verduras con bajo índice glucémico. En la tercera etapa o *mantenimiento* se intenta que el sujeto no recupere el peso perdido y se empiezan a tomar carbohidratos complejos. En la última etapa o *estabilización* el sujeto puede volver a la dieta liberalizada con dos condiciones: que un día en semana sólo se consuman proteínas, y tomar tres cucharadas de salvado de avena todos los días.

Otro ejemplo es la **dieta Atkins**, alta en el consumo de proteínas y también consta de cuatro etapas. La primera o *inducción*, intenta bajar el peso restringiendo los carbohidratos a sólo 20 gramos al día y sólo se toman proteínas de origen vegetal. En la segunda o *pérdida de peso continua* se aumenta los carbohidratos hasta 40 gramos al día. Las dos siguientes etapas, *mantenimiento previo* y *mantenimiento*, lo que pretenden es que no se recupere el peso perdido por lo que se introduce el ejercicio y 10 gramos de carbohidratos por cada semana.

- **Dietas bajas en carbohidratos.**

Son aquellas en las que se consume una cantidad menor de 130 gramos de carbohidratos al día o menos del 25% del aporte total de energía. A este grupo pertenecen las etapas 3 y 4 de la dieta Atkins y el ayuno intermitente.

- **Dietas muy bajas en carbohidratos.**

Proponen el consumo de menos de 20 gramos de carbohidratos al día o menos del 20% de la energía total, y completa las calorías con grasas y proteínas. En este grupo se encuadra la dieta cetogénica.

- **Dietas bajas en grasas.**

Son aquellas en las que el aporte calórico que proviene de la grasa debe ser inferior al 30% del total de la energía. La OMS aconseja que el aporte de ácidos grasos saturados sea inferior al 10%.

- **Dietas muy bajas en grasas.**

Estas dietas están recomendadas en sujetos con hiperlipidemia o para aquellos que después de pasar tres meses en una dieta baja en grasas no consiguen los objetivos

deseados. El aporte de grasa se encuentra en torno al 15-20% de la energía total, los ácidos grasos saturados deben ser menor al 7% y el colesterol menor a 200 mg/día.

En diferentes estudios (Tabla 3) se evalúa la pérdida de peso de pacientes que siguieron estas dietas.

Tabla 3. Efectos en el peso de diferentes dietas tras 6 meses de aplicación (adaptada de Winterman et al., 2021)

Dieta	Pérdida media de peso en 6 meses	Referencia del estudio
Dieta Atkins Dieta de Zona	Atkins: 10.14 kg Zona: 8.4 kg	Johnston et al., 2014
Ayuno intermitente	5.7 kg	Cho et al., 2019 Harris et al., 2018
Dieta Paleolítica	4.9 a 8.1 kg	Ghaedi et al., 2019 de Menezes et al., 2019
Dietas veganas Dieta vegetariana	Vegetariana: 6.5 kg Vegana: 4.8 kg	Huang, 2015

En el caso de la dieta Atkins, se da una pérdida de peso acelerada durante los primeros 6 meses, pero cuando se mantiene en un periodo de tiempo prolongado, un año completo, ocurre una recuperación de peso alrededor de 4 kg. En la dieta de Zona ocurre lo mismo, con una recuperación de aproximadamente 2,5 kg en un año. Además, en este tipo de dietas la pérdida de peso va ligada con una pérdida de masa magra, lo que no resulta beneficioso ya que el objetivo es solo la pérdida de masa grasa.

Sin embargo, las dietas que proponen un cambio de estilo de vida, como por ejemplo la vegetariana, no producen recuperación de peso por parte de los pacientes ya que favorecen la instauración de un hábito alimentario más adecuado.

De estos resultados se deduce que, a pesar de que al principio resulten mucho más satisfactorias las dietas milagro por la rápida reducción de peso, la adherencia a largo plazo es muy baja incluso con efecto rebote de aumento del peso, por lo que finalmente son de escasa utilidad en el tratamiento de la obesidad, incluso con repercusiones negativas en la salud (Winterman et al., 2021).

4.3. AYUNO INTERMITENTE

Se entiende por **ayuno** la restricción temporal de la ingesta de alimentos. La falta de ingesta alimentaria produce determinados efectos sobre el organismo que es importante conocer. Para ello, debemos de tener en cuenta los procesos bioquímicos que ocurren. En situaciones normales, los nutrientes energéticos entran en el ciclo de Krebs para su metabolización y así conseguir la energía que nuestro cuerpo necesita. Durante el ayuno, al no haber aporte energético, el organismo se adapta para seguir produciendo energía sin la ingesta de nutrientes, y lo hará utilizando las reservas existentes, principalmente lípidos, ya que presentan dos ventajas fundamentales:

- su valor calórico es de 9 kcal/g, lo que implica que con la misma cantidad se obtendrá más energía que utilizando carbohidratos o proteínas (4 kcal/g en ambos casos),
- no se almacenan hidratados (no retienen agua), como en el caso del glucógeno, por lo que su almacenamiento es más eficaz.

Durante el ayuno, desde el punto de vista bioquímico y fisiológico, se pueden diferenciar distintas etapas (Sanz y Ortiz, 2007):

- *Etapa 1 - Fase hipoglucémica:* El organismo utiliza el glucógeno almacenado y la glucosa, tanto la que se encuentra en circulación como la almacenada en forma de glucógeno. Sin embargo, esta reserva es de corta duración, con un máximo de 24-48 horas, tras lo cual se produce la hipoglucemia. Ante la falta de aporte de glucosa, la que hay en el organismo se destina al SNC, el cual se encargará de activar la liberación de catecolaminas para continuar con el aporte de glucosa al SNC. En el organismo se producirán dos acontecimientos para combatir la hipoglucemia: por una parte, los tejidos empiezan a metabolizar ácidos grasos y cuerpos cetónicos, y por otro lado, aumenta la gluconeogénesis para sintetizar glucosa a partir de aminoácidos y glicerol.
- *Etapa 2 - Fase cetogénica:* Se inicia con la aparición de la hipoglucemia, que será la que dé lugar a la metabolización de los lípidos. Aquí entraran en juego hormonas de varios órganos para conseguir el aporte de energía:

- Hipotálamo:
 - ACTH: Libera fosforilasa que produce glucogenólisis y forma glucosa-6-P
 - Cortisol: Se libera en situaciones de estrés
 - Hormona del crecimiento: Hipergluceante, inhibe la glucólisis y aumenta la oxidación de grasas (acción lipolítica y cetogénica)
 - TSH: Disminuye la liberación de insulina y aumenta el metabolismo general
- Glándulas suprarrenales:
 - Catecolaminas: produce la inhibición de la captación de glucosa por el músculo y aumento de la lipólisis en el tejido adiposo
 - Glucocorticoides: índice la liberación de aa a partir de proteínas y su captación por el hígado, y aumenta la actividad de las enzimas fruttosadifosfato-difosfatasa y glucosa-6-fosfatasa
- Páncreas:
 - Glucagón: aumenta los niveles de glucosa en sangre
 - Insulina: mantiene estables los niveles de glucosa en sangre

En esta fase se produce la adaptación al ayuno, reduciéndose el metabolismo basal.

- *Etapa 3:* Si el ayuno se prolonga en exceso, el organismo puede llegar a consumir prácticamente sus reservas de grasa y empezará a utilizar las proteínas como fuente de energía. Uno de los signos característicos de esta etapa es la aparición de edema generalizado, lo que es un claro indicador de que se está comprometiendo la salud por forzar al organismo por encima de sus posibilidades.

Entre las modificaciones corporales que se producen en el organismo durante el ayuno encontramos:

- Pérdida de agua: hay que tener en cuenta que una pérdida superior al 20-25% resultaría mortal, por lo que es fundamental su aporte, al igual que el de electrolitos durante el ayuno.

- Diuresis: durante el ayuno el órgano principal encargado de la eliminación del organismo es el riñón. Durante los tres primeros días suele haber una etapa de poliuria debido a que se produce la eliminación del tejido graso magro, que contiene agua almacenada, y que el organismo sufre una acidosis metabólica que aún no se ha compensado. A partir del tercer día se vuelve a niveles de orina normales debido a los mecanismos compensatorios del cuerpo, principalmente a la liberación de hormona antidiurética.
- Disminución de peso: se puede llegar hasta los 3 kilos por día, principalmente debido a las pérdidas de agua, pero también grasa. Es a partir de los diez días cuando comienza a perderse masa magra.
- Disminución de la segregación de leptina por las células del tejido adiposo
- Disminución de plasma, por lo que habrá un aumento inicial del hematocrito y los leucocitos.

El **ayuno intermitente** consiste en la restricción de la ingesta de alimentos durante uno o más días completos. El grado de ayuno, total o parcial, es variable: el que implica que durante el día de ayuno no se puede ingerir ningún alimento (aporte 0), el que permite un aporte calórico del 25% del gasto energético durante el día de ayuno y suele ser el más utilizado, o en el que sólo se permite ingerir alimentos bajos en calorías (Rosas et al. 2018).

Existen distintas variantes en la aplicación de las **dietas con restricción intermitente de alimentos**, entre las que nos encontramos (Winterman et al., 2021):

- **Ayuno en días alternos o ayuno 5:2**: consiste en 2 días en los que se realiza ayuno total y 5 en que se mantiene una dieta normal.
- **Ayuno modificado en días alternos**: también sería 5:2, pero en este caso, en los 2 días de ayuno se permite una ingesta calórica por debajo del 25% del gasto energético total.
- **Ayuno con restricción de tiempo**: se realiza ayuno todos los días, aunque pueden variar el tiempo de ayuno entre 16-18 horas.

- **Ayuno 2:5:** que consiste en restringir la ingesta de alimentos al cincuenta por ciento del gasto energético total de la persona durante 5 días consecutivos
- **Ayuno alternado:** un día completo de ayuno seguido de un día de reposición.

Efectos del ayuno intermitente en la homeostasia energética

Las modificaciones en el organismo tras someterse a este tipo de dieta ocurren a diferentes niveles. La homeostasia energética está regulada por el SNC donde el centro integrador de las señales periféricas y centrales es el hipotálamo. Por un lado, durante el periodo postprandial, leptina e insulina llegan al hipotálamo y serotonina a los núcleos de Rafe para avisar al organismo de la presencia de nutrientes. Esto hace que se activen las neuronas anorexígenas que terminan dando lo que conocemos como sensación de saciedad. Por otra parte, durante los periodos de ayuno se liberan glerina y glucagón, que al activar las neuronas orexígenas aumentan la sensación de hambre y disminuyen el gasto energético. Cuando mantenemos una restricción alimenticia durante largos periodos de tiempo, estos procesos se ven modificados.

Respecto a las hormonas orexígenas y anorexígenas, el estudio de Rosas et al. (2018), realizado en sujetos de ambos sexos, que mantuvieron ayuno intermitente durante 14 días, pone de manifiesto que las mujeres muestran un descenso de los niveles de glerina que no se produce en los hombres, lo que evidencia que la pérdida de peso es distinta entre sexos.

En cuanto al tejido adiposo, en un estudio realizado por Kochan et al. (2006) se sometieron ratas macho a privación de alimento con recuperación de ingesta cada tres días. Tras 8 ciclos, se observó que la enzima ácido graso sintasa aumentó casi un 50% en el tejido adiposo blanco, y se mantuvo en valores tres veces por encima de los normales hasta doce días consecutivos después de la vuelta a la ingesta de alimentos. Al hacer una comparación entre el grupo control (no sometido al ayuno) y el grupo ensayo (con los 8 ciclos de tratamiento), tras ser sometidos ambos a 3 días a ayuno, los resultados obtenidos fueron que el grupo que había participado en el estudio sufría un aumento considerable de la enzima málica y la enzima ácido graso sintetasa.

En otro estudio también realizado en ratas macho, esta vez sometidos a un ayuno intermitente al 50% de la ingesta calórica, se observó una sobreexpresión de enzimas y factores de transcripción que potencian la lipogénesis y adipogénesis (Karbowska y Kochan, 2016).

Grado de adhesión a la dieta y efectos adversos

Un punto muy importante en las dietas que persiguen una pérdida de peso es que el sujeto sea capaz de seguirlas, es decir, que presente adherencia a la dieta implantada. Como se ha mencionado anteriormente, las dietas altamente restrictivas hacen difícil su cumplimiento. Este es el caso del ayuno intermitente que afectan parámetros como la homeostasia energética.

Después de dos semanas de dieta, puede observar que los sujetos, a pesar de ser individuos saludables, muestran dificultad para el seguimiento debido, principalmente, a la sensación de hambre, aunque pueden aparecer también otros efectos adversos como puede ser malestar general, edemas o constipación en los sujetos.

La evidencia en animales, en este caso ratas, muestra que hay un desequilibrio sensorial de la saciedad tras someterlas a este tipo de dietas, y cuando ya tienen acceso ilimitado a alimentos por no estar sometidos a la dieta, se produce una activación de perfiles obesogénicos, ya que se alimentan sin parar a pesar de haber ingerido alimentos previamente (Rosas et al., 2018).

Por tanto, a pesar de que se ha evidenciado la pérdida de peso al seguir este tipo de dietas, también se pone de manifiesto que no resultan más eficaces en la pérdida de masa corporal y se ve comprometida su adhesión a ellas con dificultades para seguirlas durante largos periodos de tiempo. Por tanto, seguiría siendo preferible la pérdida de peso a largo plazo. Y como punto más importante, se destaca la activación del perfil obesigénico que conllevaría la recuperación del peso (Rosas et al., 2018).

4.4. DIETA CETOGÉNICA

Cuando se habla de dieta baja en carbohidratos, hay que tener en cuenta algunas consideraciones, ya que esta información por sí sola resulta insuficiente. Dado que existe una relación matemática entre el porcentaje de energía de los macronutrientes (carbohidratos, grasas y proteínas) en condiciones isoenergéticas, cuando en una dieta se impone la bajada del aporte de un macronutriente, se dará también la subida de otro u otros, hasta alcanzar el cómputo total. Así, para clasificar una dieta como *baja en carbohidratos* deberemos tener en cuenta (Schutz et al., 2021):

- si las cantidades están expresadas en valor absoluto de energía (kilocalorías o kilojulios), en masa (gramos) o en porcentaje de la energía total, supondrá diferente aportación (los gramos de grasas y de carbohidratos no poseen las mismas calorías).
- se deben especificar también los niveles del resto de macronutrientes acompañantes

Por otro lado, cuando se aplica una dieta baja en un macronutriente (menor cantidad de lo que se considera un equilibrio nutricional), se atribuye el efecto que se consigue al agotamiento de este macronutriente (en este caso, carbohidratos), sin tener en cuenta la alteración de la proporción de los otros macronutrientes (alto contenido en grasas o proteínas). Esto resulta un error, porque con la misma cantidad de carbohidratos es posible conseguir diferentes resultados debido a la contribución de la proporción del resto de macronutrientes.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se define la **dieta cetogénica** (ketogenic diet, KD) como aquella que se caracteriza por ser baja en carbohidratos, alta en grasas y adecuada en proteínas.

Esta dieta se ha usado desde hace siglos para el tratamiento de la diabetes y epilepsia antes de que se hubieran descubierto los correspondientes tratamientos actuales. Ha demostrado ser eficaz para la reversión de la obesidad, el síndrome metabólico y diabetes tipo 2 o la falta de músculo asociada a la edad, y presenta potencial terapéutico para la prevención y tratamiento de otras enfermedades crónicas (Aronica et al,2020).

El beta-hidroxibutirato (BHB) y el acetoacetato son dos cuerpos cetónicos que se producen en el organismo como subproducto del metabolismo de las grasas cuando hay un exceso de ácidos grasos disponibles. Estas cetonas y los ácidos grasos van a ser la

fuerza principal de energía cuando existe una restricción de alimentos o de carbohidratos ya que pueden servir como sustrato energético importante en ciertas condiciones, y pueden cambiar el uso de las reservas corporales de carbohidratos y de grasas. Las estrategias dietéticas para aumentar las concentraciones sanguíneas de cuerpos cetónicos requieren una dieta rica en grasas y extremadamente baja en carbohidratos (dietas cetogénicas) (Pinckaers et al., 2017).

La dieta cetogénica produce un cambio en el metabolismo, que provoca la utilización de la grasa en lugar de los carbohidratos. Existe una clara evidencia de que esto permite la rápida pérdida de peso.

Pero es importante tener en cuenta que la pérdida de peso con la dieta cetogénica está relacionada íntimamente con la genética, por lo que será necesario hacer una revisión entre el polimorfismo del nucleótido simple que existe interindividualmente para ver en que sujetos merecerá la pena establecer esta dieta, ya que determinará el efecto de la dieta sobre el individuo (Aronica et al,2020). Se sabe que la dieta cetogénica está contraindicada y es potencialmente letal en personas afectadas por determinados errores innatos del metabolismo que impiden que el cuerpo use cetonas o ácidos grasos como combustible, como defectos congénitos del metabolismo de las cetonas y de la oxidación de ácidos grasos. Sin embargo, está favorecida en los habitantes del Ártico ya que sufren una mutación en el gen CPT1A debido a que su alimentación está basada en un bajo contenido en carbohidratos y un alto contenido en grasas.

Fundamentos para el uso de la dieta cetogénica

Estas dietas son consideradas cardioprotectoras por el perfil lipídico poco aterogénico que consiguen en el sujeto (aumentan los niveles de HDL) (Covarrubias et al., 2013).

Las cetonas producidas durante estas dietas por la restricción de carbohidratos al que se somete el sujeto aumentan la capacidad antioxidante del organismo debido a que provocan un aumento de la producción de glutatión mitocondrial (Nuttal y Gannon, 2012).

También son consideradas anticancerígenas debidas a que tienen la facultad de disminuir la dimensión del tumor por la privación de la angiogénesis y la poca cantidad de glucosa disponible (Pérez, 2008).

Otra característica, y por lo que tiene tanta aceptación esta dieta, es la capacidad de producir saciedad. Esto se debe, por un lado, a que a que grasas y proteínas tienen una digestión más prolongada, por lo que permanecen en el estómago durante más tiempo, además de provocar una mayor producción de colecistoquinina que inhibe la sensación de hambre. Por otro lado, también se debe a que las cetonas producidas provocan un aumento de los niveles de leptina y una bajada de los niveles de grelina (Covarrubias et al., 2013), que, como se ha comentado con anterioridad, son las encargadas de activar las neuronas anorexígenas (dan sensación de saciedad) y las neuronas orexígenas (dan sensación de hambre y disminución del gasto energético), respectivamente.

Un estudio desarrollado por Hall et al. (2021) realiza una comparativa entre las dietas bajas en grasa (consumo de 75% de la energía en carbohidratos y 10% en grasas) y bajas en carbohidratos (consumo de 75% de la energía en grasas y 10% en carbohidratos) en relación con su eficacia. El estudio se realizó en dos grupos de adultos (Figura 4) uno por cada tipo de dieta, durante 14 días. Ambas dietas tenían en común no incluir alimentos ultra procesados ni verduras con almidón. Todos los sujetos eran pacientes de la Unidad de Investigación de la Clínica Metabólica en el Centro Clínico del National Institutes of Health, ninguno de ellos conocía la finalidad del estudio, ni se les informó de que la dieta estaba destinada a la pérdida de peso.

Al final del estudio se evaluaron las pérdidas de peso entre ambas dietas (Figura 5). Como podemos observar, la dieta baja en carbohidratos promueve una mayor bajada de peso en comparación con la baja en grasas.

Al evaluar otros aspectos relevantes, también se encontró que con la dieta baja en carbohidratos se consiguen disminuir sustancialmente los niveles de glucosa y de insulina. Por su parte, con la dieta baja en grasas se consigue disminuir el apetito de los pacientes.

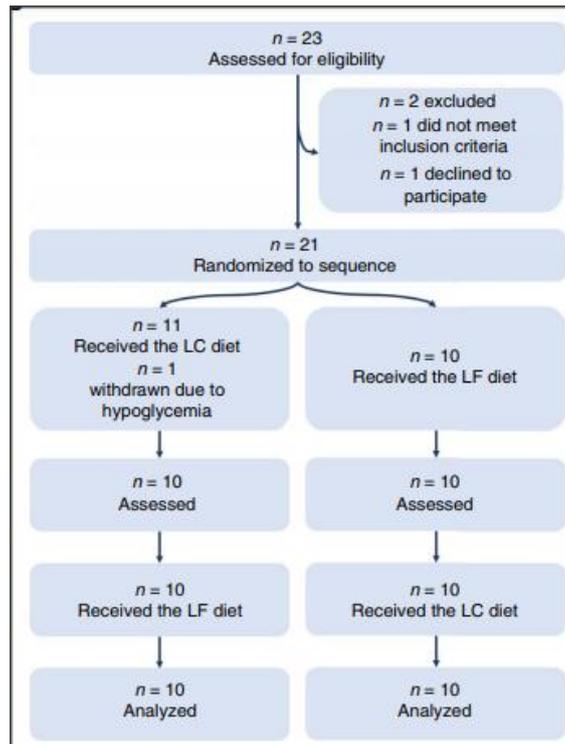


Figura 4. Diseño experimental de participantes en el ensayo (tomada de Hall et al., 2021).

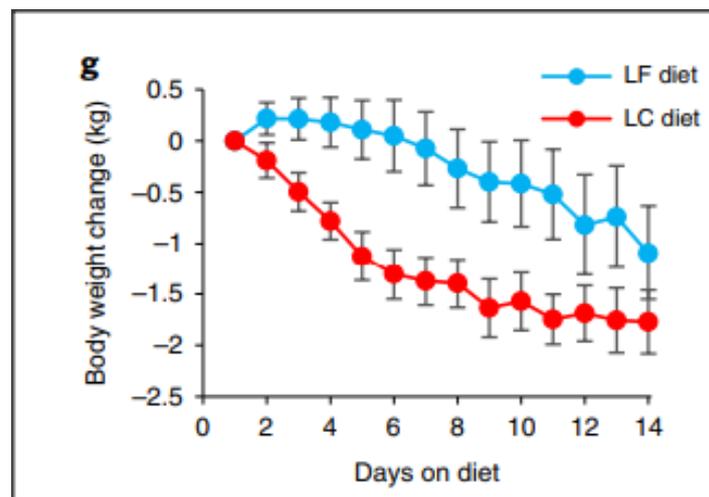


Figura 5. Evolución de las pérdidas de peso (tomada de Hall et al., 2021)

Los sujetos disminuyen la ingesta calórica en la segunda semana de la dieta baja en carbohidratos y esto coincide con un aumento de beta-hidroxibutirato en sangre.

Al comparar estas dietas a largo plazo, en las dietas bajas en carbohidratos hay una reducción sustancial del apetito alrededor de 10 a 15 semanas en comparación con las dietas bajas en grasas.

Además, otro punto a favor de la dieta baja en carbohidratos es que se produce una disminución de triacilglicéridos en ayunas frente a la dieta baja en grasas en las que hay un aumento. Como bien es sabido, una elevada tasa de triacilglicéridos en sangre, tanto en ayunas como tras la ingestión de alimentos, aumenta el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (Hall et al., 2021).

Grado de adhesión a la dieta, ventajas e inconvenientes

La dieta cetogénica ha adquirido una amplia fama, con un alto grado de aceptación por los pacientes que la practican, en particular debida a su eficacia en la reducción de peso y la mejor adaptación por evitar la sensación de hambre que aparece en otro tipo de dieta.

Su fama y la extensión de su práctica ha llevado a numerosos investigadores y nutricionista a realizar una comparativa ente ventajas e inconvenientes (resumidas en la Tabla 4), y plantearse si realmente el beneficio de la pérdida de peso supera a los riesgos que supone la aplicación de la dieta y llevarla a cabo durante un largo periodo de tiempo.

Hay claras evidencias que muestran que los sujetos que siguen esta dieta, a los pocos días o semanas, comienzan a sentir efectos indeseables como fatiga crónica, náuseas, dolores de cabeza, caída del cabello, tolerancia reducida al alcohol, rendimiento físico reducido, palpitaciones del corazón, calambres en las piernas, boca seca, mal sabor de boca y mal aliento, gota o estreñimiento.

Por otro lado, en pacientes diabéticos e hipertensos podrían darse otras complicaciones, como una disminución de la tensión arterial y de la necesidad de insulina, por lo que sería necesario una monitorización y seguimiento de sus tratamientos.

El riesgo de producir acidosis metabólica hace que esta dieta esté contraindicada en embarazadas y mujeres lactantes, ya que podría llegar a ser mortal.

Tabla 4. Principales ventajas e inconvenientes de la dieta cetogénica (adaptada de Covarrubias et al., 2013)

Ventajas	Inconvenientes
Eficaz disminución de peso	Poca adherencia
Mayor efecto saciante	Halitosis
Disminución de colesterol y triacilglicéridos	Estreñimiento / Diarrea
Elevación de los niveles de HDL	Pérdida de vitaminas y minerales
	Astenia
	Calambres
	Perfil de lípidos plasmáticos inadecuado

Además, en un estudio (Schutz et al., 2020) se muestra que las poblaciones que solo consumen entre un 30-40% de la ingesta calórica en carbohidratos se produce una disminución de unos 2,3 años en las expectativas de vida, que llega hasta los 4 años si la ingesta se encuentra por debajo del 30%. En la Figura 6 se observa la correlación entre el porcentaje de ingesta de carbohidratos y la reducción de la longevidad.

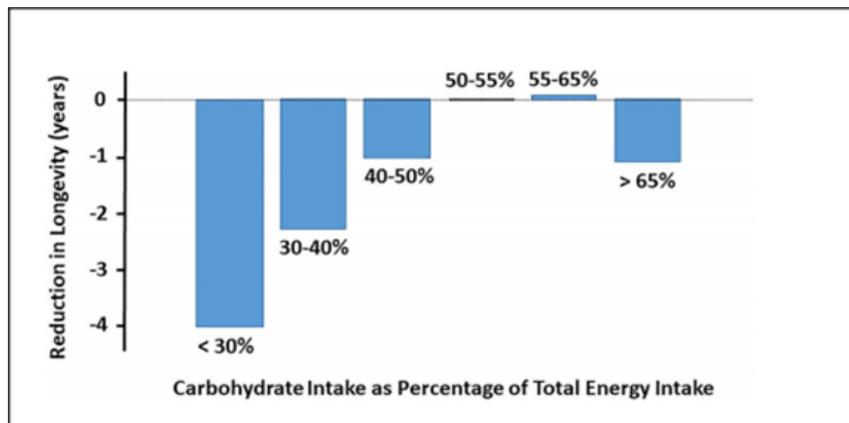


Figura 6. Relación de la longevidad con la ingesta de carbohidratos en la dieta (tomada de Schutz et al., 2020)

Dieta cetogénica vs Dieta hipocalórica convencional

- La pérdida de peso es similar en ambos tipos de dietas
- La reducción del colesterol es superior en las dietas cetogénica que, en las convencionales, sin embargo, esto sólo se cumple si es a largo plazo, con lo que conlleva la aplicación de dietas en periodos prolongados.

- Aunque en ambas hay una disminución eficaz de los niveles de LDL, se consideran más eficaces en las hipocalóricas convencionales.
- Las dietas cetogénica tienen un mejor perfil en los niveles de HDL que en las hipocalóricas convencionales.
- Las dietas cetogénicas muestran una disminución eficaz de los niveles de triacilglicéridos

A la vista de estos datos, se observa la dieta cetogénica presenta mayor número de inconvenientes que de ventajas. Además, el porcentaje de peso perdido es equiparable a la pérdida que se obtiene aplicando una dieta hipocalórica convencional y existe una mayor probabilidad de abandono (Covarrubias et al., 2013).

4.5. OBESIDAD Y COVID-19

Hace un año, el 15 de marzo de 2021, la Covid-19, una nueva enfermedad infecciosa causada por un coronavirus (Sars-Cov2), fue declarada pandemia. A pesar de su baja mortalidad (alrededor de 2,3%) se determina esta decisión por su rápida expansión. Hoy es bien sabido que la Covid-19 tiene mayor probabilidad de producir un desenlace fatal en personas con una edad avanzada, pero también en pacientes que padecen enfermedades como hipertensión, diabetes, obesidad o enfermedad renal.

Esto condujo a poner el foco en los estilos de vida de la población para contener futuros brotes, ya que estas enfermedades están muy relacionadas con la alimentación y el estilo de vida del sujeto, como se ha puesto de manifiesto en una revisión (Schutz et al., 2021).

La obesidad en sujetos jóvenes resulta un factor directo de complicaciones producida por la infección de Covid-19. Además, también se debe tener en cuenta y relacionarlo con la obesidad ya que hay un aumento de la coagulación y fibrinólisis defectuosa que puede llevar a una tendencia a sufrir un trombo, que se verá potenciado por la infección.

Relacionando esto con el tema tratado en el presente trabajo, la dieta cetogénica se considera una dieta que permite mantener un buen estado nutricional disminuyendo eficazmente la grasa del individuo. Los cuerpos cetónicos liberados durante la dieta van

a tener un papel fundamental en el estudio debido a la capacidad que tienen como moduladores antiinflamatorios e inmunológicos, dos factores determinantes en el desarrollo de una covid grave. Esta dieta, por tanto, va a ser capaz de modular tanto células inmunes adaptativas como innatas.

Por otro lado, el estudio también muestra como los pacientes que padecen obesidad presentan niveles muy superiores de la transcripción para ACE2 que se encuentran en la superficie de los neumocitos, que son las células que utiliza el coronavirus para penetrar en el organismo e infectar. Por lo tanto, los pacientes que padecen obesidad tienen un mayor riesgo no sólo de sufrir complicaciones sino también que tienen una mayor tendencia a infectarse.

El estudio aconseja llevar una dieta cetogénica combinada con triacilglicéridos de cadena media como medida profiláctica y tratamiento complementario para combatir la infección por Covid-19. El aumento de cuerpos cetónicos endógenos inducido por la dieta cetogénica podrían representar una estrategia más valiosa para prevenir la infección por Sars-Cov2 y los resultados adversos en pacientes obesos, particularmente en el contexto actual de una emergencia pandémica prolongada.

5. CONCLUSIONES

La obesidad es una de las enfermedades de mayor prevalencia mundial, que afecta cada vez más a personas de menor edad. Está relacionada con el desarrollo de otras patologías causantes de un alto grado de morbi-mortalidad a nivel global. Se hace necesario el desarrollo de herramientas para la detección precoz y su tratamiento, así como un adecuado asesoramiento desde los distintos sectores sanitarios.

En el Trabajo Fin de Grado se ha realizado una revisión bibliográfica sobre las terapias dietéticas orientadas al tratamiento de la obesidad, haciendo hincapié en la dieta basada en ayuno intermitente y la dieta cetogénica. A partir de esta revisión, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1) La importancia de la obesidad promueve la aplicación de dietas para la pérdida de peso desde ámbitos no profesionales, que no cuentan con el asesoramiento y el seguimiento de un especialista, con el reclamo de conseguir una pérdida de peso rápida y fácil.
- 2) Las conocidas como “dietas milagro” son las más populares, al tiempo que menos recomendables: provocan deficiencias nutricionales, alteraciones metabólicas y pérdida de peso a costa de la masa magra. Además, no alcanzan los objetivos terapéuticos debido a la falta de adherencia del paciente y abandono de la dieta por ser muy restrictivas, con lo que no consiguen un cambio en su estilo de vida y se recupera rápidamente el peso perdido.
- 3) El ayuno intermitente consiste en la restricción de la ingesta de alimentos, total o parcial, durante uno o más días completos, con diversas variantes de aplicación: ayuno en días alternos (5:2, 2:5, 1:1) o con restricción de tiempo (16-18 horas).
- 4) El ayuno intermitente consigue una pérdida de peso adecuada, aunque, debido a la sensación de hambre que produce esta dieta, tiene baja adhesión para seguirlas durante largos periodos de tiempo. Además, estudios en animales ponen de manifiesto la activación de mecanismos obesogénicos tras una aplicación prolongada, lo que provoca la recuperación del peso perdido.

- 5) La dieta cetogénica consiste en un bajo aporte en carbohidratos, alto en grasas y adecuado en proteínas, respecto a la proporción de la ingesta energética total diaria.
- 6) La restricción de carbohidratos provoca modificaciones en el metabolismo para utilizar la grasa corporal como fuente de energía en lugar de los carbohidratos. Esto lleva a un aumento en la producción de cuerpos cetónicos, lo que permite una pérdida de peso mayor que las dietas basadas en restricción de grasa. Además, esta pérdida se debe a la reserva grasa.
- 7) La dieta cetogénica produce mayor adherencia en los pacientes por la capacidad de producir saciedad, ya que hay una mayor producción de colecistoquinina (inhibe la sensación de hambre), aumento de los niveles de leptina (activa neuronas anorexígenas) y bajada de los niveles de grelina (activa neuronas orexígenas).
- 8) Entre los factores en contra de la aplicación de la dieta cetogénica se encuentran, la aparición de halitosis (debida a los cuerpos cetónicos), estreñimiento o calambres, además del desequilibrio de nutrientes energéticos, por lo que no es aconsejable su uso prolongado.
- 9) Las dietas hipocalóricas convencionales son mejor opción que las dietas cetogénica y por ayuno intermitente, ya que alcanzan un nivel de reducción de peso similar a ambas, son menos restrictivas, por tanto, más fáciles de sobrellevar en el tiempo, y logran mantener la reducción del peso conseguida. Además, producen menos efectos adversos.
- 10) Por último, y como conclusión global de la revisión bibliográfica en relación a las terapias dietéticas para la obesidad, cabe destacar la importancia de seleccionar la dieta que mejor se adapte a cada paciente, y que en todos los casos debe realizarse por indicaciones y bajo la supervisión de profesionales, dada la enorme repercusión que pueden tener estas dietas en la salud del paciente.

6. REFERENCIAS

Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Eng. J. Med.* 2017; 377(1): 13-27.

Aronica L, Volek J, Poff A, D'Agostino DP. Genetic variants for personalised management of very low carbohydrate ketogenic diets. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020; 3:e000167. doi:10.1136/bmjnph-2020-000167

Alman KL, Lister NB, Garnett SP, Gow ML, Aldwell K, Jebeile H. Dietetic management of obesity and severe obesity in children and adolescents: A scoping review of guidelines. *Obes Rev.* 2021; 22(1): e13132. doi:10.1111/obr.13132

Cho Y, Hong N, Kim KW, Cho SJ, Lee M, Lee YH, et al. The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019; 8(10): 1645 doi:10.3390/jcm8101645

Covarrubias P, Aburto M, Sámano LF. Dietas cetogénicas en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. *Nutr. Clín. Diet. Hosp.* 2013; 33(2): 98-111. doi: 10.12873/332cetogenicas

Dai H, Alsalhel TA, Chalghafli N, Riccòli M, Bragazzi, NL, Wu J. The Global Burden of Disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study. *PLOS Med.* 2020 Published online doi:10.1371/journal.pmed.1003198

Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med.* 2009; 6(4):e1000058. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000058>

De Menezes EVA, Sampaio HAC, Carioca AAF, Parente NA, Brito FO, Moreira TMM et al. Influence of Paleolithic diet on anthropometric markers in chronic diseases: systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2019; 18(1): 41 doi: 10.1186/s12937-019-0457-z

Fanti M, Mishra A, Longo VD, Brandhorst S. Time-restricted eating, intermittent fasting, and fasting-mimicking diets in weight loss. *Curr Obes Rep*. Published online 2021. doi:10.1007/s13679-021-00424-2

Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377, 557–567. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5

Ghaedi E, Mohammadi M, Mohammadi H, Ramezani-Jolfaie N, Malekzadeh J, Hosseinzadeh M, et al. Effects of a Paleolithic diet on cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2019; 10(4): 634-646. doi: 10.1093/advances/nmz007

Harris L, Hamilton S, Azevedo L, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. *JBI Database Syst Rev Implement Rep*. 2018; 16(2): 507-547. doi: 10.11124/jbisrir-2016-003248

Huang R, Huang C, Hu F, Chavarro J. Vegetarian diets and weight reduction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2015; 31(1): 109-116. doi: 10.1007/s11606-015-3390-7

Hall KD, Guo J, Courville AB, Boring J, Brychta R, Chen KY et al. Effect of a plant-based, low-fat diet versus an animal-based, ketogenic diet on ad libitum energy intake. *Nat Med*. 2021; 27(2): 344-353. doi:10.1038/s41591-020-01209-1

Johnston B, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk R. et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults. *JAMA* 2014, 312(9): 923. doi: 10.1001/jama.2014.10397

Karbowska J, Kochan Z. Intermittent fasting upregulates Fsp27/Cidec gene expression in white adipose tissue. *Nutrition*, 2012;28(3): 294-299. doi: 10.1016/j.nut.2011.06.009.

Kochan Z, Karbowska J, Swierczynski, J. The effects of weight cycling on serum leptin levels and lipogenic enzyme activities in adipose tissue. *J. Physiol. Pharmacol*. 2006; 57 Suppl 6: 115-127.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Dietas Milagro. 2007 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: http://www.aesan.msc.es/AESAN/web/destacados/dietas_milagro.html

OMS Organización Mundial de la Salud. Body mass index – BMI. 2020 [en línea]. [Consultado en junio 2021. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>]

Nuttal FQ , Gannon MC. Effect of a LoBAG30 diet on protein metabolism in men with type 2 diabetes. A Randomized Controlled Trial. *Nutr Metab.* 2012; 20: 9-43. DOI: 10.1186/1743-7075-9-43.

OMS Organización Mundial de la Salud. Notas Descriptivas: Obesidad y sobrepeso. 2021 [en línea]. [Consultado en junio 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>]

Pérez J. Las dietas cetogénicas: beneficios adicionales a la pérdida de peso y efectos secundarios infundados. *ALAN.* 2008; 58 (4): 223-229.

Pinckaers PJM, Churchward-Venne TA, Bailey D, van Loon LJC. Ketone bodies and exercise performance: the next magic bullet or merely hype? *Sports Med* 2017; 47:383-391. doi:10.1007/s40279-016-0577-y

Rosales Y. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos; una revisión. *Nutr Hosp.* 2012; 27(6):1803-1809

Rosas M, Concha C, Oliveira L, Tibau K. Restricción alimentaria intermitente: repercusiones en la regulación de la homeostasis energética hipotalámica y tejido adiposo. *An. Fac. Med.* 2018; 79(4), 331. doi:10.15381/anales.v79i4.15640

Sanz P, Ortiz M. Fisiología y Bioquímica en el ayuno. *Med Nat.* 2007; 1(2): 13-22.

Schutz Y, Montani JP, Dulloo AG. Low-carbohydrate ketogenic diets in body weight control: A recurrent plaguing issue of fad diets. *Obes Rev.* 2021. 22 Suppl 2 (S2), e13195. doi: 10.1111/obr.13195.

Seidell JC, Halberstadt J. The Global Burden of Obesity and the Challenges of Prevention. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66 (suppl 2): 7-12 doi: 10.1159/000375143

Tsai AG, Williamson DF, Glick HA. Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: a quantitative systematic review. *Obes Rev.* 2011; 12(1):50–61. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00708.x

Wang Z, Aguilar EG, Luna JI, Dunai C, Khuat LT, Le CT et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019; 25: 141–151 doi:10.1038/s41591-018-0221-5

Winterman B, Ramírez E, Medellín AB. Efecto de siete dietas populares en el peso y la composición corporal en adultos: Una revisión sistemática. *RESPYN Rev Salud Pública y Nutr.* 2021; 20(1). doi:10.29105/respyn20.1-4