

[ r e v i s i ó n ]

# Análisis de la evidencia de los beneficios clínicos de la dieta cetogénica

Pablo J. Remón Ruiz, Irene de Lara González, Juan M. Canelo Romero, Jose L. Pereira Cunill, Pedro P. García-Luna

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío

## Palabras clave

Dieta cetogénica, cetosis, epilepsia, obesidad, Diabetes Mellitus, cáncer, Alzheimer, Parkinson

## >> RESUMEN

Las dietas cetogénicas consisten en programas dietéticos controlados que tienen como objetivo la consecución de un estado de cetosis nutricional (a través de inducción de cetogenesis, lipólisis y neoglucogenesis). Este estado es obtenido al aplicar un consumo de hidratos de carbono muy reducido con respecto al consumo calórico total, generalmente inferior a 50 g de hidratos de carbono al día. El estado de cetosis consigue una sustitución de sustrato energético que produce cambios en la secreción de insulina, en la producción de neurotransmisores, en la mejora del estrés oxidativo (a través de una reducción de las especies reactivas de oxígeno) e incluso en el apetito. Dadas estas características, su aplicación está siendo estudiada en gran cantidad de patologías, habiéndose demostrado actualmente beneficios clínicos significativos y tangibles en algunas de ellas. Su papel en el tratamiento de la epilepsia refractaria es el que actualmente reúne más evidencia, con síndromes clínicos en los que supone una base para su tratamiento (déficit de transportador de glucosa 1 y déficit de piruvato deshidrogenasa) y siendo un excelente tratamiento complementario en epilepsias refractarias a otras terapias, fundamentalmente en población pediátrica pero también en población adulta. En otras entidades clínicas como la obesidad, la Diabetes Mellitus tipo 2, las enfermedades neurodegenerativas o la oncológica su papel como tratamiento está siendo establecido en los últimos años, con un cuerpo de evidencia cada vez mayor. Concretamente, en la obesidad, ya disponemos de ensayos clínicos y metaanálisis que muestran su efectividad y seguridad a corto y largo plazo, mientras que en el resto, actualmente, pueden existir otras terapias actualmente eficaces y aún existe cierta controversia sobre sus posibles efectos adversos y su tolerancia a largo plazo.

*Nutr Clin Med* 2021; XV (2): 59-76

DOI: 10.7400/NCM.2021.15.2.5097

## Key words

Ketogenic diets, ketosis, epilepsy, obesity, Diabetes Mellitus, cancer, Alzheimer, Parkinson

## >> ABSTRACT

Ketogenic diets (KD) are controlled diet programs which have the objective of achievement a state of nutritional ketosis (through induction of ketogenesis, lipolysis and neoglucogenesis). This status is obtained by a very low carbohydrate consumption with respect to the total caloric consumption, generally less than 50 g of carbohydrates per day. The state of ketosis achieves a switch of energy substrate.

## Correspondencia

Pablo J. Remón Ruiz.  
Email: pjremonruiz@gmail.com

This change induces modulations in insulin secretion, neurotransmitter production, improvement of oxidative stress (through a reduction of reactive oxygen species) and even in the appetite. Given these characteristics, its application is being studied in a large number of pathologies. Significant and tangible clinical benefits have been demonstrated in some of them. Nowadays, there is a high quality evidence about its role in the treatment of refractory epilepsy. KD has become a base in the treatment of some specific syndromes (glucose transporter 1 deficiency and glucosa pyruvate dehydrogenase) and an excellent complementary treatment in epilepsies refractory to other therapies, mainly in the pediatric population but also in the adult population. In other clinical entities such as obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, neurodegenerative diseases, its role as a treatment is being established in recent years, with growing body of evidence. Specifically, in obesity, we already have clinical trials and meta-analysis that show their effectiveness and safety in the short and long term, while in the rest, currently, there may be other proved effective therapies and there is still some controversy about their possible adverse effects and their long-term tolerance.

*Nutr Clin Med* 2021; XV (2): 59-76

DOI: 10.7400/NCM.2021.15.2.5097

## >>INTRODUCCIÓN

La dieta cetogénica consiste en un tratamiento dietético con un aporte de hidratos de carbono muy bajo (típicamente menos de 50 g al día o menos del 30% del aporte calórico total), siendo generalmente de alto contenido en grasas, que busca un cambio en el metabolismo y en el sustrato energético corporal. La restricción de hidratos de carbono consigue estimular la gluconeogénesis, la lipólisis y la ketogenesis, consiguiendo un estado de cetosis nutricional<sup>1,2</sup>. Aunque las primeras dietas cetogénicas se fundamentaban en un aporte calórico basado en grasas sobre el aporte de hidratos de carbono y proteínas (con una ratio de 4:1 generalmente), actualmente, también se incluyen dietas no tan estrictas que pueden generar la cetosis necesaria, como la dieta Atkins o la dieta Atkins modificada. Otras dietas como la baja en hidratos de carbono (con un aporte calórico procedente de hidratos de carbono inferior al 40%) pueden no llegar a producir cetosis ni los efectos metabólicos específicos relacionados con estas dietas<sup>3</sup>.

Esta cetogénesis se ha postulado como fuente de una serie de efectos beneficiosos que abarcan una gran cantidad de enfermedades metabólicas, desde la epilepsia, hasta Diabetes Mellitus tipo 2, la obesidad o el cáncer. Los beneficios clínicos de los cuerpos cetónicos se basan en su potencial antiinflamatorio, en sus efectos en la microbiota, en su capacidad anorexígena o en la disminución de dependencia de otros sustratos metabólicos.

Específicamente, la epilepsia refractaria infantil se ha convertido la patología que acumula más

evidencia, hasta el punto de alcanzar una posición relevante en el esquema terapéutico y ser indicación en determinados síndromes de forma específica. A pesar de estos buenos resultados, los beneficios en epilepsia refractaria adulta no son tan evidentes<sup>3</sup>. Además, en contexto a su potencial efecto anorexígeno y a la reducción de las necesidades de insulina, se ha postulado como tratamiento específico en la obesidad y la Diabetes Mellitus tipo 2. En ambas patologías la evidencia aportada refuerza cada vez más el papel de la dieta cetogénica como parte del tratamiento integral de estos pacientes. De forma que son terapias efectivas que deben ser aplicadas de una forma controlada y, probablemente, en un marco clínico específico<sup>1</sup>. Finalmente, en esta revisión abarcaremos su posible aplicación en enfermedades neurodegenerativas o neoplásicas en los que se plantea un mecanismo fisiopatológico prometedor con algunos resultados clínicos de interés. En la [tabla I](#) se resume la evidencia disponible en cada una de las patologías tratadas en la revisión.

## >>TIPOS DE DIETA CETOGENICA (DK)

### Dieta cetogénica clásica

La dieta cetogénica clásica consiste en la ingesta de triglicéridos de cadena media y larga en una proporción de 3:1 o 4:1 con respecto a la ingesta de hidratos de carbono y proteínas. Se consigue llegar al objetivo de cetosis, planificando una introducción paulatina y programada, realizando una monitorización de cetonemia hasta alcanzar una cetosis mínima o

**TABLA I. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN DK**

Patología	Tipos de estudios	Beneficios	Limitaciones
Epilepsia población infantil	Ensayos clínicos y Revisiones sistemáticas	Menor riesgo de crisis Reducción absoluta de crisis significativa Indicación específica para síndromes concretos	Escaso seguimiento a largo plazo
Epilepsia población adulta	Ensayos clínicos escasos y estudios no aleatorizados	Reducción del riesgo de crisis Reducción absoluta de crisis, inferior que en infantil	Escasa adherencia a largo plazo
Obesidad (pérdida de peso)	Metanálisis y ensayos clínicos	Pérdida de peso significativa, superior a dietas no cetogénicas	Escasa evidencia a largo plazo
Obesidad (disminución del Apetito)	Ensayos clínicos	Disminución significativa de sensación de hambre	Posibles sesgos en estudios analizados
Diabetes (peso)	Metanálisis y ensayos clínicos	Disminución significativa de peso frente a dietas no cetogénicas	Dificultad adherencia a largo plazo Significación clínica dudosa
Diabetes (control glucémico)	Ensayos clínicos	Mejoría del control glucémico y aumento de pacientes controlados	Escasa evidencia a largo plazo Significación clínica diluida a largo plazo
MAFLD	Ensayos clínicos escasos y ensayos no controlados	Disminución de transaminasas Mejora de algoritmos predictivos de fibrosis	Estudios analizan variables subrogadas. Estudios piloto
E. Alzheimer	Ensayos clínicos	Mejoría de la memoria verbal	Escasos estudios y estudios piloto
E. Parkinson	Ensayos clínicos	Disminución de los síntomas no motores	Escasos estudios y estudios piloto
Cáncer	Series de casos	Mejoría de la supervivencia	Estudios no controlados
Cáncer y radioterapia	Ensayos no controlados y casos	No mejoría clínica	Escasos estudios

una ratio de 3:1 o 4:1 en un período de unos 3 días. Actualmente se han realizado diversas modificaciones a este tipo de dieta basadas en el origen o procedencia de las grasas utilizadas. De esta forma la DK Mediterránea se basa en la introducción de pescado como principal fuente de proteína y el aceite de oliva como principal fuente de grasas, intentando trasladar los efectos beneficiosos de la dieta Mediterránea al perfil cardiovascular, la diabetes, obesidad y dislipemia<sup>3</sup>.

### Dieta de triglicéridos de cadena media (MCT)

Gracias a la mayor proporción de MCTs utilizados en este tipo de dieta y su mayor capacidad de producción de cetonas, se permite alcanzar el umbral de cetosis antes que una dieta cetogénica clásica y requiriendo una menor proporción de grasas en la dieta. Actualmente se recomienda una proporción de hasta un 30% de MCTs y 30% de Triglicéridos de Cadena Larga (LCTs) para

evitar el aumento de síntomas gastrointestinales asociados a un mayor porcentaje de MCT<sup>3</sup>.

### Dieta Atkins modificada

La dieta Atkins modificada es una dieta con una tolerancia mucho mayor que las anteriores descritas, dado que no restringe la ingesta de proteínas, tampoco se hace necesario el uso de pesos para determinar específicamente la ingesta. La dieta consigue una ratio de 1:1 a 2:1, adaptándose la ingesta de hidratos de carbono a la tolerancia o la actividad convulsiva. Todo ello permite una mayor tolerabilidad que facilita su aplicabilidad a largo plazo y su uso en pacientes adultos<sup>3</sup>.

### Tratamiento de bajo índice glucémico

Se basa en el uso de fuentes de hidratos de carbono con un bajo índice glucémico (por debajo de 50) pero con una menor restricción que las anteriores, permitiéndose 40-60 g de hidratos de carbono al día y sin restricción de grasas y proteínas, lo que facilita su cumplimiento<sup>3</sup>.

## >> BENEFICIOS DE LA DIETA CETOGÉNICA

### Epilepsia refractaria

Se considera como epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico, aquella epilepsia diagnosticada correctamente que presenta un control

insatisfactorio de las crisis (con impacto sobre la calidad de vida del paciente) con la utilización de fármacos antiepilépticos (FAEs), tanto en monoterapia como en las combinaciones razonablemente posibles, y en dosis máximas que no ocasionen efectos secundarios incapacitantes, y durante un tiempo suficiente para asegurar su ineficacia (tabla II). Se calcula que alrededor de un 30% de los pacientes con epilepsia son refractarios al tratamiento farmacológico<sup>4</sup>.

La dieta cetogénica ha conseguido acumular una abundante evidencia de efectividad en su tratamiento<sup>5</sup>. En este contexto se deben diferenciar patologías concretas en la que la dieta cetogénica es parte del tratamiento específico y otras epilepsias resistentes en las que la dieta cetogénica puede tener un papel en su tratamiento, dividiendo de igual manera los resultados en adultos y en niños. Además, dados sus resultados clínicos existe cada vez más un mayor interés por los resultados de dietas cetogénicas menos restrictivas y más tolerables.

### *¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico por el que actúa la dieta cetogénica*

Actualmente el mecanismo por el que la aplicación de una dieta cetogénica mejora la expresión clínica de la epilepsia se desconoce. Diversos estudios han atribuido a los cuerpos cetónicos un papel antiinflamatorio, antioxidante, potenciador de los sistemas de inhibición neuronal e incluso modulador de la microbiota<sup>6</sup>. Aunque se ha hipotetizado un efecto anticonvulsionante directo por parte de los cuerpos cetónicos, éste es controver-

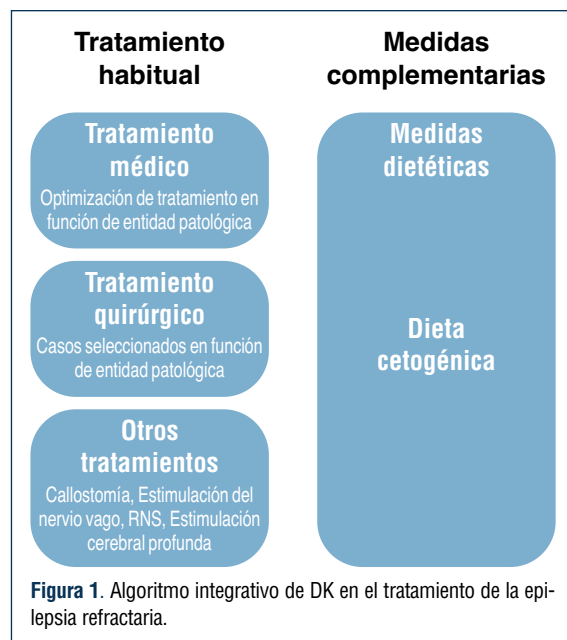
**TABLA II. CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTALES DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA**

Control insatisfactorio de las crisis	Los FAES no consiguen disminuir la frecuencia y/o gravedad de las crisis según criterios de calidad de vida del paciente (dependencia de frecuencia, tipo, momento de aparición, consecuencias de las mismas y de factores personales, profesionales, sociales y psicológicos)
Presencia de efectos secundarios incapacitantes de los FAES	Efectos secundarios neurotóxicos en general dependientes de la dosis
Persistencia de crisis epilépticas a pesar del tratamiento con FAES	Los FAES deben ser optimizados según el tipo de epilepsia, administrados a dosis máximas toleradas y con una duración suficiente
Adaptado de "Epilepsia refractaria, s.f." <sup>60</sup> .	

tido. Sí parece que se ha observado una relación en modelos animales entre la administración de cuerpos cetónicos y el aumento del umbral convulsivo, así como la función del acetoacetato como anticonvulsionante de amplio espectro. Además, los cuerpos cetónicos parecen inhibir de forma directa el transporte vesicular de glutamato. Por otro lado, la menor disponibilidad de glucosa que ocurre en este tipo de dietas parece contribuir en reducir la cantidad de energía rápidamente disponible que requiere la neurona en el momento del episodio convulsivo. A nivel experimental se ha observado este efecto con la administración tanto de 2-Deoxy-D-glucosa como con la reversión de los efectos positivos de la dieta cetogénica con la infusión de glucosa<sup>7</sup>. Además, de forma clásica, los cuerpos cetónicos se han relacionado con una mayor síntesis de neurotransmisores relacionados con la inhibición de la excitación neuronal, siendo uno de los principales GABA, del que se ha observado un aumento en LCR en pacientes en tratamiento con dieta cetogénica<sup>8</sup>. Los cuerpos cetónicos han demostrado además tener un gran potencial antiinflamatorio, tanto a través de la optimización de los procesos mitocondriales a través de aumento de glutatión<sup>9</sup> como a través de la reducción de las especies reactivas del oxígeno<sup>10,11</sup> (lo que protege a la neurona de la muerte celular). Por último, los cuerpos cetónicos en general como el betahidroxibutirato (bOH) en particular producen una serie de modificaciones en la microbiota que potencian el efecto neuroprotector. A nivel de microbiota se promueven bacterias como Akkermansia muciniphila o Parabacteroides spp que producen una disminución de los ácidos gamma-glutamyl que a su vez producen una reducción de los mismos en sangre, incrementando la ratio GABA / glutamato en el cerebro, finalmente, se ha observado un efecto epigenético del bOHB con potencial efecto antiinflamatorio protector<sup>2,12</sup>.

### ¿Cuál es la efectividad en población infantil?

En niños existen series, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que coinciden en los beneficios de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria. Aunque los estudios desarrollados se han realizado fundamentalmente en niños, los estudios en adultos también certifican los hallazgos<sup>13</sup>. Además, la DK debe ser considerada como tratamiento de forma precoz en el síndrome de Dravet, en el síndrome de West y los



espasmos infantiles, en el síndrome de Doose, en la esclerosis tuberosa y en el síndrome FIRES (febrile infection related epilepsy syndrome) así como en el déficit de transportador de glucosa tipo 1 y en el déficit de piruvato deshidrogenasa<sup>14</sup>. Opiniones de expertos sitúan también la dieta cetogénica como opción terapéutica no farmacológica y complementaria en epilepsia refractaria; la dieta cetogénica en estos casos puede ser un tratamiento complementario a otro tipo de tratamientos de rescate, médicos o quirúrgicos (fig. 1)<sup>15</sup>.

En 2018 Martin-McGrill realizó una revisión sistemática de los estudios publicados, identificando 13 ensayos clínicos controlados con 932 participantes. 711 población pediátrica y 221 adultos<sup>13</sup>.

En población pediátrica se observó de forma consistente que los pacientes que realizaban tratamiento estándar sin dieta cetogénica tenían un aumento del RR de presencia de alguna crisis (RR 3,16 [1,2-8,35]) o un mayor número de ellas (RR 5,8 [3,48-9,65]) aunque con una evidencia de bajo nivel. En estos estudios se incluyeron DK clásica, combinada con MCT, MCT solos y dieta Atkins modificada. De forma global, aplicando una dieta cetogénica clásica 4:1, se observó una reducción en 3 meses del número de crisis en el 85% de los pacientes, alcanzando el 55% la reducción absoluta del número de crisis. Aunque con un bajo nivel de evidencia, también se des-

cribe que la reducción del número de episodios es posible alcanzarla con dieta tipo dieta Atkins modificada (60% de los pacientes con reducción del número de episodios y 25% libres de ellos) o incluso con una dieta atkins modificada simplificada (56% con reducción del número de episodios y 15% libres de ellos)<sup>13</sup>. A pesar de los resultados exitosos en general, una de las principales complicaciones es el mantenimiento de la dieta a largo plazo y cuánto tiempo esperar resultados en ella. En este sentido, parece que se observa que los pacientes respondedores son aquellos en los que los beneficios se manifiestan de forma precoz y persistente, observándose niveles más elevados de betahidroxibutirato capilar en pacientes respondedores de forma más precoz<sup>8,9</sup>. Finalmente, aunque los estudios aleatorizados no presentan un seguimiento a largo plazo, siendo la mayoría entre 3-6 meses y teniendo excepcionalmente seguimientos superiores<sup>18</sup>, existen series de casos publicadas que demuestran la persistencia de los efectos metabólicos producidos por este tipo de tratamientos<sup>19</sup>.

#### ¿Cuál es su efectividad en población adulta?

A pesar de los buenos resultados en población pediátrica, en adultos los resultados publicados son más controvertidos. En la revisión publicada por Martin-McGrill et al, se observó que ninguno de los pacientes de los estudios publicados llegó a conseguir eliminar los episodios convulsivos, aunque sí se observó una reducción del número de crisis (RR 5,03 [0,26-97,68]) aunque se incluyeron un reducido número de estudios (2 ensayos clínicos) basados en dieta Atkins modificada. Por otro lado, en la revisión publicada por Neves et al.<sup>20</sup> en el que se incluyeron 16 estudios no aleatorizados, sí que se llegó a observar una reducción completa del número de crisis en el 13% de los pacientes, con un 53% de pacientes alcanzando una reducción de al menos un 50% del número de episodios. De forma similar a los estudios pediátricos, en adultos se observan unos resultados discretamente superiores con el uso de dieta cetogénica clásica frente a dieta Atkins modificada (32% de reducción de más del 50% del número de episodios con dieta cetogénica clásica frente a 29% dieta Atkins modificada y 9% y 5% respectivamente en reducción de más del 90% del número de episodios convulsivos). Actualmente el factor más limitante en la implementación de este tipo de trata-

miento es su adherencia a largo plazo, variando entre el 38% de la dieta cetogénica clásica al 56% de la dieta Atkins modificada<sup>13</sup>.

Por toda la evidencia disponible, a pesar de los efectos adversos que se revisarán más adelante, la mayoría de las revisiones concluyen que actualmente la DK es una opción válida en aquellos pacientes con epilepsia refractaria a medicación y no candidatos a cirugía, o de forma complementaria a la misma si esta no consigue revertir las crisis<sup>21</sup>.

### Obesidad

La obesidad se ha convertido actualmente en una de las principales epidemias de nuestro milenio. Las enfermedades secundarias derivadas de la misma generan un elevado coste y una elevada morbimortalidad<sup>22</sup>. Actualmente, el tratamiento que acumula una mayor evidencia en eficacia es la cirugía bariátrica, sin embargo, debido a sus complicaciones asociadas han surgido estrategias dietéticas terapéuticas para obtener un resultado adecuado sin necesidad de intervención. La pérdida de un 5-10% de peso corporal condiciona una mejora en la mayoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad<sup>23</sup>. En este contexto, la dieta cetogénica también ha ido posicionándose como una alternativa de tratamiento para la obesidad y, a pesar de que no es contemplada frente a otras opciones restrictivas como la Dieta Muy Baja en Calorías (VLCD) en guías clínicas de obesidad tan cercanas como la "European Guidelines for Obesity Management in Adults" de 2015, recientemente la Obesity Management Task Force de la European Association for the Study of Obesity (EASO) ha publicado una revisión sistemática en la que concluyen que la VLCDK es un tratamiento eficaz tanto desde el punto de vista de reducción de peso como desde el punto de vista metabólico, con una reducción tanto de masa grasa como de insulín resistencia. Con estos resultados, la VLCDK se ha planteado como un tratamiento eficaz para la obesidad, sobre todo en el marco de un programa estructurado y personalizado y especialmente dirigido a pacientes con obesidad severa, pacientes en período perioperatorio de cirugía bariátrica, obesidad sarcopénica u obesidad con comorbilidades asociadas (enfermedad articular o enfermedades cardiovasculares o metabólicas)<sup>24</sup>.

La evaluación de este tipo de intervención debe tener en cuenta no sólo la consecución del objetivo de cetosis sino también el contaje calórico de la dieta indicada. En general se ha observado que en dietas muy restrictivas desde el punto de vista calórico (< 800 kcal/día) se requiere un consumo diario menor de 50 g de hidratos de carbono para conseguir un estado de cetosis. Sabemos que la distribución del resto de macronutrientes influye en la consecución de la cetosis<sup>25</sup>.

### *¿Las dietas cetogénicas disminuyen el apetito?*

En el tratamiento de la obesidad, la aplicación de la dieta cetogénica se ha defendido como una herramienta disruptora que permite conseguir una pérdida de peso eficaz. Entre los elementos diferenciadores que lo permiten se ha hipotetizado el menor apetito percibido con estas dietas. No muchos estudios aleatorizados han analizado esta característica. En concreto, un metaanálisis publicado por Gibson *et al.*<sup>26</sup>, analiza 3 ensayos clínicos que determinaron la disminución de apetito a través de escalas visuales, detallando la saciedad, el hambre y el deseo de comer en pacientes sometidos a dieta cetogénica baja en calorías. Aunque de forma agregada se observó una disminución del hambre en 5,48 [2,45-8,5] puntos y del deseo de comer en 8,89 [1,76-16,01] puntos, estos resultados pueden verse sesgados por el escaso número de estudios publicados y la variabilidad observada dentro de estos estudios. En todo caso, la evidencia es bastante consistente en que estos tipos de dieta no aumentan el apetito, como ocurre en otro tipo de dietas hipocalóricas<sup>26</sup>.

### *¿Qué motiva la reducción del apetito en este tipo de dietas?*

Desde un punto de vista fisiológico parece que la cetosis producida puede influir en la secreción de colecistokinina (CCK), GLP-1 y péptido YY. Parece que los pacientes en programa de pérdida de peso que se encuentran en situación de cetosis no presentan una reducción en la secreción postprandial de CCK. De la misma manera, parece haber una correlación entre el estado de cetosis y una disminución de la secreción de ghrelina, que, aunque no se produce desde el inicio de la cetosis, sí se pierde una vez que se ha abandonado la misma, volviendo éstos a la situación

basal. En todo caso las vías moleculares exactas por las que la cetosis produce saciedad no parecen conocerse por completo actualmente. Sí se ha observado que el betahidroxibutirato es capaz de activar vías orexigénicas a través de la reducción de la adiponectina y los ROS cerebrales, aunque de la misma manera tiene potencial anorexigénico a través de la secreción de ácidos grasos libres, el incremento de la secreción postprandial de CCK y la disminución de los niveles de ghrelina. Además de estas dos vías, los cambios anteriormente comentados en microbiota podrían contribuir también en la reducción del apetito<sup>27</sup>.

### *¿Cuál es la efectividad en pérdida de peso de las VLCD cetogénicas (VLCDK)?*

Los dos metaanálisis más recientes que evalúan las dietas VLCDK, de Castellana *et al.* en 2019 y Muscogiuri *et al.* de 2021, concluyen en la efectividad en la reducción de peso de las dietas cetogénicas. Castellana *et al.* evaluó 13 ensayos clínicos en los que se compara la VLCDK con VLCD y con LCD, mientras que Muscogiuri *et al.*, en el marco de la OMTF, analizaron 15 estudios. Castellana *et al.* hallaron que la dieta VLCDK con fase cetogénica de hasta 4 semanas se asocia con una pérdida de peso de 10 (6,8-13,2) kg y con reducciones de IMC de 4,2 (2-6,4) kg/m<sup>2</sup>, aquellos estudios con una fase cetogénica superior a las 4 semanas se observó una pérdida de peso y de IMC mayor, con una reducción de 15,6 (12,1-19,2) kg y 6,2 (4,9-7,4) kg/m<sup>2</sup>, la masa grasa perdida a través de esta dieta representó el 66% de la pérdida de peso global. En los estudios comparativos con VLCD y LCD se observó que la dieta VLCDK es superior a LCD, pero similar en efecto a dietas VLCD. Aunque en este metaanálisis, sólo un estudio publicado por Albanese *et al.* comparó VLCDK con VLCD<sup>28</sup>. Muscogiuri *et al.* no sólo incluyeron el estudio de Albanese *et al.* en comparativa de VLCDK Vs VLCD, sino también el trabajo de Merra *et al.* en el que a pesar que ambas ramas obtuvieron pérdidas significativas de peso y de masa grasa, en el grupo de VLCDK se observó un descenso del perímetro de cintura con mantenimiento de la masa libre de grasa, mientras que el grupo VLCD se observó una reducción de la masa libre de grasa sin observarse cambios en el perímetro de cintura<sup>24</sup>. Con mayor duración y fuera de este metaanálisis, Brinkworth *et al.* desarrollaron en 2005 un EC que comparó VLCDK vs VLCD durante 12 meses,

observaron una mayor reducción de peso ( $3 \pm 2$  kg) en el grupo VLCDK que no fue estadísticamente significativa, también observaron una mayor proporción de pacientes con una pérdida de peso corporal mayor al 5% (91% en VLCDK y 82% en VLCD) y al 10% (76% en VLCDK y 58% en VLCD) no estadísticamente significativa (aunque la diferencia en pacientes con una pérdida mayor al 5% fue cercana a la significación estadística con una  $p = 0,08$ ). Es reseñable el tiempo de seguimiento de este estudio (12 meses) y la gran cantidad de pérdidas durante el seguimiento (41%)<sup>29</sup>.

Otro metanálisis publicado en 2013 por Bezerra *et al.* sobre estudios comparativos de dieta cetogénica frente a dieta baja en grasa concluyó que la dieta cetogénica se asociaba con una pérdida de peso significativamente superior a la dieta baja en grasa en períodos de observación largos (al menos 1 año) pero estas diferencias pueden no ser demasiado significativas desde un punto de vista clínico. La dieta cetogénica se asoció con una pérdida de 0,91 (0,17-1,65) kg frente a la dieta estándar baja en grasa<sup>29</sup>. A pesar de la aparentemente escasa significación clínica de las dietas cetogénicas a largo plazo, la mayoría de los estudios denotaron una mayor pérdida de peso asociada a dieta cetogénica en los primeros meses de intervención (fase con  $< 30$  g de hidratos de carbono habitualmente) que se va diluyendo tras esta fase inicial<sup>30</sup>.

La dieta VLCDK no sólo parece efectiva en cuanto a reducción de peso, sino que también se ha asociado a mejora de circunferencia de cintura, descenso de HbA1c, colesterol total, triglicéridos, GOT; GPT, GGT, TAS y TAD<sup>25</sup>. Además, existen algunas modificaciones de la dieta VLCDK que pueden suponer beneficios metabólicos extras, como la VLCDK suplementada con DHA han demostrado otros posibles efectos beneficiosos, con mejoría de parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva o el TNF-alfa<sup>31</sup>.

### *¿Qué influencia tienen las VLCDK en la composición corporal?*

Los cambios metabólicos inducidos por la dieta cetogénica, parecen influir en las vías hormonales de inflamación, de esta manera Valenzano *et al.*<sup>32</sup> observaron que la pérdida de peso inducida por VLCDK conseguía una reducción de la grasa

visceral y de los niveles de PCR a la vez que se observaba una elevación de los niveles de orexina-a. Concretamente en este estudio se observó una reducción de 0,614 [0,534-0,694] kg de tejido adiposo visceral y de 11,831 [10,982-12,681] kg de masa grasa no siendo significativa la pérdida de masa libre de grasa, medido por DEXA<sup>32</sup>. Estos hallazgos concuerdan con resultados de otros estudios realizados por el mismo grupo en el que observan que los niveles de orexina-a aumentan tras la cirugía bariátrica y que están asociados de forma independiente con la pérdida de peso<sup>33</sup>. La pérdida de masa grasa visceral a través de dieta cetogénica es confirmada por otros estudios, como el realizado por Gomez-Arbelaez *et al.* donde encontraron una pérdida de  $20,2 \pm 4,5$  kg de peso en 4 meses, de los cuales  $16,5 \pm 5,1$  fueron a expensas de masa grasa. En este estudio observaron una disminución de la masa libre de grasa, sin embargo esta reducción fue achacada a los cambios en el agua corporal total debido a que no se observó una disminución de la fuerza muscular<sup>33</sup>. Metaanálisis previamente publicados asociaban a las dietas bajas en hidratos de carbono ( $< 35$ -40% de kcal de hidratos de carbono) una pérdida de 5,59 kg de masa grasa, ajustando el aporte calórico aunque también una reducción de 1,74 kg de masa libre de grasa. Esta reducción de masa libre de grasa se reducía en los ensayos en los que la ingesta proteica fue superior a 1,05 g/kg/día<sup>35</sup>.

La tabla III, muestra los efectos observados en distintos estudios comparativos de dieta cetogénica en obesidad.

### Diabetes Mellitus tipo 2

La DK o dietas bajas en hidratos de carbono se han planteado como parte de la intervención en pacientes con DM tipo 2. La DM tipo 2 tiene su fundamento fisiopatológico último en una resistencia a la insulina con un déficit relativo de la misma que provoca una intolerancia a los hidratos de carbono. La restricción de hidratos de carbono puede mejorar el control metabólico y la resistencia a la insulina al menos de forma transitoria. Es necesaria la evaluación de los efectos metabólicos de este tipo de dietas en el tratamiento de la DM tipo 2. Actualmente otras aproximaciones dietéticas como es el consumo de legumbres, cereales o fruta también han



**TABLA III. RESUMEN DE ESTUDIOS DE DK EN OBESIDAD**

Autor y año	Diseño	Intervención	Comparador	Seguimiento	n	Resultado	Comentario
Schiavo <i>et al.</i> , 2020 <sup>63</sup>	ECR	LCKD	LCD	16 semanas	48	PP VLCDK 20,2 ± 1,33 kg <i>vs</i> LCD 22,4 ± 2,42 kg	Balón intragástrico en ambos grupos
D'Abbondanza <i>et al.</i> , 2020 <sup>64</sup>	ECP	VLCDK		3,5 semanas	70	PP Hombres 13 ± 5,09 kg; Mujeres 10 ± 4,33 kg	
Monda <i>et al.</i> , 2020 <sup>65</sup>	ECP	VLCDK		8 semanas	20	PP 12,6 ± 4,89 kg	
Kysel <i>et al.</i> , 2020 <sup>66</sup>	ECR	CRK	LCD	8 semanas	25	PP CRK 4,6 ± 5,12 kg <i>vs</i> LCD 4,5 ± 7,34 kg	
Mongioli <i>et al.</i> , 2020 <sup>67</sup>	ECP	VLCDK		8 semanas	40	PP 21,05 ± 1,44 kg	
Basciani <i>et al.</i> , 2020 <sup>68</sup>	ECR	VLCDK W-V-A		6,4 semanas	48	PP W 7,97 ± 4,22 kg <i>vs</i> V 8,12 ± 4,37 kg <i>vs</i> A 6,64 ± 5,2 kg	Comparación entre origen de proteína de VLCDK
Cunha <i>et al.</i> , 2020 <sup>69</sup>	ECR	VLCDK	LCD	8 semanas	39	PP VLCDK 9,7 ± 3,88 kg <i>vs</i> LCD 1,67 ± 2,22	
Brucci <i>et al.</i> , 2020 <sup>70</sup>	ECP	VLCDK		12 semanas	92	PP 15,58 ± 2,43 kg	
Gutierrez-Repiso <i>et al.</i> , 2019 <sup>71</sup>	ECR	VLCDK		16 semanas	33	PP 13,96 ± 3 <i>vs</i> 20,13 ± 9,49 <i>vs</i> 14,1 ± 3,89	Adición de simbióticos durante fase Keto o LCD
Valenzano <i>et al.</i> , 2019 <sup>72</sup>	ECP	VLCDK		8 semanas	20	PP 12,6 ± 4,9 kg	
Albanese <i>et al.</i> , 2019 <sup>73</sup>	ECR	VLCDK	VLCD	3 semanas	178	PP VLCDK 5,8 ± 2,4 kg <i>vs</i> VLCD 4,8 ± 2,5 kg	Dieta preoperatoria para cirugía bariátrica
Ministrini <i>et al.</i> , 2019 <sup>74</sup>	ECR	VLCDK		3,6 semanas	52	PP 7 ± 4,57 kg	
Pilone <i>et al.</i> , 2018 <sup>75</sup>	ECP	VLCDK		4 semanas	119	PP 15,8 ± 3,44 kg	Previo a cirugía bariátrica
Gomez-Arbelaiz, 2017 <sup>76</sup>	ECP	VLCDK		16 semanas	20	PP 20,2 ± 4,5 kg	
Merra <i>et al.</i> , 2016 <sup>77</sup>	ECR	VLCDK	VLCD	3 semanas	18	PP VLCDK 6,98 ± 4,61 kg <i>vs</i> VLCD 5,97 ± 2,29 kg	
Castaldo <i>et al.</i> , 2016 <sup>78</sup>	ECP	VLCDK		9 semanas	73	PP 10,5 ± 0,76 en síndrome metabólico y 10 ± 0,6 sin el mismo	No controlado. Fase cetogénica 3 semanas
De Luis <i>et al.</i> , 2016 <sup>79</sup>	ECR	VLCDK		24 semanas	29	PP 20,1 ± 2,62 kg	VLCD con y sin suplementación de omega 3
Goday <i>et al.</i> , 2016 <sup>80</sup>	ECR	VLCDK	LCD	16 semanas	89	PP 14,7 ± 2,13 kg VLCDK <i>vs</i> 5,05 ± 2,65 kg	
Moreno <i>et al.</i> , 2016 <sup>81</sup>	ECR	VLCDK	LCD	104 semanas	45	PP 12,5 kg VLCDK <i>vs</i> 4,4 kg LC	
Basciani <i>et al.</i> , 2015 <sup>82</sup>	ECP	VLCDK		24 semanas	24	PP 14,7 ± 3,425 kg con 50 g HdC	Distintas fases, fase 1 VLCD
Leonetti <i>et al.</i> , 2015 <sup>83</sup>	ECP	VLCDK	LCD	4 semanas	80	PP VLCDK 11,7 ± 5,17 kg <i>vs</i> LCD 7 ± 11,7 kg	Dieta preoperatoria para cirugía bariátrica
Foster <i>et al.</i> , 2015 <sup>84</sup>	ECP	LCD	LFD	2 años	307	PP LCD 7,37 (5,63-9,1) kg <i>vs</i> LFD 6,34 (4,63-8,06)	
Dyson <i>et al.</i> , 2010 <sup>85</sup>	ECP	LCD	LFD	2 años	26	PP LCD 0,3 ± 0,96 <i>vs</i> 0,8 ± 3,97	
Brinkworth <i>et al.</i> , 2009 <sup>86</sup>	ECP	VLCDK	VLCD	12 meses	118	PP VLCDK 14,5 ± 1,7 kg <i>vs</i> VLCD 11,5 ± 1,2 kg	
Shai <i>et al.</i> , 2008 <sup>87</sup>	ECP	LCD	LFD MedD	2 años	322	PP 4,7 ± 6,5 <i>vs</i> MedD 4,4 ± 6 <i>vs</i> LFD 2,9 ± 4,2	
Yancy Jr <i>et al.</i> , 2004 <sup>88</sup>	ECP	LCD (20 g)	LFD	6 meses	120	PP LCD 12 (10,2-13,8) <i>vs</i> LFD 6,5 (4,6-8,4)	Los pacientes LCD subían HdC una vez alcanzado peso objetivo
Stern <i>et al.</i> , 2004 <sup>89</sup>	ECP	LCD	LFD	12 meses	132	PP LCD 5,1 ± 8,7 <i>vs</i> LFD 3,1 ± 8,4 kg	
Foster <i>et al.</i> , 2003 <sup>90</sup>	ECP	LCD	LFD	12 meses	63	PP LCD 4,4 ± 4,9 <i>vs</i> 2,5 ± 6,3	
Krokkiewski <i>et al.</i> , 2001 <sup>91</sup>	ECR	VLCDK (MCT)	LCD	4 semanas	66	PP 8,5 ± 0,92 kg VLCDMCT <i>vs</i> 7,8 ± 0,89 LCT	

demostrado su efectividad en el control metabólico de forma específica<sup>36</sup>.

En el tratamiento dietético con DK en pacientes con DM tipo 2, el riesgo de enfermedad vascular aumenta. Dado la íntima relación de la DM tipo 2 con el riesgo vascular, hay una preocupación sobre los efectos en el perfil de seguridad vascular y lipídico de las dietas cetogénicas.

#### *¿Es eficaz la dieta cetogénica para mejorar el peso en pacientes diabéticos?*

De forma similar a lo ocurrido en obesidad sin diabetes, los resultados a corto plazo son significativamente superiores a dietas bajas en grasas, aunque estos resultados se diluyen en el tiempo, estrechándose las diferencias a partir de los 6 meses tras la intervención. En esta línea, Sainsbury et al publicó un metaanálisis en el que incluyó estudios en los que se aplicaron dietas bajas en hidratos de carbono, observándose una diferencia de peso inicial a los 3 meses de -1,08 kg [-1,93, -0,23] que se reducía a los 6 meses a -0,14 kg (-0,94, -0,65). Similares resultados se observan en distintos metaanálisis publicados (tabla IV)<sup>37,38</sup>. Dado que en este subgrupo de pacientes existen menos estudios aleatorizados, sería analizable si el efecto observado en obesidad (una disminución discreta pero significativamente persistente en el tiempo) se observa también en este subgrupo. De hecho, en el metaanálisis publicado por Sainsbury et al., se observa que, realizando un análisis por subgrupos, a los 12 meses las dietas con menor contenido en hidratos de carbono frente a las dietas con mayor aporte de éstos mantenían un efecto de discreta reducción del peso -0,58 (-1,11 a -0,04) kg<sup>38</sup>. Choi et al. describen que los pacientes en tratamiento con dieta cetogénica tenían más probabilidad de experimentar una mayor reducción de peso, observándose una mayor pérdida de peso en pacientes con DM tipo 2 (-7,78 vs -3,81 kg)<sup>39</sup>.

#### *¿Es eficaz la dieta cetogénica para mejorar el control metabólico?*

De forma general, los estudios experimentales han observado una mejora de la HbA1c en pacientes con DM frente a otras dietas. La fisiopatología de la DM tipo 2, con una intolerancia a los

hidratos de carbono en relación a resistencia insulínica e insulinopenia relativa puede explicar la efectividad de la aplicación de este tipo de dietas, así como las restringidas en hidratos de carbono. En el estudio publicado por Westman et al a una diferencia de HbA1c comparando DK con LCD durante 24 semanas fue observada con una disminución de HbA1c superior en el grupo en el que se aplicó dieta cetogénica de -1% (-1,5 a -0,5), esta diferencia se mantuvo incluso después de ajustar por cambio de peso y cambio de IMC<sup>40</sup>. De forma similar en el estudio publicado por Goday et al., un programa de VLCDK consiguió mejoras de la HbA1c (6,9 ± 1,1% a 6 ± 0,7%) y del porcentaje de pacientes con HbA1c inferior a 7% (53,3% a 87,2%) frente a LCD, consiguiendo una reducción del índice HOMA y del número de pacientes que tomaban antidiabéticos orales (73,3% a 50%)<sup>41</sup>.

Intentando integrar la información de los distintos estudios, Choi et al. publicaron un metaanálisis en el que se observó que la implementación de una dieta cetogénica se asociaba con una reducción significativa de HbA1c (-0,62 [-0,89 a -0,35]%) así como en los niveles de HOMA, aunque sin reducción significativa de glucosa plasmática en ayunas entre pacientes diabéticos<sup>39</sup>.

De forma similar a lo ocurrido con el peso, aunque se han observado efectos con reducción de HbA1c de forma significativa en la mayoría de los estudios, este efecto no persiste tras el primer año de dieta. Snorgaard et al. observaron que, aunque en el primer año de tratamiento dietético se observó una mejoría de HbA1c que fue superior cuanto más restricción de hidratos de carbono se realizó, a partir del año se diluye este efecto, siendo la HbA1c similar en ambos grupos<sup>42,43,44</sup>.

#### *¿Qué efectos tiene la dieta cetogénica en el riesgo vascular?*

Los cambios en el perfil lipídico inducidos por la dieta cetogénica han sido una preocupación mayor en cuanto a su aplicación en pacientes con DM tipo 2. De esta forma, aunque con resultados no significativos o controvertidos, se tiende a observar un ascenso en los niveles de LDL, HDL, con una reducción en los niveles de triglicéridos en dietas restringidas en hidratos de carbono. Estos resultados pueden deberse fundamentalmente a la fuente de grasas utilizada en las distintas

dietas<sup>37</sup>. En el metaanálisis aplicado sobre dietas cetogénicas de Sainsbury *et al.*, observó que el efecto en LDL-C, presión arterial fue similar en dietas cetogénicas o no cetogénicas con una mejoría de los niveles de HDL y de triglicéridos<sup>38</sup>.

A pesar de ello, no existen hasta la fecha estudios que analicen morbilidad o mortalidad cardiovascular en la aplicación de este tipo de dietas. En este contexto, Noto *et al.* analizaron la mortalidad por todas las causas de las dietas bajas en hidratos de carbono y, aunque no observaron un aumento de mortalidad cardiovascular, sí que se observó un aumento por todas las causas con un RR de 1,31 (1,07-1,59)<sup>43</sup>.

Finalmente, es de tener en cuenta que la aplicación de este tipo de dietas como parte del tratamiento en el paciente con DM tipo 2 siempre va a tener un efecto ineludible. El coste de oportunidad de otras aproximaciones dietéticas que han demostrado su alta efectividad evitando incluso eventos vasculares, como el patrón de dieta mediterránea. Habiendo esta última demostrado su capacidad para reducir los niveles de glucosa en ayunas, la HbA1c y retrasar el inicio de la DM tipo 2. La aplicación de estas dietas en los pacientes debe realizarse, por tanto, de forma seleccionada, controlada y entendiendo el riesgo-beneficio de las mismas<sup>43,44</sup>.

### Enfermedad del hígado graso no alcohólico asociado a disfunción metabólica (MAFLD)

Los efectos metabólicos asociados al inicio de dieta cetogénica pueden contribuir a mejorar el perfil y comorbilidades asociadas a la obesidad y a la resistencia insulínica. La enfermedad de hígado graso no alcohólico está aumentando la prevalencia en los últimos años, siendo actualmente un problema médico de primer nivel por su probabilidad de desarrollo de fibrosis y las escasas posibilidades de tratamiento. Actualmente existe controversia sobre su uso en estos pacientes. Por un lado, la DK se ha asociado con cierto rol hepatotóxico en series de casos de población pediátrica, aunque este daño hepático no está completamente tipificado y puede estar más en relación con uso de antiepilépticos y por otro, el uso de estas dietas en pacientes con resistencia a la insulina se ha asociado con disminución de los niveles de insulina, una mejora

del perfil de microbiota permitiendo una mejora del perfil metabólico, del estrés oxidativo (ROS) y del estado inflamatorio<sup>32</sup>.

La evidencia actual establece que para mejorar los datos de esteatosis hepática se requiere la reducción de al menos un 5% del peso corporal, mientras que para mejorar los datos de fibrosis asociada a MAFLD se requiere una reducción de, al menos, el 10%.

Los estudios clínicos realizados, fundamentalmente usando dieta cetogénica alta en grasa y dieta cetogénica muy baja en calorías muestran en general resultados positivos de reducción de peso y de mejoría de parámetros bioquímicos y radiológicos asociados a MAFLD<sup>47</sup>. Estudios no controlados muestran que la aplicación de una LCDK se asocia con una mejora del perfil de transaminasas y de los valores de FIB-4 (índice que integra variables clínicas y serológicas para estadificar la posibilidad de fibrosis hepática)<sup>48</sup>. Además parece que la restricción de hidratos de carbono hasta el punto de producir cetosis puede tener un efecto hepatoprotector<sup>49</sup>.

Uno de los posibles efectos beneficiosos de la dieta cetogénica es el incremento de la actividad de lipasa ácida lisosomal (LAL). Un estudio de cohortes demostró que tras la aplicación de una dieta VLCDK se observó una reducción significativa del peso y una mejora del grado de esteatosis hepática, así como de la homeostasis glucídica y un aumento de la actividad de LAL. Los motivos por los que se observó este aumento no están claros, sin embargo estudios recientes asocian de forma consistente los niveles de LAL en sangre total con la presencia de esteatosis hepática<sup>50,51</sup>.

### Enfermedades neurodegenerativas

Aunque aún con una evidencia en investigación limitada, dados los efectos neuroprotectores de la dieta cetogénica, ésta ha sido estudiada en diversas enfermedades neurodegenerativas.

#### *Rol de la DK en la Enfermedad de Alzheimer (EA)*

En la EA, la disfunción en el metabolismo de la glucosa es uno de los hitos iniciales en el desarrollo de la EA que puede aparecer décadas antes

del inicio de la demencia. En este sentido se ha propuesto que la DK que aporta una vía metabólica suplementaria al cerebro puede mejorar la eficiencia mitocondrial y la función cognitiva. El betahidroxibutirato y el acetoacetato pueden acceder al ciclo de Krebs por una vía alternativa a la glicolisis<sup>52</sup>. Siguiendo estos principios, se ha observado en modelos murinos una reducción de los agregados de beta amiloide además de producir una mejora de las funciones cognitivas. Aplicándose estos principios en humanos se han demostrado los posibles beneficios del aumento de cuerpos cetónicos en pacientes con EA a través de la mejora de los test cognitivos tras ingesta de MCT, siendo además los resultados condicionados al aumento y producción de cuerpos cetónicos.

Además, distintas series observaron la mejora de las capacidades cognitivas tras la ingesta de preparados de MCTs<sup>53</sup>. Siguiendo esta línea, Krikorian *et al.* realizó un ensayo clínico abierto en el que aleatorizó 23 pacientes con deterioro cognitivo ligero a dieta alta en hidratos de carbono (50%) *vs* dieta baja en hidratos de carbono e hipocalórica (5-10%) consiguiendo una mejora de la memoria verbal a las 6 semanas de la intervención<sup>54</sup>. Finalmente, recientemente Phillips *et al.* ha publicado un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con EA en el que se aplicó una dieta cetogénica modificada frente a dieta baja en grasa durante 12 semanas. Observaron que la dieta fue bien tolerada con una relativa baja tasa de abandono (19%) y con una mejora de las actividades diarias y la calidad de vida comparado con dieta hipocalórica. Estos resultados son preliminares por la escasa muestra (26 pacientes) pero denota una evidencia que debe ser explorada por estudios mayores y con mayor seguimiento<sup>55</sup>.

#### *Rol de la DK en la Enfermedad de Parkinson (EP)*

Actualmente, dada la ausencia de un tratamiento curativo en la EP los esfuerzos clínicos se centran en hallar estrategias terapéuticas y en medidas neuroprotectoras que retrasen la enfermedad. En este contexto, los efectos neuroprotectores de los cuerpos cetónicos han sido observados en estudios *in vitro* y animales. Los efectos neuroprotectores están relacionados con la disminución de la concentración de glucosa plasmática y por la producción de cuerpos cetónicos por el hígado. En el cerebro, los cuerpos cetónicos mejoran la producción de ATP mitocondrial, así como reducen la produc-

ción de radicales libres mejorando la eficiencia de la cadena respiratoria mitocondrial, finalmente el aumento del glutatión y de la glutatión peroxidasa parece contribuir a la protección estructural de los cambios neurodegenerativos. La introducción de betahidroxibutirato *in vitro* y en modelos de ratón de EP induce un aumento de la producción de ATP y de las habilidades motoras.

De la misma manera, modelos murinos han demostrado beneficios motores en el uso de DK, incrementándose la eficacia de productos farmacológicos<sup>53</sup>. Algunos estudios clínicos humanos han sido ya desarrollados, Phillips *et al.* demostró la eficacia de la DK en enfermedad de Parkinson con una mejora significativa de los síntomas no motores con respecto a una dieta baja en grasa<sup>56</sup>.

#### **Enfermedad oncológica**

En base a los efectos positivos ya comentados en distintas patologías sobre la DK, se ha planteado la posibilidad de que la DK pueda aplicarse a la enfermedad oncológica. Ensayos preclínicos han demostrado que la DK puede enlentecer el tamaño tumoral, prolongar la supervivencia e incluso prevenir la aparición de nuevas neoplasias y metástasis, revirtiendo la caquexia inducida por el cáncer. En contexto de tratamiento neoplásico la DK parece sensibilizar a las células cancerosas frente a tratamientos oncológicos estándares (quimioterapia y/o radioterapia). Las vías por las que estas dietas producen sus beneficios deben ser estudiadas para optimizar su aplicación en las distintas enfermedades así como determinar específicamente las características específicas de la dieta. Algunos estudios teorizan que se requieren de algunas características metabólicas en las células tumorales para mejorar su efectividad, la deficiencia del sistema de forforilación oxidativa (OXPHOS) y/o bajos niveles de enzimas cetolíticas. Aunque estas características han sido probadas en neuroblastoma y en tumor de células renales en estudios preclínicos, aún no existe evidencia suficiente que apoye su papel en la efectividad de la dieta<sup>57</sup>.

#### *¿Es eficaz el tratamiento con DK como complemento de la enfermedad oncológica?*

Actualmente la evidencia clínica es de calidad baja. Los ensayos realizados en humanos tienen

como objetivo actualmente evaluar más su tolerabilidad y perfil de seguridad que demostrar su eficacia como tratamiento. En la literatura encontramos actualmente series de casos en los que mayoritariamente se observa una posibilidad de traducción clínica de los beneficios teóricos expuestos de la dieta cetogénica, en forma de aumento de supervivencia y de tiempo libre de progresión, superando en algunos reportes la esperanza de vida asociada al tumor, pero sin estudios comparativos que lo validen<sup>58</sup>. Concretamente, un estudio en 32 pacientes con glioblastoma recurrente desarrollado por Guimares et al observó que la combinación de DK con perillyl alcohol intranasal consiguió mejores resultados que perillyl alcohol con dieta estándar, observándose una respuesta parcial en 77,8% vs 25% y progresión de la enfermedad en 11,1% vs 50%<sup>59</sup>.

*¿Es capaz de mejorar la sensibilidad a la RT la DK?*

En cuanto a la capacidad de la dieta cetogénica para mejorar la sensibilidad a RT, actualmente no existe evidencia que nos ayude a realizar una recomendación explícita.

Actualmente existen estudios piloto no controlados y reportes de casos en los que se observa una estabilización o regresión de la enfermedad oncológica de forma habitual. En este sentido, en los 8 estudios publicados, 2 (4 pacientes en total) no demostraron mejoría clínica mientras que el resto observaron respuesta parcial, completa o posibilidad de disminución de riesgo de muerte asociada a cáncer<sup>60</sup>.

De los ensayos clínicos pendientes de publicación, Voss et al. analizaron la DK en la reirradiación de glioma maligno. Reclutaron 15 pacientes en los que en el análisis subsecuente no se observó en general una mejoría de la supervivencia libre de progresión a 6 meses. En el análisis exploratorio observaron que aquellos pacientes en los que los niveles de glucosa plasmática ayunas fueron inferiores a 83,5 mg/dL al día 6 de inicio de DK sí se observó un aumento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global comparado con el resto de pacientes, sin embargo, este dato de mejoría de supervivencia no se observó entre otros pacientes del estudio<sup>61</sup>.

## >> EFECTOS SECUNDARIOS DE LA DIETA CETOGENICA

La mayoría de los efectos secundarios observados en las series de DK son tolerables y controlables con escasa medicación sin requerir cambios significativos en la dieta. La capacidad de su mantenimiento a medio largo plazo depende fundamentalmente de la facilidad para el paciente y palatabilidad.

Los efectos más frecuentes fueron gastrointestinales, incluyen náuseas (25%), vómitos (9%), reflujo gastroesofágico, estreñimiento (40%) y diarrea. Otros efectos metabólicos son la presencia de hipoglucemias, dislipemia (3-5%), hipercalcemia y nefrolitiasis (3-7%), osteoporosis o cefalea<sup>2</sup>.

De la misma manera, la información sobre uso a largo plazo más allá de 2 años es escasa. La DK es una dieta desbalanceada y ello puede llevar a la presencia de déficits vitamínicos en su seguimiento. Actualmente existen controversias sobre la posibilidad de retraso del crecimiento, aumento del riesgo de fracturas o aumento de incidencia de cálculos renales. Un estudio presentado recientemente por Ruiz Herrero et al. sobre efectos secundarios mostrados a largo plazo en pacientes pediátricos en tratamiento con DK mostró un mantenimiento de la eficacia y seguridad de este tipo de dietas. Los efectos secundarios observados fueron concordantes con los observados en la literatura y no requirieron de finalización de la dieta, sino discretos ajustes en el tratamiento médico. Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales, concretamente estreñimiento. A nivel nutricional en estos pacientes debería contemplarse la posibilidad de déficit de vitamina D, magnesio, selenio y carnitina<sup>14</sup>.

## >> CONCLUSIONES FINALES

Como reflexión final, la principal evidencia de la dieta cetogénica se centra en ser parte del tratamiento de la epilepsia refractaria en la población infantil. En otras patologías, como la epilepsia del adulto, la obesidad, (discutible con respecto a la obesidad) la diabetes, se observan resultados alentadores, sin embargo, se necesitan más estudios controlados que evalúen tanto la efectividad

de la dieta a corto plazo como la necesidad y la capacidad mantenerse a largo plazo. Actualmente son, probablemente, alternativas de segundo escalón complementarias a las terapias estándares y aplicables una vez éstas no han alcanzado los resultados óptimos deseables o han fracasado. Finalmente, la calidad de la evidencia en otras entidades como la Enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y o el cáncer es baja y está aún en desarrollo. Los estudios en estas últimas patologías son fundamentalmente de desarrollo y aplicación de conceptos fisiopatológicos. Es decir, actualmente ya existe un cuerpo de evidencia preclínico que permite avalar la aplica-

ción de estas terapias en tales escenarios y conocemos datos sobre la seguridad de la aplicación en estos pacientes, sin embargo, los estudios en humanos son actualmente muy limitados tanto en número de pacientes como en su aplicación patológica a situaciones muy concretas y refractarias, por lo que no se pueden establecer recomendaciones fuertes, aunque creemos que su aplicación deberá ser tenida en cuenta en el futuro. Dado el desarrollo de este campo, su potencial fisiopatológico y el interés actual en él, probablemente en los próximos años dispondremos de estudios que mejoren la calidad de la evidencia sobre su eficacia en estas y otras patologías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Batch JT, Lamsal SP, Adkins M, Sultan S, Ramirez MN (2020). Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*, 12(8), e9639. <https://doi.org/10.7759/cureus.9639>
2. Fuentes RWC, Broszko CM, Pietralczyk ES, Nashelsky J (2020). Efficacy of a low-carbohydrate or ketogenic diet in preventing patient morbidity and mortality. *Can Fam Physician* 66:262-263.
3. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C (2020). Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients* 12:. <https://doi.org/10.3390/nu12061809>
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51:1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
5. Picot M-C, Baldy-Moulinier M, Daurès J-P, *et al.* (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 49:1230-1238. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>
6. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, *et al.* (2020). Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst* 36:1099-1109. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04578-7>
7. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, *et al.* (2019). Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci* 13:. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00005>
8. (2006). The Ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res* 68:145-180. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2005.10.003>
9. Napolitano A, Longo D, Lucignani M, *et al.* (2020). The Ketogenic Diet Increases In Vivo Glutathione Levels in Patients with Epilepsy. *Metabolites* 10: <https://doi.org/10.3390/metabo10120504>
10. Maalouf M, Sullivan PG, Davis L, *et al.* (2007). Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate exotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience* 145:256-264. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.065>
11. Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E (2020). Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis. *Redox Biol* 29:101395. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101395>
12. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018 Jun 14;173(7):1728-1741.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.04.027. Epub 2018 May 24. Erratum in: *Cell*. 2018 Jul 12;174(2):497. PMID: 29804833; PMCID: PMC6003870.
13. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN (2020). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>
14. Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, *et al.* (2020). Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. *Nutrients* 12:. <https://doi.org/10.3390/nu12020306>
15. Cross JH, Auvin S, Falip M, *et al.* (2017). Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* 8:. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00505>
16. Lim SY, Yum MS, Ahn H, *et al.* (2021). The Early Response to Dietary Therapy can Predict the Late Outcome in Children with Intractable Epilepsy. *J Clin Neurol Seoul Korea* 17:33-40. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.1.33>

17. van Delft R, Lambrechts D, Verschuure P, *et al.* (2010). Blood beta-hydroxybutyrate correlates better with seizure reduction due to ketogenic diet than do ketones in the urine. *Seizure* 19:36-39. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.10.009>
18. Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, *et al.* (2017). Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Research* 132:91-99.
19. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH (2006). Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 48:978-981. <https://doi.org/10.1017/S0012162206002143>
20. Neves GS, Lunardi MS, Lin K, *et al.* (2020). Ketogenic diet, seizure control, and cardiometabolic risk in adult patients with pharmaco-resistant epilepsy: a review. *Nutr Rev*. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa112>
21. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN (2020). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>
22. Engin A (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 960:1-17. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1)
23. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, *et al.* (2015). European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 8:402-424. <https://doi.org/10.1159/000442721>
24. Muscogiuri G, El Ghoch M, Colao A, Hassapidou M, Yumuk V, Busetto L (2021). European Guidelines for obesity Management in Adults with a very Low-Calorie Ketogenic Diet: A systematic review and Meta-Analysis. *Obesity Facts* 14 (2): 222-245. <https://doi.org/10.1159/000515381>
25. Castellana M, Conte E, Cignarelli A, *et al.* (2020). Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 21:5-16. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09514-y>
26. Gibson AA, Seimon RV, Lee CMY, *et al.* (2015). Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 16:64-76. <https://doi.org/10.1111/obr.12230>
27. Deemer SE, Plaisance EP, Martins C (2020). Impact of ketosis on appetite regulation-a review. *Nutr Res N Y N* 77:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.02.010>
28. Albanese A, Prevedello L, Markovich M, *et al.* (2019). Pre-operative Very Low Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) vs. Very Low Calorie Diet (VLCD): Surgical Impact. *Obes Surg* 29:292-296. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3523-2>
29. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, *et al.* (2009). Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr* 90:23-32. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27326>
30. Bueno NB, de Melo ISV, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T (2013). Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 110:1178-1187. <https://doi.org/10.1017/S0007114513000548>
31. de Luis D, Domingo JC, Izaola O, Casanueva FF, Bellido D, Sajoux I (2016). Effect of DHA supplementation in a very low-calorie ketogenic diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *Endocrine* 54(1):111-122. doi: 10.1007/s12020-016-0964-z. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27117144.
32. Valenzano A, Polito R, Trimigno V, *et al.* (2019). Effects of Very Low Calorie Ketogenic Diet on the Orexinergic System, Visceral Adipose Tissue, and ROS Production. *Antioxid Basel Switz* 8:. <https://doi.org/10.3390/antiox8120643>
33. Valenzano A, Tartaglia N, Ambrosi A, *et al.* (2020). The Metabolic Rearrangements of Bariatric Surgery: Focus on Orexin-A and the Adiponectin System. *J Clin Med* 9:. <https://doi.org/10.3390/jcm9103327>
34. Gomez-Arbelaez D, Bellido D, Castro AI, *et al.* (2017). Body Composition Changes After Very-Low-Calorie Ketogenic Diet in Obesity Evaluated by 3 Standardized Methods. *J Clin Endocrinol Metab* 102:488-498. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2385>
35. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B (2006). Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression. *Am J Clin Nutr* 83:260-274. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.260>
36. Joshi S, Ostfeld RJ, McMacken M (2019). The Ketogenic Diet for Obesity and Diabetes—Enthusiasm Outpaces Evidence. *JAMA Intern Med* 179:1163. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2633>
37. Kirkpatrick CE, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspry KE, Soffer DE, Willard KE, Maki KC (2019). Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol*. 13(5):689-711.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2019.08.003. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31611148.

38. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, *et al.* (2018). Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 139:239-252. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.026>
39. Choi YJ, Jeon S-M, Shin S (2020). Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 12:2005. <https://doi.org/10.3390/nu12072005>
40. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, *et al.* (2008). The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab* 5:36. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-36>
41. Goday A, Bellido D, Sajoux I, *et al.* (2016) Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 6:e230. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.36>
42. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A (2017). Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 5:e000354. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000354>
43. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M (2013). Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLOS ONE* 8:e55030. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055030>
44. Casanueva FF, Castellana M, Bellido D, Trimboli P, Castro AI, Sajoux I, Rodriguez-Carnero G, Gomez-Arbelaiz D, Crujeiras AB, Martinez-Olmos MA (2020). Ketogenic diets as treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 21(3):381-397. doi: 10.1007/s11154-020-09580-7. PMID: 32803691.
45. Seguí Díaz M (2014). Prevención de la diabetes tipo 2 mediante la dieta mediterránea y grasas vegetales: el estudio PREDIMED (PREVención con Dieta MEDiterránea). *Med Fam SEMERGEN* 40:278-279. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.04.009>
46. Benson G, Pereira RF, Boucher JL (2011). Rationale for the Use of a Mediterranean Diet in Diabetes Management. *Diabetes Spectr* 24:36-40. <https://doi.org/10.2337/diaspect.24.1.36>
47. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, *et al.* (2020). Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev* 21: <https://doi.org/10.1111/obr.13024>
48. Belopolsky Y, Khan MQ, Sonnenberg A, *et al.* (2020). Ketogenic, Hypocaloric Diet Improves Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Transl Intern Med* 8:26-31. <https://doi.org/10.2478/jtim-2020-0005>
49. Risi R, Tozzi R, Watanabe M (2021). Beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease: the role of carbohydrate restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care Publish Ahead of Print*: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000762>
50. Ferri F, Mischitelli M, Tozzi G, *et al.* (2020). Reduced Lysosomal Acid Lipase Activity in Blood and Platelets Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 11:e00116. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000116>
51. Gomaraschi M, Fracanzani AL, Dongiovanni P, *et al.* (2019). Lipid accumulation impairs lysosomal acid lipase activity in hepatocytes: Evidence in NAFLD patients and cell cultures. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids* 1864:158523. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.158523>
52. Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ (2019). The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 60:118-121. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.003>
53. Włodarek D (2019). Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients* 11: <https://doi.org/10.3390/nu11010169>
54. Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, *et al.* (2012). Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 33:425.e19-425.e27. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.006>
55. Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, *et al.* (2021). Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 13:51. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00783-x>
56. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, *et al.* (2018). Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 33:1306-1314. <https://doi.org/10.1002/mds.27390>
57. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, *et al.* (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab* 33:102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>
58. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, *et al.* (2019). Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab* 33:102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>
59. Santos JG, Da Cruz WMS, Schönthal AH, *et al.* (2018). Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncol Lett* 15:1263-1270. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7362>



60. Icard P, Ollivier L, Forgez P, *et al.* (2020) Perspective: Do Fasting, Caloric Restriction, and Diets Increase Sensitivity to Radiotherapy? A Literature Review. *Adv Nutr Bethesda Md* 11:1089-1101. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa062>
61. Voss M, Wagner M, von Mettenheim N, *et al.* (2020). ERGO2: A Prospective, Randomized Trial of Calorie-Restricted Ketogenic Diet and Fasting in Addition to Reirradiation for Malignant Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 108:987-995. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.021>
62. Epilepsia refractaria (s.f.). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. <https://www.msrebs.es/profesionales/CentrosdeReferencia/PatologiasCSUR.html> accedido el 19/05/2021
63. Schiavo L, De Stefano G, Persico F, *et al.* (2020). A Randomized, Controlled Trial Comparing the Impact of a Low-Calorie Ketogenic vs a Standard Low-Calorie Diet on Fat-Free Mass in Patients Receiving an Elipse™ Intra-gastric Balloon Treatment. *Obes Surg*. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05133-8>
64. D'Abbondanza M, Ministrini S, Pucci G, *et al.* (2020). Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet for the Treatment of Severe Obesity and Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Sex Differences. *Nutrients* 12:. <https://doi.org/10.3390/nu12092748>
65. Monda V, Polito R, Lovino A, *et al.* (2020). Short-Term Physiological Effects of a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: Effects on Adiponectin Levels and Inflammatory States. *Int J Mol Sci* 21:. <https://doi.org/10.3390/ijms21093228>
66. Kysel P, Haluzíková D, Doležalová RP, *et al.* (2020). The Influence of Cyclical Ketogenic Reduction Diet vs. Nutritionally Balanced Reduction Diet on Body Composition, Strength, and Endurance Performance in Healthy Young Males: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 12:. <https://doi.org/10.3390/nu12092832>
67. Mongiò LM, Cimino L, Condorelli RA, *et al.* (2020). Effectiveness of a Very Low Calorie Ketogenic Diet on Testicular Function in Overweight/Obese Men. *Nutrients* 12:. <https://doi.org/10.3390/nu12102967>
68. Basciani S, Camajani E, Contini S, *et al.* (2020). Very-Low-Calorie Ketogenic Diets With Whey, Vegetable, or Animal Protein in Patients With Obesity: A Randomized Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 105:. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa336>
69. Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, *et al.* (2020). Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients With Obesity. *Front Endocrinol* 11:607. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00607>
70. Bruci A, Tuccinardi D, Tozzi R, *et al.* (2020). Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Safe and Effective Tool for Weight Loss in Patients With Obesity and Mild Kidney Failure. *Nutrients* 12:. <https://doi.org/10.3390/nu12020333>
71. Gutiérrez-Repiso C, Hernández-García C, García-Almeida JM, *et al.* (2019). Effect of Synbiotic Supplementation in a Very-Low-Calorie Ketogenic Diet on Weight Loss Achievement and Gut Microbiota: A Randomized Controlled Pilot Study. *Mol Nutr Food Res* 63:1900167. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900167>
72. Ministrini S, Calzini L, Nulli Migliola E, *et al.* (2019). Lysosomal Acid Lipase as a Molecular Target of the Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet in Morbidly Obese Patients: The Potential Effects on Liver Steatosis and Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med* 8:. <https://doi.org/10.3390/jcm8050621>
73. Pilone V, Tramontano S, Renzulli M, *et al.* (2018). Metabolic effects, safety, and acceptability of very low-calorie ketogenic dietetic scheme on candidates for bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 14:1013-1019. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.03.018>
74. Merra G, Miranda R, Barrucco S, *et al.* (2016). Very-low-calorie ketogenic diet with aminoacid supplement versus very low restricted-calorie diet for preserving muscle mass during weight loss: a pilot double-blind study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20:2613-2621
75. Castaldo G, Monaco L, Castaldo L, *et al.* (2016). An observational study of sequential protein-sparing, very low-calorie ketogenic diet (Oloproteic diet) and hypocaloric Mediterranean-like diet for the treatment of obesity. *Int J Food Sci Nutr* 67:696-706. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1186157>
76. de Luis D, Domingo JC, Izaola O, *et al.* (2016). Effect of DHA supplementation in a very low-calorie ketogenic diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *Endocrine* 54:111-122. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0964-z>
77. Goday A, Bellido D, Sajoux I, *et al.* (2016). Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 6:e230. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.36>
78. Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, *et al.* (2016). Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine* 54:681-690. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1050-2>
79. Basciani S, Costantini D, Contini S, *et al.* (2015). Safety and efficacy of a multiphase dietetic protocol with meal replacements including a step with very low calorie diet. *Endocrine* 48:863-870. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0355-2>

80. Leonetti F, Campanile FC, Coccia F, *et al.* (2015). Very low-carbohydrate ketogenic diet before bariatric surgery: prospective evaluation of a sequential diet. *Obes Surg* 25:64-71. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1348-1>
81. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, *et al.* (2010). Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* 153:147-157. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00005>
82. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR (2010). An assessment of low-carbohydrate or low-fat diets for weight loss at 2 year's follow-up. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 27:363-364. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02926.x>
83. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, *et al.* (2008). Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med* 359:229-241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708681>
84. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, *et al.* (2004). A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 140:769-777. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00006>
85. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, *et al.* (2004). The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 140:778-785. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00007>
86. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, *et al.* (2009). A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. In: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022207>. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa022207>. Accessed 1 May 2021
87. Krotkiewski M (2001). Value of VLCD supplementation with medium chain triglycerides. *Int J Obes* 25:1393-1400. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801682>