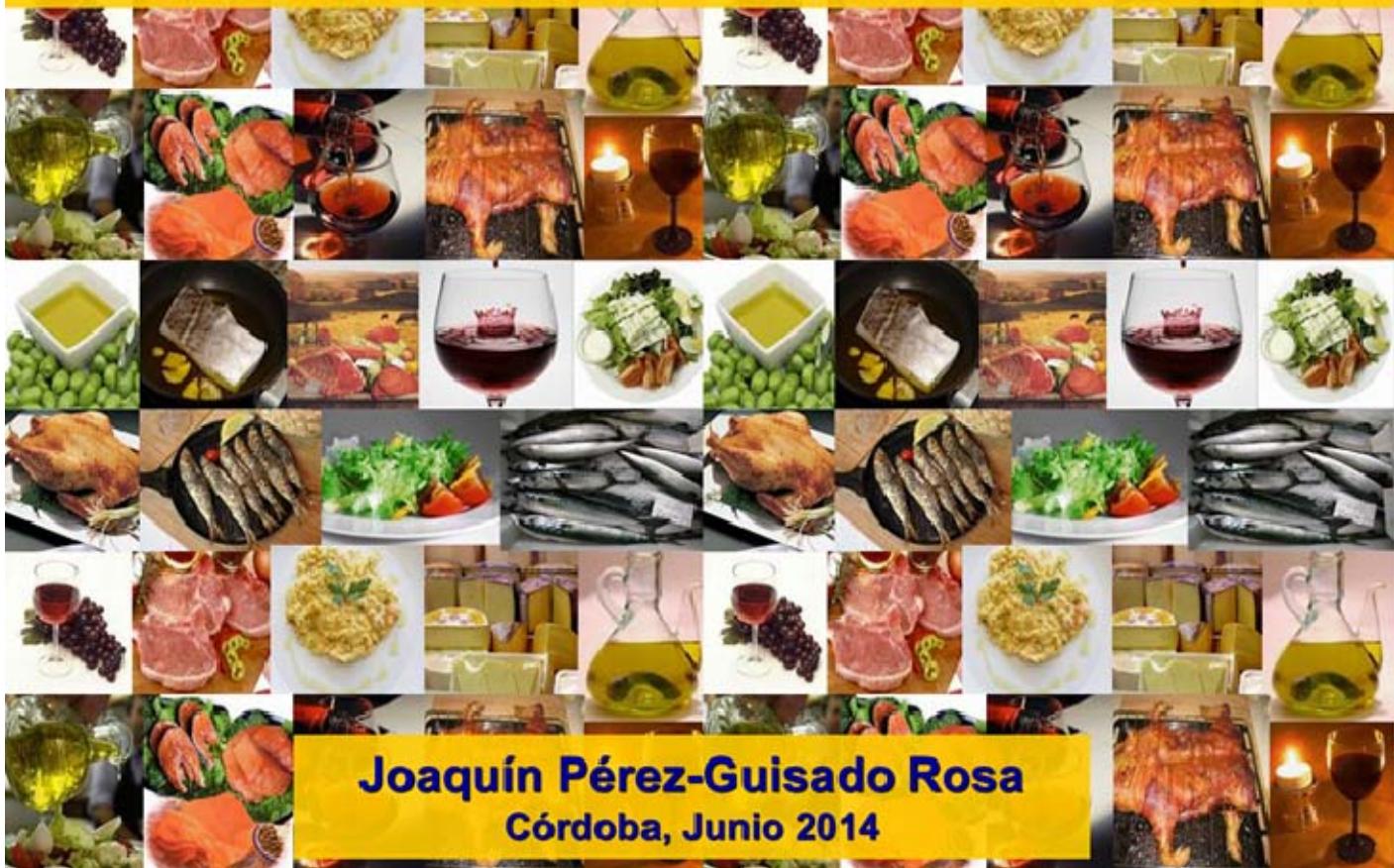




Departamento de Genética de la Universidad de Córdoba Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba



Las dietas cetogénicas: potenciales efectos saludables de La Dieta Cetogénica Mediterránea Española



Joaquín Pérez-Guisado Rosa
Córdoba, Junio 2014

TITULO: *Las dietas cetogénicas: potenciales efectos saludables de la dieta cetogénica mediterránea española.*

AUTOR: *Joaquín Pérez-Guisado Rosa*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



TESIS DOCTORAL

**Las dietas cetogénicas: potenciales efectos saludables de
la Dieta Cetogénica Mediterránea Española**

Joaquín Pérez-Guisado Rosa

Universidad de Córdoba, Junio del 2014



TÍTULO DE LA TESIS: "Las dietas cetogénicas: potenciales efectos saludables de la Dieta Cetogénica Mediterránea Española"

DOCTORANDO/A: Joaquín Pérez-Guisado Rosa

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

El Dr. Joaquín Pérez-Guisado Rosa comenzó a trabajar en el grupo de investigación AGR158 en el año 2006. Desde entonces ha participado en diversas líneas de investigación relacionadas con la dieta mediterránea. Concretamente, el trabajo de su segunda Tesis Doctoral ha tenido un diseño experimental cuidadosamente planeado, de acuerdo con los objetivos de la memoria. El seguimiento y análisis posteriores igualmente impecables. Joaquín es un investigador brillante, incansable trabajador y ha conseguido el nivel de total autonomía como investigador.

Nos es muy grato informar que todas las experiencias han concluido con éxito y que sus trabajos son demandados y referidos a nivel internacional. En ellos se demuestra que la Dieta Cetogénica Mediterránea Española, aportación original de la presente Tesis, es apropiada no sólo para la pérdida de peso, sino que es una terapia efectiva frente al síndrome metabólico y un método eficaz para tratar pacientes con hígado graso.

La calidad de las investigaciones del doctorando ha quedado reflejada en los ocho trabajos derivados de ella, de los que los tres siguientes se presentan como base de los tres capítulos de esta tesis doctoral:

- (1) Joaquín Pérez-Guisado, Andrés Muñoz-Serrano and Ángeles Alonso Moraga. Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. Nutr J. 2008; 7:30.
- (2) Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano. A pilot study, Spanish Ketogenic Mediterranean diet: an effective therapy for the metabolic syndrome. J Med Food. 2011; 14: 681-87.
- (3) Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano. The Effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. J Med Food. 2011; 14: 677-80.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 23 de Junio de 2014

Firma del/de los director/es

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ángeles Alonso Moraga'.

Fdo.: Ángeles Alonso Moraga

Fdo.: Andrés Muñoz Serrano

QUIERO EXPRESAR MIS AGRADECIMIENTOS:

A mi querido amigo, mentor y director de tesis doctoral Andrés Muñoz Serrano, una persona entrañable y erudita, que desafortunadamente nos dejó hace 2 años. Me hubiera gustado mucho compartir estos momentos y muchos otros, si no se hubiera ido tan pronto. Sólo me queda como consuelo saber que tuve el privilegio de conocerlo...el recuerdo y los buenos momentos compartidos.

A mi querida amiga y directora de tesis Ángeles Alonso Moraga, Angelines, por ser tan buena persona, saber que puedo contar con ella para cuando la necesite y por haber sacado el tiempo necesario para que este proyecto se materialice y se haga una realidad, teniendo en cuenta la difícil situación personal que está pasando, ya que Andrés fue para ella no sólo su marido, sino también su compañero de trabajo y amigo. Creo que todos los que hemos conocido a Andrés hemos sufrido, pero no como Angelines, pues es la persona que más ha perdido con su fallecimiento.

A mis abuelos, que ya no están y que han sido para mí como unos padres. Ellos siempre han considerado los éxitos de sus nietos como éxitos propios por lo que me hubiera gustado mucho complacerlos con esta tesis doctoral.

A toda mi familia y amigos, por estar siempre ahí y hacer que la vida sea más grata y llevadera.

A la comisión de docencia del Hospital Universitario de Reina Sofía, por permitirme y financiarme una estancia de 3 meses de duración en la Universidad de Birmingham de Alabama (USA).

A la Universidad de Birmingham de Alabama (USA) y todos los compañeros y amigos que hice allí, por acogerme y hacerme sentir tan bien como en mi propia casa.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE LA REALIZACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL:

1. Pérez-Guisado J. Carbohydrates, glucose metabolism and cancer. *Endocrinol Nutr* 2006; 53: 252-55.
2. Joaquín Pérez-Guisado. Arguments in favor of ketogenic diets. *Internet J Nutr Wellness*. 2007; 4:2
3. Joaquín Pérez-Guisado. Ketogenic diets and weight loss: basis and effectiveness. *Arch Latinoam Nutr*. 2008; 58:126-131.
4. Joaquín Pérez-Guisado. Ketogenic diets: additional benefits to the weight loss and unfounded secondary effects. *Arch Latinoam Nutr*. 2008, 58:323-329.
5. Joaquín Pérez-Guisado, Andrés Muñoz-Serrano and Ángeles Alonso Moraga. Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutr J*. 2008; 7:30.
6. Joaquín Pérez-Guisado. Medium chain triglycerides, agents for weight loss, induce the ketosis and improve the health. *Rev Esp Obes*. 2010. 8: 124-129.
7. Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano. The Effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. *J Med Food*. 2011;14: 677-80.
8. Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano. A pilot study, Spanish Ketogenic Mediterranean diet: an effective therapy for the metabolic syndrome. *J Med Food*. 2011; 14: 681-87.

TESIS POR COMPENDIO DE ARTÍCULOS

INFORME DEL FACTOR DE IMPACTO Y CUARTIL DEL JOURNAL CITATION REPORT DEL ÁREA EN LA QUE SE ENCUENTRAN LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS

1. Joaquín Pérez-Guisado, Andrés Muñoz-Serrano and Ángeles Alonso Moraga. Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. Nutr J. 2008; 7:30.

Índice de impacto: 2.648, Cuartil: Q2

2. Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano. A pilot study, Spanish Ketogenic Mediterranean diet: an effective therapy for the metabolic syndrome. J Med Food. 2011; 14: 681-87.

Índice de impacto: 1.642, Cuartil: Q2

3. Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano. The Effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. J Med Food. 2011;14: 677-80

Índice de impacto: 1.642, Cuartil: Q2

En Córdoba, a 23 de Junio de 2014



Fdo. Joaquín Pérez-Guisado Rosa

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN

1.1.	El problema de la obesidad.....	11
1.2.	Existen múltiples factores asociados a la obesidad.....	12
1.2.1.	Importancia de la presencia y actividad de la grasa parda.....	12
1.2.2.	Genes asociados a la obesidad.....	14
1.2.3.	Cambios químicos en el ADN podrían aumentar el riesgo de sufrir obesidad	14
1.2.3.1.	Importancia del estilo de vida y sus cambios epigenéticos asociados.....	15
1.2.4.	Importancia de dormir bien.....	16
1.2.5.	Los contaminantes ambientales.....	16
1.2.6.	Comer alimentos saludables es un 10% más caro.....	17
1.3.	La obesidad en España	
1.3.1.	Estudio ENRICA.....	17
1.3.2.	Estudio ALADINO.....	18
1.3.3.	Preocupante aumento de la obesidad mórbida en España.....	18
1.3.4.	Los hábitos alimenticios de los españoles: encuesta ENIDE.....	19
1.4.	Estrategias no quirúrgicas empleadas para la pérdida de peso e importancia del mantenimiento del peso perdido.....	20
1.5.	Antecedentes evolutivos de la dieta humana	21
1.6.	Las dietas cetogénicas: fundamentos y eficacia para la pérdida de peso.....	23
1.6.1.	Fundamentos fisiológicos y bioquímicos de las dietas cetogénicas	23
1.6.2.	Efecto saciante-anorexígeno de las dietas cetogénicas.....	24
1.6.3.	Los carbohidratos podrían contribuir a la obesidad.....	25
1.6.4.	Niveles óptimos de carbohidratos en la dieta cetogénica.....	26
1.6.5.	A igualdad de calorías la dieta cetogénica es más eficiente que las dietas hipocalóricas convencionales en la pérdida de peso.....	27
1.6.6.	Estudios que corroboran la efectividad de las dietas cetogénicas en la pérdida de peso.....	28
1.6.7.	Estudios a largo plazo	29
1.6.8.	¿Son las dietas cetogénicas seguras a largo plazo?.....	32

1.7. Las dietas cetogénicas: beneficios adicionales a la pérdida de peso y efectos secundarios sin fundamento científico.....	33
1.7.1. Beneficios cardiovasculares de las dietas cetogénicas.....	33
1.7.2. Beneficios en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo II.....	35
1.7.3. Efectos atribuidos a las dietas cetogénicas sin fundamento Científico.....	37
1.7.3.1. ¿Posibles efectos cancerígenos a largo plazo.....	37
1.7.3.2. ¿Posibles efectos renales y hepáticos?.....	37
1.7.3.3. ¿Las dietas cetogénicas se asocian a acidosis metabólica?.....	38
1.7.3.4. ¿Las dietas cetogénicas afectan a nuestro sistema nervioso?.....	38
1.7.3.5. ¿Las dietas cetogénicas son perjudiciales para el hueso?.....	39
1.7.3.6. ¿Está contraindicada la práctica deportiva con las dietas cetogénicas?.....	39
1.7.3.7. ¿El hecho de consumir una dieta cetogénica muy rica en proteínas irá asociado a una ganancia importante de masa muscular?.....	40
1.7.3.8. ¿Las dietas cetogénicas tienen un efecto oxidante o antioxidante?.....	40
1.8. La dieta Mediterránea.....	41
1.9. El síndrome metabólico (SM).....	43
1.10. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).....	45
1.11. Bibliografía de la introducción.....	47
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	69
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	74
3.1. Sujetos de estudio.....	75
3.2. Dieta y suplementación.....	76
3.3. Variables estudiadas.....	77
3.4. Análisis estadístico.....	78
3.5. Índice de abreviaturas y acrónimos.....	78
4. CAPÍTULO I.....	81
5. CAPÍTULO II.....	91
6. CAPÍTULO III.....	100
7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS.....	108
7.1. La dieta cetogénica mediterránea española: una dieta cardiovascularmente saludable para la pérdida de peso.....	109

7.2. La dieta cetogénica mediterránea española como una terapia efectiva para el síndrome metabólico (SM).....	110
7.3. La dieta cetogénica mediterránea española como una terapia efectiva la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).	112
8. DISCUSIÓN GENERAL	
8.1. La dieta cetogénica mediterránea española: una dieta cardiovascularmente saludable para la pérdida de peso.....	117
8.1.1. Pérdida de peso.....	117
8.1.2. Control glucémico.....	118
8.1.3. Parámetros cardiovasculares.....	119
8.2. La dieta cetogénica mediterránea española como una terapia efectiva para el síndrome metabólico.....	120
8.3. La dieta cetogénica mediterránea española como una terapia efectiva	
8.4. para la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)	122
8.5. Bibliografía de la discusión general.....	123
9. CONCLUSIONES.....	129
10. CONCLUSIONS.....	133

RESUMEN

Antecedentes

Las dietas cetogénicas han demostrado ser una manera sana y efectiva de perder peso ya que promueven un perfil lipídico no aterogénico, disminuyen la presión arterial y la resistencia a la insulina y además son capaces de mejorar los niveles sanguíneos de glucosa e insulina. Por otro lado, la dieta mediterránea es bien conocida por sus saludables propiedades, siendo ingredientes fundamentales de esta dieta el aceite de oliva, el vino tinto y los vegetales. En España, el pescado es un componente importante de esta dieta. El objetivo de esta tesis doctoral fue determinar los efectos de una dieta cetogénica proteínica rica en aceite de oliva, vegetales, ácidos grasos omega 3 del pescado y vino tinto, en la pérdida de peso, el tratamiento del síndrome metabólico (SM) y de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).

Pacientes y Métodos

Tres estudios prospectivos se llevaron a cabo de forma progresiva: el primero con 31 sujetos obesos (22 varones y 19 mujeres) para determinar la utilidad de esta dieta en la pérdida de peso; el segundo con 22 sujetos obesos con el síndrome metabólico (12 hombres y 10 mujeres) para determinar la utilidad de esta dieta en el tratamiento de este síndrome y el último con 14 sujetos obesos varones con la enfermedad del hígado graso no alcohólico para determinar la utilidad de esta dieta en el tratamiento de esta enfermedad. Esta dieta cetogénica fue llamada "Dieta Cetogénica Mediterránea Española" (DCME), debido a la incorporación de aceite de oliva virgen como principal fuente de grasa (≥ 30 ml / día), el consumo de vino tinto moderado (200-400 ml/día salvo en pacientes con EHGNA en el que era de 200-300 ml/día), vegetales como la principal fuente de hidratos de carbono y un alto consumo de ácidos grasos omega 3 del pescado. Fue una dieta ilimitada de calorías. Las diferencias estadísticas entre los parámetros estudiados antes y después de la administración de la "Dieta Cetogénica Mediterránea Española" (semana 0 y 12) se analizaron mediante la prueba t de Student pareada en las variables cuantitativas y la chi-cuadrado para las cualitativas.

Resultados

Hubo una muy significativa ($p<0,001$) reducción en el peso corporal de todos los pacientes, en el índice de masa corporal, en la presión arterial sistólica y diastólica, en el colesterol total, en los triglicéridos y en la glucemia en ayunas. Hubo una disminución significativa ($p<0.05$) en la reducción del LDL colesterol y un aumento muy significativo ($p<0.001$) en el colesterol HDL. El parámetro más afectado fue el de los triglicéridos (con una reducción que oscilaba entre el 45-52%). Todos los pacientes normalizaron sus valores de HDL y triglicéridos. Aquellos que tenían síndrome metabólico se curaron de esta dolencia y el 92,86% de los pacientes con EHGNA mejoraron significativamente de este problema.

Conclusión

La dieta cetogénica mediterránea española (DCME) es una terapia segura y efectiva para perder peso, promover un perfil lipídico no aterogénico, bajar la presión arterial, mejorar la glucemia en ayunas, curar pacientes con síndrome metabólico (SM) y tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) asociada al síndrome metabólico.

Sería recomendable hacer estudios futuros con un mayor tamaño muestral, un periodo de seguimiento de mayor duración y comparando esta dieta cetogénica con otras dietas cetogénicas.

ABSTRACT

Background

Ketogenic diets are an effective healthy way of losing weight since they promote a non-atherogenic lipid profile, lower blood pressure and decrease resistance to insulin with an improvement in blood levels of fasting glucose and insulin. On the other hand, Mediterranean diet is well known to be one of the healthiest diets, being very important ingredients of such diet the olive oil, red wine and vegetables. In Spain the fish is an important component of such diet. The objective of this study was to determine the dietary effects of a protein ketogenic diet rich in olive oil, vegetables, omega 3 fatty acids from the fish and red wine, for losing weight, for the treatment of the metabolic syndrome and the nonalcoholic fatty liver disease.

Patients and methods

Three prospective studies were carried out: the first one in 31 obese subjects (22 male and 19 female) in order to know the effectiveness of this diet for losing weight; the second one in 22 subjects with the metabolic syndrome (12 male and 10 female) in order to know the usefulness of this diet for the treatment of such syndrome and the last one in 14 male subjects with the nonalcoholic fatty liver disease in order to know the usefulness of this diet for the treatment of this disease. This Ketogenic diet was called "Spanish Ketogenic Mediterranean Diet" (SKMD) due to the incorporation of virgin olive oil as the principal source of fat (≥ 30 ml/day), moderate red wine intake (200–400 ml/day, except the patients with NAFLD that were allowed to drink 200-300 ml/day), green vegetables and salads as the main source of carbohydrates and a high intake of omega 3 fatty acids from fish. It was an unlimited calorie diet. Statistical differences between the parameters studied before and after the administration of the "Spanish Ketogenic Mediterranean diet" (week 0 and 12) were analyzed by paired Student's t test for quantitative variables and the chi-square test for qualitative variables.

Results

There was an extremely significant ($p<0.001$) reduction in body weight, body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, triacylglycerols and fasting glucose. There was a significant ($p<0.05$) reduction in LDL cholesterol and an extremely significant increase in HDL cholesterol. The most affected parameter was the

triacylglycerols (45-52% of reduction). After the diet all the subject were free of metabolic syndrome and 100% of them had normal triacylglycerols and HDL cholesterol and an overall reduction was found in 92.86% of the patients with NAFLD.

Conclusion

The Spanish ketogenic Mediterranean diet (SKMD) is a safe, an effective way of losing weight, promoting non-atherogenic lipid profiles, lowering blood pressure, improving fasting blood glucose levels, curing patients suffering from metabolic syndrome and the nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated to this síndrome. Future research should include a larger sample size, a longer term use and a comparison with other ketogenic diets.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El problema de la obesidad

Un individuo se considera obeso cuando su índice de masa corporal o IMC (peso en Kg/talla en m²) es > 30. La obesidad se ha convertido en un mal que está alcanzando proporciones epidémicas en el siglo XXI. Pongamos como ejemplo, que en Europa la prevalencia de la obesidad, ha aumentado 3 veces en los últimos 2 décadas. Estas cifras alcanzan el 50% en la población adulta y el 20% en la infantil, si hablamos simplemente de sobrepeso (IMC> 25). En los Estados Unidos el porcentaje de adultos que son obesos subió del 15,3% en 1995 al 23,9% en el 2005, de los cuales el 4,8 % se consideran obesos mórbidos (IMC > 40). Esta subida se ha mantenido, de tal forma que en el 2012 se estimaba que la población adulta estadounidense con obesidad estaba en torno al 34,9%¹.

La obesidad no es sólo un problema de los países desarrollados sino que también ha entrado con fuerza en los países subdesarrollados. Así, en los países en desarrollo, las cifras de obesidad se han triplicado en los últimos 20 años en la medida en que estos se han occidentalizado en su estilo de vida, aumentando el consumo de comida barata con alto contenido calórico a lo que se le suma la disminución en la actividad física. Estos cambios en el estilo de vida de los países subdesarrollados han afectado especialmente a los niños, que han alcanzado una prevalencia de sobrepeso de entre el 10-25% y una prevalencia de obesidad en torno al 2-10%².

Cuando nos referimos a Andalucía, la obesidad tiene una prevalencia en torno al 37% según un reciente estudio del 2014, frente al 26,6% de la media española. Estas cifras son preocupantes pues se sitúan por encima de la media nacional, europea y estadounidense³.

La obesidad no es solamente un problema estético, ya que se asocia a una gran multitud de alteraciones médicas. Pongamos como ejemplos los siguientes hallazgos que han sido asociados científicamente a la obesidad⁴:

1. Una menor esperanza de vida.
2. Una mayor incidencia con peor pronóstico y evolución en diferentes tipos de cáncer como el de esófago, estómago, colon, mama, endometrio, ovario, riñón y páncreas.

3. Problemas cardiovasculares o patologías asociados a los mismos como la dislipemia, hipertensión arterial, insuficiencia venosa periférica, flebitis y enfermedad venosa tromboembólica.
4. Problemas endocrinos en los que la resistencia a la insulina, ya sea directa o indirectamente juega un papel fundamental. Como el síndrome metabólico, alteración de la glucemia en ayunas, intolerancia a los hidratos de carbono, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome del ovario poliquístico.
5. Infertilidad tanto masculina como femenina y alteraciones menstruales.
6. Problemas ortopédicos como la osteoartritis.
7. Hiperuricemia ygota.
8. Enfermedad renal crónica por daño glomerular.
9. Reflujo gastroesofágico y hernia de hiato.
10. Problemas de visión como el glaucoma, degeneración macular y cataratas
11. Problemas respiratorios como la disnea de esfuerzo, la apnea del sueño y el asma.
12. Problemas hepáticos como la colelitiasis y la esteatosis hepática, muy relacionada con la resistencia a la insulina.
13. Problemas psicológicos como la baja autoestima, depresión y ansiedad.

Considerado la obesidad como una enfermedad *per se* y su posible asociación pluripatológica con otras morbilidades, el chequeo médico resultará de gran importancia en este tipo de pacientes.

1.2. Existen múltiples factores asociados a la obesidad

Existe consenso internacional en considerar la falta de actividad física y el mayor consumo calórico, como principales responsables del sobrepeso y obesidad existentes hoy en día. Sin embargo, también se han encontrado multitud de factores que pudieran contribuir a la obesidad y que ayudarían a explicar en parte, por qué hay personas que comiendo lo mismo, tienen una mayor tendencia a engordar que otras.

1.2.1. Importancia de la presencia y actividad de la grasa parda

La grasa parda, a diferencia de la blanca, es capaz de disipar el exceso de energía del organismo en forma de calor. Tanto una mayor presencia de ésta como una mayor

activación de la misma serían herramientas a tener en cuenta en la lucha contra la obesidad.

En cuanto a la presencia de la grasa parda, investigadores del Instituto de Biotecnología Molecular de la Universidad de Viena (Austria) descubrieron un gen que participa en la formación del tejido adiposo y cuya regulación podría ayudar a combatir la obesidad. Encontraron que el gen *hedgehog* -presente en el desarrollo de muchos animales, desde la mosca del vinagre al ser humano- reduce específicamente la grasa blanca, favoreciendo la expresión de la grasa parda, que contribuye a la combustión energética para producir calor. A su vez, hallaron otro gen, el *sufu*, que era capaz de frenar el *hedgehog*, de tal forma que los ratones a los que se inactivó el gen *sufu* no tenían tejido adiposo blanco y crecieron delgados y completamente sanos⁵. Estos resultados podrían contribuir decisivamente al desarrollo de fármacos para tratar el sobrepeso y la obesidad, sin necesidad de producir ninguna modificación genética, lo que supondría toda una revolución, al poder convertir la energía contenida en los alimentos sólo en calor corporal en lugar de depósitos de grasa.

En cuanto a la actividad de la grasa parda, también se han hecho descubrimientos. Así, una enzima del cerebro, conocida como PI3 kinasa, podría controlar la generación de calor corporal que ayuda al organismo a quemar el exceso de calorías aportadas por la ingesta, según un estudio realizado en la Universidad de Texas, Estados Unidos⁶. En dicho estudio, se comprobó que los ratones que presentan una menor actividad de la PI3 kinasa (mediada por el NAD dependiente de la deacetilasa SIRT1) en neuronas específicas del cerebro, del hipotálamo ventromedial de la propiomelanocortina, engordaban más porque eran incapaces de producir esta respuesta termogénica en la grasa parda. Asimismo, este equipo descubrió que las neuronas del hipotálamo ventromedial de la propiomelanocortina necesitan la PI3k para mediar con los efectos de la hormona leptina, hormona responsable en la activación de estas vías (a través de la activación de la SIRT1) y que es conocida por jugar un papel clave en la regulación del gasto energético en el cuerpo. Los autores señalan que una alteración en las señales enzimáticas del cerebro asociadas a la SIRT1 y por consiguiente a la PI3k podrían provocar una resistencia a la leptina y por tanto contribuir a la obesidad.

1.2.2. Genes asociados a la obesidad

Dos estudios publicados en "Nature Genetics" revelan la identificación de nuevas localizaciones que parecen contribuir en el peso excesivo. Además de los ya conocidos loci *FTO* and *MC4R*, incluidos en ambos estudios, en uno de los estudios se añaden otros 6 loci⁷, mientras que en el otro se añaden otros 7 loci⁸ más completamente diferentes a los anteriores, lo que indicaría el carácter poligénico de la obesidad.

1.2.3. Cambios químicos en el ADN podrían aumentar el riesgo de sufrir obesidad

El trabajo publicado en la revista Nature en 2011 en el que participaron más de 100 centros de investigación de todo el mundo, se corrobora lo anterior. La pérdida o ganancia de material genético en el cromosoma 16p11.2 deriva en fenotipos opuestos: obesidad mórbida con hiperfagia en caso de ausencia o bajo peso en caso de duplicación.

El hecho de que cambios opuestos -pérdida y ganancia de material genético- de la misma región del genoma deriven en fenotipos opuestos -obesidad/bajo peso corporal-, sugiere que esta región podría contener genes que regulan el balance energético y que afectan al comportamiento alimentario, pudiendo manifestarse como hiperfagia o hiporexia dependiendo del número de copias de los genes que tiene el individuo⁹.

Los cambios químicos en el ADN podrían estar asociados con ciertos factores de riesgo de la obesidad, en particular el índice de masa corporal, según un estudio de la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Estados Unidos, publicado en la revista *Science Translational Medicine*. Los investigadores identificaron 227 localizaciones con variabilidad en la metilación y mostraron que mientras que algunas localizaciones cambiaban más a lo largo de los años, muchas otras eran estables. En concreto, los investigadores descubrieron metilación estable del ADN en 13 genes conocidos por su asociación con la obesidad y la diabetes¹⁰. Sin embargo, como veremos más adelante, estos cambios son controlados en buena parte por el medio ambiente y por tanto por el estilo de vida del individuo, por lo que son modificables.

1.2.3.1. Importancia del estilo de vida y sus cambios epigenéticos asociados

Los genes heredados no lo son todo, ya que cambios epigenéticos en nuestras células, es decir, cambios provocados por factores ambientales como la dieta y la actividad física, provocarán cambios a través de modificaciones en la lectura de nuestros genes mediante procesos químicos como la metilación. Este proceso altera los genes de una manera determinada, de modo que, aunque no se pueda cambiar la secuencia genética heredada, sí se puede cambiar la actividad de los genes a través de la dieta o la actividad física. Así, tenemos el estudio que demuestra que alterando la composición cualitativa de los alimentos ingeridos, unos alimentos engordan más que otros a igualdad de calorías. Es decir, no todas las calorías engordan igual. En este estudio, publicado en *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*¹¹ se describen los resultados de una investigación, que compara el aumento de peso provocado por dos dietas isocalóricas, con similar contenido en hidratos de carbono (en torno al 70%); aunque se diferenciaban en que una de ellas era considerada “menos saludable” pues sustituía casi el 60% de los hidratos de carbono presentes por un azúcar refinado (sacarosa), disminuía el contenido de proteínas y aumentaba el de grasa. Según los resultados publicados, el aumento de peso no depende sólo de cuántas calorías se ingieren, sino, también, del tipo que sean, poniéndose de manifiesto que a igualdad de calorías, una dieta con un incremento de los hidratos de carbono refinados (sacarosa) engorda más que una dieta que contiene menos azúcares refinados, debido a la capacidad que tiene este nutriente para alterar la expresión genética del transportador mitocondrial de electrones NDUFB6, y por tanto provocar un cambio epigenético que dificultaría la combustión energética mitocondrial y por ende el gasto energético del individuo.

Los investigadores del Instituto Karolinska de Estocolmo, en Suecia, también descubrieron que la herencia no lo es todo. Así, un estilo de vida físicamente activo durante la adolescencia puede mitigar los efectos de la mutación del gen FTO que predisponen al sobrepeso y la obesidad. Los resultados del estudio demuestran que una modificación en el estilo de vida puede anular el efecto negativo sobre la salud de algunas mutaciones genéticas¹².

1.2.4. Importancia de dormir bien

Un metaanálisis publicado en la revista “Obesity” por el Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (USA)¹³, revela que los niños que no duermen las horas suficientes tienen más probabilidades de desarrollar sobrepeso y obesidad. Este análisis de varios estudios epidemiológicos revela que por cada hora de sueño adicional, el riesgo infantil de sobrepeso y obesidad desciende en un 9%. Los autores llevaron a cabo una revisión de 17 estudios publicados sobre la relación entre la duración del sueño y la obesidad infantil, de los que 11 fueron incluidos en este metaanálisis. El análisis se basa en las recomendaciones para las horas de sueño, que varían de una investigación a otra y en función de la edad de los niños. Algunos estudios sugieren que los menores de 5 años deberían dormir 11 horas o más, mientras que los de 5 a 10 unas 10 horas o más. A partir de los 10 años, lo recomendable sería un mínimo de 9 horas diarias.

Los resultados del metanálisis resultan sorprendentes, pues muestran que los niños que dormían menos horas presentaron un riesgo un 92% mayor de ser obesos o presentar sobrepeso en comparación con aquellos que dormían más horas.

Esta asociación entre la duración del sueño y el riesgo de obesidad fue mucho más fuerte en el caso de los chicos que las chicas.

1.2.5. Los contaminantes ambientales

Parece ser que los tóxicos ambientales podrían tener cierta responsabilidad en la obesidad. Así, según un estudio publicado en la revista Environmental Health Perspectives, pesticidas organoclorados como son el DDE (subproducto del pesticida DDT), el hexaclorobenceno, β-hexaclorohexano y los bifenilos policlorados, o restos persistentes de los mismos en la sangre materna, hacen que el bebé experimente un crecimiento acelerado durante los seis primeros meses de vida, así como que el niño incremente su índice de masa corporal a los 14 meses de edad. Los niños que presentan un crecimiento rápido durante los primeros meses de vida, similar al presente en niños de madres que desarrollan diabetes gestacional, tienen hasta cinco veces más riesgo de tener sobrepeso a los 14 meses y tienen también niveles más altos de grasa corporal, debido a la acción que estos compuestos tienen sobre el sistema endocrino. El principal problema de estos contaminantes es que es muy difícil permanecer al margen de ellos.

16 Las dietas cetogénicas: potenciales efectos saludables de la Dieta Cetogénica Mediterránea Española

Así por ejemplo, aunque el DDT está prohibido en toda Europa, su larga vida media hace que el DDE siga presente como contaminante ambiental en muchos países en los que se utilizó hace muchos años el DDT, entrando a formar parte de la composición del agua, sedimentos y cadena alimentaria¹⁴.

Otro compuesto que merece la pena mencionar es el bisfenol A, compuesto químico presente en los plásticos, del que se ha comprobado tiene un potente efecto adipogénico¹⁵.

Otros estudios epidemiológicos asocian la exposición gestacional al tabaco con el sobrepeso en niños de 5 a 7 años de edad¹⁶ o incluso en intervalos de edad mucho mayores, que abarcan de los 3 a los 33 años de edad¹⁷.

1.2.6. Comer alimentos saludables es un 10% más caro

Una alimentación basada en una reducción del número de calorías provenientes de las grasas saturadas, cereales refinados, almidones y azúcares resulta como mínimo un 10% más caro para el consumidor. Hecho que justifica que en los países desarrollados, las personas con ingresos mayores sean más propensas a tomar alimentos más saludables y tengan menores índices de obesidad asociados¹⁸.

1.3. La obesidad en España

1.3.1. Estudio ENRICA

El estudio epidemiológico ENRICA¹⁹ (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular), realizado entre el 2008 y el 2010 con cerca de 13000 personas españolas mayores de 18 años, destacó que el 62% de la población española tiene exceso de peso (entendido como un IMC > 25) siendo las zonas más afectadas el sur de la península, como Andalucía, Extremadura, Murcia, y las Islas Canarias. En cuanto al norte, sería Galicia la zona más afectada. En concreto, el 39% de la población española presenta sobrepeso (IMC entre 25-30) y el 23%, obesidad (IMC > 30). En el estudio se observó que la frecuencia con que se da la obesidad va aumentando progresivamente con la edad,

siendo mayor en hombres que en mujeres hasta los 65 años, edad a partir de la cual las mujeres superaban a los hombres.

1.3.2. Estudio ALADINO

El estudio epidemiológico Aladino²⁰ (Alimentación, Actividad física, Desarrollo Infantil y Obesidad), realizado entre octubre del 2010 y mayo del 2011, con un total de 7659 niños españoles de entre 6 y 10 años de edad, puso de manifiesto que la prevalencia del exceso de peso en niños españoles oscilaba entre el 40 y el 50%. En relación al sobrepeso en niños, la prevalencia fue del 26,7 %, mientras que en niñas fue del 25,7 %, cifras similares. En cuanto a la prevalencia de la obesidad, ésta fue del 20,9 % en niños y del 15,5 % en niñas. Por lo que podemos afirmar que el exceso de peso es superior en niños que en niñas, especialmente en la obesidad más que en el sobrepeso.

1.3.3. Preocupante aumento de la obesidad mórbida en España

Se ha demostrado que la incidencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, hipertensión arterial y mortalidad es superior en las personas con obesidad mórbida ($IMC \geq 40$) cuando se comparan con los obesos no mórbidos²¹.

En el estudio realizado por los cardiólogos españoles Basterra-Gortari y col. (2011)²² se puso de manifiesto que en los últimos 14 años, la cifra de españoles con obesidad mórbida ha pasado de 1,8 por cada 1.000 habitantes en 1993 a 6,1 en 2006, lo que supone un incremento de más del 300%. Según los cardiólogos españoles, el crecimiento de la obesidad mórbida es más rápido que el de la obesidad, representando respectivamente un 300% frente a un 65%. Si bien siguen siendo las mujeres las que más padecen este trastorno (6,8 de cada mil frente a 5,4 de cada mil varones), el crecimiento relativo entre los hombres ha sido tres veces superior.

1.3.4. Los hábitos alimenticios de los españoles: encuesta ENIDE

Los hallazgos encontrados en los apartados anteriores, que ponen de manifiesto las cifras tan alarmantes de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida que se están alcanzando en España son completados por la encuesta ENIDE²³ (Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española) que decidió realizar la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición en el 2011. Esta encuesta se realizó en unas 3.000 personas y pone de manifiesto que el consumo medio calórico de un español se sitúa en torno a las 2.482 kilocalorías, una cantidad que no resulta excesiva, ya que el nivel recomendado está entre las 2.550 y las 2.6000 calorías, en función de la actividad física de cada individuo. El problema podría estar en la distribución energética de los principios inmediatos suministrados y en las características de los mismos, representado los hidratos de carbono el 44%, las grasas el 40% y las proteínas el 16%.

Estos datos son similares a los obtenidos recientemente por Varela Moreiras y col. (2013)²⁴ que encontraron que el consumo actual de calorías por español y día es un 13% menor que décadas atrás. En concreto, reportan que la ingesta calórica media ha pasado delas 3.008 kcal/persona/día de 1964 a las 2.609 Kcal/persona/día de 2012. Estos autores hallaron en el 2012 una contribución energética diaria en torno al 14% para las proteínas (91 gramos al día) 45% para las grasas (127 gramos al día) y 41% para los hidratos de carbono (259 gramos al día). Mientras que esta contribución energética en el año 2000 era de 2730 kcal y estaba distribuida en 14% para las proteínas, 37% para las grasas y 44% para los hidratos de carbono. En dicho estudio se aprecia con claridad que desde 1964 hasta ahora se ha producido un mantenimiento en la ingesta proteica y una ligera disminución de los hidratos de carbono a favor de las grasas.

En la encuesta ENIDE²³, un español consume diariamente cerca de 164 gramos de carne y 35 gramos de aceites y grasas, siendo un 41% de la contribución energética diaria la que proviene de los de hidratos de carbono procedente de la pasta y los cereales. Las grasas de origen animal son consumidas por un 35,5% de la población, siendo la mantequilla la más apreciada. El aceite más consumido es el de oliva, elegido por el 85% de la población. Si hay algo que caracteriza a la población española con respecto a la del resto de Europa y USA es su mayor consumo de pescado. Sólo el 43% come verdura todos los días, tomando una ración y media diaria. En cuanto a la fruta, sólo el 37,8% consume fruta diariamente, siendo los cítricos las frutas más consumidas y estando la cantidad media consumida por debajo de las 3 piezas diarias recomendadas. Otro factor

que podría contribuir a fomentar los problemas de peso en España es que entre el 28 y el 30% de la población consume bollería a diario, incluidos churros y galletas. Siendo en términos generales, los hombres de entre 18 y 24 años los que alcanzan de forma puntual mayores consumos máximos diarios de bollería (unos 51 gramos), pero sin seguir un patrón diario de consumo, motivo por el cual el consumo medio diario es más elevado entre las mujeres de esas edades, pues ellas consumen de media unos 45 gramos al día frente a los 41 de los hombres de su misma edad. En general se puede afirmar que las mujeres tienen patrones alimenticios más saludables que los de los hombres y que conforme aumenta la edad también se hace más saludable su alimentación.²³

1.4. Estrategias no quirúrgicas empleadas para la pérdida de peso e importancia del mantenimiento del peso perdido

Existen gran cantidad de métodos que se emplean para perder peso y que tienen como objetivo provocar un balance energético negativo. Estos métodos se pueden englobar en dos: el ejercicio físico y la dieta. A grandes rasgos, para los estudios basados en métodos en los que se consigue un grado de adherencia (cumplimiento de lo prescrito) razonable, se ha comprobado que el ejercicio por sí solo puede llevar a una pérdida de casi 0,1 kg/semana²⁵; cuando se emplea una dieta de unas 1 200 kcal, la pérdida de peso conseguida es de alrededor de 0,3 - 0,5 kcal/semana²⁶⁻²⁸; si por el contrario las dietas son todavía más restrictivas la pérdida de peso se hace todavía mayor. Así, con una dieta de 800 kcal, la pérdida de peso oscila entre 0,5 - 0,7 kg/semana, y cuando la dieta de 300-500 kcal, esta pérdida llega a ser de 1,5 kg/semana²⁸⁻³². Estos resultados obtenidos son para mujeres y resultan de un promedio de seguimiento al menos 8 semanas. No obstante, deberíamos de tener en cuenta, que los hombres, debido a su mayor metabolismo basal, tienen la ventaja de conseguir pérdidas medias de peso superiores a las de las mujeres, a igualdad de tiempo y calorías ingeridas³³.

Además de la pérdida de peso, resulta imprescindible tener un control sobre el mantenimiento del peso deseado obtenido, que suele ser donde fracasa el paciente obeso o con sobrepeso en la mayoría de los casos. Para ello, es imprescindible que el paciente sea consciente de su problema, potenciales consecuencias negativas derivadas del mismo, conseguir que se comprometa de por vida a tener un mayor grado de actividad física y evitar todo aquello que sabe que le engorda. Hay que tener en cuenta

que no existe una cura permanente para la obesidad, sino que es un desorden que persiste de por vida. Sólo puede ser controlada por medio de un cambio permanente basado en el estilo de vida, que requiere esfuerzo y atención continua por parte del paciente.

Entre los factores que han sido identificados como positivos para alcanzar estos resultados a largo plazo, podríamos citar los siguientes:

- a. Asistencia regular a un programa de mantenimiento del peso³³
- b. Educación adecuada para la modificación del comportamiento³⁴.
- c. Educación acerca de la selección y uso de la comida que debe ingerir el paciente³⁵.
- d. Ejercicio físico aerobio adecuado, planificado y regular^{33,36-38}.
- e. Programa de entrenamiento con pesas³⁵
- f. Combinación de programa de entrenamiento con pesas y ejercicio aeróbico³⁹.

1.5. Antecedentes evolutivos de la dieta humana

Podemos considerar que la humanidad ha existido como tal, desde la aparición del género “Homo”, hace cerca de 2 millones de años. Si nos remontamos a nuestros antepasados homínidos prehumanos, los australopitecos, éstos aparecieron hace unos 4 millones de años. Esta fase de la historia evolutiva humana, ha contribuido definitivamente a nuestra actual composición genética, y en ella hay que considerar la influencia que tuvo la dieta de nuestros antepasados en esos momentos evolutivos. El desarrollo de la agricultura y ganadería hace unos 10.000-12.000 años, y por tanto nuestra entrada en el Neolítico, parece haber tenido una mínima influencia en nuestros genes si comparamos ese periodo con los 2 millones de años de evolución que la anteceden y que forman parte del paleolítico. En la sociedad de cazadores de nuestros antepasados, la proteína era responsable de dos veces a casi cinco veces la proporción del total de calorías ingeridas, cuando comparamos estas cantidades con las que ingiere un americano de hoy en día (1).

Desde entonces, la dieta humana ha cambiado drásticamente: la ingesta de proteínas ha sido reducida al 10-15%; el consumo de glúcidos ha aumentado al 45-60% a través de

una mayor ingesta de cereales y derivados y productos del almidón, en lugar de verduras y frutas (que sólo estaban disponibles cuando las condiciones estacionales de la época lo permitían); el consumo de grasas poliinsaturadas se ha reducido y el de la grasa saturada ha aumentado, de tal forma que la ratio grasa poliinsaturada/saturada se ha reducido⁴⁰. Así que podemos afirmar que grasas más saludables como las grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas (ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados) han sido sustituidas por otras más perniciosas como las saturadas y, sobre todo, las grasas trans artificiales. Por otra parte, los carbohidratos consumidos hoy en día tienden a tener un índice y carga glucémica superior, ya que se basan en cereales, almidones y azúcares refinados en lugar de verduras y frutas. En tan corto período evolutivo de tiempo asociado al sedentarismo y la consiguiente superpoblación, los seres humanos han sido capaces de adaptarse para sobrevivir a este gran cambio en los hábitos alimenticios, sin embargo pudiera ser que nuestros genes y, concretamente los del metabolismo dependiente de la insulina, se hayan visto afectados por una fuente importante de estrés para la cual no estaban preparados. El hecho de que el cambio nutricional de una dieta de cazadores-recolectores con escaso contenido en hidratos de carbono, a una dieta basada en los hidratos de carbono⁴¹⁻⁴⁵, tuviera un impacto negativo en la salud, ha sido revelado por los hallazgos arqueológicos de antiguas momias egipcias, en las que se observa que la caries dental, la enfermedad cardiovascular y la obesidad eran muy frecuentes en aquellos tiempos y prácticamente inexistentes en tiempos anteriores^{46,47}. Más recientemente, este problema también se ha reflejado históricamente por el cambio de hábitos de los pueblos Inuit en Alaska. Tradicionalmente, la dieta contenía escasos hidratos de carbono 5.3% (puesto que se basaba en el pescado, mamíferos marinos y carne de caribou o alce), la obesidad al igual que la diabetes tipo 2 eran prácticamente inexistentes. Desde 1961, una tendencia creciente en la diabetes tipo II y los problemas de obesidad se ha observado en esta población debido a la progresiva sustitución de la proteína y la grasa de la dieta tradicional por una dieta con un contenido mucho más elevado de hidratos de carbono. Este aumento ha sido tan dramático que en 1978, los hidratos de carbono representaban el 50% de la contribución total de calorías en su dieta⁴⁸. Otro dato histórico que merece la pena considerar en el análisis de los hábitos alimenticios de las sociedades desarrolladas como la sociedad estadounidense, es su aumento en el consumo de hidratos de carbono, ya sea a través de una mayor ingesta dietética diaria total o mediante la sustitución de la ingesta de las grasas saludables y de las proteínas por la de los hidratos de carbono y grasas menos saludables como las trans

y las saturadas. Esto se ha comprobado que conduce a un aumento de la obesidad y marcadores aterogénicos como los triglicéridos de las VLDL⁴⁹.

La mayoría de las poblaciones cazadoras-recolectoras, no tiene problemas de obesidad cuando vive su estilo de vida tradicional basado en una dieta baja en hidratos de carbono y alta en proteínas. Muchos cazadores-recolectores consumen una dieta predominantemente a base de vegetales y carne de caza o pesca, mientras que otros como los esquimales consumen una dieta con un alto contenido en grasas y proteínas. Sin embargo, cuando estas personas están expuestas a un alto consumo de hidratos de carbono, desarrollan obesidad troncal y un mayor riesgo de diabetes tipo 2, de hasta el 50% en algunas poblaciones. Este mayor índice cintura-cadera y la intolerancia a los carbohidratos es compartida por todas las poblaciones de cazadores-recolectores de todo el mundo: los inuit de Canadá, los nativos americanos, indios mexicanos, los indios Pima, los indios sudamericanos, nómadas del oriente medio, pigmeos africanos, aborígenes australianos, aborígenes australianos de las islas del Pacífico, etc⁵⁰⁻⁶².

Sin embargo, sería un error considerar la composición de macronutrientes de la dieta como único responsable de la obesidad actual y de las alteraciones metabólicas asociadas. También deberíamos de tener en cuenta otros factores como el sedentarismo y la ingesta de calorías, que se ha demostrado tienen un gran protagonismo. Concretamente, Eaton y col., apuntan que la imposibilidad genética de adaptación dietética en tan corto periodo de tiempo junto a otros factores como el sedentarismo y la continua exposición a tóxicos medioambientales, son en gran parte responsables de enfermedades crónicas como la obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, arterioesclerosis y muchos tipos de cáncer, entre otras enfermedades⁴⁶.

1.6. Las dietas cetogénicas: fundamentos y eficacia para la pérdida de peso

1.6.1. Fundamentos fisiológicos y bioquímicos de las dietas cetogénicas

Cuando una dieta tiene un predominio de los hidratos de carbono, el cuerpo los utiliza como principal fuente de energía en lugar de la grasa. Por el contrario, la ausencia de carbohidratos en la dieta acelera el uso de la grasa. Esto es debido a que la insulina bloquea la lipólisis (mediante un bloqueo de la lipasa del adipocito) y permite la entrada de glucosa al interior de la célula grasa. Esta glucosa es convertida en triglicéridos dentro

del adipocito, a través de su transformación en acetil-CoA y alfa-glicerofosfato [las moléculas de Acetil-CoA se combinan entre sí para formar ácidos grasos y tres moléculas de estos ácidos grasos se unen a una de glicerol a través de la diacilglicerol transferasa (DAGT) para formar la molécula de triglicérido]. Además, los ácidos grasos procedentes de la grasa de la dieta, necesitan la acción de la glucosa y de la insulina para ser transformados en triglicéridos dentro de la célula grasa, ya que la insulina permite la entrada de glucosa en el adipocito y la glucosa es necesaria para la formación de alfa-glicerofosfato, que es el principal suministro de glicerol a los ácidos grasos para que éstos puedan transformarse en triglicéridos y así ser almacenados⁶³. El último paso en la síntesis de triglicéridos es por lo tanto la unión del glicerol a los ácidos grasos, una reacción que es catalizada por la diacilglicerol transferasa (DAGT). Si por alguna razón este último paso no se produce, ya sea debido a una deficiencia de glucosa e insulina que asegure el suministro de glicerol o por un fallo en la propia encima DAGT, sería lógico asumir que se producirá una interrupción en la síntesis de triglicéridos. Esto ha sido demostrado en ratones con una deficiencia homocigótica de DAGT, que se caracterizaban por tener menor tejido graso blanco y ser resistentes al desarrollo de la obesidad dietética⁶⁴. Por lo tanto, los niveles bajos de insulina en una dieta cetogénica deberían de producir efectos similares, lo cual sería una de las posibles explicaciones, como veremos más adelante, del mayor éxito de estas dietas en la pérdida de peso. También es importante considerar que la glucosa no es la única sustancia que induce la liberación de insulina, ya que este proceso también es estimulado por ciertos aminoácidos como son la arginina y la lisina o por hormonas gastrointestinales que se producen durante la ingesta como la gastrina, secretina, colecistoquinina (CCK) y polipéptido inhibidor gástrico (PIG). Además, cuando los aminoácidos se combinan con la glucosa, se produce un efecto sinérgico en el mecanismo de liberación de la insulina que puede provocar que ésta se doble a igual concentración de glucosa⁶³, es decir, la glucosa acompañada de aminoácidos induce una mayor liberación de insulina que sola.

1.6.2. Efecto saciante-anorexígeno de las dietas cetogénicas

Otro aspecto importante a tener en cuenta es el efecto saciante de las dietas cetogénicas, debido a que las grasas y las proteínas permanecen en el estómago durante un mayor período de tiempo y por lo tanto son capaces de prolongar la sensación de

saciedad si se comparan con los carbohidratos. Además, la colecistoquinina se considera como uno de los más potentes supresores del apetito y esta hormona es estimulada por el consumo de grasas y proteínas pero no por el de carbohidratos⁶⁵. En este efecto saciante también intervienen el beta-hidroxibutirato, que es la cetona más abundante y tiene capacidad para inhibir directamente el centro del apetito⁶⁶. También, el bajo índice glucémico de las dietas cetogénicas reduce las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa, que son mucho más frecuentes con las dietas altas en carbohidratos. Así, evitar episodios de hipoglucemia también reducirá el apetito⁶⁷. Otro factor que hay que añadir, es que las proteínas tienen un efecto anorexígeno superior al de los carbohidratos, que pudiera estar mediado por aumento en la sensibilidad del sistema nervioso central hacia la leptina⁶⁸ y un descenso en las concentraciones plasmáticas postprandiales de ghrelina⁶⁹. La leptina es producida por el tejido adiposo y tiene la capacidad de reducir el apetito a nivel de sistema nervioso central. No obstante, las personas obesas suelen tener niveles circulantes de leptina superiores a los normales, debido a que se produce una resistencia a la acción de la misma, que sería algo similar a lo que sucede con la insulina. En relación a la ghrelina, es una hormona producida por las células de la pared gástrica y tiene un efecto contrario al de la leptina, ya que estimula el apetito⁶³.

1.6.3. Los carbohidratos podrían contribuir a la obesidad

Teniendo en cuenta todos estos conceptos fisiológicos, sería lógico lanzar la hipótesis de que los carbohidratos solos y en grandes cantidades pueden favorecer la obesidad, de tal forma que una dieta convencional sustentada en los carbohidratos (45-70% de la contribución energética diaria total) que sobrepase las necesidades calóricas diarias de una persona podría tener una mayor facilidad para inducir la obesidad que una dieta baja en carbohidratos. Cuando son consumidos junto a las proteínas, los carbohidratos tienen la capacidad de multiplicar su efecto inductor de la obesidad; cuando se consumen con la grasa, los carbohidratos permiten la acumulación de ésta; y finalmente, los carbohidratos tienen un menor efecto saciante que los lípidos y las proteínas. Por lo tanto, una dieta sustentada en las proteínas y/o grasas podría ser una buena opción para la pérdida de peso, ya que así se alcanzarán niveles de insulina bajos en sangre que permitiría un cambio metabólico a favor de la utilización de la grasa en lugar de la de los carbohidratos,

es decir, pasar de un metabolismo fundamentalmente glucolítico a un metabolismo lipolítico que ataque directamente los depósitos de grasa.

La activación del metabolismo lipolítico desencadena la aparición de cuerpos cetónicos en sangre, que es una respuesta natural al ayuno, ejercicio prolongado y dietas ricas en grasas⁷⁰. Por esta razón, desde un punto de vista fisiológico las estrategias para perder peso que se fundamentan en la reducción de la ingesta de grasa y en el mantenimiento de la proporción de carbohidratos como fuente principal de energía, podrían ser menos eficaces para la pérdida de peso y sólo actuarían a través de una simple restricción calórica y no por un cambio metabólico (de glucolítico a lipolítico). Esta menor eficacia sería debida a que la insulina presente en las dietas fundamentadas en los carbohidratos tiene un efecto antilipolítico⁶³ que seguirá presente aun cuando se trate de una dieta hipocalórica y que por tanto obstaculizará el paso hacia un metabolismo lipolítico, que como veremos más adelante se caracteriza por su menor eficiencia metabólica, hecho que a igual número de calorías favorecerá una mayor pérdida de peso.

1.6.4. Niveles óptimos de carbohidratos en la dieta cetogénica

El cambio metabólico se logra cuando el contenido de carbohidratos de la dieta es lo suficientemente bajo como para causar cetosis (de ahí el nombre de dietas cetogénicas o muy bajas en carbohidratos). En cuanto al nivel de carbohidratos que debe tener una dieta para considerarse cetogénica, hay que hacer puntuaciones, ya que esto dependerá del fin de dicha dieta. Si una dieta cetogénica es utilizada para perder peso, la cantidad de carbohidratos ingerida deberá de ser inferior a 0.2-0.4g/kg de peso y día, pudiéndose consumir grasas y proteínas sin restricción alguna. Por el contrario, cuando la dieta cetogénica se utiliza para el tratamiento de la epilepsia en niños, esta dieta debe de ser mucho más restrictiva para poderse conseguir una cetosis mucho más fuerte, de tal forma que el contenido en carbohidratos debe de ser muy bajo: inferior a 10 g al día. Además, esta dieta cetogénica es también baja en proteínas y muy alta en grasas de tal forma que la relación grasas-no grasas (proteínas+carbohidratos) es del orden de 4:1⁷¹⁻⁷⁴.

1.6.5. A igualdad de calorías la dieta cetogénica es más eficiente que las dietas hipocalóricas convencionales en la pérdida de peso

El hecho de que a igual número de calorías, la dieta cetogénica sea más efectiva que una dieta baja en grasas⁷⁵⁻⁷⁸, sólo puede ser explicado por la menor eficiencia metabólica de ésta. Esto es debido, a que desde un punto de vista fisiológico, existe una asociación entre los niveles plasmáticos y los niveles urinarios de cetonas⁷⁹ además de que la acetona se caracteriza por ser volátil y por tanto eliminarse en parte a través del aliento⁶³. Esto significaría una pérdida energética a través de la eliminación urinaria y del aliento de las cetonas. Además, si consideramos que las dietas cetogénicas no producen hipoglucemia, sino todo lo contrario, ya que mejoran el perfil glucémico⁷⁹⁻⁸³, deberíamos asumir que la gluconeogénesis tiene un papel prominente. En este proceso gluconeogénico también hay una importante pérdida energética, debido al hecho de que son necesarios 100 g de proteína de calidad media para formar sólo 57 g de glucosa⁸⁴, lo que supondría una pérdida energética de aproximadamente el 43%, si asumimos la equivalencia energética de que 1 g de glucosa aporta aproximadamente la misma energía que 1 g de proteína, es decir 4-5 Kcal/g. De hecho, se ha comprobado, que la rotura endógena de 110 g de proteína, que es necesaria para formar aproximadamente de 60 a 65 g de glucosa, supone una pérdida energética diaria de aproximadamente 400-600 kca/día⁸⁴. Además, durante la formación de un mol de glucosa a partir de la alanina, se pierden seis moles de ATP⁸⁵. Esta pérdida energética es muy significativa ya que un mol de glucosa da 38 de ATP⁶³ por lo que la pérdida de seis moles de ATP supondría una pérdida energética de casi el 16% en el proceso gluconeogénico procedente de la alanina, que es metabólicamente más fácil que para otros aminoácidos, debido a que tienen configuraciones químicas que dificultan dicho proceso⁶³. Por este motivo, una pérdida energética del 43% no debería de sorprendernos.

Esta menor eficiencia metabólica y el efecto anorexígeno de las proteínas podrían justificar que la ingesta proteica esté inversamente asociada a la obesidad abdominal en poblaciones multiétnicas. Probablemente en esto influya la predisposición genética a desarrollar resistencia a la insulina, que como bien sabemos se asocia a la obesidad central y a las dietas altas en carbohidratos, mientras que mejora con las dietas ricas en proteínas⁸⁶. Junto a la menor eficiencia metabólica, debemos de enfatizar que la insulina es necesaria para la formación de triglicéridos y que las dietas altas en grasas incrementan la pérdida energética a través de la activación de la termogénesis, ya que se

ha comprobado que la expresión de las proteínas desacoplantes o termogeninas (UCP), responsables del proceso de termogénesis, se ve incrementada con dietas ricas en grasas, pues tanto las grasas monoinsaturadas⁸⁷, polinsaturadas⁸⁸ como saturadas⁸⁹ intervienen en su inducción. El efecto termogénico que las grasas son capaces de provocar es mediado a través del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), un factor que libera el hígado en respuesta a los lípidos de la dieta. En la investigación de Hondares y col., (2010)⁹⁰, se demuestra que el FGF21, además de sus ya conocidos efectos antidiabético y antiobesidad, es capaz de actuar sobre el tejido adiposo marrón, gran responsable del gasto energético y de la generación de calor en el organismo.

Todos estos argumentos explicarían por qué a igualdad de calorías las dietas cetogénicas son más efectivas que las dietas ricas en carbohidratos en la pérdida de peso.

1.6.6. Estudios que corroboran la efectividad de las dietas cetogénicas en la pérdida de peso

A igual número de calorías las dietas cetogénicas son más efectivas en la pérdida de peso que las dietas convencionales altas en carbohidratos y bajas en grasas, además de tener la ventaja añadida de ser más selectivas en las pérdidas de grasa y la conservación de la masa muscular^{75,91}. Benoit y col. demostraron que cuando una dieta cetogénica de 1000 kcal al día (10 g de carbohidratos al día) era seguida durante 10 días, los sujetos implicados perdían una media de 600 g de peso al día de los cuales el 97% era grasa⁹¹. Young y col.,⁷⁵ compararon tres dietas con la misma cantidad de calorías (1800 kcal/día) pero con diferente proporción de carbohidratos (104 g, 60 g y 30 g respectivamente) y observaron una correlación negativa entre la proporción de carbohidratos en la dieta y la pérdida de peso y una correlación positiva con la pérdida de masa magra. De tal forma que la dieta más baja en carbohidratos era mejor a la hora de perder peso y de conservar la masa muscular. Willi y col.,⁹² también comprobaron en su estudio, que el uso de una dieta baja en carbohidratos en adolescentes con obesidad mórbida, era un método efectivo para la pérdida de peso y conservación de la masa muscular. Además en otro estudio con adolescentes, Sondike y col.⁷⁷ encontraron que una dieta baja en

carbohidratos sin restricción calórica en grasas y proteínas era más efectiva en la pérdida de peso y mejora del perfil lipídico sanguíneo que el uso una dieta baja en grasas.

Estos autores llegaron más lejos en sus conclusiones afirmando que en adolescentes que habían seguido una dieta baja en carbohidratos sin restricción calórica en grasas y proteínas, (a pesar de consumir una media de más de 700 Kcal diarias que el grupo que siguió una dieta baja en grasas) la pérdida de peso fue de más del doble y la mejora en el nivel de triglicéridos más pronunciada⁹³. Estas afirmaciones también son compartidas por Greene y col.⁷⁶, que demostraron que a igual número de Kcal, e incluso incrementando el número de las mismas en 300 o más, las dietas bajas en carbohidratos conseguían una mayor pérdida de peso que las dietas bajas en grasas. Samaha y col.⁹⁴ realizaron un estudio de seis meses de duración en el que encontraron que las personas con obesidad mórbida y una alta prevalencia de diabetes tipo II o de síndrome metabólico, perdieron un mayor peso durante este periodo de tiempo en la dieta baja en carbohidratos que la dieta baja en calorías y grasas, con una mejora de la sensibilidad hacia la insulina y los niveles de triglicéridos, incluso después de haber ajustado a la cantidad de peso perdida que como ya sabemos es un factor que puede influir en los resultados. Por otro lado, Yancy y col.⁹⁵ concluyeron en otro estudio de seis meses de duración que la dieta baja en carbohidratos tenía un mayor porcentaje de adhesión y de éxito en la pérdida de peso si se comparaba con una dieta baja en grasa.

1.6.7. Estudios a largo plazo

La principal limitación que se le atribuye a los estudios para la pérdida de peso realizados con dietas cetogénicas, es que son estudios que nunca superan los dos años de duración. Sin embargo, también deberíamos de tener en cuenta, que tampoco existen estudios rigurosos en la literatura científica, con dietas convencionales hipocalóricas de forma ininterrumpida que superen dicho periodo. Esto podría tener una explicación lógica, y es que generalmente, no suele haber pacientes que estén dispuestos a seguir ningún tipo de dieta de forma ininterrumpida durante un período de tiempo que vaya más allá de 1-2 años. Por lo que no se pueden diseñar estudios serios con un número determinado de pacientes que se comprometan a seguir dicha dieta durante un periodo de tiempo tan largo. Esto, probablemente sea debido, a que generalmente en dicho periodo de tiempo,

suelen perder el peso deseado o pierden la motivación necesaria para seguir con el mismo régimen alimenticio. Por este motivo, la estrategia seguida por muchos especialistas en nutrición, consiste en llegar a un determinado peso con una dieta más agresiva enfocada para la pérdida de peso, mantener dicho peso durante un determinado tiempo con una dieta de mantenimiento menos restrictiva y más amena, y si el paciente necesita perder más peso volver a introducir la dieta empleada al principio.

Como vimos anteriormente, en estudios de hasta seis meses de duración, las dietas cetogénicas son más efectivas que las dietas convencionales hipocalóricas altas en carbohidratos para la pérdida de peso, sin embargo, como veremos más adelante, cuando aumenta el tiempo de duración, la eficacia de estas dietas se reduce y se equipara a la de las dietas hipocalóricas convencionales. Lo que nunca llegaremos a saber es si esto es debido a la propia naturaleza de la dieta o al incumplimiento estricto de la misma por parte del paciente, hecho que podría ir en aumento a medida que aumenta la duración de dicha dieta. Foster y col. y Stern y col.^{96,97} compararon las dietas cetogénicas bajas en carbohidratos frente a las dietas tradicionales (dietas bajas en calorías-grasas y ricas en carbohidratos) para la pérdida de peso durante un año.

En ambos ensayos clínicos, la dieta baja en carbohidratos produjo una mayor pérdida de peso que las dietas convencionales durante los primeros seis meses, aunque las diferencias no fueron significativas al año de duración. En ambas dietas los autores afirmaron que la adherencia fue pobre; no obstante los participantes del grupo de las dietas bajas en carbohidratos tuvieron en conjunto unos resultados más favorables al año de duración que las dietas convencionales, ya que presentaron una mayor mejora en algunos factores de riesgo cardiovascular (mayores niveles de HDL y niveles más bajos de triglicéridos)^{96,97} y en el control glucémico tras haber ajustado las diferencias a la pérdida de peso⁹⁷. En otro estudio, en el que Dansinger y col.⁹⁸ compararon cuatro tipos de dietas (cetogénica, de la zona, de los puntos y Ornish) observaron que tras un año de duración, la adherencia era en general pobre para los cuatro tipos de dieta, aunque las personas que tenían una mayor adherencia a cualquiera de los grupos tenían también una mayor mejora en la pérdida de peso y en los factores de riesgo cardiovascular. Brinkworth y col.⁹⁹ en un ensayo clínico en el que compararon dos grupos, uno tratado con una dieta estándar en proteínas y otro con una dieta alta en proteínas, declararon que en el mes 17 de seguimiento, la adherencia era pobre en ambos grupos. Para

finalizar, en otro estudio de 14 meses de duración realizado con pacientes diabéticos obesos, Dasthi y col. observaron que las personas que siguieron la dieta cetogénica tuvieron una mejora progresiva no solamente del peso, sino también de los niveles de glucosa, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, urea y creatinina¹⁰⁰. Teniendo en cuenta todos estos estudios, el verdadero problema asociado a las dietas de larga duración, ya sean cetogénicas o no, es la baja adherencia debido a que los participantes terminan por aburrirse con los mismos patrones alimentarios, de tal forma que para conseguir una alta adherencia estas personas necesitan un gran esfuerzo personal. Considerando que las personas con obesidad mórbida suelen tener asociados problemas cardiovasculares, y que en los países industrializados hay mucha gente con sobrepeso que no llega al grado de obesidad mórbida, por lo que sólo necesitarán perder peso durante un corto periodo de tiempo, las dietas bajas en carbohidratos podrían ser de elección en ambos casos gracias a las sustanciales ventajas que presentan frente a las dietas convencionales altas en carbohidratos.

En las personas con normo peso, las dietas bajas en carbohidratos también serían de utilidad porque mejorarán la composición corporal: reducirán la grasa e incrementarán la masa muscular¹⁰¹. La conservación de la masa muscular asociada a este tipo de dietas parece estar relacionada con los cuerpos cetónicos, ya que se ha comprobado que éstos tienen la capacidad de reducir el catabolismo proteico en situaciones catabólicas como el ayuno¹⁰².

Otra indudable ventaja que presentan las dietas cetogénicas sobre las tradicionales dietas hipocalóricas en los pacientes que las siguen, es la sensación de saciedad y pérdida del hambre que provocan^{103,104}, la mejora en el estado de ánimo, en los niveles de energía, y en el estado mental y físico¹⁰⁴, mientras que las dietas tradicionales hipocalóricas ricas en carbohidratos pueden incluso incrementar el apetito^{103,104} y se asocian a un empeoramiento tanto en el estado mental como físico¹⁰⁴.

1.6.8. ¿Son las dietas cetogénicas seguras a largo plazo?

En contra de la opinión general, las dietas cetogénicas empleadas para la pérdida de peso son efectivas y seguras durante largos períodos de tiempo, así Westman y col.¹⁰⁵ encontraron que las mujeres obesas que siguieron una dieta cetogénica pura sin restricción calórica en grasas y proteínas (carbohidratos <25 g/día) mantuvieron la pérdida de peso y mejoraron el perfil lipídico. Para períodos de un año, comparando una dieta cetogénica pura sin restricción calórica en grasas y proteínas (carbohidratos <30 g diarios) con una dieta hipocalórica convencional baja en grasas-calorías y alta en carbohidratos (<30% energía diaria de la grasa), la dieta cetogénica resultó ser más saludable, ya que se asoció a una mayor mejora en factores de riesgo cardiovascular y en el índice glucémico⁹⁷. En otros ensayos clínicos de 14 meses de duración¹⁰⁰ con una dieta cetogénica pura sin restricción calórica (carbohidratos <30 g diarios) en pacientes obesos diabéticos se produzco una mejora progresiva, no sólo en la pérdida de peso, sino también en el perfil lipídico, renal y glucémico.

A pesar de todos estos resultados, hay científicos que siguen desconfiando de este tipo de dietas argumentando que no existen estudios de más de dos años de duración, por lo que el seguimiento de este tipo de dietas durante toda una vida podría acarrear consecuencias muy negativas en la salud de la persona. Frente a esta opinión merece la pena mencionar que, como ya se dijo, en la evolución de la dieta humana, el ser humano ha seguido a lo largo de la mayor parte de su historia evolutiva (aproximadamente 2 millones de años) una dieta cazadora-recolectora en la que los carbohidratos se consumían en muy bajas cantidades y sólo cuando la época del año lo permitía. Mientras que el paso a una alimentación sustentada en los carbohidratos, que actualmente se considera la alimentación "ideal", tiene una duración muy corta en el período evolutivo de nuestra especie (aproximadamente hace unos 10000 años, con la expansión de la agricultura y la ganadería). Este cambio alimenticio se asoció a la obesidad, los problemas cardiovasculares y las pérdidas dentarias, como lo demuestran los cambios alimenticios en los esquimales y los hallazgos arqueológicos encontrados en las momias del antiguo Egipto, civilizaciones en la que se pudo constatar de forma muy significativa las consecuencias negativas de dicho cambio¹⁰⁶.

1.7. Las dietas cetogénicas: beneficios adicionales a la pérdida de peso y efectos secundarios sin fundamento científico

1.7.1. Beneficios cardiovasculares de las dietas cetogénicas

En contra de lo que muchos científicos piensan, las dietas cetogénicas producen una mejora en el perfil cardiovascular, induciendo un efecto cardioprotector¹⁰⁷. Cuando se analizan los hábitos nutricionales de la sociedad norteamericana, se observa que se ha producido un aumento en el consumo de carbohidratos y que este patrón de consumo se ha asociado a la obesidad y al aumento en los marcadores aterogénicos como son los triglicéridos de las VLDL¹⁰⁸.

Para Dasthi y col.⁸¹ el uso de una dieta cetogénica en pacientes obesos durante un período de tiempo de 12 semanas, además de reducir el peso también provocó una mejora en el perfil cardiovascular. Concretamente se produce un descenso significativo en los niveles sanguíneos de triglicéridos tanto en ayunas como tras las comidas¹⁰⁹ y ambos niveles se consideran factores independientes de riesgo cardiovascular^{110,111}. Además, el hecho de que una dieta rica en carbohidratos se asocie a hipertrigliceridemia está bien establecido^{108,112-114}.

Al comparar una dieta baja en carbohidratos con una dieta baja en grasas, se puede comprobar que se produce un descenso en los niveles de triglicéridos y un incremento en los niveles de HDL más marcado en la dieta baja en carbohidratos que en la dieta baja en grasas, tanto a los seis meses⁹⁵ como a los 12 meses⁹⁶ de seguimiento. Teniendo en cuenta que el perfil aterogénico lipoproteico está caracterizado por un incremento en la producción hepática de VLDL, bajos niveles de HDL y un predominio de moléculas LDL pequeñas y densas¹¹⁵, resulta sorprendente que la dieta tradicional baja en grasas y rica en carbohidratos favorezca este perfil aterogénico en pacientes que previamente no tenían este problema¹¹⁶. Las dietas bajas en carbohidratos y ricas en grasas por el contrario, mejoran todos estos patrones aterogénicos, descendiendo los niveles de triglicéridos en ayunas y postprandiales e incrementando los niveles de HDL y partículas de LDL grandes y de menor densidad.

En relación a los niveles de LDL, las dietas cetogénicas pueden incrementar las cifras totales de dichas lipoproteínas. Sin embargo hay que ser muy cautos a la hora de

interpretar este ascenso, ya que mejoran el perfil LDL, provocando un descenso en las partículas densas y de pequeño tamaño (que son las que penetran con mayor facilidad en el endotelio vascular) e incrementando las menos densas y de gran tamaño, además de provocar un descenso en el cociente colesterol total/HDL^{109,117-119}. Cuando las dietas cetogénicas se basan fundamentalmente en las proteínas, también tienen beneficios cardiovasculares, de tal forma que provocan un descenso del colesterol total, LDL, triglicéridos e incrementa los niveles de HDL^{81,100,120,121}. Comparando la dieta cetogénica baja en carbohidratos/alta en proteínas con una dieta cetogénica baja en carbohidratos/alta en grasas parece ser que la principal diferencia entre ambas dietas desde un punto de vista de lípidos sanguíneos, se refleja en los niveles de LDL. Así por ejemplo, en una dieta cetogénica rica en grasas (60% de energía procedente de la grasa, 32% de la proteína y 8% de los carbohidratos) los niveles totales de LDL aumentan⁷⁷, mientras que en una dieta cetogénica alta en proteínas (31% de energía procedente de la grasa, 55% de la proteína y 14% de los carbohidratos) disminuyen⁹², aunque como ya se dijo con anterioridad, los niveles que aumentan de LDL son los cardiovascularmente saludables.

Las dietas cetogénicas bajas en carbohidratos no solamente tienen beneficios cardiovasculares a corto plazo, sino también en períodos de tiempo de más larga duración: así a los seis meses de seguimiento provocan mejoras en la presión sanguínea, colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos^{105,122}; y a los 12 meses de duración su consumo se asocia a una mayor mejora en factores de riesgo cardiovasculares si se compara con una dieta baja en grasas, ya que los niveles de HDL son mayores y los triglicéridos menores^{96,97}.

Estas dietas también demuestran ser efectivas para la hipertensión. Esta eficacia podría ser debida a que las dietas bajas en carbohidratos corrigen anomalías del metabolismo de la glucosa descendiendo la presión sanguínea y los niveles de glucosa e insulina^{80,123}. Esta conexión se basa en el hecho de que la insulina juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea, ya que los niveles de insulina son la principal causa de hipertensión asociada a la obesidad^{123,124}. Esto es debido a que la hiperinsulinemia produce antinatriuresis, antikaliuresis y antiuricosuria¹²⁵. Por esta razón no nos debe sorprender que la resistencia a la insulina esté vinculada con la hipertensión^{123,126}. Otra causa parece estar relacionada con la asociación inversa

existente entre niveles altos de proteínas y presión sanguínea, ya que una mayor ingesta en proteínas se asocia a presiones sanguíneas más bajas^{126,127}. Esto podría ser consecuencia de la relación existente entre la mayor pérdida de líquidos asociada a una mayor producción y eliminación de urea, debido a que la urea proviene del metabolismo proteico y los riñones para eliminarla necesitan una gran cantidad de agua, que se perderá con ella¹²⁹.

A todo lo anteriormente señalado, hay que añadir que la cardiopatía hipertrófica hipertensiva, se podría prevenir en parte mediante el empleo de dietas cetogénicas ricas en grasas gracias a los bajos niveles de insulina e IGF-1 asociados, ya que estas hormonas anabólicas están implicadas en la activación de los mecanismos moleculares responsables del desarrollo de dicha hipertrofia¹³⁰.

1.7.2. Beneficios en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo II

Las dietas cetogénicas también tienen beneficios en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo II ya que mejoran el perfil glucémico^{81,100,131-133}, la sensibilidad a la insulina y los niveles plasmáticos de hemoglobina A1c¹³¹⁻¹³³. Por este motivo, estas dietas deberían de ser consideradas no sólo por su perfil cardiovascular saludable, sino también como terapia preventiva de la diabetes tipo II en personas con intolerancia a la glucosa. Volek y col.⁸³ observaron en mujeres obesas que en comparación con una dieta baja en grasas, la dieta cetogénica baja en carbohidratos era más efectiva no sólo para la pérdida de peso, sino también para mejorar los niveles plasmáticos de glucosa e insulina y la resistencia insulínica⁸³. Otros autores, también han demostrado que el empleo de una dieta cetogénica, además de reducir el peso^{80,100,120,122}, y la tensión arterial^{80,122}, corrige el metabolismo de la glucosa, ya que desciende los niveles circulantes de glucosa^{80,100,120,122}, e insulina^{80,122}, siendo un tratamiento efectivo en pacientes obesos diabéticos tipo II¹⁰⁰. Por su parte, Bisschop y col.⁸² comparando los efectos de 3 tipos de dietas (A: 85% de carbohidratos y 0% de grasa; B: 4% de carbohidratos y 41% de grasa; C: 83% de grasa y 2% de carbohidratos) observaron que la dieta cetogénica (dieta C) era capaz de provocar un cambio metabólico, de glucolítico a lipolítico, de tal forma que la principal fuente de energía pasaba a ser la grasa en lugar de la glucosa. Los autores explicaron que en la diabetes tipo II, la resistencia a la insulina provocaría una

incapacidad para descender los niveles de glucosa debido a una inhibición en la captación de glucosa por las células y en la síntesis del glucógeno. La dieta cetogénica favorecería una mejora en la sensibilidad hacia la insulina, con una mayor activación en la glucogenogénesis y por lo tanto con la consiguiente retirada de glucosa de la sangre⁸². En dicho entresijo metabólico, la hipoglucemia se evitaría mediante un estímulo de la gluconeogénesis. Bisschop y col.⁸² recalcan que aunque el metabolismo lipolítico también se presenta con el ayuno, hay una diferencia muy importante con el provocado por la dieta cetogénica, pues mientras que el provocado por dicha dieta no causa insulinorresistencia sino todo lo contrario, favoreciendo la síntesis del glucógeno, el provocado por el ayuno provoca insulinorresistencia y no favorece la síntesis de glucógeno.

Dashti y col.¹⁰⁰ y Yancy y col.¹³⁴ examinaron la seguridad y efectividad de una dieta cetogénica en la mejora del perfil glucémico en pacientes obesos con diabetes tipo II (69 pacientes en el primer caso y 28 en el segundo). En ambos casos hubo una mejora en la pérdida de peso, perfil lipídico y glucémico. Yancy y col.¹³⁴ observaron que después de 16 semanas de tratamiento, el 100% de pacientes que completaron el estudio tuvieron una mejora significativa en el control glucémico (descendió la glucosa en ayunas y la HbA1c), niveles de triglicéridos y pérdida de peso. La medicación para la diabetes que tomaban estos pacientes fue interrumpida o reducida en el 68.42% de los pacientes que completaron el estudio.

En relación a la resistencia insulínica, ésta se vincula al síndrome del ovario poliquístico, un desorden metabólico frecuente en mujeres que se encuentran en la edad reproductiva y que se caracteriza por insulinorresistencia, obesidad central y dislipemia. Westman y col.¹³⁵ y Mavropoulos y col.¹³⁶ estudiaron los efectos de una dieta cetogénica en el síndrome del ovario poliquístico. Después de 24 semanas de seguimiento, la dieta cetogénica mejoró significativamente el peso de las participantes, el porcentaje de testosterona libre^{135,136}, la relación LH/FSH y la insulina en ayunas¹³⁶. Estos resultados indican los posibles beneficios de las dietas cetogénicas en mujeres con síndrome del ovario poliquístico.

Otra posible utilidad de las dietas cetogénicas vinculada al metabolismo glucídico, parece estar relacionada con la diabetes gestacional, ya que se ha comprobado que la reducción en la ingesta de carbohidratos en mujeres que desarrollan este problema, trae como

consecuencia una mejora en el perfil glucémico y un descenso en las necesidades de insulina¹³⁷.

1.7.3. Efectos atribuidos a las dietas cetogénicas sin fundamento científico

1.7.3.1. ¿Posibles efectos cancerígenos a largo plazo?

Muchos científicos piensan que las dietas más saludables deberían de contener un 45-70% de carbohidratos y que las dietas cetogénicas podrían ser potencialmente cancerígenas debido a que existen estudios epidemiológicos que han asociado la ingesta de productos animales con la génesis del cáncer. Sin embargo, estos estudios están sesgados pues no tienen en cuenta el posible efecto de factores de confusión cuya presencia sí se ha demostrado que se vincula al desarrollo del cáncer. Estos factores de confusión se relacionan con una dieta rica en carbohidratos y son: la contribución energética total de los carbohidratos, el índice glucémico, la carga glucémica, la glucemia e insulinemia en ayunas y tras una carga oral de glucosa¹³⁸.

Concretamente, las dietas cetogénicas han demostrado lo contrario, pues resultan eficientes en la reducción del tamaño tumoral y la pérdida de peso asociada al proceso canceroso, tanto en humanos^{139,140} como en ratones¹⁴¹. Esta capacidad podría ser debida a una inhibición de la angiogénesis^{142,143} y una menor disponibilidad de glucosa por parte del tumor^{140,143}.

1.7.3.2. ¿Posibles efectos renales y hepáticos?

Las dietas bajas en carbohidratos no producen alteraciones renales^{93,144-146} ni hepáticas^{93,144,145}. Esto es debido a que se trata de un proceso al que estamos fisiológicamente adaptados, como pudiera estarlo cualquier otro carnívoro u omnívoro, y que sólo podrá ser afectado por alteraciones o enfermedades que hayan deteriorado previamente la correcta función hepática o renal. Por ello, no nos debe de extrañar que las personas que tengan una correcta función renal puedan tomar dietas altas en proteínas debido a su inocuidad sobre el riñón normofuncional.

1.7.3.3. ¿Las dietas cetogénicas se asocian a acidosis metabólica?

En primer lugar conviene aclarar que cetosis no es sinónimo de cetoacidosis y que las dietas cetogénicas se asocian a cetosis pero no a cetoacidosis¹⁴⁹ debido a que al tratarse de un proceso fisiológico, únicamente hay una ligera acidosis metabólica compensada sin trastorno metabólico asociado¹⁵⁰. La cetoacidosis se da en procesos patológicos como son la diabetes mellitus y el ayuno prolongado⁶³, es decir, en situaciones en las que o no hay insulina o ésta es inefectiva. Este proceso no se produce en las dietas cetogénicas debido a que los aminoácidos que se ingieren y las hormonas gastrointestinales que se liberan durante el proceso de ingestión, provocan la liberación de una cantidad de insulina que es escasa pero necesaria para evitar la acumulación de grasa y suficiente para evitar la aparición de situaciones patológicas derivadas de una ausencia total de efecto insulínico, promoviéndose así la pérdida de grasa y la mejora de la sensibilidad insulínica⁶³.

No obstante, en personas con obesidad mórbida y posibles alteraciones metabólicas asociadas, sería posible que se produjera cetoacidosis, como lo demuestra el caso clínico reportado por Chen y col.,¹⁵¹, que es la única situación de cetoacidosis reportada en la literatura científica relacionada con el seguimiento de una dieta cetogénica. Por ello, sería conveniente que esta dieta fuera controlada por un médico.

1.7.3.4. ¿Las dietas cetogénicas afectan a nuestro sistema nervioso?

Cuando una persona ingiere una dieta cetogénica o está en ayuno, el organismo es capaz de adaptarse y pasar de un metabolismo glucolítico a uno lipolítico, en el que la grasa pasa a ser la principal fuente energética. En este proceso de adaptación, incluso las neuronas cerebrales que son células que suelen obtener la energía en forma de glucosa, son capaces de adaptarse y obtener de la grasa entre el 50 y 75% de la energía necesaria, concretamente de los cuerpos cetónicos procedentes de la misma¹⁵³ ya que el cerebro no puede consumir los ácidos grasos pero sí los cuerpos cetónicos¹⁵⁴. Por este motivo, las personas que siguen este tipo de dietas, sólo acusan la falta de glucosa en el periodo de adaptación que no suele prolongarse más de 48-72h, en el que suelen mostrar irritabilidad, cansancio y sensación de hambre, ya que cuando su metabolismo se vuelve lipolítico la sensación que experimentan suele ser de plenitud energética y

ausencia de hambre. Además, la cetosis ha demostrado ser protectora del daño cerebral producido por situaciones de hipoxia¹⁵⁵ y sustancias tóxicas como los radicales libres MPP derivados de la meperidina¹⁵⁶, que producen una forma neurológica de parkinsonismo¹⁵⁷. A esto podemos añadir la indudable efectividad y buena tolerancia que tiene esta dieta en el tratamiento de la epilepsia infantil^{73,74,158-163}, de los adolescentes¹⁶⁴ y muy probablemente de los adultos¹⁶⁵. Incluso pudiera ser de utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros procesos neurodegenerativos, debido a la capacidad que tienen los cuerpos cetónicos para aumentar la eficiencia energética de la mitocondria y porque éstos suponen un combustible alternativo a la glucosa¹⁶⁶.

1.7.3.5. ¿Las dietas cetogénicas son perjudiciales para el hueso?

Un inconveniente que se les ha atribuido a las dietas altas en proteínas es su posible efecto negativo sobre el metabolismo del calcio y por lo tanto sobre la densidad ósea. Sobre el tema hay estudios que afirman todo lo contrario: que el consumo de dietas ricas en proteínas no afecta negativamente a la densidad ósea^{167,168}, que el consumo de dietas bajas en proteínas tiene un impacto negativo sobre la densidad mineral en personas ancianas¹⁶⁷ y que el incremento en la ingesta proteica animal en ancianos a 1.55 g/kg/día tiene un efecto beneficioso sobre la masa ósea¹⁶⁹. Además, no se ha establecido asociación entre el consumo de proteínas/fósforo y deficiencia en la absorción del calcio¹⁷⁰ y se ha determinado que en dietas con un muy alto consumo proteico el posible desequilibrio a favor del fósforo podría ser corregido consumiendo 20 mg de calcio por gramo de proteína consumida¹⁷¹. En cualquier caso parece ser que en personas sin pérdida de masa ósea, se produce adaptación a un amplio rango en la ingesta de calcio, de tal forma que la masa ósea se mantiene mediante un equilibrio entre la formación ósea y la resorción¹⁷².

1.7.3.6. ¿Está contraindicada la práctica deportiva con las dietas cetogénicas?

El empleo de dietas cetogénicas no implica una limitación en la actividad física normal de una persona, tanto sedentaria como deportista. Esto no quiere decir que en aquellas personas obesas que se plantean perder peso, la mejor combinación sea la de empezar una dieta cetogénica a la vez que se inician en la práctica deportiva. En este caso sería mucho más prudente que la persona se habituara primero a dicha dieta, para luego ir incrementando progresivamente la actividad deportiva en relación a su peso, ya que

como bien sabemos la actividad física es una herramienta útil para disminuir la obesidad o sobrepeso¹⁷³.

Con respecto a deportistas de competición, se debería de considerar que tras la adaptación metabólica, su rendimiento podría incluso incrementarse si se trata de actividades deportivas predominantemente aeróbicas (en las que predomina el metabolismo lipolítico), como el ciclismo, ya que el organismo está más adaptado para utilizar la grasa como combustible¹⁷⁴; pero que en actividades de alto componente anaeróbico (en las que el metabolismo es glucolítico), como el levantamiento de pesas o las carreras de velocidad, el rendimiento se podría ver reducido¹⁷⁵.

1.7.3.7. ¿El hecho de consumir una dieta cetogénica muy rica en proteínas irá asociado a una ganancia importante de masa muscular?

Las dietas cetogénicas tienen un efecto anticatabólico¹⁵² y cuando se lleva a cabo una dieta cetogénica rica en proteínas, es frecuente observar en la práctica clínica con personas que tenían un balance nitrogenado negativo con su dieta anterior, un ligero aumento de peso como consecuencia del restablecimiento de los depósitos proteicos, ya que son capaces de mejorar la composición corporal, reduciendo la grasa e incrementando la masa muscular¹⁵². Sin embargo, a pesar de su efecto anticatabólico, carecen de un efecto anabólico “per se” que vaya más allá de esta mejora en la composición corporal, debido a que en la ganancia de masa muscular resulta crucial la insulina y la relación entre el porcentaje calórico total y el procedente del consumo proteico, de tal forma que cuando el porcentaje calórico de las proteínas ingeridas supera el umbral del 15-20%, la proteína pierde su efecto anabólico¹⁷⁶.

1.7.3.8. ¿Las dietas cetogénicas tienen un efecto oxidante o antioxidante?

Otro beneficio presente en las dietas cetogénicas, es su capacidad para aumentar el poder antioxidante del organismo, debido a que los cuerpos cetónicos favorecen un estado antioxidante en las mitocondrias, por activación de la glutatión peroxidasa, con el consiguiente incremento en la síntesis de glutatión mitocondrial¹⁷⁷. Su capacidad

antioxidante les permite inhibir la formación de las temidas especies reactivas del oxígeno (ROS) y la lipoperoxidación, que tiene como consecuencia final una reducción en la muerte celular¹⁷⁸.

1.8. La dieta mediterránea

Existen multitud de estudios que demuestran las propiedades beneficiosas que la dieta mediterránea tiene en la salud. Esta dieta se ha asociado con una vida más larga^{179,180} y tasas más bajas en cuanto a la enfermedad coronaria del corazón, a ciertos tipos de cáncer¹⁸¹, a la hipercolesterolemia, a la hipertensión, a la diabetes y a la obesidad¹⁸². Resulta difícil definir cuáles son los constituyentes más saludables de la dieta mediterránea, ya que es una dieta muy variada que puede cambiar entre los países mediterráneos. Por ejemplo, en España el pescado es un componente importante^{183,184}, así como el aceite de oliva, el vino tinto y los vegetales, que son 3 de los componentes esenciales de dicha dieta en los países mediterráneos. Las propiedades saludables de los vegetales derivan de su alto contenido en agua, fitonutrientes, antioxidantes y fibra. En cuanto al aceite de oliva, éste es considerado el pilar e ingrediente definitivo de la dieta mediterránea. Sus propiedades para la salud son innumerables. Mejora los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como el perfil lipídico, la presión arterial, el metabolismo de la glucosa y el perfil antitrombótico. La función endotelial, la inflamación y el estrés oxidativo también son positivamente modulados por él. Muchos de estos efectos se atribuyen no sólo a su contenido en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), sino también a los componentes menores que están presentes en la composición del aceite de oliva virgen¹⁸⁵. Hidrocarburos, polifenoles, tocoferoles, esteroles, triterpenoides y otros componentes, que a pesar de su baja concentración, pueden ser de gran importancia y responsables de las diferencias encontradas sobre la enfermedad cardiovascular en los estudios que comparan simplemente la grasa monoinsaturada con el aceite de oliva virgen. La mayoría de estos compuestos han demostrado tener un potente efecto antioxidante, propiedades antiinflamatorias y efecto hipolipemiante¹⁸⁶.

La adiponectina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que aumenta la sensibilidad a la insulina y participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. Sus niveles circulantes son inversamente proporcionales al índice de masa corporal y el

porcentaje de grasa corporal y sus concentraciones se encuentran reducidas en la obesidad y diabetes mellitus de tipo 2. También se ha comprobado que una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados, grasa predominante en el aceite de oliva, evita no sólo la distribución de la grasa abdominal o central, sino también la disminución postprandial en la expresión periférica del gen de la adiponectina y la resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en carbohidratos en sujetos resistentes a la insulina¹⁸⁷.

En cuanto al vino tinto, su riqueza en compuestos fenólicos junto al etanol, se cree que son los responsables de su efecto protector cardiovascular¹⁸⁸, presentando el vino tinto y el aceite de oliva virgen antioxidantes polifenolicos con reconocidas propiedades antiaterogénicas¹⁸⁹. De tal forma que su consumo combinado ejerce efectos beneficiosos sobre la hemodinámica postprandial, provocando descensos en la presión arterial tanto sistólica como diastólica¹⁹⁰.

En relación al pescado, dos tipos de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga Omega-3 (PUFA n-3), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), son los componentes que les confieren su mayor parte de propiedades beneficiosas reportadas. Así se ha comprobado que existen tasas más bajas de muerte por enfermedad cardiaca coronaria en los individuos con un mayor consumo de pescado. Debiéndose de limitar el consumo de las especies con mayores niveles de mercurio y otros metales pesados. Concretamente estamos hablando de los grandes depredadores como son el pez espada y el tiburón. Por el contrario, el consumo de especies más pequeñas y de corta vida (anchoa, mariscos, salmón, sardina) no entraña peligro alguno pues éstas se caracterizan por sus muy bajas concentraciones en metales pesados¹⁹¹.

Un mayor consumo de ácidos grasos omega-3 mejora la sensibilidad a la insulina y reduce los marcadores inflamatorios plasmáticos¹⁹². Además, las grasas insaturadas (MUFA y/o PUFA), a diferencia de las grasas saturadas (SFA), son más eficaces en la estimulación del peroxisoma proliferador activado del receptor-α, un factor de transcripción que conduce a la oxidación de las grasas en el hígado y que es fundamental en el ayuno y la cetogénesis, mientras que las grasas saturadas tienden a ser más fácilmente desviadas al almacenamiento de la grasa¹⁹³.

1.9. El síndrome metabólico (SM)

El síndrome metabólico comprende el conjunto de los factores de riesgo cardiovascular más importantes: la obesidad abdominal, la presión arterial alta, el colesterol alto, la elevación de la glucemia plasmática en ayunas y la diabetes¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Se estima que alrededor de un cuarto de la población mundial adulta tiene el síndrome metabólico, estos individuos tienen el doble de probabilidades de morir por un ataque al corazón y tres veces más probabilidades de tener un derrame cerebral en comparación con las personas que no tienen dicho síndrome. Además, las personas con síndrome metabólico tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar diabetes tipo 2¹⁹⁷. La causa subyacente del síndrome metabólico continúa desafiando a los expertos, aunque tanto la obesidad central como la resistencia a la insulina se consideran los factores más importantes^{198,199}. El papel que tiene la genética, el envejecimiento, la inactividad física, las alteraciones o cambios hormonales, y el estado pro-inflamatorio puede variar en función de cada grupo étnico e individuo^{200,201}. En la mayoría de las personas con intolerancia a la glucosa o con diabetes tipo 2, se dan un conjunto de factores de riesgo múltiples que aparecen comúnmente asociados, formando lo que ahora se conoce como el "síndrome metabólico". Este "agrupamiento" de anomalías metabólicas que se producen en el mismo individuo parece conferir un sustancial riesgo cardiovascular adicional por encima de la suma de los riesgos asociados con cada alteración^{202,203}.

En el diagnóstico del síndrome metabólico, sería útil identificar a los individuos con alto riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Por esa razón, varios grupos de expertos han intentado contribuir en los criterios a seguir para su diagnóstico. El primer intento fue por el grupo de la diabetes de la Organización Mundial de la Salud en 1999, que propuso una definición inicial que pudiera ser modificada cuando se dispusiera de más información sobre este problema. La definición del síndrome metabólico según este comité de expertos requeriría la presencia de diabetes tipo 2, alteración de la glucosa en ayunas o resistencia a la insulina, así como al menos dos de los siguientes signos clínicos: hipertensión, obesidad, triglicéridos elevados, niveles bajos de colesterol de alta densidad (HDLc) y microalbuminuria²⁰⁴. El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina produce un poco más adelante una modificación de los criterios anteriores de la OMS. Su definición considera que para tener síndrome metabólico es necesario presentar resistencia a la insulina más dos o más de dos de los siguientes

signos clínicos: obesidad central, con una circunferencia de cintura de al menos 94 cm en hombres y 80 cm en las mujeres, la dislipemia, una vez más basada en triglicéridos elevados o HDLc bajo, presencia de hiperglucemias, excluyéndose la diabetes, y una presión arterial $>140/90$ mm de Hg o que sea una persona en tratamiento para la hipertensión²⁰⁵. El National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III simplifica la definición anterior, exigiendo la presencia de al menos tres de los cinco componentes siguientes: circunferencia de cintura > 102 cm en los hombres y 88 cm en mujeres; HDLc <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres; triglicéridos > 150 mg/dL; presión arterial $> 130/85$ mm Hg; y la glucosa sérica en ayunas > 110 (más tarde 100) mg/d²⁰⁶. El problema con la definición de la Organización Mundial de la Salud y las definiciones del Adult Treatment Panel III ha sido su aplicabilidad a los diferentes grupos étnicos, especialmente en lo que se refiere a los cortes de obesidad. Por esa razón, un grupo de consenso de la Federación Internacional de la Diabetes (FID) se reunió en 2004, con representantes de las organizaciones que habían generado las definiciones anteriores y de los miembros de todas las regiones de la FID, desarrollándose una nueva definición global que incluye a los grupos étnicos y que tendría como objetivo ser útil para todos los médicos del mundo en la identificación de las personas con mayor riesgo. Sus recomendaciones se pueden contemplar en la siguiente tabla (tabla 1)²⁰⁷.

Tabla 1: Definición de Síndrome Metabólico según la FID

Obesidad Central	IMC > 30 kg/m ²
o	
Circunferencia de cintura elevada	En europeos: hombre ≥ 94 cm y mujeres ≥ 80 cm
Lo anterior más dos de los factores anteriores siguientes	
Incremento de los triglicéridos	≥ 150 mg/dL o O persona en tratamiento para este problema
Descenso del HDLc	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L) en hombres < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) en mujeres O persona en tratamiento para este problema
Incremento de la presión arterial	Sistólica (PAS) ≥ 130 o diastólica (PAD) ≥ 85 mm Hg O persona en tratamiento para este problema
Incremento de glucemia en ayunas	≥ 100 mg/dL O persona en tratamiento para este problema

1.10. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)

La “enfermedad del hígado graso no alcohólico” (EHGNA) está estrechamente asociada con el síndrome metabólico²⁰⁸. Así, la resistencia a la insulina con dislipemia, especialmente hipertrigliceridemia²⁰⁹ obesidad y diabetes mellitus tipo 2 son típicas en pacientes con EHGNA²¹⁰. La conexión entre la obesidad y la EHGNA también ha sido bien demostrada con numerosos estudios que muestran que el 70-80% de las personas con un índice de masa corporal > 30 kg/m² tienen esteatosis hepática^{211,212}. Esta asociación de la obesidad, dislipemia y diabetes 2 con EHGNA son importantes porque es bien sabido que representan la constelación típica de la resistencia a la insulina, motivo por el cual, hoy en día la resistencia a la insulina se considera como una clave esencial en la fisiopatología de la génesis de EHGNA²¹⁰. La mayoría de los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico no tienen síntomas o signos de enfermedad

hepática en el momento del diagnóstico, aunque muchos pacientes se quejan de fatiga o malestar y una sensación de plenitud o molestia en la parte derecha de la parte superior abdomen²¹³. El diagnóstico de EHGNA se basa en dos criterios, la presencia de un hígado graso o esteatohepatitis²¹⁴ y determinar la naturaleza de la enfermedad no alcohólica del proceso²¹⁵, lo que requiere la exclusión del abuso de alcohol como la causa de la enfermedad hepática. Algunos pacientes tienen hígados que son muy vulnerables al alcohol, así por ejemplo, el consumo diario debería ser de menos de 30 g de alcohol para los hombres (360 ml de vino) y 20 g para las mujeres (240 ml de vino)²¹³.

Aunque es bien conocido que la biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de EHGNA, es invasivo y se asocia con molestias y riesgos, por eso tiene una tasa de aceptación baja y no se realiza con frecuencia en pacientes con sospecha de EHGNA²¹⁶. A diferencia de la biopsia del hígado, la ecografía no es invasiva, está ampliamente disponible y es una de las pruebas más baratas existentes para el diagnóstico de hígado graso no alcohólico. Además, se ha comprobado que para el síndrome metabólico, tiene una sensibilidad diagnóstica del 91,7% y una especificidad del 100% en la detección de la EHGNA²⁰⁸. La determinación de los niveles de ALT (alanina aminotransferasa, también conocida como GPT o glutámico pirúvico transaminasa) en suero, se suele utilizar con mayor frecuencia como prueba de detección para el diagnóstico de presunción de hígado graso no alcohólico en grandes poblaciones^{217,218}. La sensibilidad y especificidad de los valores de ALT ha sido estudiada en la esteatosis hepática o esteatohepatitis de pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica. Se ha visto que utilizando un valor de corte de >40 U/L, los valores de ALT diagnostican la esteatosis hepática con una sensibilidad del 45% y especificidad de 100%²¹⁹.

Además, los pacientes con EHGNA, por lo general tienen además de los altos niveles de ALT, una proporción de AST (aspartato aminotransferasa o GOT) y ALT inferior a 1. Aunque hay que tener cuidado pues esta proporción aumenta a medida que la fibrosis avanza, llevando a una pérdida de su precisión diagnóstica en pacientes con cirrosis hepática que tienen EHGNA²²⁰. También es importante tener en cuenta que esta relación con las enzimas hepáticas podría ser poco precisa cuando las personas se acercan al patrón de consumo propio de la dieta mediterránea²²¹.

1.11. Bibliografía de la introducción

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311:806-14.
2. Parvez Hossain, Bisher Kawar, Meguid El Nahas. Obesity and Diabetes in the Developing World. A Growing Challenge. *New Engl J Med*. 2007; 356: 213-15.
3. Valdés S, García-Torres F, Maldonado-Araque C, Goday A, Calle-Pascual A, Soriguer F, Prevalence of Obesity, Diabetes and Other Cardiovascular Risk Factors in Andalusia (Southern Spain). Comparison With National Prevalence Data. The Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 442-48.
4. López Alvarenga Juan Carlos, González García Lizcelly Thereza. Enfermedades asociadas a la obesidad. *Rev Endocrinol Nutr*. 2001; 9: 77-85.
5. Pospisilik JA, Schramek D, Schnidar H, Cronin SJ, Nehme NT, Zhang X et al. Drosophila genome-wide obesity screen reveals hedgehog as a determinant of brown versus white adipose cell fate. *Cell*. 2010;140: 148-60.
6. Ramadori G, Fujikawa T, Fukuda M, Anderson J, Morgan DA, Mostoslavsky R, et al. SIRT1 deacetylase in POMC neurons is required for homeostatic defenses against diet-induced obesity. *Cell Metab*. 2010; 12: 78-87.
7. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, Berndt SI, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 2009; 4: 25-34.
8. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadottir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009; 41:18-24.
9. Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*. 2011; 478: 97-102.

10. Feinberg AP, Irizarry RA, Fradin D, Aryee MJ, Murakami P, Aspelund T, et al. Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index. *Sci Transl Med*. 2010; 2: 49ra67.
11. Lomba A, Milagro FI, García-Díaz DF, Campión J, Marzo F, Martínez JA. A high-sucrose isocaloric pair-fed model induces obesity and impairs NDUFB6 gene function in rat adipose tissue. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2009; 2: 267-72.
12. Ruiz JR, Labayen I, Ortega FB, Legry V, Moreno LA, Dallongeville J, et al. Attenuation of the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on total and central body fat by physical activity in adolescents: the HELENA study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164: 328-33.
13. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16: 265-74.
14. Michelle A. Mendez, Raquel Garcia-Esteban, Mónica Guxens, Martine Vrijheid, Manolis Kogevinas, Fernando Goñi, Silvia Fuchs, Jordi Sunyer. Prenatal Organochlorine Compound Exposure, Rapid Weight Gain, and Overweight in Infancy. *Environ Health Perspect*. 2011; 119: 272–78.
15. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect*. 2009; 117: 1549-55.
16. Mendez MA, Torrent M, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Sunyer J. Maternal smoking very early in pregnancy is related to child overweight at age 5–7 y. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87: 1906-13.
17. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:201-10.
18. Monsivais P, Aggarwal A, Drewnowski A. Following federal guidelines to increase nutrient consumption may lead to higher food costs for consumers. *Health Aff (Millwood)*. 2011; 30: 1471-77.
19. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012; 13: 388-92.

20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Investigación y publicaciones Estudio de prevalencia de la obesidad infantil – Estudio ALADINO Consultado el 5 de Febrero del 2013 a las 4:36h en: <http://www.naos.aesan.msps.es/naos/ficheros/investigacion/ALADINO.pdf>
21. McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, et-al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA*. 2006; 296: 79-86.
22. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. Increasing trend in the prevalence of morbid obesity in Spain: from 1.8 to 6.1 per thousand in 14 years. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 424-26.
23. Agencia española de seguridad alimentaria y nutrición. Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española 2011). Consultado el 5 de Febrero del 2013 a las 5:30h en: http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/notas_prensa/Presentacion_ENIDE.pdf
24. Varela-Moreiras G, Ruiz E, Valero T, Avila JM, del Pozo S. The Spanish diet: an update. *Nutr Hosp*. 2013;28 Suppl 5: 13-20.
25. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise with or without dieting on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49: 1-10.
26. Heshka S, Spitz A, Nuñez C. Obesity and risk of gallstone development on a 1200 kcal/day regular food diet. *Int J Obes Relat Metab Dis*. 1996; 20: 450-54.
27. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 688-93.
29. Toumro S, Astrup A. A randomised comparison of 8 weeks treatment with conventional diet or VLCD both supported with and ephedrin/caffeine compound. *Int J Obes*. 1993; 17(Suppl 2):52.
29. Ryde SJ, Morgan WD, Birks JL, Dutton J. Changes in body composition following a very low calorie diet. *Basic Life Sci*. 1993; 60: 263-65.
30. Hoie LH, Bruusgaard D, Thom E. Reduction of body mass and change in body composition on a very low calorie diet. *Int J Obes*. 1993; 17: 17-20.

31. Pekkarinen T, Takala I, Mustajoki P. Two year maintenance of weight loss after a VLCD and behavioraltherapy for obesity: correlation to the scores of questionnaires measuring eating behavior. *Int J Obes Related Metab Dis.* 1996; 20: 332-37.
32. Ryttig KP, Rossner S. Weight maintenance after a VLCD weight period and the effects of VLCDsupplementation. *J Intern Med.* 1995; 236: 299-306.
33. Wadden TA, Foster SGD, Letizia KA, Stunkard AJ. A multicenter evaluation of a proprietry weight reductionprogram for the treatment of marked obesity. *Arch Intern Med.* 1991; 152: 961-66.
34. Kern PA, Trozzolino L, Wolfe G, Purdy L. Combined use of behavior modification and very low calorie dietin weight loss and weight maintenance. *Am J Med Sci.* 1994; 307: 325-8.
35. Agros WS, Berkowitz RI, Arnow BA, Telch CF, Marnell M, Henderson J, et al. Maintenance following avery low calorie diet. *J Consult Clin Psychol.* 1996; 64: 610-13.
36. Grodstein F, Levine R, Troy L, Spencer T, Colditz GA, Stampfer MJ. Three year follow up of participants in a commercial weight loss program. Can you keep it off? *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1302-6.
37. Flyn TJ, Walsh MF. Thirty month evaluation of a popular very low calorie diet program. *Arch Fam Med.* 1993; 2: 1042-48.
38. Snow JT, Harris MB. Maintenance of weight loss after a very low calorie diet involving behavioral treatment. *Psychol Rep.* 1995; 76: 82.
39. Ballor DL, Katch VL, Becque MD, Marks CR. Resistance weight training during caloric restriction enhances lean body weight maintenance. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47:19-25.40. Eaton SB, Konner M. Paleolithic Nutrition: a consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985; 312: 283-289.
41. Miller J, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia.* 1994; 37: 1280-86.
42. Speth JD, Spielmann KA: Energy source, protein metabolism, and hunter-gatherer subsistence strategies. *J Anthropol Archaeol.* 1983; 2: 1-31.

43. Cordain L, Brand-Miller J, Eaton SB, Mann N, Holt SH, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherers. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 682-92.
44. Cordain L. The nutritional characteristics of a contemporary diet based upon Paleolithic food groups. *J Am Neutraceut Assoc*. 2002; 5: 15-24.
45. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, Mann N, Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(Suppl 1):S42-52.
46. Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: Chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med*. 1988; 84: 739-49.
47. Leek FF. In: David AR, ed. *Science in Egyptology*. 1st ed. Dental health and disease in ancient Egypt with special reference to the Manchester mummies. Manchester, United Kingdom: Manchester University Press; 1986: 35-42.
48. Murphy NJ, Schraer CD, Thiele MC, Boyko EJ, Bulkow LR, Doty BJ, et al. Dietary Changes and Obesity Associated with Glucose Intolerance in Alaska Natives. *J Am Diet Assoc*. 1995; 95: 676-82.
49. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriacylglycerolemia: historical perspective and review of biological mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2000. 71: 412-33.
50. O'Keefe JH, Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 101-8.
51. Dowse GK, Spark RA, Mavo B, Hodge AM. Extraordinary prevalence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and bimodal plasma glucose distribution in the Wanigela people of Papua New Guinea. *Med J Aust*. 1994; 160: 767-74.
52. Cockram Clive S. Diabetes mellitus: perspective from the Asia-Pacific region. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50(Suppl 2): S3-7.
53. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet*. 1991; 337: 382-86.

54. O'Dea K, Patel M, Kubisch D, Hopper J, Traianedes K. Obesity: diabetes and hyperlipidaemia in a Central Australia Aboriginal community with a long history of acculturation. *Diabetes Care*. 1993; 16: 1004-10.
55. Roosevelt AC, Lima de Costa M, Lopes Machado C, Michab M, Mercier N, Valladas H, et al. Paleo-Indian cave dwellers in the Amazon: the peopling of the Americas. *Science*. 1996; 272: 373-84.
56. Milton K. Protein and carbohydrate resources of the Maku Indians of northwestern Amazonia. *Am Anthropol*. 1984; 86: 7-27.
57. Martorell R. Diabetes and Mexicans: why the two are linked. *Prev Chronic Dis*. 2005; 2: A04.
58. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med*. 2000; 9: 83-88.
59. Szathmary EJE: Non-insulin dependent diabetes mellitus among aboriginal North Americans. *Annu Rev Anthropol*. 1994; 23: 457-82.
60. Robinson EJ, Gebre Y, Pickering JL, Petawabano B, Superville B, Lavallée C. Effect of bush living on aboriginal Canadians of the Eastern James Bay region with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Chronic Dis Can*. 1995; 16: 144-48.
61. Ebbesson SO, Schraer CD, Risica PM, Adler AI, Ebbesson L, Mayer AM, et al. Diabetes and impaired glucose tolerance in three Alaskan Eskimo populations: the Alaska-Siberia Project. *Diabetes Care*. 1998; 21: 563-69.
62. Dowse GK, Zimmet PZ, Finch CF, Collins VR. Decline in incidence in epidemic glucose intolerance in Nauruans. Implications for the "thrifty genotype". *Am J Epidemiol*. 1991; 133: 1093-104.
63. Guyton AC, Hall JE. *Fisiología Médica*. 9th ed. Madrid, España: Interamericana McGraw-Hill; 1996: 927-52, 1063-77.
64. Smith S, Cases S, Jensen DR, Chen HC, Sande E, Tow B, et al. Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Ggt1. *Nat Genet*. 2000; 25: 87-90.

65. Fernández López JA, Remesar X, Alemany M. Tratado de Nutrición. 1st ed. Madrid, España: Díaz de Santos; 1999: 265-75.
66. Arase K, Fisler JS, Shargill NS, York DA, Bray GA. Intracerebroventricular infusions of 3-OHB and insulin in a rat model of dietary obesity. *Am J Physiol*. 1988; 255:R 974-81.
67. Melanson KJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Smith FJ, Campfield LA. Blood glucose patterns and appetite in time-blinded humans: carbohydrate versus fat. *Am J Physiol*. 1999; 277: R337-45.
68. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, et al. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 41-48.
69. Blom WA, Lluch A, Stafleu A, Vinoy S, Holst JJ, Schaafsma G, et al. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 211-20.
70. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaffane Y, Robert MF, Wang SP, Ashmarina L, et al. Medical Aspects of Ketone Body Metabolism. *Clin Invest Med*. 1995; 18:193-216.
71. Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshé S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1998; 39: 744-48.
72. Bergqvist CAG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy:a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2003; 44: 618-20.
73. Kang HC, Kim JY, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia*. 2005; 46:272-79.
74. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47:421-24.
75. Young CM, Scanlan SS, Im HS, Lutwak L. Effect on Body Composition and Other Parameters in Obese Young Men of Carbohydrate Level of Reduction Diet. *Am J Clin Nutr*. 1971; 24: 290-96.

76. Greene PJ, Devecis J, Willett WC. Effects of Low-Fat Vs Ultra-Low-Carbohydrate Weight-Loss Diets: A 12-Week Pilot Feeding Study. Abstract presented at Nutrition Week 2004, February 9-12, 2004, in Las Vegas, Nevada.
77. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a Low-Carbohydrate Diet on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factor in Overweight Adolescents. *J Pediatr*. 2003; 142: 253-58.
78. Brehm BJ, Spang SE, Lattin BL, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. The Role of Energy Expenditure in the Differential Weight Loss in Obese Women on Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1475-82.
79. Coleman MD, Nickols-Richardson SM. Urinary Ketones Reflect Serum Ketone Concentration but Do Not Relate to Weight Loss in Overweight Premenopausal Women Following a Low-Carbohydrate/High-Protein Diet. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105: 608-11.
80. Nobels F, van Gaal L, de Leeuw I. Weight Reduction With a High Protein, Low Carbohydrate, Caloric Restricted Diet: Effects on Blood Pressure, Glucose and Insulin Levels. *The Netherlands Journal of Medicine*. 1989; 35: 295-302.
81. Dashti HM, Bo-Abbas YY, Asfar SK, et al. Ketogenic Diet Modifies the Risk Factors of Heart Disease in Obese Patients. *Nutrition*. 2003; 19: 901-02.
82. Bisschop PH, de Metz J, Ackermans MT, Endert E, Pijl H, Kuipers F, Meijer AJ, et al. Dietary Fat Content Alters Insulin-Mediated Glucose Metabolism in Healthy Men. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 554-59.
83. Volek JS, Sharman MJ, Gomez AL. Comparison of a Very Low-Carbohydrate and Low-Fat Diet on Fasting Lipids, LDL Subclasses, Insulin Resistance, and Postprandial Lipemic Responses in Overweight Women. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23: 177-84.
84. Fine EJ, Feinman RD. Thermodynamic of weight loss diets. *Nutr Metab*. 2004; 1: 15.
85. Voet D, Voet JG, Pratt W. Fundamentals of Biochemistry. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 2004: 457-59.
86. Merchant AT, Anand SS, Vuksan V, Jacobs R, Davis B, Teo K, et al. Protein intake is inversely associated with abdominal obesity in a multi-ethnic population. *J Nutr*. 2005; 135: 1196-201.

87. Rodriguez VM, Portillo MP, Pico C, Macarulla MT, Palou A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 213-20.
88. Sadurskis A, Dicker A, Cannon B, Nedergaard J. Polyunsaturated fatty acids recruit brown adipose tissue: increased UCP content and NST capacity. *Am J Physiol.* 1995; 269: E351-360.
89. Portillo MP, Serra F, Simon E, del Barrio AS, Palou A. Energy restriction with high-fat diet enriched with coconut oil gives higher UCP1 and lower white fat in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22: 974-79.
90. Hondares E, Rosell M, Gonzalez FJ, Giralt M, Iglesias R, Villarroya F. Hepatic FGF21 expression is induced at birth via PPARalpha in response to milk intake and contributes to thermogenic activation of neonatal brown fat. *Cell Metab.* 2010; 11: 206-12.
91. Benoit FL, Martin RL, Watten RH. Changes in Body Composition During Weight Reduction in Obesity: Balance Studies Comparing Effects of Fasting and a Ketogenic Diet. *Ann Intern Med.* 1965; 63: 604-12.
92. Willi SM, Oexmann MJ, Wright NM, Collop NA, Lyndon L. The Effects of a High-protein, Low-fat, Ketogenic Diet on Adolescents With Morbid Obesity: Body Composition, Blood Chemistries, and Sleep Abnormalities. *Pediatrics.* 1998; 101: 61-67.
93. Sondike SB, Copperman NM, Jacobson MS. Low Carbohydrate Dieting Increases Weight Loss but not Cardiovascular Risk in Obese Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *J Adolesc Health.* 2000; 26: 91.
94. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A Low-Carbohydrate as Compared With a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2074-81.
95. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 769-77.

96. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A Randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2082-90.
97. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: One-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 778-785.
98. Dansinger ML, Geeason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction. *JAMA.* 2005; 293: 43-53.
99. Brinkworth GD, Noakes M, Keogh JB, Luscombe ND, Wittert GA, Clifton PM. Long-term effects of a high-protein, low-carbohydrate diet on weight control and cardiovascular risk markers in obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 661-70.
100. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, et al. . Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Mol Cell Biochem.* 2007; 302:249-56.
101. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, et al. Body Composition and Hormonal Responses to a Carbohydrate Restricted Diet. *Metabolism.* 2002; 51: 864-70.
102. Sherwin RS, Handler RG, Felig R. Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man. *J Clin Invest.* 1975; 55: 1382-89.
103. Yudkin J, Carey M. The Treatment of Obesity by the 'High-Fat' Diet: The Inevitability of Calories. *The Lancet.* 1960; 2: 939-41.
104. McClernon FJ, Yancy WS, Eberstein JA, Atkins RC, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate ketogenic diet and a low-fat diet on mood, hunger, and other self-reported symptoms. *Obesity.* 2007; 15:182-87.
105. Westman EC, Yancy WS, Edman JS, Tomlin KF, Perkins CE. Effect of 6-month adherence to a very low carbohydrate diet program. *Am J Med.* 2002; 113: 30-36.

106. Pérez-Guisado J. Arguments in favor of ketogenic diets. Internet journal of nutrition and wellness. 2007; 4:2.
107. Al-Zaid NS, Dashti HM, Mathew TC, Juggi JS. Low carbohydrate ketogenic diet enhances cardiac tolerance to global ischaemia. Acta Cardiol. 2007; 62: 381-89.
108. Parks EJ, Hellerstein MK. Carbohydrate-Induced Hypertriacylglycerolemia: Historical Perspective and Review of Biological Mechanisms. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 412-33.
109. Volek JS, Gómez AL, Kraemer WJ. Fasting Lipoprotein and Postprandial Triacylglycerol Responses to a Low-Carbohydrate Diet Supplemented With N-3 Fatty Acids. J Am Col Nutr. 2000; 19: 383-91.
110. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Mühlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb. 1992; 12: 1336-45.
111. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a Cardiovascular Risk Factor. Am J Cardiol. 1998; 81: 7B-12B.
112. Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. Curr Opin Lipidol. 2002; 13: 33-40.
113. Hudgins LC, Hellerstein M, Seidman C, Neese R, Diakun J, Hirsch J. Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet. J Clin Invest. 1996; 97: 2081-91.
114. Hudgins LC. Effect of high-carbohydrate feeding on triglyceride and saturated fatty acid synthesis. Proc Soc Exp Biol Med. 2000; 225: 178-83.
115. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation. 1990; 82: 495-506.
116. Drewn DM, Fernstrom HA, Williams PT, Krauss RM. A Very-Low-Fat Diet is not Associated With Improved Lipoprotein Profiles in Men With a Predominance of Large, Low-Density Lipoproteins. Am J Clin Nutr. 1999; 69: 411-18.

117. Campos H, Dreon DM, Krauss RM. Associations of hepatic and lipoprotein lipase activities with changes in dietary composition and low-density lipoprotein subclasses. *J Lipid Res.* 1995; 36: 462-472.
118. Sharman MJ, Gomez AL, Kraemer WJ, Volek JS. Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men. *J Nutr.* 2004; 134: 880-85.
119. Westman EC, Yancy WS Jr, Olsen MK, Dudley T, Guyton JR. Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. *Int J Cardiol.* 2006; 110: 212-16.
120. Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, et al. Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem.* 2006; 286: 1-9.
121. Pérez-Guisado J, Muñoz Serrano A, Alonso-Moraga A. Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutr J.* 2008; 7:30.
122. Brehm BJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet and a Calorie-Restricted Low Fat Diet on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 1617-23.
123. Kopp W. Pathogenesis and etiology of essential hypertension: role of dietary carbohydrate. *Med Hypotheses.* 2005; 64: 782-87.
124. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and Blood Pressure in Obesity. *Hypertension.* 1985; 7: 702-06.
125. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1996; 9: 746-52.
126. Rocchini AP. Proceedings of the Council for High Blood Pressure Research, 1990: Insulin Resistance and Blood Pressure Regulation in Obese and Nonobese Subjects: Special Lecture. *Hypertension.* 1991; 17: 837-42.

127. Stamler J, Elliott P, Kesteloot H, Nichols R, Claeys G, Dyer AR, et al . Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure. Findings for 10,020 men and women in the INTERSALT Study. INTERSALT Cooperative Research Group. International study of SALT and blood pressure. Circulation. 1996; 94: 1629-34.
128. Liu L, Ikeda K, Yamori Y, WHO-CARDIAC Study Group. Inverse Relationship Between Urinary Markers of Animal Protein Intake and Blood Pressure in Chinese: Results from the WHO Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study. Int J Epidemiol. 2002; 31: 227-33.
129. Lehninger AL. Principios de Bioquímica. Barcelona, España: Ediciones Omega; 1991: 531-57.
130. Okere IC, Young ME, McElfresh TA, Chess DJ, Sharov VG, Sabbah HN, et al. Low carbohydrate/high-fat diet attenuates cardiac hypertrophy, remodeling, and altered gene expression in hypertension. Hypertension. 2006; 48: 1116-23.
131. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. Diabetes. 2004; 53: 2375-82.
132. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2005; 142: 403-11.
133. Nuttall FQ, Gannon MC. The metabolic response to a high-protein, low-carbohydrate diet in men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2006; 55: 243-51.
134. Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. Nutr Metab. 2005; 2: 34.
135. Westman EC, Yancy WS, Hepburn J, Mavropoulos J. A Pilot Study of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet for Obesity-Related Polycystic Ovary Syndrome. J Gen Intern Med. 2004; 19(1S):111.
136. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study. Nutr Metab. 2005; 2:35.

137. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1998;9:600-04.
138. Pérez-Guisado J. Carbohydrates, glucose metabolism and cancer. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53: 252-55.
139. Nebeling LC, Lerner E. Implementing a ketogenic diet based on medium-chain triglyceride oil in pediatric patients with cancer. *J Am Diet Assoc.* 1995; 95: 693-97.
140. Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr.* 1995; 14: 202-08.
141. Beck SA, Tisdale MJ. Nitrogen excretion in cancer cachexia and its modification by a high fat diet in mice. *Cancer Res.* 1989; 49: 3800-04.
142. Mozaffarian D, Rimm EB, Herrington DM. Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1175-84.
143. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab.* 2007; 4: 5.
144. Phinney SD, Bistrian BR, Wolfe RR, Blackburn GL. The Human Metabolic Response to Chronic Ketosis Without Caloric Restriction: Physical and Biochemical Adaptation. *Metabolism.* 1983; 32: 757-68.
145. Fagan TC, Oexmann MJ. Effects of High Protein, High Carbohydrate, and High Fat Diets on Laboratory Parameters. *J Am Coll Nutr.* 1987; 6: 333-43.
146. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary Protein Intake and Renal Function. *Nutr Metab.* 2005; 2:25.
147. Skov AR, Toubro S, Bulow J, Krabbe K, Parving HH, Astrup A. Changes in Renal Function During Weight Loss Induced by High vs Low-Protein Low-Fat Diets in Overweight Subjects. *Int J Obes.* 1999; 23: 1170-77.

148. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhanet GC. The Impact of Protein Intake on Renal Function Decline in Women with Normal Renal Function or Mild Renal Insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 460-67.
149. Mukherjee P, El Abbadi MM, Kasperzyk JL, Ranes MK, Seyfried TN. Dietary restriction reduces angiogenesis and growth in an orthotopic mouse brain tumour model. *Br J Cancer.* 2002; 86: 1615-21.
150. Yancy WS Jr, Olsen MK, Dudley T, Westman EC. Acid-base analysis of individuals following two weight loss diets. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:1416-22.
151. Chen TY, Smith W, Rosenstock JL, Lessnau KD. A life-threatening complication of Atkins diet. *Lancet.* 2006; 367: 958.
152. Pérez-Guisado J. Ketogenic diets and weight loss: basis and effectiveness. *Arch Latinoam Nutr.* 2008, 58: 126-31.
153. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF Jr, et al. Metabolism During Fasting. *J Clin Invest.* 1967; 46: 1589-95.
154. Albero R, Sanz A, Playán J. Metabolismo en el ayuno. *Endocrinol Nutr.* 2004; 51: 139-48.
155. Dardzinski BJ, Smith SL, Towfighi J, Williams GD, Vannucci RC, Smith MB. Increased plasma beta-hydroxybutyrate, preserved cerebral energy metabolism, and amelioration of brain damage during neonatal hypoxia ischemia with dexamethasone pretreatment. *Pediatr Res.* 2000; 48: 248-55.
156. Kashiwaya Y, Takeshima T, Mori N, Nakashima K, Clarke K, Veech RL .D-beta-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97: 5440-44.
157. Langston JW, Langston EB, Irwin I. MPTP-induced parkinsonism in human and non-human primates-clinical and experimental aspects. *Acta Neurol Scand.* 1984; 100: 49-54.
158. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The Efficacy of the Ketogenic Diet. A Prospective Evaluation of Intervention in 150 Children. *Pediatrics.* 1998; 102: 1358-63.

159. Freeman JM. What every pediatrician should know about the ketogenic diet. *Contemporary Pediatrics*. 2003; 20: 113-27.
160. Vining EPG, Freeman JM. A multi-center study of the efficacy of the ketogenic diet. *Archives of Neurology*. 1998; 55: 1433-37.
161. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*. 2003; 61: 1789-91.
162. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapy for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 415-20.
163. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*. 2005; 46: 1810–19.
164. Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The Ketogenic Diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia*. 2003; 44: 847-51.
165. Sirven J, Whedon B, Caplan D. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia*. 1999; 40: 1721-26.
166. Henderson ST. Ketone bodies as a therapeutic for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2008; 5: 470-80.
167. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of Dietary Protein on Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 2504-12.
168. Kerstetter JE, O'Brien KO, Caseria DM, Wall DE, Insogna KL. The Impact of Dietary Protein on Calcium Absorption and Kinetic Measures of Bone Turnover in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 26-31.
169. Dawson-Hughes B, Harris SS, Rasmussen H, Song L, Dallal GE. Effect of Dietary Protein Supplements on Calcium Excretion in Healthy Older Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 1169-73.
170. Heaney RP . Dietary Protein and Phosphorous Do not Affect Calcium Absorption. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 758-61.

171. Heaney, RP. Excess Dietary Protein May not Adversely Affect Bone. *J Nutr.* 1998; 128: 1054-57.
172. Ponce GM, Fajardo MA, Zeni SN, de Portela ML. Ingesta de calcio y proteínas: relación con marcadores bioquímicos óseos en mujeres pre y posmenopáusicas de Comodoro Rivadavia (Argentina). *Arch Latinoamer Nutr.* 2006; 56: 237-243.
173. Caballero C, Hernández B, Moreno H, Hernández-Girón C, Campero L, Cruz A, et al. Obesidad, actividad e inactividad física en adolescentes de Morelos, México: un estudio longitudinal. *Arch Lat Nutr* 2007. 57: 10-17.
174. Lambert EV, Speechley DP, Dennis SC, Noakes TD. Enhanced Endurance in Trained Cyclists During Moderate Intensity Exercise Following 2 Weeks Adaptation to a High Fat Diet. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1994; 69: 287-93.
175. Phinney SD. Ketogenic diets and physical performance. *Nutr Metabol.* 2004; 1: 1-7.
176. Pérez-Guisado J. C Athletic performance: muscle glycogen and protein intake. *Apunts Medicina de l'Esport.* 2008; 43: 159.
177. Jarrett SG, Milder JB, Liang LP, Patel M. The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. *J Neurochem.* 2008; 106: 1044-51.
178. Haces ML, Hernández-Fonseca K, Medina-Campos ON, Montiel T, Pedraza-Chaverri J, Massieu L. Antioxidant capacity contributes to protection of ketone bodies against oxidative damage induced during hypoglycemic conditions. *Exp Neurol.* 2008; 211: 85-96.
179. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist M, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *Br Med J.* 1995; 311: 1457-60.
180. Osler M, Schroll M. Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 155-59.
181. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(6 Suppl): 1402S-06S.

182. Panagiotakos DB, Polystipioti A, Papairakleous N, Polychronopoulos E. Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007; 16: 331-37
183. Álvarez-Sala LA, Millán J, De Oya M. La dieta mediterránea en España. ¿Leyenda o realidad? (II). Otros elementos de la dieta mediterránea: verdura y fruta, el pescado. Evolución de la dieta y de las enfermedades cardiovasculares en España en las últimas décadas. *Rev Clin Esp.* 1996; 196: 636-46.
184. Moreiras-Varela O. The Mediterranean diet in Spain. *Eur J Clin Nutr.* 1989; 43(Suppl 2): 83-87.
185. Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, International conference on the healthy effect of virgin olive oil. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35: 421-24.
186. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem* 2006, 17:429-445.
187. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, et al. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1717-23.
188. Wollin SD, Jones PJH. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2001, 131: 1401-04.
189. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, et al. Olive Oil and Red Wine Antioxidant Polyphenols Inhibit Endothelial Activation: Antiatherogenic Properties of Mediterranean Diet Phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 622-29.
190. Papamichael CM, Karatzi KN, Papaioannou TG, Karatzis EN, Katsichti P, Sideris V, et al. Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants? *J Hypertens.* 2008; 26: 223-29.

191. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006; 296: 1885-99.
192. Tsitouras PD, Gucciardo F, Salbe AD, Heward C, Harman SM. High Omega-3 Fat Intake Improves Insulin Sensitivity and Reduces CRP and IL6, but does not Affect Other Endocrine Axes in Healthy Older Adults. *Horm Metab Res*. 2008; 40: 199-05.
193. Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. *Br J Nutr*. 2003; 90: 717-27.
194. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.
195. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006; 23:469-80.
196. Diabetes, the metabolic syndrome and the epidemic of cardiovascular disease. *Diabetes Voice* special issue, May 2006, 51.
http://www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_413_en.pdf
197. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004; 27: 2676-81.
198. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyörälä K. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. The DECODE Insulin Study Group. *Diabetologia*. 2004; 47: 1245-56.
199. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004; 53: 2087-94.

200. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL Castillo C, Ferraro R, De Gregorio M, Ravussin E, et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med.* 1991; 324: 733-39.
201. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JCN, Cockram CS, Lee ZS, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25: 1782-88.
202. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O. Metabolic syndrome with and without c reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2003; 108: 414-19.
203. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor grouping related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2002; 51: 3069-76.
204. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-53.
205. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; 16: 442-43.
206. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III): Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
207. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
208. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2708-15.
209. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci.* 2000; 45: 1929-34.

210. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999; 107: 450-55.
211. Andersen T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes.* 1984; 8: 97-106.
212. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM. Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician.* 2001; 63: 2185-96.
213. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1221-31.
214. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1513-17.
215. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, Lurie Y, Bass DD . Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM.* 1999; 92: 73-79.
216. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology.* 2007; 46: 582-89.
217. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 960-67.
218. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology.* 2003; 124: 71-79.
219. Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Iacono OL, Miguel Fernández-Bermejo MF, Majano PL, Apolinario A, Larrañaga E1, Ricardo Moreno-Otero R. Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol.* 2000; 33: 716-24.
220. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology;* 1999; 30: 1356-62.

221. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Polychronopoulos E, Skoumas J, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA study. Nutr Metab. 2009; 6:30.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los apartados anteriores, planteamos la hipótesis de que una dieta cetogénica proteínica (con mayor proporción de proteínas que de grasas) en la que se incorporasen los saludables componentes de la dieta mediterránea española (aceite de oliva vírgen, ácidos grasos omega 3 del pescado, vegetales y vino tinto), debería de ser saludable y útil para la pérdida de peso. A esta dieta la llamamos “Dieta Cetogénica Mediterránea Española” (DCME). En esta dieta, los participantes en el estudio recibieron una dieta cetogénica (cantidad diaria de carbohidratos inferior a 0.2-0.4 g/kg de peso) consistente en 3 raciones diarias de vegetales de hoja verde cocidos o en ensaladas y cualquier alimento proteico del bloque permitido ese día en cantidad ilimitada. Dicha dieta cetogénica tenía la peculiaridad de estar constituida por una cantidad mínima diaria de 30 ml de aceite de oliva virgen extra distribuida en al menos 3 tomas (10ml/comida), 2 tomas/día de vino tinto (100-200ml/toma en almuerzo y cena) y tener como fuente proteica principal el pescado. Los alimentos proteicos fueron clasificados en 2 bloques: pescado-no pescado (carne/huevos/quesos curados). Estos bloques no serían mezclados en el mismo día en el que se consumieran y podrían usarse sin ninguna limitación con la condición de que el bloque del pescado debía ser consumido ≥ 4 días/semana. Esto se hizo para garantizar de forma sencilla, un mayor aporte de ácidos grasos insaturados que saturados. Todos los pacientes tomaron una cantidad diaria de agua ≥ 3 litros, 2 cápsulas de un complejo multivitamínico-mineral y 1 comprimido de 1500 mg de CaCO₃. Los resultados fueron analizados mediante una t de Student para datos pareados.

El estudio se estructuró de forma progresiva en 3 partes. En primer lugar nos planteamos como objetivos intentar determinar los cambios en el peso corporal, presión sanguínea, perfil de lípidos y de la glucemia en ayunas, después de la administración de la DCME durante un periodo de estudio de 12 semanas en sujetos obesos.

Tras comprobar la significativa mejora en todos los parámetros estudiados en la primera parte del estudio (Publicado como: “Joaquín Pérez-Guisado, Andrés Muñoz-Serrano and Ángeles Alonso Moraga. Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. Nutrition Journal 2008; 7: 30”), nos planteamos la hipótesis de que la DCME podría tener potenciales propiedades terapéuticas para el SM, ya que demostró ser una manera segura y efectiva para la pérdida de peso, promover un perfil lipídico no aterogénico, reducir la presión arterial y mejorar la glucemia en ayunas en sujetos obesos sanos. Así, el objetivo de la segunda parte del estudio fue evaluar los potenciales propiedades terapéuticas de la DCME en pacientes con síndrome metabólico (siguiendo

las directrices de consenso de la FID) durante un período de seguimiento de 12 semanas. Por lo tanto, el presente estudio se llevó a cabo para demostrar los cambios en el peso corporal, circunferencia de cintura, índice de masa corporal, presión arterial, perfil de lípidos y glucemia en ayunas.

Una vez realizada la segunda parte del estudio y evidenciada la mejora en todos los parámetros asociados al síndrome metabólico (Publicado como: “Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano. A pilot study, Spanish Ketogenic Mediterranean diet: an effective therapy for the metabolic syndrome. Journal of Medicinal Food. 2011; 14: 681-87”) nos planteamos la hipótesis de que debido a la conexión demostrada entre el hígado graso y el SM, esta dieta podría ser de utilidad para el hígado graso. Por tanto, el objetivo de la tercera parte del estudio fue intentar evaluar los potenciales efectos terapéuticos de la DCME, mediante un período de seguimiento de 12 semanas, en pacientes obesos con síndrome metabólico y EHGNA. Para ello se valoraron los cambios presentes en los parámetros ecográficos y medidas serológicas de la función hepática. Los resultados de la tercera parte del estudio se publicaron como “Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano. The Effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. Journal of Medicinal Food. 2011; 14: 677-80”.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Sujetos de estudio

Los 3 estudios fueron prospectivos y se llevaron a cabo en una consulta médica. Los sujetos fueron seleccionados con la cooperación de AMEDPRO (Asociación Médica Española de la Dieta Proteinada). El protocolo de la segunda y tercera parte del estudio se diseñó durante la estancia de tres meses de duración en la Universidad de Birmingham (Alabama, USA). Los criterios de inclusión fueron: una dieta basada en alimentos ricos en carbohidratos ($> 50\%$ de la ingesta energética diaria), desear perder peso, hígado y función renal normal, no tener antecedentes de gota o ácido úrico alto, no practicar ejercicio, no tener hábitos alcohólicos ni tabáquicos, no estar embarazada o lactando, IMC ≥ 30 , ≥ 18 años y ≤ 65 años y no estar bajo medicación. Dado que la obesidad aumenta el riesgo de alteraciones en la función de los hepatocitos que conducen a la acumulación de lípidos en los hepatocitos y hepatomegalia, consideramos los niveles de transaminasas hepáticas elevadas como una variante de la normalidad en este tipo de pacientes obesos siempre y cuando dichas transaminasas hepáticas \leq doble de los valores normales → GOT y GPT ≤ 80 mU/ml). Se determinó la función renal normal, mediante valores plasmáticos de urea y creatinina: creatinina ≤ 1.3 mg/dl y urea ≤ 40 mg/dl. Los pacientes se encargaban de medir su estado de cetosis todas las mañanas con tiras de orina de acetona. Durante el estudio, los participantes fueron llamados por la misma persona una vez a la semana, con el fin de asegurar la correcta realización del protocolo y el estado de cetosis. Si los sujetos no eran capaces de mantener un adecuado cumplimiento del protocolo del estudio eran retirados del mismo.

Los sujetos no recibieron ninguna compensación monetaria por su participación, que fue siempre voluntaria y con formulario de información y consentimiento por escrito y firmado antes de iniciar la dieta.

El Comité Ético de Investigación de AMEDPRO aprobó los protocolos de los tres estudios, el formulario del consentimiento informado y el material informativo para los pacientes. El anonimato de los pacientes fue preservado en todo momento.

3.2. Dieta y suplementación

La DCME era una dieta cetogénica (cantidad diaria de carbohidratos inferior de 0.2-0.4 g/kg de peso) consistente en 3 raciones diarias de vegetales de hoja verde cocidos o en ensaladas como única fuente de hidratos de carbono (total inferior a 30 g diarios) y cualquier alimento proteico del bloque permitido ese día en cantidad ilimitada.

Los participantes podían tomar 3 porciones (200g/porción) de vegetales al día: 2 porciones de vegetales (en el que incluimos las setas) con muy bajo contenido en hidratos de carbono (como los brotes de alfalfa, canónigos, lechuga, escarola, endibia, champiñones, rúcula, rábanos, perejil, pimiento, achicoria, espinaca, pepino, acelga y apio) y 1 porción de vegetales de bajo contenido en hidratos de carbono (como el brócoli, la coliflor, el repollo, alcachofa, berenjena, calabacín, tomate y cebolla). Eran permitidas 3 porciones al día de vegetales sólo si eran consumidos los de muy bajo contenido en hidratos de carbono. Si se consumía una porción de vegetales de bajo contenido en hidratos de carbono, entonces sólo estaría permitida una porción extra de vegetales de muy bajo contenido en hidratos de carbono. Estaba permitido como aliño: ajo, aceite de oliva, vinagre, zumo de limón, sal, hierbas y especias.

Dicha dieta cetogénica tenía la peculiaridad de estar constituida por una cantidad mínima diaria de 30 ml de aceite de oliva virgen extra distribuida en al menos 3 tomas (10ml/comida), 2 tomas/día de vino tinto (100-200ml/toma en almuerzo y cena) y tener como fuente proteica principal el pescado. En la tercera parte del estudio, es decir en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, se redujo el consumo de vino tinto a 100-150 ml/ toma.

Los alimentos proteicos fueron clasificados en 2 bloques: pescado-no pescado (carne/huevos/quesos curados). El "bloque de pescado" incluía todos los tipos de peces de pequeño tamaño y los de mayor tamaño, excepto los depredadores de vida larga (pez espada y escualos). El "bloque de no pescado" incluía carne, aves, huevos, mariscos y quesos. Estos bloques no serían mezclados en el mismo día en el que se consumieran y podrían usarse sin ninguna limitación con la condición de que el bloque del pescado debía ser consumido ≥ 4 días/semana. Esto se hizo para garantizar y controlar de forma sencilla, un mayor aporte de ácido grasos insaturados que saturados y un alto contenido en ácidos grasos omega 3.

En la segunda y tercera parte del estudio se aumentó el consumo diario de ácidos grasos omega 3 mediante la suplementación con 9 gramos diarios de dichos ácidos grasos, en los días en los que el paciente no ingería pescado. En forma de 3 g diarios distribuidos en 3 tomas al día de cápsulas de aceite de salmón de 1g.

Las grasas trans (margarinas y sus derivados) y carnes procesadas que tuvieran un contenido en hidratos de carbono > 2% no fueron permitidas. Aunque las carnes procesadas con un contenido en hidratos de carbono < 2% eran permitidas, se aconsejó al paciente que no las utilizara como fuente principal de su bloque proteínico.

No se permitieron más de 2 tazas de café o té diarias y el paciente debía de consumir un mínimo de 3 litros de agua diarios. Las infusiones y edulcorantes artificiales eran permitidos sin limitación siempre y cuando no fueran polialcoholes (sacarina, ciclamato, acesulfamo, aspartamo, estevia y sucralosa).

Todos los pacientes tomaron como suplementación 2 comprimidos de un suplemento polivitamínico mineral y un comprimido de 1500 mg de carbonato de calcio. Cada comprimido del suplemento polivitamínico mineral contenía: vitamina A 680 mcg, betacaroteno 720 mcg, vitamina D 5 mcg, vitamina E 10 mg, vitamina C 60 mg, vitamina B1 1,4 mg, vitamina B2 1,6 mg, vitamina B6 2 mg, ácido fólico 200 mcg, vitamina B12 1 mcg, niacina 18 mg, biotina 150 mcg, ácido pantoténico 6 mg, vitamina K30 mcg, calcio 120 mg, potasio 40 mg, fósforo 126,3 mcg, hierro 8 mg, magnesio 45 mg, cobre 0,9 mg, zinc 8 mg, manganesio 1,8 mg, yodo 75 mcg, molibdeno 45 mcg, boro 70 mcg, cloro 21 mg, cromo 25 mcg, molibdeno 45 mcg, níquel 5 mcg, selenio 55 mcg, silicio 3 mg y vanadio 10 mcg.

3.3. Variables estudiadas

En la primera fase del estudio (DCME para la pérdida de peso) se incorporaron 31 pacientes (17 hombres y 14 mujeres), antes de empezar la dieta y tras ésta (12 semanas después) se midió: peso, IMC, glucemia, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, PAS y PAD.

En la segunda fase del estudio (DCME para el síndrome metabólico) se incorporaron 22 pacientes (12 hombres y 10 mujeres) y se midieron como variables, antes y después de

la dieta (tras 12 semanas): peso, IMC, circunferencia de cintura, glucemia, HDL, triglicéridos, PAS y PAD.

En la tercera fase del estudio (DCME para el hígado graso no alcohólico) se incorporaron 14 pacientes (14 hombres), midiéndose como variables, antes y después de la dieta (12 semanas después): peso, IMC, circunferencia de cintura, glucemia, HDL, triglicéridos, PAS, PAD, ALT, AST, ALT/AST y grado de esteatosis hepática por ecografía.

3.4. Análisis estadístico

Las diferencias estadísticas entre las variables continuas antes y después de la administración de la DCME (semanas 0 y 12) se obtuvieron mediante la prueba t de Student de datos pareados con el programa estadístico SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Los resultados se expresaron como la media ± error estándar de la media (EEM). Antes de la prueba t de Student, se utilizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para contrastar la normalidad y para la asunción de homocedasticidad se realizó la prueba F-Snedecor. El estudio estadístico del parámetro “grado de esteatosis” (variable cualitativa) se llevó a cabo mediante una prueba de Chi-cuadrado. El nivel de significación se consideró estadísticamente válido para una $p < 0,05$.

3.5. Índice de abreviaturas y acrónimos

ALADINO: Alimentación, actividad física, desarrollo infantil y obesidad

ALT: GPT: Alanina aminotransferasa o glutámico pirúvico transaminasa

AST: GOT: Aspartato aminotransferasa o glutámico oxalacético transaminasa

DCME: Dieta cetogénica mediterránea española

DDT: Dicloro difenil tricloroetano

DHA: Ácido docosahexaenoico

ENIDE: Encuesta nacional de ingesta dietética española

FID: Federación internacional de la diabetes

EHGNA: Enfermedad del hígado graso no alcohólico

ENRICA: Estudio de nutrición y riesgo cardiovascular

EPA: Ácido eicosapentaenoico (EPA)

FSH: Hormona folículo estimulante

HDL: Lipoproteína de alta densidad

IGF-1: Factor de crecimiento insulinógeno tipo 1

IMC: Índice de masa corporal

Kcal: Kilocaloría

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LH: Hormona luteneizante

MUFA: Ácidos grasos monoinsaturados

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados

PUFA n-3: Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SFA: Ácidos grasos saturados

SM: Síndrome metabólico

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad (con alto contenido en triglicéridos)

4. CAPÍTULO I

Research

Open Access

Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss

Joaquín Pérez-Guisado*, Andrés Muñoz-Serrano and Ángeles Alonso-Moraga

Address: Department of Genetic, University of Córdoba, Campus of Rabanales, Córdoba, Spain

Email: Joaquín Pérez-Guisado* - pv1peguj@uco.es; Andrés Muñoz-Serrano - ge1ams@uco.es; Ángeles Alonso-Moraga - ge1almoa@uco.es

* Corresponding author

Published: 26 October 2008

Nutrition Journal 2008, **7**:30 doi:10.1186/1475-2891-7-30

Received: 2 June 2008

Accepted: 26 October 2008

This article is available from: <http://www.nutritionj.com/content/7/1/30>

© 2008 Pérez-Guisado et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: Ketogenic diets are an effective healthy way of losing weight since they promote a non-atherogenic lipid profile, lower blood pressure and decrease resistance to insulin with an improvement in blood levels of glucose and insulin. On the other hand, Mediterranean diet is well known to be one of the healthiest diets, being the basic ingredients of such diet the olive oil, red wine and vegetables. In Spain the fish is an important component of such diet. The objective of this study was to determine the dietary effects of a protein ketogenic diet rich in olive oil, salad, fish and red wine.

Methods: A prospective study was carried out in 31 obese subjects (22 male and 19 female) with the inclusion criteria whose body mass index and age was 36.46 ± 2.22 and 38.48 ± 2.27 , respectively. This Ketogenic diet was called "Spanish Ketogenic Mediterranean Diet" (SKMD) due to the incorporation of virgin olive oil as the principal source of fat (≥ 30 ml/day), moderate red wine intake (200–400 ml/day), green vegetables and salads as the main source of carbohydrates and fish as the main source of proteins. It was an unlimited calorie diet. Statistical differences between the parameters studied before and after the administration of the "Spanish Ketogenic Mediterranean diet" (week 0 and 12) were analyzed by paired Student's *t* test.

Results: There was an extremely significant ($p < 0.0001$) reduction in body weight (108.62 kg → 94.48 kg), body mass index ($36.46 \text{ kg/m}^2 \rightarrow 31.76 \text{ kg/m}^2$), systolic blood pressure (125.71 mmHg → 109.05 mmHg), diastolic blood pressure (84.52 mmHg → 75.24 mmHg), total cholesterol (208.24 mg/dl → 186.62 mg/dl), triacylglycerols (218.67 mg/dl → 113.90 mg/dl) and glucose (109.81 mg/dl → 93.33 mg/dl). There was a significant ($p = 0.0167$) reduction in LDLc (114.52 mg/dl → 105.95 mg/dl) and an extremely significant increase in HDLc (50.10 mg/dl → 54.57 mg/dl). The most affected parameter was the triacylglycerols (47.91% of reduction).

Conclusion: The SKMD is safe, an effective way of losing weight, promoting non-atherogenic lipid profiles, lowering blood pressure and improving fasting blood glucose levels. Future research should include a larger sample size, a longer term use and a comparison with other ketogenic diets.

Background

The international consensus is that carbohydrates are the basis of the food pyramid for a healthy diet and that the best way to lose weight is by cutting back on calories chiefly in the form of fat. It is generally believed that ketogenic diets may lead to the development of several diseases. However, many studies have found that ketogenic diets are healthier since they help to preserve muscle mass, reduce appetite, diminish metabolic efficiency, induce metabolic activation of thermogenesis, favor increased fat loss, promote a non-atherogenic lipid profile, lower blood pressure and decrease resistance to insulin with an improvement in blood levels of glucose and insulin [1]. Contrary to past opinions, high carbohydrate diets may be associated with: low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), high levels of triacylglycerols (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) and total cholesterol [2], type 2 diabetes mellitus [3], metabolic syndrome, essential hypertension [4] and cancer [5].

Mediterranean diet has evident health benefits. Such diet is associated with a longer life span [6,7] and lower rates of coronary heart disease, certain cancers [8], hypercholesterolemia, hypertension, diabetes and obesity [9]. It is difficult to define which are the healthiest constituents of the Mediterranean diet, since it is a very varied diet that can change among the Mediterranean countries. For example, in Spain the fish is an important component [10,11] as well as the olive oil, red wine and vegetables, that are 3 essential components of such diet in all the countries. The healthy properties of the incorporation of olive oil, red wine and fish consumption to a ketogenic diet could be explained by the 3 following sections. Regarding the healthy properties of vegetables it is well known that they are high in water, phytonutrients, antioxidants and provide a good source of fiber.

The objective of the present study was to determine the dietary effects of the "Spanish Ketogenic Mediterranean Diet" (SKMD). Such diet was a protein ketogenic diet under free-living conditions with 4 important healthy components of the Mediterranean diet in Spain: olive oil, salad, fish and red wine. Therefore, the present study was carried out to demonstrate the changes in body weight, blood pressure, lipid profile and glucose that might occur after the administration of SKMD throughout the period of study (12 weeks), in healthy obese subjects.

Olive oil

Olive oil, is considered the pillar of the Mediterranean diet, since it improves the major risk factors for cardiovascular disease, such as the lipoprotein profile, blood pressure, glucose metabolism and antithrombotic profile. Endothelial function, inflammation and oxidative stress

are also positively modulated. Some of these effects are attributed beside the monounsaturated fatty acids (MUFA) to the minor components of virgin olive oil [12]. Hydrocarbons, polyphenols, tocopherols, sterols, triterpenoids and other components, despite their low concentration, non-fatty acid constituents may be of importance because studies comparing monounsaturated dietary oils have reported different effects on cardiovascular disease. Most of these compounds have demonstrated antioxidant, anti-inflammatory and hypolipidemic properties [13]. Moreover, MUFA-rich diet prevents central fat redistribution and the postprandial decrease in peripheral adiponectin gene expression and insulin resistance induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects [14].

Red wine

The combination of ethanol and phenolic compounds in red wine is thought to be responsible for the apparent protective cardiovascular effect [15], showing olive oil and red wine antioxidant polyphenols antiatherogenic properties [16]. Moreover, combined consumption of wine and olive oil provided beneficial postprandial effects on haemodynamics [17].

Fish

Two long-chain Omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA), eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), are the active constituents of the fish. Low rates of death from coronary heart disease has been report among individuals with very high consumption of fish, although these people should limit intake of species highest in mercury levels. Larger, longer-living predators (swordfish, shark) have higher tissue concentrations, while smaller or shorter-lived species (anchovy, shellfish, salmon, sardine) have very low concentrations [18].

High omega-3 consumption increases insulin sensitivity and reduces inflammatory markers [19] and Piers et al. have hypothesized that unsaturated fats (MUFA and/or PUFA), rather than saturated fat (SFA), are more effective in stimulating peroxisome proliferator-activated receptor- α leading to fat oxidation, with SFA being much more readily diverted to fat storage [20].

Methods

Subjects

A prospective study was carried out at a General Medicine Consultation (Córdoba, Spain) in 40 overweight subjects (22 male and 19 female) whose body mass index and age was 36.46 ± 2.22 and 38.48 ± 2.27 , respectively. Subjects were selected with the cooperation of a database medical weight loss clinic. Inclusion criteria were: a diet based on carbohydrate foods ($> 50\%$ of dairy energy intake), achievement of desired weight loss, normal liver and renal

function, not to have antecedents of gout or high uric acid, not to have exercise, alcoholic and smoking habits, not to be pregnant or lactating, IMC ≥ 30 , age ≥ 18 years and ≤ 65 years and not to be under medication. Since obesity increases the risk for alterations in hepatocyte function that lead to accumulation of lipid in hepatocytes and hepatomegaly (Non-alcoholic Fatty Liver Disease), we consider higher liver transaminase levels as a variant of normality in such obese patients (hepatic transaminases \leq twice normal values \rightarrow GOT and GPT ≤ 80 mU/ml). Chronic hepatitis B or C was ruled out in such patients by negative serologies. We determined normal renal function as measured by plasma urea nitrogen and plasma creatinine: creatinine ≤ 1.3 mg/dl and urea ≤ 40 mg/dl. Subjects with the inclusion criteria were selected for eligibility by phone and 40 eligible subjects were invited to attend an orientation session during the week prior to the study. Patients measured their body's ketosis state every morning by ketone strips. During the study, the participants were phoned by the same person weekly, in order to assure the correct realization of the protocol and the ketosis state. If the subjects failed to maintain adequate compliance with the clinical trial protocol they would be dropped out the study.

Subjects received no monetary compensation for their participation and provided voluntary written consent form before initiating the diet.

The Ethics and Clinical Investigation Committee of the "Spanish Medical Association of the Proteinic Diet" approved the study protocol, informed consent form and subject informational materials. Patient anonymity was preserved.

Diet

This protein ketogenic diet was called "Spanish Ketogenic Mediterranean Diet" (SKMD) due to the incorporation of virgin olive oil as the principal source of fat, moderate red wine intake, green vegetables and salads as the main source of carbohydrates and fish as the main source of proteins. It was an unlimited calorie diet, nevertheless subjects were encouraged to consume per day: a maximum of 30 g of carbohydrates in the form of green vegetables and salad, a minimum of 30 ml of virgin olive oil, 200–400 ml of red wine and no limit of the protein block.

Participants were permitted 3 portions (200 g/portion) of vegetables daily: 2 portions of salad vegetables (such as alfalfa sprouts, lettuce, escarole, endive, mushrooms, radicchio, radishes, parsley, peppers, chicory, spinach, cucumber, chard and celery), and 1 portion of low-carbohydrate vegetables (such as broccoli, cauliflower, cabbage, artichoke, eggplant, squash, tomato and onion). 3 portions of salad vegetables were allowed only if the portion

of low-carbohydrate vegetables were not consumed. Salad dressing allowed were: garlic, olive oil, vinegar, lemon juice, salt, herbs and spices.

The minimum 30 ml of olive oil were distributed unless in 10 ml per principal meal (breakfast, lunch and dinner). Red wine (200–400 ml a day) was distributed in 100–200 ml per lunch and dinner. The protein block was divided in "fish block" and "no fish block". The "fish block" included all the types of fish except larger, longer-living predators (swordfish and shark). The "no fish block" included meat, fowl, eggs, shellfish and cheese. Both protein blocks were not mixed in the same day and were consumed individually during its day on the condition that at least 4 days of the week were for the "fish block".

Trans fats (margarines and their derivatives) and processed meats with added sugar were not allowed.

No more than two cups of coffee or tea and at least 3 litres of water were intake each day. Infusions and artificial sweeteners were allowed (saccharin, cyclamate, acesulfame, aspartame and sucralose).

Supplements

Micronutrients (vitamins and minerals) were given daily to each subject in the form of 2 tablets of a poly-vitamin-mineral supplement and one tablet of calcium carbonate 1500 mg. Each tablet of the poly-vitamin-mineral supplement contained: vitamin A 680 mcg, Beta-carotene 720 mcg, vitamin D 5 mcg, vitamin E 10 mg, vitamin C 60 mg, vitamin B₁ 1.4 mg, vitamin B₂ 1.6 mg, vitamin B₆ 2 mg, folic acid 200 mcg, vitamin B₁₂ 1 mcg, niacin 18 mg, biotin 150 mcg, pantothenic acid 6 mg, vitamin K 30 mcg, calcium 120 mg, potassium 40 mg, phosphorus 126.3 mcg, iron 8 mg, magnesium 45 mg, copper 0.9 mg, zinc 8 mg, manganese 1.8 mg, iodine 75 mcg, molybdenum 45 mcg, boron 70 mcg, chlorine 21 mg, chromium 25 mcg, molybdenum 45 mcg, nickel 5 mcg, selenium 55 mcg, silicon 3 mg, selenite 10 mcg, vanadium 10 mcg.

Measurements

Subjects were weighed and systolic/diastolic blood pressure was measurement at weeks 0, 4, 8 and 12, at the same time (that depends on the subject) and using always the same digital scale ("Seca 703") and mercurial sphygmomanometer ("Labtron Model 03-225").

Fasting venous blood samples were collected at weeks 0 and 12 for total cholesterol, HDLc, LDLc, triacylglycerol and glucose. Venous blood samples for glucose, lipid and lipoprotein analysis were collected into EDTA-containing (1 g/l) tubes from all subjects after a 12 h overnight fast at the beginning of the study and at the end of each dietary period. Plasma was obtained by low-speed centrifugation

for 15 min at 4°C within 1 h of venepuncture. Plasma cholesterol and TAG levels were determined by enzymatic techniques. HDL-cholesterol was determined after precipitation with fosfowolframic acid LDL-cholesterol concentration was calculated using the Friedewald formula. Plasma glucose was measured by the glucose oxidase method. To reduce interassay variation, plasma was stored at -80°C and analysed at the end of the study.

Statistical analysis

Statistical differences between the parameters before and after the administration of the SKMD (week 0 and 12) were analyzed by paired Student's *t* test with SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and are expressed as mean ± standard error of the mean (SEM). The parameters studied were: weight, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol, HDLc, LDLc, triacylglycerol and glucose. Before the Student's *t* test, Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used for testing normality and the assumption of homoscedasticity was determined with the F-Snedecor test.

Results

Subject attrition

Of the 40 persons who started the study, data collected from 31 subjects were used in the final analysis. Data were not used from 9 subjects: 3 subjects were withdrawn for failure to maintain adequate compliance with the clinical trial protocol; 4 subjects were lost to follow-up; 1 subject withdrew because he said the diet was too expensive; 1 subject was withdrawn due to suffer a polytraumatism car accident.

Parameters analyzed

Normal distribution and the assumption of homoscedasticity were verified. As there were no significant differences in male and female subjects in all the parameters examined ($p > 0.05$), the data of males and females in each group are pooled and presented together. The changes in all the parameters studied are shown in Table 1.

There was an extremely significant ($p < 0.0001$) reduction in body weight (108.62 kg → 94.48 kg), BMI (36.46 kg/m² → 31.76 kg/m²), SBP (125.71 mmHg → 109.05 mmHg), DBP (84.52 mmHg → 75.24 mmHg), total cholesterol (208.24 mg/dl → 186.62 mg/dl) and glucose (109.81 mg/dl → 93.33 mg/dl). There was a significant ($p = 0.0167$) reduction in LDLc (114.52 mg/dl → 105.95 mg/dl) and an extremely significant increase in HDLc (50.10 mg/dl → 54.57 mg/dl).

Discussion

Weight loss

It is thought that consumption of a high-fat-protein diet will be accompanied by a higher weight gain. On the contrary, our results confirm that the SKMD is an effective therapy for obesity without caloric restriction. This might be due to the fact that there is a synergic effect between the high protein ketogenic nature of the diet and its richness in MUFA and PUFA. We don't have data about the percentage of body fat and lean body mass lost. Nevertheless we think that there was a more selective fat loss because we didn't observe the flaccidity physical aspect that we have observed before with hypocaloric diets, and subjects had a physical aspect similar to a liposuction, since fat was removed from many different fat specific deposit areas,

Table 1: Changes in the level of various parameters before and after the SKMD

Parameters	Week 0*	Week 12*	% of Change	P
Weight (kg)	108.62 ± 3.18	94.48 ± 2.83	13.02	<0.0001
BMI (kg/m ²)	36.46 ± 0.84	31.76 ± 0.74	12.89	<0.0001
Total Cholesterol (mg/dl)	208.24 ± 5.86	186.62 ± 5.80	10.38	<0.0001
LDLc (mg/dl)	114.52 ± 6.17	105.95 ± 7.67	7.48	0.0167
HDLc (mg/dl)	50.10 ± 1.69	54.57 ± 1.50	8.19	<0.0001
Triacylglycerols (mg/dl)	218.67 ± 9.55	113.90 ± 5.20	47.91	<0.0001
Glycemia (mg/dl)	109.81 ± 2.22	93.33 ± 1.83	15.01	<0.0001
SBP (mm Hg)	125.71 ± 5.19	109.05 ± 4.41	13.25	<0.0001
DBP (mm Hg)	84.52 ± 2.76	75.24 ± 2.35	10.98	<0.0001

*Data are expressed as mean ± standard error of the mean (SEM).

including the abdomen, thighs, hips, buttocks, waist, neck and upper arms. Our hypothesis is founded in the following statements:

1. Many studies have confirmed that the ketogenic diet is an effective therapy for obesity [1,21-26]. In addition to the fact that an equal number of calories are ingested, ketogenic diets are more effective for achieving fat loss than the conventional high-carbohydrate/low-fat diets [1,26]. Low-carbohydrate diets have even proved to be more effective than conventional diets for more selective fat loss and conserving muscle mass [1,24-26], moreover, several longer term studies have noted improvements in body composition on a higher protein pattern despite similar weight loss [27].
2. MUFA-rich diet prevents central fat redistribution [14].
3. High unsaturated fat diet is more effective to preserve lean mass than a low fat diet or a low carbohydrate diet [23]. Moreover, the PUFA from the fish, DHA and EPA exhibit "anti-obesity" effect as well as improving insulin sensitivity [28].

In connection with the moderate red wine consumption of the SKMD, we agree with the statement that moderate red wine consumption (450 ml) is not associated with differences in body weight [29], so this consumption would not affect to the weight loss.

Further trials are required to examine the potential role of the SKMD for the selective fat loss and its protective effect against muscle protein catabolism.

Glycemic control

During the SKMD the fasting glycemia improved significantly. These findings could be explained by the following points:

1. A low carbohydrate diet reduces fasting glucose levels, even independently of the weight loss [30,31].
2. MUFA-rich diet prevents insulin resistance induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects [14].
3. DHA-EPA also improve insulin sensitivity [28].

Our data are not enough to state with precision if the SKMD is the same or better than a conventional ketogenic diet to improve glycemic control due to its higher content in MUFA and DHA-EPA.

We think that the moderate prandial red wine consumption of the SKMD did not have effect (beneficial or adverse) on the glycemic control, since Gin et al. reported

that moderate prandial wine consumption has no adverse effect on the glycemic control of diabetic patients, thus it appears unnecessary to proscribe the consumption of red wine in moderation with meals to diabetic patients [32].

Effects of the "Spanish Ketogenic Mediterranean diet" on cardiovascular parameters

The data presented in this study showed that the SKMD significantly decreases the total cholesterol, LDLc, triacylglycerols, SBP, DBP and increases the level of HDLc. This healthy cardiovascular profile is probably due to the favorable interaction of the weight loss and the components of the SKMD: high protein ketogenic diet-virgin olive oil-fish oil-red wine-salad. Our arguments are founded in the following findings:

1. Ketogenic diets improve all aspects of atherogenic dyslipidemia, decreasing fasting and postprandial triglyceride levels and increasing HDLc and LDLc particle size [1,33]. When the ketogenic diet is higher in protein than fat, the level of LDLc also decreases [33-35].
2. Ingestion of virgin olive oil increases HDLc levels [36] and decreases LDLc levels [37-39] and blood pressure [38,39].
3. Omega-3 PUFA reduce plasma triacylglycerol concentrations [40,41].
4. Chronic moderate consumption of red wine (400 ml/day) significantly reduces fasting LDLc and increases HDLc in hypercholesterolaemic patients [42].
5. Low carbohydrate/high-protein diets are more effective than high-carbohydrate diets for decreasing blood pressure, both diastolic and systolic [43].
6. The salad consumption is inversely associated with diastolic blood pressure [44].

Explanations and Suggestions

We recognize several limitations of our study that may have influenced the study findings:

1. The sample of the study is small (31 subjects).
2. This is not a random population study, since subjects were selected for eligibility and their eligibility was related with their compliance to the diet.
3. Weight loss may be related with improvement in all parameters that are studied.
4. We didn't take into consideration calories intake before and after the 12 weeks. Although it is known that an equal

number of calories are ingested, ketogenic diets are more effective for achieving fat loss than the conventional high-carbohydrate/low-fat diets [1,26], we don't know if our patients intake less food and calories, and if it is the case, this would be correlated with weigh reduction and better cardiovascular parameters.

5. Although the effect of vitamins is not clear, especially in short interventions, their possible contribution to better cardiovascular parameters should be possible.

6. Our study has no control groups to consider the interaction between the components of the SKMD. There is no way to say if the healthy results are due to the ketogenic nature of the diet, the virgin olive oil, the red wine, the higher fish intake, the higher salad intake or a synergic effect between these components.

All these limitations should be known and accordingly considered by further trials.

Conclusion

The SKMD is safe, an effective way of losing weight, promoting non-atherogenic lipid profiles, lowering blood pressure and improving fasting blood glucose levels. Future research should include a larger sample size, a longer term use and a comparison with other ketogenic diets.

Abbreviations

EPA: eicosapentaenoic acid; DHA: docosahexaenoic acid; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol; LDLc: low-density lipoprotein cholesterol; MUFA: monounsaturated fatty acids; PUFA: polyunsaturated fatty acids; SFA: saturated fat; SKMD: Spanish Ketogenic Mediterranean Diet; TG: triacylglycerols.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JPG was the principal researcher and was responsible for study design, acquisition of data, analysis and interpretation of data and preparation of manuscript. AMS was responsible for analysis and interpretation of data. AAM was responsible for study design, analysis and interpretation of data.

Acknowledgements

The authors thank the men and women who participated in this investigation.

References

1. Pérez-Guisado J: **Arguments In Favor Of Ketogenic Diets.** Internet J Nutr Wellness 2007, 4:2 [<http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=jnw/vol4n2/diet.xml>].
2. Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC: **Dietary glycemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women.** Am J Clin Nutr 2001, 73:560-566.
3. Halton TL, Liu S, Manson JE, Hu FB: **Low-carbohydrate-diet score and risk of type 2 diabetes in women.** Am J Clin Nutr 2008, 87:339-346.
4. Kopp W: **Pathogenesis and etiology of essential hypertension: role of dietary carbohydrate.** Med Hypotheses 2005, 64:782-787.
5. Pérez-Guisado J: **Carbohydrates, glucose metabolism and cancer.** Endocrinol Nutr 2006, 53:252-255 [<http://external.doyma.es/pdf/12/12v53n04a13086356.pdf001.pdf>].
6. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist M, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Tricopoulos D: **Diet and overall survival in elderly people.** Br Med J 1995, 311:1457-60.
7. Osler M, Schroll M: **Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community.** Int J Epidemiol 1997, 26:155-159.
8. Willett WVC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulou D: **Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating.** Am J Clin Nutr 1995, 61(6 Suppl):140S-1406S.
9. Panagiotakos DB, Polystipioti A, Papairakleous N, Polychronopoulos E: **Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus.** Asia Pac J Clin Nutr 2007, 16:331-337.
10. Alvarez-Sala LA, Millán J, De Oya M: **La dieta mediterránea en España. ¿Leyenda o realidad? (II). Otros elementos de la dieta mediterránea: verdura y fruta, el pescado. Evolución de la dieta y de las enfermedades cardiovasculares en España en las últimas décadas.** Rev Clin Esp 1996, 196:636-646.
11. Moreiras-Varela O: **The Mediterranean diet in Spain.** Eur J Clin Nutr 1989, 43(Suppl 2):83-87.
12. Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, Barja G, Battino M, Blanco A, Bonanome A, Colomer R, Corella-Piquer D, Covas I, Chamorro-Quiros J, Escrich E, Gaforio JJ, Garcia Luna PP, Hidalgo L, Kafatos A, Kris-Etherton PM, Lairon D, Lamuela-Raventos R, Lopez-Miranda J, Lopez-Segura F, Martinez-Gonzalez MA, Mata P, Mataix J, Ordovas J, Osada J, Pacheco-Reyes R, Perucho M, Pineda-Priego M, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Ruiz-Gutierrez V, Sanchez-Rovira P, Solfrizzi V, Soriguera-Escofet F, de la Torre-Fornell R, Trichopoulos A, Villalba-Montoro JM, Villar-Ortiz JR, Visioli F: **International conference on the healthy effect of virgin olive oil.** Eur J Clin Invest 2005, 35:421-424.
13. Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutierrez V: **The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function.** J Nutr Biochem 2006, 17:429-445.
14. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F: **Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects.** Diabetes Care 2007, 30:1717-1723.
15. Wollin SD, Jones PJH: **Alcohol, red wine and cardiovascular disease.** J Nutr 2001, 131:1401-1404.
16. Carluccio MA, Siculella L, Ancora MA, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, Visioli F, Distante A, De Caterina R: **Olive Oil and Red Wine Antioxidant Polyphenols Inhibit Endothelial Activation: Antiatherogenic Properties of Mediterranean Diet Phytochemicals.** Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003, 23:622-629.
17. Papamichael CM, Karatzis KN, Papaoannou TG, Karatzis EN, Katsichti P, Sideris V, Zampelas A, Lekakis JP: **Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants?** J Hypertens 2008, 26:223-229.
18. Mozaffarian D, Rimm EB: **Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits.** JAMA 2006, 296:1885-1899.
19. Tsitouras PD, Gucciardo F, Salbe AD, Heward C, Harman SM: **High Omega-3 Fat Intake Improves Insulin Sensitivity and Reduces CRP and IL6, but does not Affect Other Endocrine Axes in Healthy Older Adults.** Horm Metab Res 2008, 40:199-205.

20. Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K: **Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men.** *Br J Nutr* 2003, **90**:717-727.
21. Cassady BA, Charboneau NL, Brys EE, Crouse KA, Beitz DC, Wilson T: **Effects of low carbohydrate diets high in red meats or poultry, fish and shellfish on plasma lipids and weight loss.** *Nutr Metab* 2007, **4**:23.
22. Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, Behbahani A: **Long Term Effects of Ketogenic Diet in Obese Subjects with High Cholesterol Level.** *Mol Cell Biochem* 2006, **286**:1-9.
23. Noakes M, Foster PR, Keogh JB, James AP, Mamo JC, Clifton PM: **Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk.** *Nutr Metab* 2006, **3**:7.
24. Young CM, Scanlan SS, Im HS, Lutwak L: **Effect on body composition and other parameters in obese young men of carbohydrate level of reduction diet.** *Am J Clin Nutr* 1971, **24**:290-296.
25. Benoit FL, Martin RL, Watten RH: **Changes in body composition during weight reduction in obesity: Balance studies comparing effects of fasting and a ketogenic diet.** *Ann Intern Med* 1965, **63**:604-612.
26. Pérez-Guisado J: **Ketogenic diets and weight loss: basis and effectiveness.** *Arch Latinoam Nutr* 2008, **58**:126-131.
27. Noakes M: **The role of protein in weight management.** *Asia Pac J Clin Nutr* 2008, **17**(Suppl 1):169-171.
28. Li JJ, Huang CJ, Xie D: **Anti-obesity effects of conjugated linoleic acid, docosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid.** *Mol Nutr Food Res* 2008, **52**(6):631-645.
29. Beulens JW, van Beers RM, Stolk RP, Schaafsma G, Hendriks HF: **The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines.** *Obesity* 2006, **14**:60-66.
30. Nielsen JV, Joensson E: **Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. Stable improvement of bodyweight and glycemic control during 22 months follow-up.** *Nutr Metab* 2006, **3**:22.
31. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP: **Effects of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes.** *Ann Intern Med* 2005, **142**:403-411.
32. Gin H, Morlat P, Ragnaud JM, Aubertin J: **Short-term effect of red wine (consumed during meals) on insulin requirement and glucose tolerance in diabetic patients.** *Diabetes Care* 1992, **1**:546-548.
33. Pérez-Guisado J: **Ketogenic diets: additional benefits to the weight loss and unfounded secondary effects.** *Arch Latinoam Nutr* in press.
34. Dashti HM, Bo-Abbas YY, Asfar SK, Mathew TC, Hussein T, Behbahani A, Khourshed MA, Al-Sayer HM, Al-Zaid NS: **Ketogenic diet modifies the risk factors of heart disease in obese patients.** *Nutrition* 2003, **19**:901-902.
35. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, Behbahani A, Al-Zaid NS: **Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects.** *Mol Cell Biochem* 2007, **302**:249-256.
36. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, Escribano A, Moyano MJ, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F: **A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects.** *J Am Coll Nutr* 2007, **26**:434-444.
37. Gimeno E, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Castellote AI, Covas M, Farré M, de La Torre-Boronat MC, López-Sabater MC: **Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition.** *Eur J Clin Nutr* 2002, **56**:114-120.
38. Waterman E, Lockwood B: **Active components and clinical applications of olive oil.** *Altern Med Rev* 2007, **12**:331-142.
39. Covas MI: **Olive oil and the cardiovascular system.** *Pharmacol Res* 2007, **55**:175-86.
40. Roche HM, Gibney MJ: **Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism.** *Am J Clin Nutr* 2000, **71**(1 Suppl):232S-237S.
41. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A: **Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus.** *Cochrane Database Syst Rev* 2008, **1**:CD003205.
42. Naissides M, Mamo JC, James AP, Pal S: **The effect of chronic consumption of red wine on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women.** *Atherosclerosis* 2006, **185**:438-445.
43. Sargrad KR, Homko C, Mozzoli M, Boden G: **Effect of high protein vs high carbohydrate intake on insulin sensitivity, body weight, hemoglobin A1c, and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus.** *J Am Diet Assoc* 2005, **105**:573-580.
44. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD, Crawford DA: **Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension.** *J Nutr* 2008, **138**:364-370.

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



5. CAPÍTULO II

A Pilot Study of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet: An Effective Therapy for the Metabolic Syndrome

Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano

Department of Genetics, University of Córdoba, Córdoba, Spain.

ABSTRACT The “Spanish Ketogenic Mediterranean Diet” (SKMD) has been shown to promote potential therapeutic properties for the metabolic syndrome. The purpose of this study was to evaluate the potential therapeutic properties under free-living conditions of the SKMD in patients with metabolic syndrome (following the International Diabetes Federation consensus guidelines) over a 12-week period. A prospective study was carried out in 22 obese subjects with metabolic syndrome (12 men and 10 women) with the inclusion criteria whose body mass index of $36.58 \pm 0.54 \text{ kg/m}^2$ and age was 41.18 ± 2.28 years. Statistical differences between the parameters studied before and after the administration of the SKMD (week 0 and 12, respectively) were analyzed by paired Student’s *t* test. There was an extremely significant ($P < .001$) improvement in low-density lipoprotein cholesterol (from 126.25 mg/dL to 103.87 mg/dL) and all the parameters studied associated with metabolic syndrome: body weight (from 106.41 kg to 91.95 kg), body mass index (from 36.58 kg/m^2 to 31.69 kg/m^2), waist circumference (from 111.97 cm to 94.70 cm), fasting plasma glucose (from 118.81 mg/dL to 91.86 mg/dL), triacylglycerols (from 224.86 mg/dL to 109.59 mg/dL), high-density lipoprotein cholesterol (from 44.44 to 57.95 mg/dL), systolic blood pressure (from 141.59 mm Hg to 123.64 mm Hg), and diastolic blood pressure (from 89.09 mm Hg to 76.36 mm Hg). The most affected parameter was the triacylglycerols (51.26% reduction). After the diet all the subjects were free of metabolic syndrome according to the International Diabetes Federation definition, and 100% of them had normal triacylglycerols and high-density lipoprotein cholesterol levels, in spite of the fact that 77.27% of them still had a body mass index of $>30 \text{ kg/m}^2$. We conclude that the SKMD could be an effective and safe way to cure patients suffering from metabolic syndrome. Future research should include a larger sample size, a longer-term use, and a comparison with other ketogenic diets.

KEY WORDS: • *ketogenic diet* • *ketosis* • *lipolysis* • *low carbohydrate diet* • *metabolic syndrome* • *obesity* • “*Spanish Ketogenic Mediterranean Diet*” • *triacylglycerols* • *weight loss*

INTRODUCTION

THE METABOLIC SYNDROME is a set of the most dangerous heart attack risk factors: abdominal obesity, high blood pressure, high cholesterol, raised fasting plasma glucose, and diabetes.^{1–3}

It is estimated that around a quarter of the world’s adult population have the metabolic syndrome, and they are twice as likely to die from and three times as likely to have a heart attack or stroke compared with people without the syndrome. In addition, people with metabolic syndrome have a fivefold greater risk of developing type 2 diabetes.⁴ The underlying cause of the metabolic syndrome continues to challenge the experts, but both central obesity and insulin resistance are considered significant factors.^{5,6} The role of genetics, aging, physical inactivity, hormonal changes, and

the pro-inflammatory state may vary depending on ethnic group.^{7,8} In most people with glucose intolerance or type 2 diabetes, there is a multiple set of risk factors that commonly appear together, forming what is now known as the “metabolic syndrome.” This “clustering” of metabolic abnormalities that occur in the same individual appear to confer a substantial additional cardiovascular risk over and above the sum of the risk associated with each abnormality.^{9,10}

The diagnosis of metabolic syndrome would be useful to identify individuals at high risk of both type 2 diabetes and cardiovascular disease. For that reason, several expert groups have attempted to produce diagnostic criteria. The first attempt was by a World Health Organization diabetes group in 1999, which proposed a definition that could be modified as more information became available; the definition of the syndrome required the presence of type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, or insulin resistance (based on no specific criteria) as well as at least two of the following: hypertension, obesity, raised triglycerides or low high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), and microalbuminuria.¹¹ The European Group for the Study of Insulin

Manuscript received 24 May 2010. Revision accepted 29 August 2010.

Address correspondence to: Joaquín Pérez-Guisado, Department of Genetics, University of Córdoba, Edificio Gregorio Mendel, Campus de Rabanales, 14071, Córdoba, Spain, E-mail: pvg1peguj@uco.es

Resistance then produced a modification of the World Health Organization criteria; their definition released in the same year required insulin resistance plus two or more of the following: central obesity, with a waist circumference of 94 cm in men and 80 cm in women; dyslipidemia, again which is based on raised triglycerides or low HDLc; hyperglycemia excluding diabetes; and blood pressure $>140/90$ mm Hg or treatment for hypertension.¹² The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III simplified the definition to require three of the following five components: waist circumference >102 cm in men and 88 cm in women; HDLc <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women; triglycerides >150 mg/dL, counted as a criterion in addition to HDLc; blood pressure $>130/85$ mm Hg; and fasting serum glucose >110 (later 100) mg/dL.¹³ The problem with the World Health Organization and the Adult Treatment Panel definitions has been their applicability to different ethnic groups, especially as relates to obesity cutoffs. For that reason, the International Diabetes Federation (IDF) consensus group met in 2004, with representatives from the organizations that had generated the previous definitions and members from all IDF regions, and developed a new global definition that includes ethnic groups and would be useful to clinicians worldwide for identifying people at increased risk. Their recommendations are now available (Table 1).¹⁴ We considered this definition as the most appropriate for identifying people with metabolic syndrome in our study.

Ketogenic diets have shown to display healthier properties than conventional high carbohydrate/low fat diets.^{15–17} In the same way, the Mediterranean diet has evident health benefits; nevertheless, it is difficult to define which are the healthiest constituents of the Mediterranean diet because it is a very varied diet that can change among the Mediterranean countries. For example, in Spain fish is an important component as well as the olive oil, red wine, and vegetables that are three essential components of such diet in all the countries.¹⁸ Combining the concept of protein ketogenic diet and the four essential components of the Spanish Mediterranean diet started the concept of the “Spanish Ketogenic Mediterranean Diet” (SKMD). So this diet is a protein ketogenic diet with the incorporation of high doses of virgin olive oil and ω -3 fatty acids from fish as the main source of fat, fish as the main source of protein, green vegetables/salads as the main source of carbohydrate, and

moderate red wine intake. Such a diet has been shown to promote potential therapeutic properties for the metabolic syndrome because it is a safe, effective way of losing weight, promoting non-atherogenic lipid profiles, lowering blood pressure, and improving fasting blood glucose levels in healthy obese subjects.¹⁸

The purpose of this study was to evaluate these potential therapeutic properties under free-living conditions in patients with metabolic syndrome (following the IDF consensus guidelines) over a 12-week period. Therefore, the present study was carried out to demonstrate the changes in body weight, waist circumference, body mass index (BMI), blood pressure, lipid profile, and fasting glucose that might occur after administration of the SKMD throughout the period of study.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

A prospective study was carried out at a general medicine consultation in Córdoba, Spain, in 22 overweight subjects with metabolic syndrome (12 men and 10 women) whose BMI and age were 36.58 ± 0.54 kg/m² and 41.18 ± 2.28 years, respectively. None of the patients from this study come from our previous study.¹⁸

Subjects were selected with the cooperation of a database from a medical weight loss clinic. Inclusion criteria were as follows: a diet based on carbohydrate foods ($>50\%$ of daily energy intake), achievement of desired weight loss, normal liver and renal function, not to have antecedents of gout or high uric acid, not to have exercise, alcoholic, and smoking habits, not to be pregnant or lactating, BMI ≥ 30 kg/m², age ≥ 18 years and ≤ 65 years, and not to be taking medication.

We excluded people with exercise habits in order to minimize the potential confusion effect associated with its potential positive impact on the metabolic syndrome. In connection with exercise performance, ketogenic diets are a controversial subject because some authors consider they could affect negatively athletic performance, whereas some studies indicate that the use of ketogenic diets does not imply a limitation in physical activity, with the only exception being reduced performance in anaerobic activities such as weight lifting or sprints. Some authors go even further, showing that ketogenic diets increase performance in aerobic physical activities such as cycling, because the

TABLE 1. THE NEW INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION DEFINITION FOR THE METABOLIC SYNDROME

Component	Value
Raised triglycerides	≥ 150 mg/dL or specific treatment for this abnormality
Reduced high-density lipoprotein cholesterol	<40 mg/dL (1.03 mmol/L) in males <50 mg/dL (1.29 mmol/L) in females or specific treatment for this abnormality
Raised BP	Systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mm Hg or specific treatment for this abnormality
Raised fasting plasma glucose	≥ 100 mg/dL or specific treatment for this abnormality

According to the new International Diabetes Federation definition, for a person to be defined as having the metabolic syndrome they must have central obesity (body mass index >30 kg/m² or waist circumference in Europeans for men of ≥ 94 cm and for women of ≥ 80 cm) plus any two of the previous factors.

BP, blood pressure.

organism is better prepared to use fat as a source of energy since a metabolic adaptation occurs in which fat becomes the main source of energy without affecting blood glucose levels; thus a glycolytic metabolism becomes a lipolytic metabolism.^{15,17,19}

Because obesity increases the risk for alterations in hepatocyte function that lead to accumulation of lipid in hepatocytes and hepatomegaly (non-alcoholic fatty liver disease), we consider higher liver transaminase levels as a variant of normality in such obese patients (hepatic transaminases less than or equal to twice normal values [serum glutamic oxaloacetic transaminase and serum glutamic pyruvic transaminase values $\leq 80 \text{ mU/mL}$]). Chronic hepatitis B or C was ruled out in such patients by negative serologies. We determined normal renal function as measured by plasma urea nitrogen and plasma creatinine: creatinine $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$ and urea $\leq 26 \text{ mg/dL}$. Subjects with the inclusion criteria were selected for eligibility by phone, and 40 eligible subjects were invited to attend an orientation session during the week prior to the study. Patients measured their body's ketosis state every morning by ketone strips. During the study, the participants were phoned by the same person weekly, in order to assure the correct performance of the protocol and the ketosis state. If the subjects failed to maintain adequate compliance with the clinical trial protocol, they would be dropped from the study.

Subjects received no monetary compensation for their participation and provided a voluntary written consent form before initiating the diet.

The Ethics and Clinical Investigation Committee of the "Spanish Medical Association of the Proteinic Diet" approved the study protocol, informed consent form, and subject informational materials. Patient anonymity was preserved.

Diet

This protein ketogenic diet was called the SKMD because of the incorporation of virgin olive oil and ω -3 fatty acids from fish as the principal sources of fat, moderate red wine intake, green vegetables and salads as the main source of carbohydrates, and fish as the main source of proteins. It was an unlimited calorie diet; nevertheless, subjects were encouraged to consume per day a maximum of 30 g of carbohydrates in the form of green vegetables and salad, a minimum of 30 mL of virgin olive oil, 200–400 mL of red wine, and no limit of the protein block.

Participants were permitted three portions (200 g per portion) of vegetables daily: two portions of salad vegetables (such as alfalfa sprouts, lettuce, escarole, endive, mushrooms, radicchio, radishes, parsley, peppers, chicory, spinach, cucumber, chard, and celery) and one portion of low carbohydrate vegetables (such as broccoli, cauliflower, cabbage, artichoke, eggplant, squash, tomato, and onion). Three portions of salad vegetables were allowed only if the portion of low carbohydrate vegetables was not consumed. Salad dressings allowed were garlic, olive oil, vinegar, lemon juice, salt, herbs, and spices.

The minimum 30 mL of olive oil was distributed as 10 mL per principal meal (breakfast, lunch, and dinner). Red wine (200–400 mL/day) was distributed as 100–200 mL per lunch and dinner. The protein block was divided in "fish block" and "no fish block": the "fish block" included all the types of fish except larger, longer-living predators (swordfish and shark), and the "no fish block" included lean meat, fowl, eggs, shellfish, and cheese. Both protein blocks were not mixed in the same day and were consumed individually during its day under the condition that at least 4 days of the week were for the "fish block."

Trans fats (margarines and their derivatives) and processed meats with added sugar were not allowed.

No more than two cups of coffee or tea and at least 3 L of water were consumed each day. Infusions and artificial sweeteners were allowed (saccharin, cyclamate, acesulfame, aspartame, and sucralose), although we recommended avoiding sweeteners.

Supplements

Monounsaturated fats from olive oil and ω -3 fatty acids from fish are the predominant fats in the Spanish Mediterranean diet. The four most consumed fishes (68.3% of the total fish consumption) during our previous study with the SKMD were salmon, mackerel, sardine, and trout. We estimated during the first 4 weeks of this study that the average edible fish consumption per subject during the "fish block" day was approximately $1.12 \pm 0.41 \text{ kg/day}$. With these results we estimated that the ω -3 intake during the "fish block" day was approximately $14.56 \pm 5.37 \text{ g/day}$. In order to assure a high intake of ω -3 fatty acids every day, the day of the "no fish block" were given 9 g of ω -3 salmon oil (three capsules of 1 g, 3 times a day).

Micronutrients (vitamins and minerals) were given daily to each subject in the form of two tablets of a polyvitamin-mineral supplement and one tablet of calcium carbonate (1,500 mg). Each tablet of the polyvitamin-mineral supplement contained the following: vitamin A, 680 μg ; β -carotene, 720 μg ; vitamin D, 5 μg ; vitamin E, 10 mg; vitamin C, 60 mg; vitamin B1, 1.4 mg; vitamin B2, 1.6 mg; vitamin B6, 2 mg; folic acid, 200 μg ; vitamin B12, 1 μg ; niacin, 18 mg; biotin, 150 μg ; pantothenic acid, 6 mg; vitamin K, 30 μg ; calcium, 120 mg; potassium, 40 mg; phosphorus, 126.3 μg ; iron, 8 mg; magnesium, 45 mg; copper, 0.9 mg; zinc, 8 mg; manganese, 1.8 mg; iodine, 75 μg ; molybdenum, 45 μg ; boron, 70 μg ; chlorine, 21 mg; chromium, 25 μg ; molybdenum, 45 μg ; nickel, 5 μg ; selenium, 55 μg ; silicon, 3 mg; tin, 10 μg ; and vanadium, 10 μg .

Measurements

Subjects' weight, adverse effects, waist circumference, and systolic/diastolic blood pressure were measured at weeks 0, 4, 8, and 12, at the same time (depending on the subject) and using always the same digital scale (model 703, Seca, Hamburg, Germany), side effects questionnaire, tape measure, and mercury sphygmomanometer (model 03-225, Labtron, Colonia, NJ, USA), respectively. The side effects

questionnaire was a checklist of side effects commonly mentioned during weight loss studies. If the patient was worried about any side effect during the study, a telephone number was given to report it.

Fasting venous blood samples were collected at weeks 0 and 12 for HDLc, triacylglycerol, and glucose. Venous blood samples for glucose, lipid, and lipoprotein analysis were collected into EDTA-containing (1 g/L) tubes from all subjects after a 12-hour overnight fast at the beginning of the study and at the end of each dietary period. Plasma was obtained by low-speed centrifugation for 15 minutes at 4°C within 1 hour of venipuncture. Plasma triacylglycerol levels were determined by enzymatic techniques. HDLc was determined after precipitation with phosphotungstic acid. Plasma glucose was measured by the glucose oxidase method. To reduce interassay variation, plasma was stored at -80°C and analyzed at the end of the study.

Statistical analysis

Statistical differences between the parameters before and after administration of the SKMD (week 0 and 12) were analyzed by paired Student's *t* test with SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and are expressed as mean \pm SEM values. The parameters studied were as follows: weight, waist circumference, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, LDLc, HDLc, triacylglycerol, and glucose. Before the Student's *t* test, Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used for testing normality, and the assumption of homoscedasticity was determined with the Snedecor *F*-test.

RESULTS

Subject attrition

Of the 26 individuals who started the study, data collected from 22 subjects were used in the final analysis. Data were not used from four subjects: three subjects were withdrawn for failure to maintain adequate compliance with the clinical trial protocol, and one subject was lost to follow-up.

Parameters analyzed

Normal distribution and the assumption of homoscedasticity were verified. As there were no significant differences in male and female subjects in all the parameters examined ($P > .05$), the data from men and women in each group are pooled and presented together. The changes in all the parameters studied are shown in Table 2.

There was an extremely significant ($P < .001$) improvement in low-density lipoprotein cholesterol (from 126.25 mg/dL to 103.87 mg/dL) and all the parameters studied associated with the metabolic syndrome (Table 2): body weight (from 106.41 kg to 91.95 kg), BMI (from 36.58 kg/m² to 31.69 kg/m²), waist circumference (from 111.97 cm to 94.70 cm), fasting plasma glucose (from 118.81 mg/dL to 91.86 mg/dL), triacylglycerols (from 224.86 mg/dL to 109.59 mg/dL), HDLc (from 44.44 to 57.95 mg/dL), systolic blood pressure (from 141.59 mm Hg to 123.64 mm Hg), and diastolic blood pressure (from 89.09 mm Hg to 76.36 mm Hg). The most affected parameter was the triacylglycerols (51.26% reduction). The percentages of patients with pathological values of metabolic syndrome according to the new IDF definition were as follows: 77.27% for BMI, 63.64% for waist circumference, 13.64% for fasting plasma glucose, 0% for triacylglycerols, 0% for HDLc, 22.73% for systolic blood pressure, and 9.09% for diastolic blood pressure. After the diet all the subjects were free of metabolic syndrome according to the IDF definition, and 100% of them had normal triacylglycerol and HDLc levels, in spite of the fact that 77.27% of them still had a BMI of >30 kg/m².

Adverse effects ($n = 8$ [36.36% of patients]) were slight, and most of them (75%) appeared and disappeared at the first week of the study. The most common symptoms experienced were asthenia (87.85%), headache (62.5%), constipation (50.1%), sickness (25%), diarrhea (25%), and insomnia (25%).

DISCUSSION

Low carbohydrate diets are, from a practical and physiological point of view, a much more effective way of losing

TABLE 2. CHANGES IN LEVELS OF PARAMETERS ASSOCIATED WITH THE METABOLIC SYNDROME BEFORE AND AFTER THE SPANISH KETOGENIC MEDITERRANEAN DIET

Parameter	Week 0	Week 12
Weight (kg)	106.41 \pm 2.38	91.95 \pm 2.22
BMI (kg/m ²)	36.58 \pm 0.54 (100%)	31.69 \pm 0.54 (77.27%)
Waist circumference (cm)	111.97 \pm 2.49 (100%)	94.70 \pm 2.58 (63.64%)
Glycemia (mg/dL)	118.81 \pm 1.43 (100%)	91.86 \pm 1.45 (13.64%)
Triacylglycerols (mg/dL)	224.86 \pm 9.04 (95.45%)	109.59 \pm 2.68 (0%)
HDLc (mg/dL)	44.44 \pm 1.19 (59%)	57.95 \pm 1.04 (0%)
SBP (mm Hg)	141.59 \pm 1.81 (95.45%)	123.64 \pm 1.71 (22.73%)
DBP (mm Hg)	89.09 \pm 1.03 (90.91%)	76.36 \pm 1.06 (9.09%)
Patients with MS [n (%)]	22 (100%)	0 (0%)

Data are mean \pm SEM values (percentage of patients with pathological values of the metabolic syndrome (MS) according to the new International Diabetes Federation definition). The *P* value was extremely significant ($P < .001$) in all the parameters studied.

BMI, body mass index; DBP, diastolic BP; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic BP.

weight. Such diets provide metabolic advantages; for example, they help to preserve muscle mass, reduce appetite, diminish metabolic efficiency, induce metabolic activation of thermogenesis, and favor increased fat loss.^{15,16} These diets are also healthier because they promote a non-atherogenic lipid profile, lower blood pressure, and decrease resistance to insulin with an improvement in blood levels of glucose and insulin.^{15,17} The low carbohydrate diet called SKMD has shown therapeutic properties in obese subjects (weight loss, lipid profile, blood pressure, and fasting blood glucose levels) that have been attributed to the synergic effect between the high protein ketogenic nature of the diet and its richness in virgin olive oil, fish, vegetables, and red wine.¹⁸ In this 12-week diet intervention study, the SKMD resulted in an extremely significant reduction in all the parameters associated with the metabolic syndrome. Following the IDF criteria, 100% of the patients were cured of the metabolic syndrome in spite of the fact that 77.27% of them still had a BMI over 30 kg/m² due to the short term of the study. If we consider the results taken in conjunction with the fact that the scientific literature demonstrates that the basic components of the SKMD are effective ways to improve or even treat the metabolic syndrome, we can state that the components of the SKMD may exert a synergic effect indeed. Our statement is founded in the following findings:

1. Carbohydrate restriction improves all of the features of metabolic syndrome, and these beneficial effects do not require weight loss.^{20,21} This may explain why all the patients of our study were cured of the metabolic syndrome in spite of the fact that 77.27% of them still had a BMI over 30 kg/m². Similarly, carbohydrate restriction improves the markers of metabolic syndrome in normal subjects, patients with metabolic syndrome, and those with diabetes.^{20,21} This is not strange if we consider that the ketogenic diet improves glycemic control in patients with type 2 diabetes such that diabetes medications can be discontinued or reduced.²² In *ad libitum* comparisons low carbohydrate diets do better than low fat diets for weight loss and metabolic syndrome, substitution of protein for carbohydrate improves metabolic syndrome, and, in contrast, explicit low fat/high carbohydrate interventions exacerbate the metabolic syndrome.²⁰ For that reason, some authors consider that the metabolic syndrome might be seen as a generalization of the carbohydrate intolerance that characterizes frank diabetes and should be defined as those physiologic markers that respond to reduction in dietary carbohydrate.^{20,21} Nevertheless, we have to clear up that this is may be due to modern diets that are in the context of western omnivorous diets high in carbohydrates because vegetarian and vegan diets also offer significant benefits for the metabolic syndrome²³ and type 2 diabetes.²⁴
2. Although some authors have not found²⁵ a relationship between adherence to the Mediterranean diet and lower metabolic syndrome prevalence, some compo-

nents of such traditional Mediterranean diets have shown an inverse association with metabolic syndrome and its components.²⁵ In fact, it has been suggested that not all the components of the Mediterranean diet are likely to provide the same level of protection.²⁶ In this sense, only some components of the Mediterranean diet might be considered as medicinal agents for the metabolic syndrome. From all these components, the four components of the Mediterranean diet in Spain used in this study exert these anti-metabolic syndrome properties: virgin olive oil,^{25,27-30} fish oil-derived ω-3 fatty acids,^{29,31-34} vegetables/salad,^{25,29} and moderate red wine consumption.^{25,27,35-38}

Explanations and suggestions

We recognize several limitations of our study that may have influenced the study findings:

1. The study sample is small (22 subjects).
2. This is not a random population study, because subjects were selected for eligibility, and their eligibility was related with their compliance to the diet.
3. Although this diet is pretty similar to the "Paleolithic diet," we thought that it should be more correct to call it the "SKMD" because the pillars of this diet are virgin olive oil, fish, red wine, and vegetables, all them defined as essential components of the Spanish Mediterranean diet. This was properly explained at the Introduction. Thus, it is a Spanish Mediterranean diet without components that block the ketosis state. For that reason the name "SKMD" is used here. We thought that the Paleolithic diet was less appropriate because of the presence of red wine and dairy products. Moreover, the Paleolithic diet could include berries, fruit, nuts, and other components (if the season is favorable for this kind of food) that could block the ketosis state. So, the Paleolithic diet is not always ketogenic, in spite of the fact that it could be.
4. Once the patient has achieved our goals (weight loss and analytical parameters), the diet is less restrictive regarding carbohydrate intake, being easier to adhere to and more similar to the Paleolithic diet, but preserving the pillars of the "SKMD." For that reason it could be called the "Spanish Mediterranean Paleolithic diet." The components will be added to this diet progressively and according to this order under strict control by the physician: all kind of vegetables without restriction (except high glycemic or load index tubers), nuts, berries or fruits, yogurt, milk, and legumes. Products with added carbohydrates (any kind of sugar, maltodextrin, starch, syrup, flour, etc.) will not be allowed. Forbidden tubers could be included from time to time, and cereals or their derivatives occasionally or never. The components will be added weekly or monthly, according to the patient's tolerance. Thus, there are patients who require the "SKMD" (with no tolerance to carbohydrates) continuously and others

- who will tolerate legumes even three times a week and some pieces of fruit daily.
5. Weight loss may be related with improvement in all parameters that were studied, although 77.27% of the subjects still had a BMI of $>30 \text{ kg/m}^2$, a criterion that is considered central obesity for the metabolic syndrome. And, as we said, the new IDF definition considers central obesity as the most important and necessary parameter for the diagnosis of metabolic syndrome. Keeping in mind the 77.27% of patients who still have central obesity, we do not know the real role of the weight loss for these results.
 6. We did not take into consideration calorie intake before and after the 12 weeks. Although it is known that an equal number of calories are ingested, ketogenic diets are more effective for achieving fat loss than the conventional high carbohydrate/low fat diets,^{15,16} we do not know if our patients take in less food and fewer calories, and if it is the case, this would be correlated with weight reduction and better cardiovascular parameters.
 7. Although the effect of vitamins is not clear, especially in short interventions, their possible contribution to better cardiovascular parameters should be possible.
 8. Calcium plus vitamin D supplementation has shown a potential anti-obesity role,³⁹ so its potential contribution to the weight loss in our study should be possible. A drawback that has been attributed to high protein diets is that they have a negative effect on the calcium metabolism and are therefore damaging in relation to bone density. There are conflicting studies that state that the consumption of high levels of protein does not affect bone density negatively, that, in contrast, the consumption of low levels of protein has a negative impact on older people's bone density, and that an increase in animal protein intake to 1.55 g/kg of body weight/day has a beneficial effect on the bone mass of older people. Moreover, no link has been found between the consumption of proteins/phosphorus and calcium absorption efficiency, and also the negative effect on bone mass can be avoided when proteins levels are very high, by consuming 20 mg of calcium/g of protein consumed.^{15,17} Having in mind the short duration of this study, the calcium plus vitamin D supplementation we added, and the cheese consumption that was allowed, we supposed bone density would not be a problem in this study.
 9. Our study has no control groups to consider the interaction between the components of the SKMD. There is no way to say if the healthy results are due to the ketogenic nature of the diet, the virgin olive oil, the red wine, the higher fish intake, the higher salad intake, or a synergic effect between these components.

All these limitations should be known and accordingly considered by further trials.

We conclude that the SKMD could be an effective and safe way to cure patients suffering from the metabolic syndrome.

Future research should include a larger sample size, a longer-term use, and a comparison with other ketogenic diets.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the men and women who participated in this investigation.

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

No competing financial interests exist.

REFERENCES

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469–480.
3. Diabetes, the metabolic syndrome and the epidemic of cardiovascular disease. *Diabetes Voice* Special Issue, May 2006, 51. www.diabetesvoice.org/files/attachments/article_413_en.pdf (accessed February 9, 2010).
4. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676–2681.
5. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyörälä K: Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. The DECODE Insulin Study Group. *Diabetologia* 2004;47:1245–1256.
6. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE: Intrabdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087–2094.
7. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, De Gregorio M, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Howard BV: Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991;324:733–739.
8. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JCN, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B: Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1782–1788.
9. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O: Metabolic syndrome with and without c reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414–419.
10. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F: Risk factor grouping related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2002;51:3069–3076.
11. Alberti K, Zimmet P: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–553.
12. Balkau B, Charles MA: Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442–443.

13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
14. International Diabetes Federation: The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (accessed February 9, 2010).
15. Pérez-Guisado J: Arguments in favor of ketogenic diets. *Internet J Nutr Wellness* 2007;4:2. www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_nutrition_and_wellness/volume_4_number_2_31/article_printable/arguments_in_favor_of_ketogenic_diets.html (accessed January 26, 2010).
16. Pérez-Guisado J: Ketogenic diets and weight loss: basis and effectiveness. *Arch Latinoam Nutr* 2008;58:126–131.
17. Pérez-Guisado J: Ketogenic diets: additional benefits to the weight loss and unfounded secondary effects. *Arch Latinoam Nutr* 2008;58:323–329.
18. Pérez-Guisado J, Muñoz Serrano A, Alonso-Moraga A: Spanish ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutr J* 2008;7:30.
19. Pérez-Guisado J: Sportsmen and pH: the importance of lactate and diet [in Spanish]. *Apunts Med l'Esport* 2010;45:103–107.
20. Volek JS, Feinman RD: Carbohydrate restriction improves the features of metabolic syndrome. Metabolic syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutr Metab* 2005;2:31.
21. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, Gleed A, Jacobs DB, Larson G, Lustig RH, Manninen AH, McFarlane SI, Morrison K, Nielsen JV, Ravnskov U, Roth KS, Silvestre R, Sowers JR, Sundberg R, Volek JS, Westman EC, Wood RJ, Wortman J, Vernon MC: Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab* 2008;5:9.
22. Yancy WS Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC: A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab* 2005;2:34.
23. Nicholson AS, Sklar M, Barnard ND, Gore S, Sullivan R, Browning S: Toward improved management of NIDDM: a randomized, controlled, pilot intervention using a low fat, vegetarian diet. *Prev Med* 1999;29:87–91.
24. Barnard ND, Katcher HI, Jenkins DJ, Cohen J, Turner-McGrievy G: Vegetarian and vegan diets in type 2 diabetes management. *Nutr Rev* 2009;67:255–263.
25. Alvarez-León EE, Henríquez P, Serra-Majem L: Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr* 2006;9:1089–1098.
26. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A: The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: mono-unsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol* 2004;19:9–13.
27. Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J, Márquez-Sandoval F, Molina C, Salas-Salvadó J; Nureta-PREDIMED Investigators: Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:563–570.
28. Konstantinidou V, Khymenets O, Covas MI, de la Torre R, Muñoz-Aguayo D, Anglada R, Farré M, Fito M: Time course of changes in the expression of insulin sensitivity-related genes after an acute load of virgin olive oil. *OMICS* 2009;13:431–438.
29. Baños G, Pérez-Torres I, El Hafidi M: Medicinal agents in the metabolic syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008;6:237–252.
30. Tierney AC, Roche HM: The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1235–1248.
31. Vasil'ev AP, Strel'tsova NN, Sekisova MA: Effect of omega-3 fatty acids on the serum lipid profile and microcirculation in patients with metabolic syndrome and hypertensive disease [in Russian]. *Klin Med (Mosk)* 2009;87:37–41.
32. Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH: Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J* 2009;85:84–90.
33. Mattar M, Obeid O: Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health* 2009;20:41–49.
34. Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, Kennish JM, Tejero ME: Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. *Int J Circumpolar Health* 2005;64:396–408.
35. Monteiro R, Soares R, Guerreiro S, Pestana D, Calhau C, Azevedo I: Red wine increases adipose tissue aromatase expression and regulates body weight and adipocyte size. *Nutrition* 2009; 25:699–705.
36. Liu L, Wang Y, Lam KS, Xu A: Moderate wine consumption in the prevention of metabolic syndrome and its related medical complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008;8:89–98.
37. Jelski W, Szmitkowski M: Effect of ethanol on metabolic syndrome [in Polish]. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:306–311.
38. Park CE, Kim MJ, Lee JH, Min BI, Bae H, Choe W, Kim SS, Ha J: Resveratrol stimulates glucose transport in C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase. *Exp Mol Med* 2007;39:222–229.
39. Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, Margolis KL, Powell L, Uwaifo G, Whitlock E, Wylie-Rosett J, LaCroix A: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med* 2007;167:893–902.

This article has been cited by:

1. Joaquín Pérez-Guisado , Andrés Muñoz-Serrano . The Effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot StudyThe Effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. *Journal of Medicinal Food*, ahead of print. [[Abstract](#)] [[Full Text](#)] [[PDF](#)] [[PDF Plus](#)]

6. CAPÍTULO III

The Effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study

Joaquín Pérez-Guisado and Andrés Muñoz-Serrano

Department of Genetics, University of Córdoba, Córdoba, Spain.

ABSTRACT The “Spanish Ketogenic Mediterranean Diet” (SKMD) has been shown to be an effective and safe way to cure patients suffering from metabolic syndrome (MS). Keeping in mind that nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is closely associated with MS, the purpose of this study was to evaluate the potential therapeutic properties under free living conditions of the SKMD in patients with MS (following the International Diabetes Federation [IDF] consensus guidelines) and NAFLD (suspected by using a cutoff value of alanine aminotransferase [ALT] levels of >40 U/L and confirmed by abdominal ultrasonography) over a 12-week period. A prospective study was carried out in 14 obese men meeting the inclusion criteria and whose body mass index (BMI) and age were $36.58 \pm 0.54 \text{ kg/m}^2$ and 41.18 ± 2.28 years, respectively. Statistical differences between the parameters studied before and after administration of the SKMD (week 0 and 12) were analyzed by paired Student’s *t* test (continuous variables) and the χ^2 test (discontinuous variables). $P < .05$ was considered statistically significant. There was an extremely significant ($P < .001$) improvement in body weight (from 109.79 kg to 95.86 kg), low-density lipoprotein-cholesterol (from 123.43 mg/dL to 100.35 mg/dL), ALT (from 71.92 U/L to 37.07 U/L), aspartate aminotransferase (from 47.71 U/L to 29.57 U/L), steatosis degree (complete fatty liver regression was observed in 21.4% of the patients, and an overall reduction was found in 92.86% of the patients), and all the parameters studied associated with the MS: BMI (from 36.99 kg/m² to 32.42 kg/m²), waist circumference (from 114.01 cm to 98.59 cm), fasting plasma glucose (from 118.57 mg/dL to 90.14 mg/dL), triacylglycerols (from 232.64 mg/dL to 111.21 mg/dL), high-density lipoprotein-cholesterol (HDLc) (from 42.81 mg/dL to 58.71 mg/dL), systolic blood pressure (from 142.86 mm Hg to 125.36 mm Hg), and diastolic blood pressure (from 89.64 mm Hg to 77.86 mm Hg). After the diet all the subjects were free of MS according to the IDF definition, and 100% of them had normal triacylglycerols and HDLc levels, in spite of the fact that 100% of them still had a BMI of >30 kg/m². We conclude that the SKMD could be an effective and safe way to treat patients suffering from MS and the associated NAFLD.

KEY WORDS: • *ketogenic diet* • *low carbohydrate diet* • *metabolic syndrome* • *nonalcoholic fatty liver disease* • *protein diet* • “*Spanish Ketogenic Mediterranean Diet*”

INTRODUCTION

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) is closely associated with the metabolic syndrome (MS).¹ Thus, insulin resistance with dyslipidemia, especially hypertriglyceridemia,² obesity, and type 2 diabetes mellitus are typical in patients with NAFLD.³ The connection between obesity and the development of NAFLD has also been well proved with numerous studies showing that 70–80% of people with a body mass index (BMI) of >30 kg/m² have hepatic steatosis.^{4,5} These associations of obesity, dyslipidemia, and type 2 diabetes with NAFLD are important because it is well known that they represent the typical constellation of insulin resistance, and for that reason nowadays insulin resistance is considered as an essential pathophysiological key responsible for the genesis of NAFLD.³

Manuscript received 16 March 2011. Revision accepted 29 April 2011.

Address correspondence to: Joaquín Pérez-Guisado, Department of Genetics, University of Córdoba, Edificio Gregorio Mendel, Campus de Rabanales, 14071, Córdoba, Spain, E-mail: pvg1peguj@uco.es

Most patients with NAFLD have no symptoms or signs of liver disease at the time of diagnosis, although many patients report fatigue or malaise and a sensation of fullness or discomfort on the right side of the upper abdomen.⁶

The diagnosis of NAFLD is based on two criteria—presence of a fatty liver or steatohepatitis⁷—and determining the nonalcoholic nature of the disease process⁸ requires the exclusion of alcohol abuse as the cause of liver disease. Some patients’ livers are very vulnerable to alcohol, so, for example, the daily consumption should be less than 30 g of alcohol for men (360 mL of wine) and 20 g for women (240 mL of wine).⁶

Although it is well known that the liver biopsy is the gold standard for the diagnosis of NAFLD, it is invasive and associated with discomfort and some risks; for that reason it has a low acceptance rate, and it is not frequently performed in NAFLD patients.⁹ Unlike liver biopsy, sonography is not invasive and is the most widely available and the cheapest of the modalities for the diagnosis of NAFLD. Besides, it can achieve for MS a diagnostic sensitivity of 91.7% and specificity of 100% in NAFLD detection.¹ The determination

of levels of serum alanine aminotransferase (ALT) (also known as glutamic pyruvic transaminase) has been used most frequently as a screening test to diagnose presumed NAFLD in a large population.^{10,11} The sensitivity and specificity of ALT values in distinguishing hepatic steatosis and steatohepatitis have been studied in morbidly obese individuals undergoing bariatric surgery. It was seen that by using a cutoff value of >40 U/L, ALT values diagnosed steatosis with a sensitivity of 45% and specificity of 100%.¹²

Moreover, patients with NAFLD usually have, in addition to high levels of ALT, a ratio of aspartate aminotransferase (AST) (also known as glutamic oxaloacetic transaminase) to ALT of < 1, but this ratio increases as fibrosis advances, leading to a loss of its diagnostic accuracy in patients with cirrhotic NAFLD.¹³ However, it is important to keep in mind that this relationship with liver enzymes could be moderated when individuals are close to the Mediterranean dietary pattern.¹⁴

In connection with natural NAFDL treatments, seal oils (*n*-3 polyunsaturated fatty acids) and ketogenic diets have been shown to be useful. The *n*-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils (6 g/day) have been shown to be safe and efficacious for patients with NAFLD associated with hyperlipidemia and can improve their total symptom scores and ALT and serum lipid levels and bring about normalization of ultrasonographic evidence.¹⁵

On the other hand, carbohydrate restriction has been proved to improve all of the features of MS in normal subjects, patients with MS, and patients with diabetes, and these beneficial effects do not require weight loss.^{16,17} This is not strange if we consider that the ketogenic diets promote, in addition to weight loss,^{18,19} a non-atherogenic lipid profile, lower blood pressure, and decrease resistance to insulin with an improvement in blood levels of glucose and insulin.^{18,20} Keeping in mind all these therapeutic effects, it is not strange that low carbohydrate ketogenic diets have also shown to promote significant weight loss and histological improvement of fatty liver disease.²¹ In addition to these findings, recent clinical studies have shown that the "Spanish Ketogenic Mediterranean Diet" (SKMD) is an effective therapy for the treatment of obesity, dyslipidemia, hypertension,^{22,23} and the MS.²³

We therefore hypothesized that SKMD might also lead to improvements in NAFLD. The purpose of this pilot study was to assess the effects of the SKMD on both ultrasonographic parameters and serologic measures of liver function in obese patients with MS and NAFLD.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

A prospective study was carried out at a general medicine consultation (Córdoba, Spain) in 14 overweight male subjects with MS and NAFLD. The BMI and age were $36.58 \pm 0.54 \text{ kg/m}^2$ and 41.18 ± 2.28 years, respectively.

Inclusion criteria were a diet based on carbohydrate foods (>50% of daily energy intake), desire to lose weight, hepatic

transaminase levels three times or less normal values (AST and ALT $\leq 120 \text{ U/L}$), normal renal function (plasma creatinine $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$ and plasma urea $\leq 40 \text{ mg/dL}$), not to have antecedents of gout or high uric acid, not to have exercise, alcoholic, and smoking habits, not to be pregnant or lactating, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, age ≥ 18 years and ≤ 65 years, and not to be taking medication. Exclusion criteria included antecedents of alcohol overuse, viral hepatitis, hemochromatosis, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis, Wilson's disease, α -1 antitrypsin deficiency, and history of any other hepatic, gastrointestinal, renal, cardiovascular, or hematological disorders.

Patients measured their body's ketosis state every morning by ketone urine-testing strips, and the status was confirmed every week by the physician with ketone blood-testing strips.

The Ethics and Clinical Investigation Committee of the "Spanish Medical Association of the Proteinic Diet" approved the study protocol, informed consent form, and subject informational materials. Patient anonymity was preserved.

Procedures

The MS was diagnosed following the International Diabetes Federation (IDF) consensus guidelines (Table 1).²⁴

NAFLD was suspected by using a cutoff value for ALT levels of >40 U/L and confirmed by abdominal ultrasonography. Ultrasound scans were performed by a trained operator who was blinded to the treatment of participants. The severity of steatosis or steatosis degree was also scored using a 4-point validated scale as follows: grade 0 = normal echogenicity, grade 1 = slight, grade 2 = moderate, and grade 3 = severe.²⁵

The description of the diet, the supplementation, and the techniques or procedures for all the measurements we used were the same as those previously reported, respectively, in the Diet, Supplements, and Measurements sections of our prior publication²³ with one exception: a lower red wine

TABLE 1. THE NEW INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION DEFINITION FOR THE METABOLIC SYNDROME

Factor	Criteria
Raised triglycerides	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ or specific treatment for this abnormality
Reduced high-density lipoprotein cholesterol	<40 mg/dL (1.03 mmol/L) in men, <50 mg/dL (1.29 mmol/L) in women, or specific treatment for this abnormality
Raised BP	Systolic BP $\geq 130 \text{ mm Hg}$ or diastolic BP $\geq 85 \text{ mm Hg}$ or specific treatment for this abnormality
Raised fasting plasma glucose	$\geq 100 \text{ mg/dL}$ or specific treatment for this abnormality

According to the new International Diabetes Federation definition, for a person to be defined as having the metabolic syndrome they must have central obesity (body mass index of $>30 \text{ kg/m}^2$ or waist circumference in Europeans for men of $\geq 94 \text{ cm}$ and women of $\geq 80 \text{ cm}$) plus any two of the previous factors.

BP, blood pressure.

consumption (200–300 mL daily instead of 200–400 mL). As we said, some patients' livers are very vulnerable to alcohol, so we decided to reduce the maximum daily red wine consumption from 400 mL to 300 mL. It was distributed as 100–150 mL each at lunch and dinner.

Data analysis

Statistical differences between the continuous variables before and after administration of the SKMD (week 0 and 12) were analyzed by paired Student's *t* test with SPSS version 12.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and data are expressed as mean \pm SEM values. The parameters studied were weight, waist circumference, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, high-density lipoprotein-cholesterol (HDLc), triacylglycerols, glucose, ALT, AST, and ALT/AST ratio. Before the Student's *t* test, Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used for testing normality, and the assumption of homoscedasticity was determined with the *F*-Snedecor test. The steatosis degree parameter (discontinuous variable) was performed using a χ^2 test. $P < .05$ was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Normal distribution and the assumption of homoscedasticity were verified. The changes in all the parameters studied are shown in Table 2.

There was an extremely significant ($P < .001$) improvement in body weight (from 109.79 kg to 95.86 kg), low-density lipoprotein-cholesterol (from 123.43 mg/dL to 100.35 mg/dL), ALT (from 71.92 U/L to 37.07 U/L), AST (from 47.71 U/L to 29.57 U/L), steatosis degree (complete

fatty liver regression was observed in 21.4% of the patients, and an overall reduction was found in 92.86% of the patients), and all the parameters studied associated with MS: BMI (from 36.99 kg/m² to 32.42 kg/m²), waist circumference (from 114.01 cm to 98.59 cm), fasting plasma glucose (from 118.57 mg/dL to 90.14 mg/dL), triacylglycerols (from 232.64 mg/dL to 111.21 mg/dL), HDLc (from 42.81 mg/dL to 58.71 mg/dL), systolic blood pressure (from 142.86 mm Hg to 125.36 mm Hg), and diastolic blood pressure (from 89.64 mm Hg to 77.86 mm Hg). After the diet all the subjects were free of MS according to the IDF definition, and 100% of them had normal triacylglycerols and HDLc levels, in spite of the fact that 100% of them still had a BMI of > 30 kg/m² due to the short term of the study.

If we consider the results taken in conjunction with the fact that the scientific literature demonstrates that the basic components of the SKMD are effective ways to improve or even treat the MS, we can state that the components of the SKMD may exert a synergic effect indeed.

We can see that our results are similar to those previously reported with the SKMD^{22,23} for the improvement in cardiovascular parameters, weight loss, and the MS, and we agree this diet could be an effective and safe way to cure patients suffering from MS.²³ Moreover, we found an improvement in NAFLD proved through normalization of transaminase levels and regression of steatosis degree. Our results have been shown to be faster than those obtained independently by a ketogenic diet²¹ or a diet with ω -3 fish oil supplementation¹⁵ for the improvement of the fatty liver disease. Maybe because of the ketogenic nature of the SKMD, its richness in ω -3 fish oil and virgin olive oil exerts a synergic effect indeed. We also have to point out that

TABLE 2. CHANGES IN LEVELS OF PARAMETERS ASSOCIATED AND NOT ASSOCIATED WITH THE METABOLIC SYNDROME DEFINITION BEFORE AND AFTER THE SPANISH KETOGENIC MEDITERRANEAN DIET

	Week 0	Week 12
Parameter associated with MS		
BMI (kg/m ²)	36.99 \pm 0.66 (100%)	32.42 \pm 0.63 (100%)
Waist circumference (cm)	114.01 \pm 3.17 (100%)	98.59 \pm 3.06 (64.29%)
Glycemia (mg/dL)	118.57 \pm 2.05 (100%)	90.14 \pm 1.59 (0%)
Triacylglycerols (mg/dL)	232.64 \pm 10.34 (100%)	111.21 \pm 2.78 (0%)
HDLc (mg/dL)	42.81 \pm 1.34 (42.86%)	58.71 \pm 1.32 (0%)
BP (mm Hg)		
Systolic	142.86 \pm 2.39 (100%)	125.36 \pm 1.84 (28.57%)
Diastolic	89.64 \pm 1.35 (93%)	77.86 \pm 1.27 (14.29%)
Patients with MS [n (%)]	14 (100%)	0 (0%)
Parameter not associated with MS		
Weight (kg)	109.79 \pm 3.07	95.86 \pm 2.76
LDLc (mg/dL)	123.43 \pm 4.26	100.36 \pm 1.84
ALT (U/L)	71.92 \pm 3.57	37.07 \pm 1.62
AST (U/L)	47.71 \pm 2.81	29.57 \pm 1.13
AST/ALT	0.62 \pm 0.02	0.80 \pm 0.02
Steatosis degree of 0/1/2/3 (%)	0/18.2/36.4/9.1	21.4/64.3/14.3/0

Data are mean \pm SEM values (percentage of patients with pathological values of metabolic syndrome [MS]) according to the new International Diabetes Federation definition. The *P* value was extremely significant ($P < 0.001$) in all the parameters studied.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; HDLc, high-density lipoprotein-cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein-cholesterol.

many components of olive oil exert, through different mechanisms of action, a favorable effect on fatty liver.²⁶

Moreover, if we have in mind that NAFLD is closely associated with the MS,¹ we are not surprised with our results because the cure of MS should be associated with at least an improvement in NAFLD. Although after the diet all the subjects were free from MS, 100% of them still have a BMI of >30 kg/m², and an overall reduction in fatty liver regression was found in 92.86% of the patients, not just the 21.4% of the patients who had a complete fatty liver regression. With these findings, our hypothesis is that with the SKMD, the regression of the MS is faster than the weight loss and the regression of NAFLD, and maybe a longer time consuming this diet is necessary to achieve a complete fatty liver regression besides the weight loss.

In conclusion, treatment of NAFLD associated with MS with SKMD seems to be safe and efficacious, improving levels of transaminases, especially ALT, the severity of steatosis, and all the parameters associated with MS. Further study is needed to confirm these results.

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

No competing financial interests exist.

REFERENCES

- Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanoue T: The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2708–2715.
- Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G: Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000;45:1929–1934.
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N: Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450–455.
- Andersen T, Gluud C: Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 1984;8:97–106.
- Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM: Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Physician* 2001;63:2185–2196.
- Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–1231.
- Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG: Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513–1517.
- Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, Lurie Y, Bass DD: Fatty liver—an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 1999;92:73–79.
- Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE: Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007;46:582–589.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960–967.
- Ruhl CE, Everhart JE: Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003;124:71–79.
- García-Monzón C, Martín-Pérez E, Iacono OL, Fernández-Bermejo M, Majano PL, Apolinario A, Larrañaga E, Moreno-Otero R: Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000;33:716–724.
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD: Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356–1362.
- Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Polychronopoulos E, Skoumas J, Stefanidis C: Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA study. *Nutr Metab* 2009;6:30.
- Feng-Shang Zhu, Su Liu, Xi-Mei Chen, Zhi-Gang Huang, Dong-Wei Zhang: Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2008;14:6395–6400.
- Volek JS, Feinman RD: Carbohydrate restriction improves the features of metabolic syndrome. Metabolic syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutr Metab* 2005;2:31.
- Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, Gleed A, Jacobs DB, Larson G, Lustig RH, Manninen AH, McFarlane SI, Morrison K, Nielsen JV, Ravnskov U, Roth KS, Silvestre R, Sowers JR, Sundberg R, Volek JS, Westman EC, Wood RJ, Wortman J, Vernon MC: Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab* 2008;5:9.
- Pérez-Guisado J: Arguments in favor of ketogenic diets. *Internet J Nutr Wellness* 2007;4:2.
- Pérez-Guisado J: Ketogenic diets and weight loss: basis and effectiveness [in Spanish]. *Arch Latinoam Nutr* 2008;58:126–131.
- Pérez-Guisado J: Ketogenic diets: additional benefits to the weight loss and unfounded secondary effects [in Spanish]. *Arch Latinoam Nutr* 2008;58:323–329.
- Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, Mavropoulos J, Silvestre P, Rockey DC, Westman EC: The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52:589–593.
- Pérez-Guisado J, Muñoz Serrano A, Alonso-Moraga A: Spanish ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutr J* 2008;7:30.
- Pérez-Guisado J, Muñoz Serrano A: A pilot study of the Spanish ketogenic Mediterranean diet: an effective therapy for the metabolic syndrome. *J Med Food* 2011;14:681–687.
- International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (accessed March 2011).
- Graif M, Yanuka M, Baraz M, Blank A, Moshkovitz M, Kessler A, Gilat T, Weiss J, Walach E, Amazeen P, Irving CS: Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol* 2000;35:319–324.
- Assy N, Nassar F, Nasser G, Grosovski M: Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:1809–1815.

7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

7.1. La dieta cetogénica mediterránea española: una dieta cardiovascularmente saludable para la pérdida de peso

De las 40 personas que iniciaron el estudio, 31 fueron las que se utilizaron en el análisis final. No se utilizaron los datos de 9 pacientes por los siguientes motivos: 3 sujetos se retiraron por falta de cumplimiento del protocolo del estudio, 4 sujetos se perdieron durante el seguimiento, 1 sujeto se retiró porque dijo que la dieta era demasiado cara y otro sujeto fue retirado al sufrir un accidente de tráfico que requirió hospitalización y le apartó de la dieta.

Como no hubo diferencias significativas en los parámetros estudiados al comparar hombres y mujeres ($p > 0,05$), los datos de ambos subgrupos fueron agrupados y presentados conjuntamente. Los cambios en todos los parámetros estudiados se muestran en la Tabla 2.

Como se puede observar en la Tabla 2, hubo una reducción altamente significativa ($p < 0,001$) en: el peso corporal (108,62 kg → 94,48 kg), IMC (36,46 kg/m² → 31,76 kg/m²), PAS (125,71 mmHg → 109,05 mmHg), PAD (84,52 mmHg → 75,24 mmHg), colesterol total (208,24 mg/dl → 186,62 mg / dl) y glucemia en ayunas (109,81 mg / dl → 93,33 mg / dl). Hubo una disminución significativa ($p = 0,0167$) en la reducción del LDLc (114,52 mg / dl → 105,95 mg / dl) y un aumento altamente significativo en el HDLc (50,10 mg/dl → 54,57 mg/dl).

Los efectos adversos ($n = 9 \rightarrow 29.03\%$ de los pacientes) fueron leves y la mayoría de ellos (94%) aparecieron y desaparecieron en la primera semana del estudio. Los síntomas más comunes en los 9 pacientes afectados fueron: estreñimiento (66,67%), astenia (55,55%), cefalea (33.33%) e insomnio (11.11%). El único síntoma persistente después de la primera semana del estudio fue el estreñimiento, que se mantuvo presente en 2 pacientes de los 9 que presentaron síntomas y se corrigió mediante el aporte extra de una cucharada sopera de harina de lino (caracterizada por ser muy alta en fibra y muy baja en hidratos de carbono asimilables) en el desayuno, almuerzo y cena. Esto suponía un aporte extra diario de unos 7 gramos de fibra dietética y menos de 0,5 g de hidratos de carbono asimilables.

Tabla 2. Cambio en los parámetros analizados antes y después de la DCME

Parametros	Semana 0*	Semana 12*	% de cambio	Valor p
Peso (kg)	108.62 \pm 3.18	94.48 \pm 2.83	13.02	<0.001
IMC (kg/m ²)	36.46 \pm 0.84	31.76 \pm 0.74	12.89	<0.001
Colesterol total (mg/dl)	208.24 \pm 5.86	186.62 \pm 5.80	10.38	<0.001
LDLc (mg/dl)	114.52 \pm 6.17	105.95 \pm 7.67	7.48	0.0167
HDLc (mg/dl)	50.10 \pm 1.69	54.57 \pm 1.50	8.19	<0.001
Triglicéridos (mg/dl)	218.67 \pm 9.55	113.90 \pm 5.20	47.91	<0.001
Glucemia ayunas (mg/dl)	109.81 \pm 2.22	93.33 \pm 1.83	15.01	<0.001
PAS (mm Hg)	125.71 \pm 5.19	109.05 \pm 4.41	13.25	<0.001
PAD (mm Hg)	84.52 \pm 2.76	75.24 \pm 2.35	10.98	<0.001

*Los resultados vienen expresados como la media \pm error estándar de la media (EEM).

7.2. La dieta cetogénica mediterránea española como una terapia efectiva para el síndrome metabólico (SM)

De las 26 personas que comenzaron esta parte del estudio, los datos obtenidos de 22 sujetos fueron utilizados en el análisis final. No se utilizaron los datos de 4 pacientes por los siguientes motivos: 3 fueron retirados por falta de cumplimiento del protocolo y 1 sujeto se perdió en el seguimiento.

El síndrome metabólico del paciente se diagnosticó siguiendo la normativa dada por la FID (tabla 1).

Como no hubo diferencias significativas en los parámetros estudiados al comparar hombres y mujeres ($p > 0,05$), los datos de ambos subgrupos fueron agrupados y presentados conjuntamente. Los cambios en todos los parámetros estudiados se muestran en la Tabla 3.

Como se puede observar en la Tabla 3, hubo una mejora altamente significativa ($p < 0,001$) en el LDLC (126,25 mg/dl → 103,87 mg/dl) y todos los parámetros estudiados asociados al síndrome metabólico (tabla 3): peso corporal (106,41 kg → 91,95 kg), índice de masa corporal (36,58 kg/m² → 31,69 kg/m²), circunferencia de la cintura (111,97 cm → 94,70 cm), glucosa plasmática en ayunas (118,81 mg / dl → 91,86 mg/dl), triglicéridos (224,86 mg/dl → 109,59 mg/dl), HDLc (44,44 → 57,95 mg/dl), PAS (141,59 mmHg → 123,64 mmHg) y PAD (89,09 mmHg → 76,36 mmHg). El parámetro más afectado fue el de los triglicéridos (51,26% de reducción). El porcentaje de pacientes con valores patológicos de síndrome metabólico tras finalizar la dieta, de acuerdo con la nueva definición de la FID fue: 77,27% para el índice de masa corporal, 63,64% en la circunferencia de la cintura, 13,64% para la glucosa plasmática en ayunas, 0% para los triglicéridos, 0% para el HDLc, 22,73% para la PAS y 9,09% para la PAD. Después de la dieta todos los sujetos estaban libres de MS de acuerdo con la definición de la FID y el 100% de ellos tenían valores normales de triglicéridos y HDLc, a pesar del hecho de que 77,27% de ellos aún tenía un IMC > 30 kg/m².

Los efectos adversos ($n = 8 \rightarrow 36,36\%$ de los pacientes) fueron leves y la mayoría de ellos (75%) aparecieron y desaparecieron en la primera semana del estudio. Los síntomas más comunes en el colectivo de pacientes que los sufrieron fueron: astenia (87,85%), cefalea (62,5%), estreñimiento (50,1%), náuseas (25%), diarrea (25%) e insomnio (25%).

Al igual que en la primera fase del estudio, el único síntoma persistente después de la primera semana del estudio fue el estreñimiento, que se mantuvo presente en 4 pacientes de los 8 que presentaron síntomas y que fue corregido en todos ellos mediante el aporte extra de una cucharada sopera de harina de lino en cada una de las 3 principales comidas.

Tabla 3: Cambio en los parámetros asociados al SM antes y después de la DCME

Parametros	Semana 0*	Semana 12*
Peso (kg)	106.41±2.38	91.95±2.22
IMC (kg/m²)	36.58±0.54 (100%)	31.69±0.54 (77.27%)
Circunferencia cintura (cm)	111.97±2.49 (100%)	94.70±2.58 (63.64%)
Glucemia ayunas (mg/dl)	118.81±1.43 (100%)	91.86±1.45 (13.64%)
Triglicéridos (mg/dl)	224.86±9.04 (95.45%)	109.59±2.68 (0%)
HDLc (mg/dl)	44.44±1.19 (59%)	57.95±1.04 (0%)
PAS (mm Hg)	141.59±1.81 (95.45%)	123.64±1.71 (22.73%)
PAD (mm Hg)	89.09±1.03 (90.91%)	76.36±1.06 (9.09%)
Pacientes con SM: n (%)	22 (100%)	0 (0%)

Los datos vienen expresados como la media ± el error standar de la media (EEM) y el porcentaje de pacientes con valores considerados como patológicos según la nueva definición de la FID. El valor de p fue altamente significativo ($p < 0,001$) en todos los parámetros estudiados.

7.3. La dieta cetogénica mediterránea española como una terapia efectiva la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)

De las 14 personas que comenzaron esta parte del estudio, todas ellas lo finalizaron. Los cambios en todos los parámetros estudiados se muestran en la Tabla 4.

Como se puede observar en la Tabla 4, hubo una mejora altamente significativa ($p < 0,001$) en el peso corporal total (109,79 kg→95,86 kg), LDLc (123,43 mg/dl→100,35 mg/dl), ALT (71,92 U/l→37,07 U/L), AST(47,71U/L→29,57 U/L), grado de esteatosis hepática [el 21,4% de los pacientes (n=3) experimentó una curación total

del HGNA y el 92,86 % (n=13) experimentó algún grado de mejoría] y todos los parámetros asociados al SM: IMC ($36,99 \text{ kg/m}^2 \rightarrow 32,42 \text{ kg/m}^2$), circunferencia de cintura ($114,01\text{cm} \rightarrow 98,59\text{cm}$), glucemia en ayunas ($118,57 \text{ mg/dl} \rightarrow 90,14 \text{ mg/dl}$), triglicéridos ($232,64 \text{ mg/dl} \rightarrow 111,21 \text{ mg/dl}$), HDLc ($42,81 \rightarrow 58,71 \text{ mg/dl}$), PAS ($142,86 \text{ mmHg} \rightarrow 125,36 \text{ mmHg}$), PAD ($89,64 \text{ mmHg} \rightarrow 77,86 \text{ mmHg}$). Después de la dieta todos los sujetos estaban libres de SM de acuerdo con la definición de la FID y el 100% de ellos tenían valores normales de triglicéridos y HDLc, a pesar del hecho de que 100% de ellos aún tenía un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.

Los efectos adversos (n = 8 → 57,14% de los pacientes) fueron leves y la mayoría de ellos (62,5%) aparecieron y desaparecieron en la primera semana del estudio. Los síntomas más comunes en el colectivo de pacientes afectos fueron: astenia (75%), cefalea (62,5%) y estreñimiento (62,5%).

Al igual que en la primera y segunda fase del estudio, el único síntoma persistente después de la primera semana del estudio fue el estreñimiento, que se mantuvo presente en 5 pacientes de los 8 que presentaron síntomas y que se corrigió en todos ellos mediante el aporte extra de una cucharada sopera de harina de lino en cada una de las 3 principales comidas.

Tabla 4: Cambio en los parámetros estudiados antes y después de la DCME

Parametros asociados al SM	Semana 0*	Semana 12*
IMC (kg/m²)	36,99±0,66 (100%)	32,42±0,63 (100%)
Circunferencia cintura (cm)	114,01±3,17 (100%)	98,59±3,06 (64,29%)
Glucemia ayunas (mg/dl)	118,57±2,05 (100%)	90,14±1,59 (0%)
Triglicéridos (mg/dl)	232,64±10,34 (100%)	111,21±2,78 (0%)
HDLc (mg/dl)	42,81±1,34 (42,86%)	58,71±1,32 (0%)
PAS (mm Hg)	142,86±2,39 (100%)	125,36±1,84 (28,57%)
PAD mm Hg	89,64±1,35 (93%)	77,86±1,27 (14,29%)
Pacientes con SM: n (%)	14 (100%)	0 (0%)
Parámetros no asociados a la definición de SM según FID		
Peso (kg)	109,79±3,07	95,86±2,76
LDLc	123,43±4,26	100,36±1,84
ALT (U/L)	71,92±3,57	37,07±1,62
AST (U/L)	47,71±2,81	29,57±1,13
AST/ALT	0,62±0,02	0,80±0,02
Grado esteatosis 0/1/2/3 [n=(%)]	0/2(14,3%)/9(64,3%)/3(21,43%)	3(21,43%)/9(64,3%)/2 (14,3%)/0

Los datos vienen expresados como la media ± el error standard de la media (EEM) y el porcentaje de pacientes con valores considerados como patológicos según la nueva definición de la FID. El valor de p fue altamente significativo ($p < 0,001$) en todos los parámetros estudiados.

8. DISCUSIÓN GENERAL

8.1. La dieta cetogénica mediterránea española: una dieta cardiovascularmente saludable para la pérdida de peso

8.1.1. Pérdida de peso

Es comúnmente aceptado que el consumo de una dieta alta en grasas y proteínas estará asociado a una mayor ganancia de peso. Sin embargo, nuestros resultados confirman lo contrario, pues la DCME, siendo alta en proteínas y grasas, es una terapia eficaz para la pérdida de peso cuando se hace sin restricción calórica alguna. Esto podría ser debido al hecho de que existe un efecto sinérgico entre la naturaleza cetogénica alta en proteínas de la dieta y su riqueza en grasas consideradas saludables, como son los ácidos grasos monoinsaturados y los poliinsaturados omega 3. No tenemos datos sobre el porcentaje de grasa corporal y la masa corporal magra perdida. Sin embargo, en nuestros pacientes observamos una pérdida selectiva de grasa con preservación de gran parte de la masa muscular, ya que cuando comparamos esta pérdida de peso con pérdidas de peso asociadas a dietas hipocalóricas pudimos apreciar que los sujetos sometidos a la DCME no mostraban el típico aspecto físico de flacidez que hemos observado antes con dietas hipocalóricas, sino que por el contrario, tenían un aspecto físico más similar al de una liposucción, ya que constatamos que la grasa se eliminó de diversos áreas específicas de depósito graso, incluyendo el abdomen, los muslos, las caderas, los glúteos, la cintura, el cuello y la parte superior de los brazos. Nuestra hipótesis se basa en las siguientes afirmaciones:

1. Muchos estudios han confirmado que la dieta cetogénica es un tratamiento efectivo para la obesidad¹⁻⁷. Además, se ha comprobado que a igual número de calorías ingeridas, las dietas cetogénicas son más eficaces para lograr una mayor pérdida de grasa que las dietas convencionales altas en hidratos de carbono y bajas en grasas^{1,7}. De hecho, las dietas bajas en hidratos de carbono han demostrado ser más efectivas que las dietas convencionales a la hora de favorecer una pérdida selectiva de grasa y una mayor preservación de la masa muscular^{1,5-7}. Este efecto logrado pudiera ser debido a que las dietas con una mayor riqueza en proteínas favorecen mejoras en la composición corporal a igualdad de peso perdido⁸.

2. Se ha observado que cuando una dieta es rica en ácidos grasos monoinsaturados, ésta se asocia a una menor distribución central o abdominal de la grasa almacenada⁹.
3. Al comparar dos dietas isocalóricas, una convencional baja en grasas y alta en hidratos de carbono con otra muy baja en hidratos de carbono y rica en grasas saturadas, la segunda es más eficaz para preservar la masa magra⁴. Por otra parte, los ácidos grasos omega 3 del pescado, DHA y EPA pudieran tener un efecto "anti-obesidad", así como mejorar la sensibilidad hacia la insulina¹⁰.

En relación con el consumo moderado de vino tinto de la DCME, estamos de acuerdo con la afirmación de que el consumo moderado de vino tinto (<450 ml) no está asociado con diferencias en el peso corporal¹¹, por lo que este consumo no afectan a la pérdida de peso. Se necesitaría estudios adicionales para examinar el papel potencial de la DCME por la pérdida selectiva de grasa y su efecto protector contra el catabolismo muscular.

8.1.2. Control glucémico

Todos los pacientes sometidos a la DCME mejoraron significativamente su glucemia en ayunas. Estos hallazgos podrían sustentarse en los siguientes hechos:

1. Ha sido demostrado que las dietas bajas en hidratos de carbono disminuyen los niveles de glucosa en ayunas, incluso independientemente de que haya o no pérdida de peso asociada^{12,13}.
2. En sujetos resistentes a la insulina, los ácidos grasos monoinsaturados mejoran la resistencia a ésta y por tanto mejoran sus glucemias⁹.
3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 del pescado, DHA y EPA también mejoran la sensibilidad hacia la insulina¹⁰.

Nuestros datos no son suficientes para afirmar con precisión si la DCME es igual o mejor que una dieta cetogénica convencional para mejorar el control glucémico

debido a su mayor contenido de ácidos grasos monoinsaturados y omega 3 DHA y EPA, habría que diseñar un estudio al respecto.

Pensamos que el consumo moderado de vino tinto de la DCME no tuvo efecto (beneficioso o adverso) alguno en el control glucémico, ya que Gin et al. informaron que el consumo moderado de vino durante la comida, no tuvo ningún efecto adverso en el control glucémico de los pacientes diabéticos, por lo que no parece necesario prohibir el consumo de vino tinto con moderación en las comidas de los pacientes diabéticos¹⁴.

8.1.3. Parámetros cardiovasculares

Los datos presentados en este estudio mostraron que la DCME disminuye significativamente el colesterol total, LDLc, triglicéridos, PAS, PAD y aumenta significativamente el nivel de HDLc. Este perfil cardiovascularmente saludable es probablemente debido a la interacción favorable de la pérdida de peso y los componentes de la DCME: alto contenido proteíco de la dieta cetogénica, aceite de oliva virgen, aceite de pescado, vino tinto y vegetales. Nuestros argumentos se basan en los siguientes hallazgos:

1. Las dietas cetogénicas mejoran todos los aspectos de la dislipidemia aterogénica disminuyendo los niveles de triglicéridos tanto en ayunas como postprandiales y aumentando el tamaño de las partículas HDLc y LDLc^{1,15}. Además, cuando la dieta cetogénica es de tipo proteínico, es decir, más alta en proteínas que en grasa, como es el caso de la DCME, el nivel de LDLc también disminuye¹⁵⁻¹⁷.
2. La ingestión de aceite de oliva virgen aumenta los niveles de HDLc¹⁸ y disminuye los niveles de LDLc¹⁹⁻²¹ y la presión arterial^{20,21}.
3. Los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3, son capaces de reducir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos^{22,23}.
4. El consumo habitual y moderado de vino tinto (unos 400ml/day) reduce significativamente el LDLc y aumenta significativamente el HDLc en pacientes hipercolesterolemicos²⁴.

5. La dietas bajas en carbohidratos y altas en proteínas son más efectivas que las dietas convencionales altas en carbohidratos a la hora de disminuir presión arterial, tanto diastólica y sistólica²⁵.
6. Un mayor consumo de vegetales se asocia a una menor presión arterial diastólica²⁶.

8.2. La dieta cetogénica mediterránea española como una terapia efectiva para el síndrome metabólico

En esta segunda fase del estudio de 12 semanas de duración, la DCME produjo una reducción muy significativa en todos los parámetros asociados al síndrome metabólico según la definición de la FDI. Después de realizar la DCME, el 100% de los pacientes que inicialmente presentaban SM, ya no presentaban dicho SM, a pesar del hecho de que el 77,27% de ellos todavía tenía un índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2 . Esto fue muy probablemente debido a la corta duración del estudio, ya que si bien en esas 12 semanas perdieron bastante peso (una media de 14,46 kg) dicha pérdida de peso no fue suficiente para bajar el IMC por debajo de 30 debido al alto peso de partida inicial. Si tenemos en cuenta los resultados de nuestro estudio con el hecho de que la bibliografía científica demuestra que los componentes básicos de la DCME son métodos eficaces contra el SM, prodríamos lanzar la hipótesis de que la DCME podría ejercer dicho efecto curativo en el SM gracias al posible efecto sinérgico de sus componentes. Nuestra hipótesis se basa en los siguientes hallazgos:

1. Una restricción dietética de los hidratos de carbono ingeridos, mejora todas las características del síndrome metabólico y estos efectos beneficiosos no requieren de que haya una pérdida de peso asociada^{27,28}. Este hallazgo podría tener un gran protagonismo a la hora de explicar por qué todos los pacientes de nuestro estudio fueron curados del SM a pesar del hecho de que el 77,27% de ellos todavía tenía un índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2 . Así, se ha demostrado que la restricción en hidratos de carbono es capaz de mejorar los marcadores del síndrome metabólico tanto en sujetos normales, como en pacientes que ya tienen el síndrome metabólico y en aquellos que han desarrollado diabetes tipo 2^{27,28}.

Esto no nos debería de sorprender si tenemos en cuenta que la dieta cetogénica es capaz por si sola de mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, de tal forma que los medicamentos utilizados para la diabetes deberían de ser reducidos, según las mejoras del paciente, e incluso podrían llegar a ser interrumpidos²⁹. Cuando se hacen comparaciones en dietas suministradas *ad libitum*, las dietas bajas en hidratos de carbono son más efectivas que las dietas convencionales altas en hidratos de carbono y bajas en grasas a la hora de favorecer la pérdida de peso y mejorar el síndrome metabólico; además, la sustitución de los hidratos de carbono por una mayor cantidad de proteínas ejerce una mejora en el síndrome metabólico. Por el contrario, las dietas convencionales bajas en grasas y altas en hidratos de carbono son capaces de exacerbar el síndrome metabólico²⁷. Por esa razón, algunos autores consideran que el síndrome metabólico podría ser visto como una generalización de la intolerancia a los hidratos de carbono que caracteriza a la diabetes franca, por lo que dicho síndrome debería de ser definido por aquellos marcadores fisiológicos que responden a una reducción en la dieta de los hidratos de carbono ingeridos^{27,28}.

2. A pesar de la que la dieta mediterránea es considerada como una de las más saludables del mundo, algunos autores no han encontrado relación alguna entre la adherencia a la dieta mediterránea y una menor prevalencia del síndrome metabólico, a pesar de que algunos componentes de la dieta mediterránea tradicional han demostrado ejercer un efecto protector con el síndrome metabólico³⁰. Esto podría ser debido a que dicha dieta está sustentada en los hidratos de carbono, teniendo un gran protagonismo el trigo y sus derivados, la fruta y las legumbres. De hecho, se ha sugerido que no todos los componentes de la dieta mediterránea son susceptibles de proporcionar el mismo nivel de protección³¹. En este sentido, sólo algunos componentes de la dieta mediterránea podrían ser considerados como agentes medicinales para el síndrome metabólico. De todos estos componentes, los cuatro componentes que caracterizan a la dieta mediterránea española por ejercer estas propiedades anti-síndrome metabólico, son aquellos que se utilizaron para confeccionar la DCME: el aceite de oliva virgen^{30,32-35}, los aceites del pescado derivado de los ácidos grasos omega 3^{34,36-39}, el consumo de vegetales o ensalada³⁰ y el consumo moderado de vino tinto^{30,3240-43}.

8.3. La dieta cetogénica mediterránea española como una terapia efectiva para la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA)

Tras finalizar la tercera fase del estudio y por tanto las 12 semanas de seguimiento de pacientes con EHGNA sometidos a la DCME, observamos una mejoría en esta patología demostrada a través de una normalización de las transaminasas y una regresión del grado previo de esteatosis hepática que presentaban. Nuestros resultados han demostrado que nuestra dieta es más rápida a la hora de mejorar la EHGNA que una dieta cetogénica convencional alta en grasas⁴⁴ o una dieta fundamentada en los hidratos de carbono pero enriquecida con ácidos grasos omega-3 de aceite de pescado⁴⁵. Además, hay que tener en cuenta que muchos de los componentes del aceite de oliva virgen ejercerían también a través de diferentes mecanismos de acción, un efecto favorable sobre el hígado graso⁴⁶. Por todo ello, tal vez nuestros buenos resultados sean debidos al efecto sinérgico de la naturaleza cetogénica de la DCME, su riqueza en aceite de oliva virgen y en ácidos grasos omega 3. Por otra parte, si consideramos que la EHGNA está estrechamente asociada con el SM, no nos deberían de sorprender nuestros resultados, ya que al curar el SM de los pacientes estudiados hubo asociado una mejora de la EHGNA. Si analizamos detalladamente los resultados, después de la dieta todos los sujetos estaban libres de SM, el 100% todavía tenía un IMC > 30 kg/m², el 92,86% de los pacientes experimentó una mejoría en el hígado graso y el 21,4% de los pacientes tenían una regresión completa de dicho hígado graso. Con estos hallazgos, nuestra hipótesis es que con la DCME, un tiempo de 12 semanas es suficiente para provocar una curación del SM en pacientes que tienen de partida un IMC superior a 35, perder peso y mejorar la EHGNA, sin embargo no sería suficiente para provocar una pérdida de peso que bajase el IMC por debajo de 30 y que tuviese asociada en todos los pacientes una regresión completa de la EHGNA. Probablemente sería necesario someter a los pacientes a la DCME durante un periodo de tiempo más largo con el objetivo de provocar una mayor pérdida de peso y una regresión completa del hígado graso.

8.4. Bibliografía de la discusión general

1. Pérez-Guisado J. Arguments In Favor Of Ketogenic Diets. Internet J Nutr Wellness. 2007; 4: 2.
2. Cassady BA, Charboneau NL, Brys EE, Crouse KA, Beitz DC, Wilson T. Effects of low carbohydrate diets high in red meats or poultry, fish and shellfish on plasma lipids and weight loss. Nutr Metab. 2007; 4: 23.
3. Dashti HM, Al-Zaid NS, Mathew TC, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, et al. Long Term Effects of Ketogenic Diet in Obese Subjects with High Cholesterol Level. Mol Cell Biochem 2006; 286: 1-9.
4. Noakes M, Foster PR, Keogh JB, James AP, Mamo JC, Clifton PM. Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk. Nutr Metab. 2006; 3: 7.
5. Young CM, Scanlan SS, Im HS, Lutwak L. Effect on body composition and other parameters in obese young men of carbohydrate level of reduction diet. Am J Clin Nutr. 1971; 24: 290-96.
6. Benoit FL, Martin RL, Watten RH. Changes in body composition during weight reduction in obesity: Balance studies comparing effects of fasting and a ketogenic diet. Ann Intern Med 1965; 63: 604-12.
7. Pérez-Guisado J. Ketogenic diets and weight loss: basis and effectiveness. Arch Latinoam Nutr. 2008; 58:126-31.
8. Noakes M. The role of protein in weight management. Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 17(Suppl 1):169-71.
9. Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, et al. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. Diabetes Care 2007; 30: 1717-23.

10. Li JJ, Huang CJ, Xie D. Anti-obesity effects of conjugated linoleic acid, docosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. *Mol Nutr Food Res.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18306430> - #2008 ; 52: 631-45.
11. Beulens JW, van Beers RM, Stolk RP, Schaafsma G, Hendriks HF. The effect of moderate alcohol consumption on fat distribution and adipocytokines. *Obesity.* 2006; 14: 60-66.
12. Nielsen JV, Joensson E. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. Stable improvement of bodyweight and glycemic control during 22 months follow-up. *Nutr Metab.* 2006; 3: 22.
13. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effects of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2005 142: 403-11.
14. Gin H, Morlat P, Ragnaud JM, Aubertin J. Short-term effect of red wine (consumed during meals) on insulin requirement and glucose tolerance in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1992; 1: 546-48.
15. Pérez-Guisado J. Ketogenic diets: additional benefits to the weight loss and unfounded secondary effects. *Arch Latinoam Nutr.* 2008; 58: 323-29.
16. Dashti HM, Bo-Abbas YY, Asfar SK, Mathew TC, Hussein T, Behbahani A, et al. Ketogenic diet modifies the risk factors of heart disease in obese patients. *Nutrition.* 2003; 19: 901-02.
17. Dashti HM, Mathew TC, Khadada M, Al-Mousawi M, Talib H, Asfar SK, et al. Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Mol Cell Biochem.* 2007; 302: 249-56.
18. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-rich diet improves posprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26: 434-44.
19. Gimeno E, Fitó M, Lamuela-Raventós RM, Castellote AI, Covas M, Farré M, et al. Effect of ingestion of virgin olive oil on human low-density lipoprotein composition. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56:114-20.

20. Waterman E, Lockwood B. Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev.* 2007; 12: 331-42.
21. Covas MI. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol Res.* 2007; 55: 175-86.
22. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(Suppl 1): 232-37.
23. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1:CD003205.
24. Naissides M, Mamo JC, James AP, Pal S. The effect of chronic consumption of red wine on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2006; 185: 438-45.
25. Sargrad KR, Homko C, Mozzoli M, Boden G. Effect of high protein vs high carbohydrate intake on insulin sensitivity, body weight, hemoglobin A1c, and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 573-80.
26. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD, Crawford DA. Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension. *J Nutr.* 2008; 138: 364-70.
27. Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutr Metab.* 2005; 2: 31.
28. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab.* 2008; 5: 9.
29. Yancy WS Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab.* 2005; 2: 34.

30. Alvarez-León EE, Henríquez P, Serra-Majem L. Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr.* 2006; 9: 1089-98.
31. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol.* 2004; 19: 9-13.
32. Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J, Márquez-Sandoval F, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19: 563-70.
33. Konstantinidou V, Khymenets O, Covas MI, de la Torre R, Muñoz-Aguayo D, Anglada R, et al. Time Course of Changes in the Expression of Insulin Sensitivity-Related Genes after an Acute Load of Virgin Olive Oil. *OMICS* 2009; 13:431-38.
34. Baños G, Pérez-Torres I, El Hafidi M. Medicinal agents in the metabolic syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2008; 6: 237-52.
35. Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived MUFA in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51: 1235-48.
36. Vasil'ev AP, Strel'tsova NN, Sekisova MA. Effect of omega-3 fatty acids on the serum lipid profile and microcirculation in patients with metabolic syndrome and hypertensive disease. *Klin Med (Mosk)* 2009; 87: 37-41.
37. Yashodhara BM, Umakanth S, Pappachan JM, Bhat SK, Kamath R, Choo BH: Omega-3 fatty acids: a comprehensive review of their role in health and disease. *Postgrad Med J.* 2009; 85: 84-90.
38. Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health.* 2009; 20: 41-49.
39. Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, Kennish JM, Tejero ME. Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. *Int J Circumpolar Health.* 2005; 64: 396-08.

40. Monteiro R, Soares R, Guerreiro S, Pestana D, Calhau C, Azevedo I. Red wine increases adipose tissue aromatase expression and regulates body weight and adipocyte size. *Nutrition*. 2009; 25: 699-05.
41. Liu L, Wang Y, Lam KS, Xu A. Moderate wine consumption in the prevention of metabolic syndrome and its related medical complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008; 8: 89-98.
42. Jelski W, Szmirkowski M. Effect of ethanol on metabolic syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2007; 117: 306-11.
43. Park CE, Kim MJ, Lee JH, Min BI, Bae H, Choe W, et al. Resveratrol stimulates glucose transport in C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase. *Exp Mol Med*. 2007; 39: 222-29.
44. Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 589-93.
45. Feng-Shang Zhu, Su Liu, Xi-Mei Chen, Zhi-Gang Huang, Dong-Wei Zhang. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 6395-400.
46. Assy N, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 1809-15.

9. CONCLUSIONES

De las tres fases del estudio podríamos concluir lo siguiente:

1. La dieta cetogénica mediterránea española (DCME) es una terapia segura y efectiva para perder peso, promover un perfil lipídico no aterogénico, bajar la presión arterial y mejorar la glucemia en ayunas.
2. La dieta cetogénica mediterránea española (DCME) es una terapia segura y efectiva para curar pacientes con síndrome metabólico (SM).
3. La dieta cetogénica mediterránea española (DCME) es una terapia segura y efectiva para tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) asociada al síndrome metabólico.

10. CONCLUSIONS

We can conclude from the three parts of our study the following:

1. The Spanish ketogenic Mediterranean diet (SKMD) is a safe, an effective way of losing weight, promoting non-atherogenic lipid profiles, lowering blood pressure and improving fasting blood glucose levels.
2. The Spanish ketogenic Mediterranean diet (SKMD) is an effective and safe way to cure patients suffering from metabolic syndrome.
3. The Spanish ketogenic Mediterranean diet (SKMD) is an effective and safe way to treat patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) associated to the MS.