

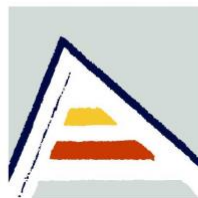
NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

**Revisión de los efectos de la dieta
cetogénica sobre enfermedades
derivadas de la hiperinsulinemia y de
la inflamación crónica de bajo grado**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Bárbara M^a Tárraga López

Tutor: Frutos Carlos Marhuenda Egea



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

RESUMEN

Las enfermedades crónicas son aquellas de alta prevalencia y no son curables. En los últimos años, las cifras de muertes por enfermedades crónicas han ido en aumento exponencial y todo indica a que esto seguirá así las próximas décadas.

Se realizó una búsqueda de artículos científicos, principalmente revisiones y ensayos clínicos, en distintas bases de datos utilizando los descriptores “Ketogenic diet” y “Metabolite” dónde se encontraron varios artículos que iniciaron la búsqueda más exhaustiva sobre el tema a tratar.

Varias de las enfermedades crónicas más comunes suelen compartir los mismos causantes, como la hiperinsulinemia y la inflamación crónica de bajo grado, y en esta revisión se va a tratar de exponer cada uno de ellos y de establecer una relación causa-efecto entre sí con las enfermedades que provocan o exacerban: diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico, estrés oxidativo, cáncer, enfermedades neurodegenerativas... Una vez establecida la relación, se va a proponer la dieta cetogénica como protocolo de intervención dietético-nutricional con el fin de mejorar el pronóstico de esas enfermedades y/o mitigar sus síntomas.

Por un lado, viendo los buenos efectos que ofrece la dieta cetogénica en varias enfermedades, se podría considerar este protocolo de intervención dietético-nutricional como una posible herramienta para mejorar el estado de salud de los individuos que padecen, sobretodo, de hiperinsulinemia y/o inflamación crónica de bajo grado. Por otro lado, habría que tener en cuenta que hacen falta más estudios y evidencias científicas que avalen el efecto beneficioso de este tipo de intervención dietético-nutricional sobre enfermedades más graves y complejas como son el cáncer o el Alzheimer.

Palabras clave: dieta cetogénica, hiperinsulinemia, inflamación crónica de bajo grado, metabolitos, cuerpos cetónicos.

ABSTRACT

Chronic diseases are those of high prevalence and are not curable. In recent years, the numbers of deaths from chronic diseases have been increasing exponentially and everything indicates that this will continue well in the coming decades.

A search was made of scientific articles, mainly reviews and clinical trials, in different databases using the descriptors "Ketogenic diet" and "Metabolite" where several articles were found that initiated a more exhaustive search on the subject to be treated.

Several of the most common chronic diseases tend to share the same causes, such as hyperinsulinemia and chronic low-grade inflammation, and in this review we will try to expose each of them and establish a cause-effect relationship with each other with diseases that cause or exacerbate: diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, oxidative stress, cancer, neurodegenerative diseases... Once the relationship is established, the ketogenic diet will be proposed as a dietetic-nutritional intervention protocol in order to improve the prognosis of those diseases and/or mitigate their symptoms.

On the one hand, seeing the good effects that the ketogenic diet offers in several diseases, this protocol of dietetic-nutritional intervention could be considered as a possible tool to improve the health status of the individuals suffering, above all, from hyperinsulinemia and/or chronic inflammation of low grade. On the other hand, it should be borne in mind that more studies and scientific evidence are needed to support the beneficial effect of this type of dietary-nutritional intervention on more serious and complex diseases such as cancer or Alzheimer's.

Key words: ketogenic diet, hyperinsulinemia, chronic low-grade inflammation, metabolites, ketone bodies.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVO.....	5
3. METODOLOGÍA.....	5
4. DESARROLLO.....	6
4.1. Inflamasomas	
4.2. Hiperinsulinemia en relación con la inflamación crónica	
4.3. Hiperinsulinemia en relación con enfermedades y patologías subyacentes: estrés oxidativo, trastornos neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes, cáncer y síndrome de ovario poliquístico.	
4.4. Dieta cetogénica y los cuerpos cetónicos.	
4.5. Protocolo de ayuno intermitente en relación con enfermedades crónicas.	
5. DISCUSIÓN.....	14
6. CONCLUSIÓN.....	17
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

1. INTRODUCCIÓN

Se entienden como enfermedades crónicas aquellas que son de alta prevalencia y no curables. Para el año 2005 la OMS calculó que 35 millones de personas murieron por culpa de una enfermedad crónica, de las cuales la mitad eran mujeres menores de 70 años. Tres años más tarde la OMS calculó que en 2008, 36 millones de personas murieron de una enfermedad crónica, de las cuales la mitad pertenecían al sexo femenino y el 29% era de menos de 60 años de edad. Como podemos observar, es que hasta ahora esas cifras han ido en crecimiento exponencial. (Organización Mundial de la Salud, OMS)

Hoy en día, la mayor parte de las enfermedades crónicas modernas apuntan a comparten los mismos causantes, y precisamente esta revisión va a estar centrada en ellos: inflamación de bajo grado o no aguda (Tarkun et al., 2004), resistencia a la insulina, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo... Estas enfermedades son las más comunes a nivel mundial y, dejando a un lado el entorno, los hábitos y la predisposición genética del individuo, son las principales desencadenantes de la Diabetes Mellitus Tipo 2, el síndrome metabólico, el sobrepeso y la obesidad.

Más allá de estas enfermedades, existe una relación cada vez más significativa entre la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina entre otras, con enfermedades autoinmunes, depresión, trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer (Lin & Beal, 2006) e incluso algunos tipos de cáncer (David W. Kamp, M. D., 2011).

Cada vez hay más avances en los tratamientos farmacológicos e intervenciones quirúrgicas por parte de la medicina moderna para tratar dichas enfermedades, pero por otro lado parece interesante averiguar más acerca de tratamientos de carácter preventivo de tipo dietético y, de hecho, hay cada vez más estudios que avalan una mejora y reducción de dichas enfermedades con una intervención dietética bien programada. (Roberts & Barnard, 2005)

2. OBJETIVO

El objetivo principal de revisión va a estar centrado en hallar evidencias que avalen los efectos de una dieta cetogénica, a modo de protocolo o intervención, sobre las enfermedades crónicas, centrándose sobretodo en las desencadenadas por la inflamación crónica de bajo grado y la hiperinsulinemia.

En primer lugar, esta revisión va a introducir y repasar los principales campos a tratar: los tipos de enfermedades crónicas, sus desencadenantes y causas, su estrecha relación con la nutrición del individuo y su posible mejora con la interacción cuerpos cetónicos resultantes de un protocolo dietético cetogénico.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda de artículos científicos, mayormente revisiones y ensayos clínicos, en distintas bases de datos usando principalmente los descriptores “Ketogenic Diet” y “Metabolite” principalmente con la ayuda del **DeCS**. Los criterios de inclusión para los artículos han sido:

- Artículos y estudios científicos
- Artículos que estudien los efectos de la dieta cetogénica en relación con sus metabolitos (cuerpos cetónicos).
- Excluir los artículos repetidos
- Artículos en inglés

En **PubMed** se introdujo en el cuadro de búsqueda: (Ketogenic Diet[Title/Abstract]) AND Metabolite[Title/Abstract] Filters: Published from 2009 to now; English. Aparecieron 22 ítems de los cuales se seleccionó 5 para realizar una primera búsqueda acerca del tema de la revisión de este trabajo.

Más adelante se realizaron varias búsquedas más concretas en la base de datos **PubMed**, **Scielo** y **Scopus** con los siguientes descriptores: “Ketogenic diet”, “Hyperinsulinemia”, “Fasting” AND “Ketogenic diet”, “Low grade inflammation”, “Chronic Inflammation” AND “Insulin Resistance”, “Ketogenic Diet” AND “Chronic

Disease”. Estos se utilizaron para reunir todas las referencias bibliográficas de esta revisión y se aplicaron los mismos criterios de inclusión mencionados anteriormente.

4. DESARROLLO

4.1. Inflamasomas

Los inflamasomas son plataformas moleculares que se activan en una infección celular o estrés que desencadena la maduración de citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina-1 β para activar el sistema inmunitario innato.

Se han hallado interesantes asociaciones entre la actividad del inflamasoma no-regulado con enfermedades hereditarias humanas y enfermedades inflamatorias adquiridas, por lo que cabe resaltar la importancia de esta vía en la adaptación de las respuestas inmunes del organismo humano.

Inflamasomas NLR-subconjuntos: NLRP1, NLRP3 y NLRC4 son subconjuntos de la familia NLR y, por lo tanto, tienen dos características comunes: el primero es un dominio de unión a nucleótidos (NBD) que está unido por un ribonucleótido-fosfato (rNTP) y es importante para la auto-oligomerización. La segunda es una repetición rica en leucina en el término C (LRR), que sirve como un dominio de reconocimiento de ligando para otros receptores (por ejemplo, TLR) o ligandos microbianos. (Schroder & Tschopp, 2010)

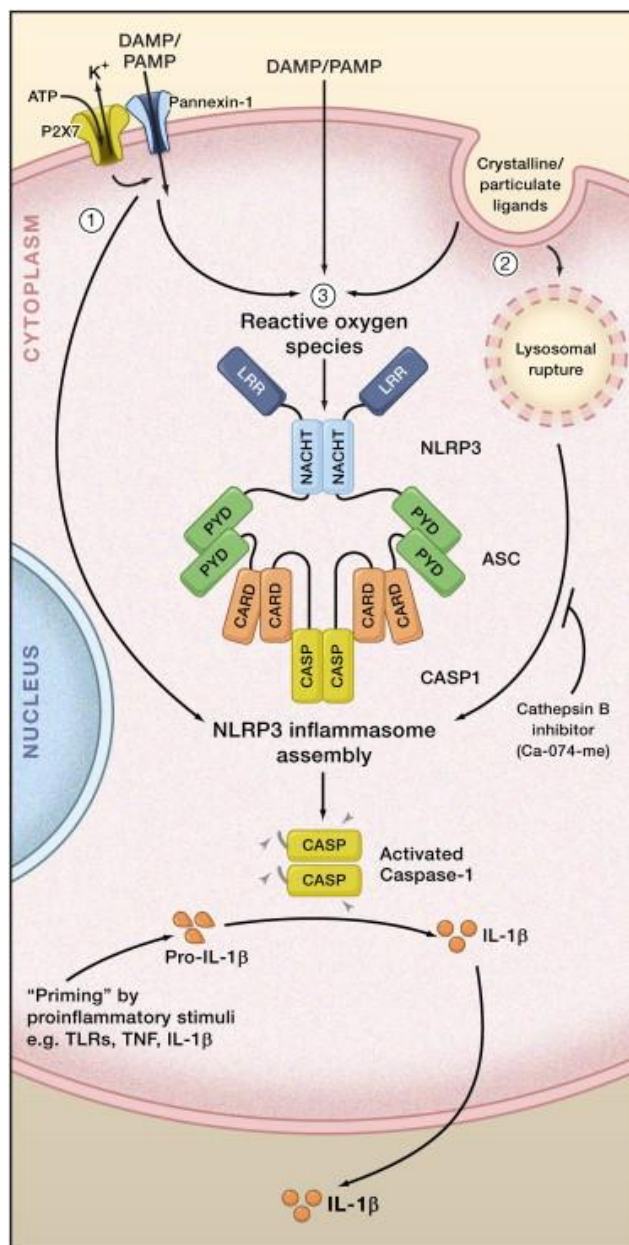


Figura 1. Activación del inflamasoma NLRP3 (Schroder & Tschopp, 2010)

En esta figura podemos ver la acción de los inflamasomas NLRP3 previamente activados. También se puede observar la liberación celular de las interleucinas-1 β , estimulando así la respuesta proinflamatoria en el organismo.

La potente actividad del inflamasoma para dirigir las respuestas inmunes innatas se demuestra claramente mediante una serie de enfermedades hereditarias y adquiridas en las que la actividad del inflamasoma subgrupo NLRP3 está desregulada, y el éxito con el que muchas de estas enfermedades pueden tratarse ahora con antagonistas de IL-1 β o su receptor. (Schroder & Tschopp, 2010)

Posteriormente se va a tratar de unir este tipo de respuestas inflamatorias desreguladas con algunas enfermedades mencionadas en la introducción y sus posibles consecuencias.

4.2. Hiperinsulinemia en relación con la inflamación crónica

Algunos datos sugieren que los macrófagos en el tejido adiposo blanco desempeñan un papel activo en la obesidad mórbida y que las actividades inflamatorias relacionadas con los macrófagos pueden contribuir a la patogénesis de la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. El estudio propone que la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad es, al menos en parte, una enfermedad inflamatoria crónica iniciada en el tejido adiposo. (Xu et al., 2003)

Otro estudio relaciona la acción de las tiazolidinedionas o estatinas en pacientes obesos. Esto es debido a que los dos compuestos poseen propiedades antiinflamatorias y por lo tanto se considera que la obesidad corresponde a una condición inflamatoria subclínica que promueve la producción de factores proinflamatorios implicados en la hiperinsulinemia o resistencia a la insulina. (Bastard et al., 2006)

Cabe destacar que no sólo puede ocurrir esto en pacientes obesos, si no que existe un grupo de población que posee un índice de masa corporal (IMC) dentro del rango normal (18,5 - 24,9 kg/m²) y un porcentaje de grasa corporal alto. Esto se debe a que el individuo presenta un desequilibrio importante a nivel hormonal y por lo tanto posee mayor riesgo de sufrir síndrome metabólico, disfunción cardiometabólica y mayor mortalidad. Recientemente, también se ha demostrado que los pacientes con enfermedad coronaria con IMC normal y obesidad central (tejido adiposo abdominal) tienen el mayor riesgo de mortalidad en comparación con otros patrones de adiposidad. Por lo tanto, es importante reconocer estos grupos de alto riesgo para una mejor estratificación de riesgo basada en el porcentaje de grasa corporal. Existe la necesidad de una definición actualizada de obesidad basada en la adiposidad y no en el peso corporal (Oliveros, Somers, Sochor, Goel, & Lopez-Jimenez, 2014).

Estos hallazgos son bastante relevantes a la hora de tratar el tema de la inflamación crónica y la hiperinsulinemia ya que puede haber sujetos que no sean obesos y sufran los mismos problemas que los sujetos obesos, como la inflamación crónica generada por el tejido adiposo en exceso.

4.3. Hiperinsulinemia en relación con enfermedades y patologías subyacentes: estrés oxidativo, trastornos neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes, cáncer y síndrome de ovario poliquístico.

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de desechar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante.

Se ha relacionado con la resistencia a la insulina, y varios ensayos clínicos han demostrado una mejora de la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos y resistentes a la insulina tratados con antioxidantes.

En un estudio se midieron los niveles plasmáticos de 8-epi-PGF2 α en hombres obesos y no obesos para investigar la relación del estrés oxidativo con la adiposidad y la resistencia a la insulina. (Urakawa et al., 2003)

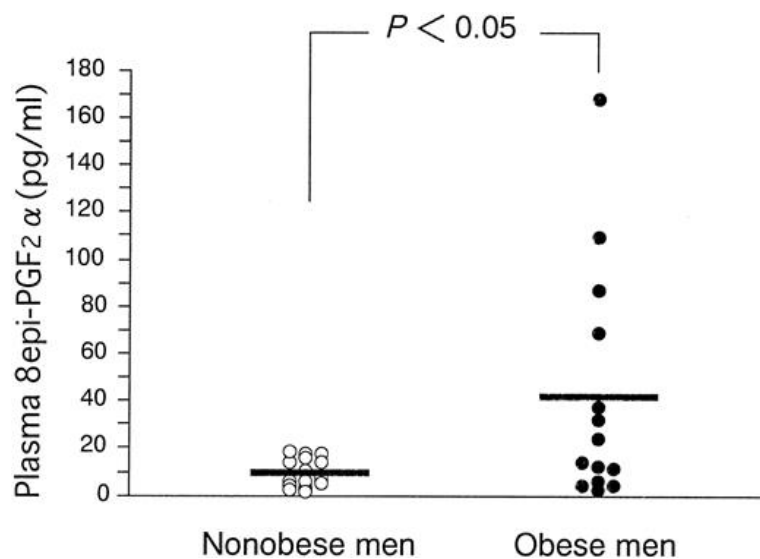


Figura 2. Niveles plasmáticos de 8-epi-PGF2 α en hombres obesos (•) y no obesos (○). Los niveles plasmáticos de 8-epi-PGF2 α en hombres obesos aumentaron significativamente en comparación con los de hombres no obesos ($P < 0.05$).

(Barbagallo & Dominguez, 2014)

Por otra parte, adentrándonos en la relación entre la hiperinsulinemia y los trastornos neurodegenerativos podemos ver que hay evidencias epidemiológicas y biológicas que apoyan un vínculo entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad de Alzheimer (EA). Las personas con diabetes tienen una mayor incidencia de deterioro cognitivo y un mayor riesgo de desarrollar todo tipo de demencia. Las alteraciones cerebrovasculares, la acción de la insulina, la resistencia a la insulina, el metabolismo amiloide alterado, la hiperglucemia crónica y los episodios de hipoglucemia recurrente parecen desempeñar un papel importante. (Barbagallo & Dominguez, 2014)

Las células tumorales tienen un metabolismo especial. Entre las muchas diferencias con los tejidos no transformados, quizás la más relevante es que dependen de la glucosa como fuente de energía y carbono. (N El Mjiyad, A Caro-Maldonado, S Ramirez-Peinado, & C Munoz-Pinedo, 2011)

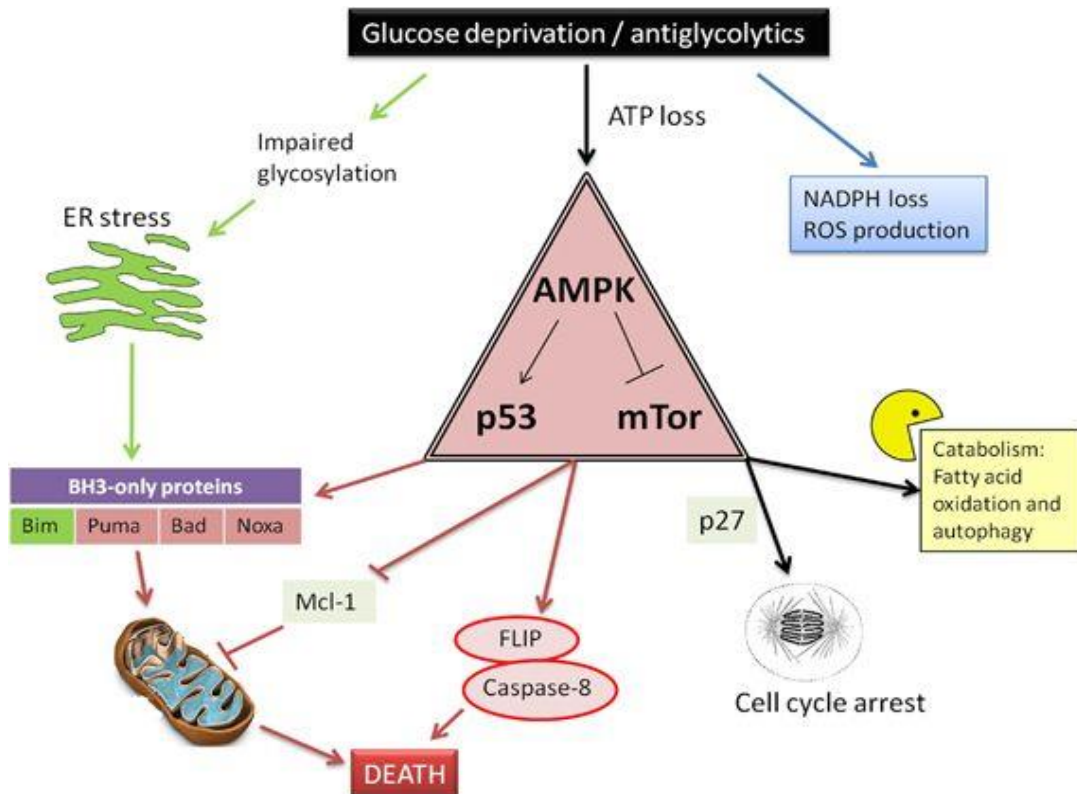


Figura 3. La inhibición del metabolismo de la glucosa promueve el catabolismo, la detención del ciclo celular o la muerte celular. La privación de glucosa o el tratamiento con antiglicolíticos conduce a la pérdida de ATP, la glicosilación de proteínas deterioradas y del estrés oxidativo. El agotamiento de ATP inactiva mTor y activa AMPK: esta quinasa induce la detención del ciclo celular a través de p27. AMPK también inhibe mTor y activa p53. La inhibición de mTor conduce a la autofagia, y AMPK y p53 promueven la inducción de proteínas solo BH3 y la muerte celular. La inhibición del metabolismo de la glucosa puede inducir la muerte celular a través de la vía mitocondrial o a través de la caspasa-8, y puede promover la regulación hacia abajo de la flipasa, sensibilizando así las células a los receptores de la muerte. (N El Mjyad et al., 2011)

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad importante para la salud pública, que afecta a una de cada cinco mujeres en edad reproductiva. Las implicaciones clínicas incluyen características reproductivas, metabólicas y psicológicas. Es un trastorno metabólico y reproductivo importante que confiere un mayor riesgo de sufrir diabetes tipo 2 ya que las mujeres afectadas tienen una marcada resistencia a la insulina, independientemente de la obesidad. Mientras que una mujer con SOP que además tiene sobrepeso, puede mostrar resistencia a la insulina extrínseca asociada con la adiposidad (y no con el SOP), una mujer delgada con SOP puede presentar resistencia a la insulina asociada al síndrome y además a un aumento de grasa visceral no visible. (Dumitrescu, Mehedintu, Briceag, Purcarea, & Hudita, 2015)

Esto hace de vital importancia un tratamiento con enfoque preventivo en vez del convencional, como son los anticonceptivos orales o los antidiabéticos orales (dependiendo de la gravedad con la que se parta) para así mejorar tanto la calidad de vida de las mujeres que padecen esta enfermedad como económico ya que el enfoque propuesto va a ser a nivel dietético.

4.4. Dieta cetogénica y los cuerpos cetónicos.

La dieta cetogénica se caracteriza por reducir la cantidad de carbohidratos que se ingieren (aproximadamente menos de 50 g / día) y aumentando en menor proporción la proteína y en mayor proporción la grasa ingeridas, esto va a depender de las necesidades específicas del individuo y sus necesidades energéticas. (Laffel, 1999)

Con el paso de los días realizando esta dieta, el cuerpo deja de utilizar los carbohidratos como fuente principal de energía, y es aquí cuando se empieza a utilizar la grasa almacenada como fuente principal (lipólisis). Más tarde, los órganos y, sobretodo el cerebro, comienzan a necesitar otra fuente a parte de la gluconeogénesis hepática para sustentar sus funciones y es ahí cuando el hígado empieza a producir los cuerpos cetónicos: acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona, proceso llamado cetogénesis y que se presenta principalmente en la matriz mitocondrial de las células hepáticas. (Laffel, 1999)

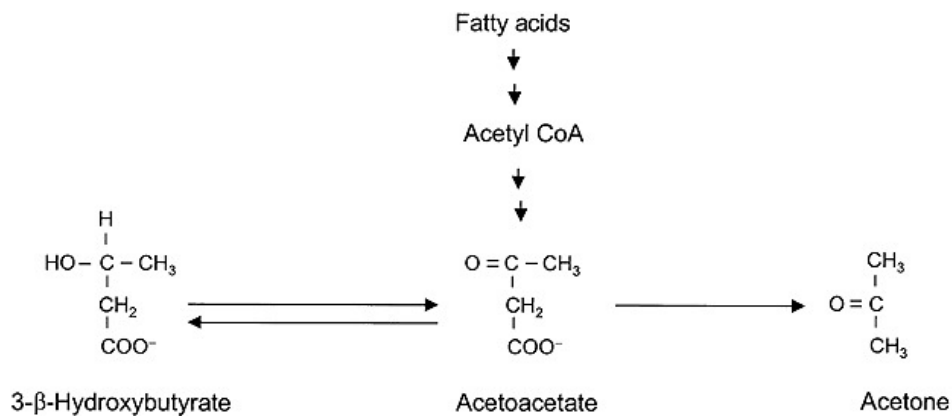


Figura 4. Estructura de los cuerpos cetónicos. (Laffel, 1999)

El CC (cuerpo cetónico) principal producido en el hígado es el acetoacetato, pero la cetona circulante primaria es el β -hidroxibutirato. Más tarde, los tejidos utilizan los CCs como fuente de energía través de una ruta que conduce a la formación de β -hidroxibutirato de dos moléculas de acetil CoA, que se utilizan finalmente en el ciclo de Krebs. Es interesante observar que los CCs son capaces de producir energía mayor y más estable en comparación con la glucosa. (Paoli, Rubini, Volek, & Grimaldi, 2013)

También cabe destacar que la cetosis es un mecanismo completamente fisiológico y fue el bioquímico Hans Krebs quien primero se refirió a la cetosis fisiológica para diferenciarla de la cetoacidosis patológica observada en la diabetes tipo 1. En la cetosis fisiológica (que se produce durante dietas cetogénicas muy bajas en calorías), la cetosis alcanza niveles máximos de 7/8 mmol / l (no sube más precisamente porque el SNC usa estas moléculas de manera eficiente para obtener energía en lugar de glucosa) y sin cambios en el pH, mientras que en la cetoacidosis diabética no controlada puede superar los 20 mmol / l con una disminución concomitante del pH en la sangre. (Paoli et al., 2013)

Niveles de sangre	Dieta normal	Dieta cetogénica	Cetoacidosis diabética
Glucosa (mg / dL)	80–120	65–80	> 300
Insulina (μ U / L)	6-23	6.6–9.4	$\cong 0$
CCs conc (mM / L)	0.1	7/8	> 25
pH	7.4	7.4	<7.3

Tabla 1. Niveles en sangre durante una dieta normal, dieta cetogénica y cetoacidosis diabética. (Paoli et al., 2013)

Beneficios más demostrados y respaldados de la dieta cetogénica:

1. Reducción del apetito debido al mayor efecto de saciedad de las proteínas, efectos sobre las hormonas de control del apetito y a una posible acción supresora del apetito directa de los cuerpos cetónicos.
2. Reducción de la lipogénesis y aumento de la lipólisis.
3. Reducción del cociente respiratorio en reposo y, por tanto, mayor eficiencia metabólica en el consumo de grasas.
4. Aumento de los costos metabólicos de la gluconeogénesis y del efecto térmico de las proteínas. (Paoli, Rubini, Volek, & Grimaldi, 2013)
5. En individuos con diabetes mellitus tipo 2, los resultados fueron sido extraordinarios. Bistrian *et al.* informaron la retirada de la insulina y la pérdida de peso importante en cuestión de semanas en personas con DM2 que recibieron una dieta muy baja en calorías y carbohidratos. (Bistrian et al., 1976)
6. Desde 1920, la dieta cetogénica ha sido reconocida como una herramienta eficaz en el tratamiento de la epilepsia infantil grave por el efecto de los cuerpos cetónicos en el cerebro. (Barañano & Hartman, 2008)
7. Paoli et al. también señalan que en la mayoría de los estudios recientes parecen demostrar ampliamente que la reducción de carbohidratos a niveles que inducen cetosis fisiológica puede generar beneficios significativos en los perfiles de lípidos en sangre, y por lo tanto presentar beneficios en sujetos con enfermedades cardiovasculares.

4.5. Protocolo de ayuno intermitente en relación con enfermedades crónicas.

Cada vez se están encontrando más evidencias acerca del ayuno y sus beneficios en el organismo:

Los resultados de un estudio sobre la autofagia indicaron que las estructuras pre-autofágicas sirven como sitios de nucleación para la mitofagia en hepatocitos durante la privación de nutrientes (ayuno). Después de la formación del autofagosoma, se produce la despolarización mitocondrial y la acidificación vesicular, y se degradan los contenidos mitocondriales, incluido el ADNmt. (Kim & Lemasters, 2011)

En otro estudio sobre sujetos que realizaban el Ramadán, los niveles de interleucina-6 ($p < 0,001$), proteína C reactiva ($p < 0,001$) y homocisteína ($p < 0,01$) (marcadores de inflamación) fueron significativamente bajos durante el Ramadán en los sujetos en ayunas de ambos sexos en comparación con los valores basales (1 semana antes del Ramadán). (Aksungar, Topkaya, & Akyildiz, 2007)

En un ensayo aleatorizado en mujeres jóvenes con sobrepeso se concluyó que el ayuno intermitente es tan efectivo como una restricción calórica continua con respecto a la pérdida de peso, la sensibilidad a la insulina y otros biomarcadores para la salud, y puede ofrecerse como una alternativa equivalente a las dietas hipocalóricas para perder peso y reducir el riesgo de enfermedad, mejorando así las posibilidades de adherencia a la dieta de las pacientes. (Harvie et al., 2011)

5. DISCUSIÓN

Viendo el desarrollo obtenido tras la búsqueda bibliográfica de revisiones y ensayos clínicos se pueden sacar en claro varias cuestiones.

Abordando los temas con mayor evidencia y respaldo científico encontramos que la hiperinsulinemia es la principal causante de enfermedades como el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome de ovario poliquístico, y estas a su vez tienen en común una inflamación crónica generalizada en el individuo. (Paoli et al., 2013)

Con el paso de los años se han ido encontrando evidencias emergentes en relación con el cáncer y trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer. Ya que por ejemplo, las células tumorales presentan una detención en su crecimiento en ausencia de glucosa, con lo cual podría haber una relación con la cantidad de insulina producida en el cuerpo del individuo que sufre algún tipo de cáncer o enfermedad donde se produzca sobrecrecimiento anormal de las células (poliquística). (N El Mjiyad et al., 2011) Por otro lado, y en relación con las enfermedades neurodegenerativas también se ha hallado evidencia sobre su relación con la hiperinsulinemia. (Barbagallo & Dominguez, 2014)

También, recientes hallazgos sugieren que los efectos antiinflamatorios de la restricción calórica o las dietas cetogénicas pueden estar vinculados a la inhibición mediada por el β -Hidroxiacetato del inflammasoma NLRP3, responsable de las respuestas proinflamatorias mal controladas en el organismo. (Youm et al., 2015)

Viendo todos los problemas que acarrea el hiperinsulinismo (entre otros factores), el papel de la dieta cetogénica en el tratamiento de estas enfermedades podría considerarse como una herramienta más que eficaz. La investigación reciente revisada aquí demuestra mejoras en muchos factores de riesgo, como el peso, marcadores de riesgo cardiovascular, inflamación crónica y otros factores, como consecuencia de consumir dietas bajas en carbohidratos bien formuladas por un dietista-nutricionista cualificado en el campo.

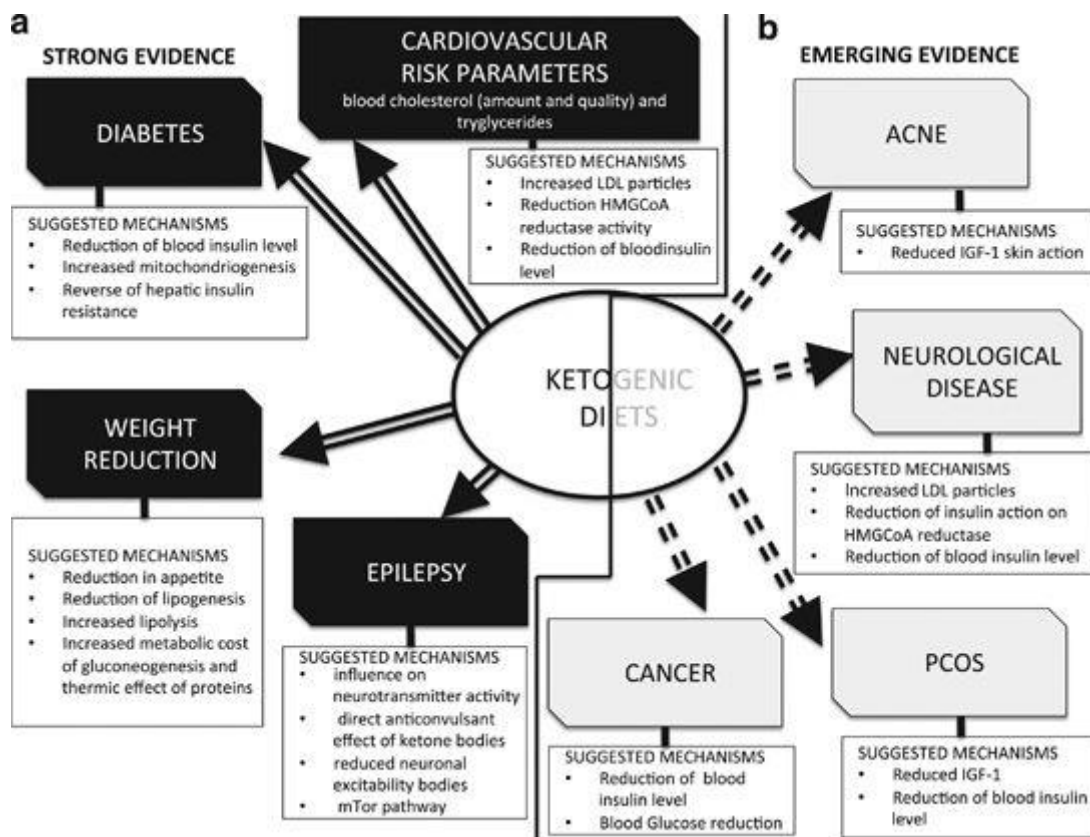


Figura 5. Mecanismos sugeridos para la acción terapéutica de las dietas cetogénicas en patologías para las cuales existen pruebas sólidas (a) y emergentes (b). (Paoli et al., 2013)

Cabe destacar también que, además de la implantación de la dieta cetogénica como protocolo de intervención dietético-nutricional, habiendo visto las crecientes evidencias acerca del ayuno y sus mejoras en el organismo, sobretodo en la autofagia (reciclaje celular), sería interesante combinarlo con la cetosis para intentar mejorar en lo posible el pronóstico de dichas enfermedades. (Paoli et al., 2013)

Habría que tener en cuenta que hacen falta más estudios y evidencias científicas, y sobretodo apoyo de la comunidad científica que avalen el efecto beneficioso de este tipo de intervención dietético-nutricional sobre enfermedades más graves y complejas como son el cáncer (Paoli et al., 2013) o trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer. (Lin & Beal, 2006)

6. CONCLUSIÓN

Viendo los buenos efectos que ofrece la dieta cetogénica y el ayuno en enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, la epilepsia, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario poliquístico o la inflamación crónica, se podría considerar este protocolo de intervención dietético-nutricional como una posible herramienta para mejorar el estado de salud de los individuos que padecen, sobretodo, de la misma raíz del problema, la hiperinsulinemia.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aksungar, F. B., Topkaya, A. E., & Akyildiz, M. (2007). Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Annals of Nutrition & Metabolism*, *51*(1), 88-95. doi:10.1159/000100954
2. Barañano, K., & Hartman, A. (2008). The ketogenic diet: Uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Current Treatment Options in Neurology*, *10*(6), 410-419. doi:10.1007/s11940-008-0043-8
3. Barbagallo, M., & Dominguez, L. J. (2014). Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes*, *5*(6), 889. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512792>
4. Bastard, J., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., Caron, M., Vidal, H., . . . Feve, B. (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*, *17*(1), 4. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16613757>
5. Bistrian, B. R., Blackburn, G. L., Flatt, J. P., Sizer, J., Scrimshaw, N. S., & Sherman, M. (1976). Nitrogen metabolism and insulin requirements in obese diabetic adults on a protein-sparing modified fast. *Diabetes*, *25*(6), 494-504. doi:10.2337/diab.25.6.494
6. David W. Kamp, M. D. (2011, -05-01 03:15:00). Chronic inflammation and cancer: The role of the mitochondria. *Cancer Network*, Retrieved from <https://www.cancernetwork.com/review-article/chronic-inflammation-and-cancer-role-mitochondria>
7. Harvie, M. N., Pegington, M., Mattson, M. P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G., . . . Howell, A. (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young

- overweight women. *International Journal of Obesity* (2005), 35(5), 714-727.
doi:10.1038/ijo.2010.171
8. Kim, I., & Lemasters, J. J. (2011). Mitochondrial degradation by autophagy (mitophagy) in GFP-LC3 transgenic hepatocytes during nutrient deprivation. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 300(2), C317.
doi:10.1152/ajpcell.00056.2010
9. Laffel, L. (1999). Ketone bodies: A review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15(6), 412-426. doi:AID-DMRR72>3.0.CO;2-8
10. Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443(7113), 787-795.
doi:10.1038/nature05292
11. N El Mjiyad, A Caro-Maldonado, S Ramirez-Peinado, & C Munoz-Pinedo. (2011). Sugar-free approaches to cancer cell killing. *Oncogene*, 30(3), 253-264.
doi:10.1038/onc.2010.466
12. Oliveros, E., Somers, V. K., Sochor, O., Goel, K., & Lopez-Jimenez, F. (2014). The concept of normal weight obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 56(4), 426-433. doi:10.1016/j.pcad.2013.10.003
13. Organización Mundial de la Salud, OMS.Enfermedades crónicas. Retrieved from http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/
14. Paoli, A., Rubini, A., Volek, J. S., & Grimaldi, K. A. (2013). Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(8), 789-796. doi:10.1038/ejcn.2013.116
15. Roberts, C. K., & Barnard, R. J. (2005). Effects of exercise and diet on chronic disease. *Journal of Applied Physiology*, 98(1), 3-30.

doi:10.1152/jappphysiol.00852.2004

16. Schroder, K., & Tschopp, J. (2010). *The inflammasomes*
doi://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040
17. Tarkun, İ, Arslan, B. Ç, Cantürk, Z., Türemen, E., Şahin, T., & Duman, C. (2004). Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: Relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(11), 5592-5596.
doi:10.1210/jc.2004-0751
18. Urakawa, H., Katsuki, A., Sumida, Y., Gabazza, E. C., Murashima, S., Morioka, K., . . . Adachi, Y. (2003). Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4673-4676. doi:10.1210/jc.2003-030202
19. Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., . . . Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1821-1830. doi:10.1172/JCI19451
20. Youm, Y., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., . . . Dixit, V. D. (2015). The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nature Medicine*, 21(3), 263-269.
doi:10.1038/nm.3804