



FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico

Revisión bibliográfica no sistemática

Efectos de una dieta baja en carbohidratos - alta en grasas en enfermedades crónicas no transmisibles

Autoras:

Ivonne Cristina Galarza Juca

Daniela Cristina Velecela Loja

Directora:

Carla Marina Salgado Castillo, Md, MSc.

Cuenca, Ecuador

Noviembre, 2021

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

Como todo lo que he hecho y logrado, este trabajo está dedicado a lo más hermoso e invaluable que tengo en esta vida, mi familia, es su amor, comprensión y apoyo lo que me ha permitido perseguir mis sueños y alcanzar mis metas. Gracias por cada momento y experiencia vivida, en parte soy el reflejo de cada uno de ustedes y no me alcanzará esta vida para amarlos lo suficiente.

Gracias a las maravillosas personas que conocí en este duro y apasionante camino, en especial a Dani Velecela y Natali López, gracias por llegar y quedarse en mi camino, todo ha sido más llevadero de su mano. Gracias a la Dra. Carla Salgado por guiarnos en este proceso, aquí se refleja el resultado de mucho esfuerzo y trabajo en equipo.

Gracias a la vida, al universo y a todo en lo que creo, a mis decisiones y sacrificios, estoy segura que no es el final del camino, pero por ahora, gracias a todos por creer en mí.

Ivonne Cristina Galarza Juca.

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

Dedico con mucho cariño esta Tesis a mis padres, quienes siempre me han apoyado de todas las formas, motivado a seguir adelante y confiado en mí plenamente para alcanzar mis sueños. De manera muy especial agradezco a mi hermana Andrea quien ha sido un pilar fundamental en el año más duro de mi carrera, me ha enseñado a no darme por vencida y siempre ha creído en mí.

Agradezco a Dios por la fortaleza que he necesitado para terminar este proyecto de investigación. A mi directora de Tesis, gracias por su paciencia, confianza y apoyo en este trabajo. Gracias a mi amiga Cristina por su comprensión, compartir gratos y duros momentos y lograr nuestras metas juntas.

Daniela Cristina Velecela Loja.

RESUMEN

Introducción: La dieta baja en carbohidratos-alta en grasas (LCHF) ha sido usada para la pérdida de peso y para epilepsia refractaria en niños, sin embargo, los estudios son limitados en otras enfermedades.

Métodos: Revisión no sistemática acerca de los efectos a corto, mediano y largo plazo de LCHF en enfermedades crónicas no transmisibles. Se utilizó diferentes buscadores con palabras clave sobre dieta baja en carbohidratos-alta en grasas, dieta cetogénica, Atkins modificada y sus efectos. Se incluyeron ensayos clínicos y estudios observacionales publicados en los últimos 20 años en humanos adultos, posteriormente, se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta de Cochrane y STROBE.

Resultados: Se encontraron 31 estudios. Se reportó disminución de peso y uso de antidiabéticos, mejoría en control glicémico y lipídico. En epilepsia refractaria hubo reducción de la frecuencia y gravedad de las convulsiones y mejoramiento en la calidad de vida. En cáncer mostró reducción del tamaño del tumor, estadio y tasa de supervivencia. En la enfermedad de Alzheimer hubo aumento de la perfusión cerebral, A β 42 y disminución de Tau y NFL, mejoría en funciones cognitivas y calidad de vida. En la enfermedad de Parkinson existió mejoría en síntomas no motores.

Conclusión: La dieta LCHF mostró efectos a corto y mediano plazo, sin embargo, a largo plazo los efectos son ambiguos debido a falta de evidencia. Se necesitan más estudios para determinar su sostenibilidad a largo plazo y emitir conclusiones sobre su verdadera eficacia.

Palabras clave: dieta cetogénica, diabetes tipo 2, epilepsia refractaria, Parkinson, Alzheimer, cáncer.

Carla Salgado Castillo, Md, MSc.



Directora de Tesis

ABSTRACT

Introduction: The low carbohydrate-high fat (LCHF) diet has been used for weight loss and for refractory epilepsy in children, however, studies are limited in other diseases.

Methods: Non-systematic review about short, medium and long term effects of LCHF in chronic noncommunicable diseases. Different search engines were used with keywords about low-carbohydrate-high-fat diet, ketogenic diet, modified Atkins and their effects. Clinical trials and observational studies published in the last 20 years in adult humans were included, subsequently, the risk of bias was assessed with the Cochrane tool and STROBE.

Results: 31 studies were found. Weight and antidiabetic drugs use reduction, improvement in glycemic and lipid control were reported. In refractory epilepsy, there was a reduction in the frequency and severity of seizures and an improvement in quality of life. In cancer, it showed a reduction in tumor size, stage, and survival rate. In Alzheimer's disease there was an increase in cerebral perfusion, A β 42 and a decrease in Tau and NFL, improvement in cognitive functions and quality of life. In Parkinson's disease, there was improvement in non-motor symptoms.

Conclusion: The LCHF diet showed short and medium term effects, however, in the long term, the effects are ambiguous due to lack of evidence. More studies are needed to determine its long-term sustainability and to draw conclusions about its true effectiveness.

Key words: ketogenic diet, type 2 diabetes, refractory epilepsy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, cancer.

Translated by:



Ivonne Cristina Galarza Juca



Daniela Cristina Velecela Loja



1. INTRODUCCIÓN

Entre los factores de riesgo modificables más reconocidos para las enfermedades crónicas no transmisibles se encuentran el sobrepeso y la obesidad que han ido incrementando en prevalencia y gravedad desde el siglo XX (1), por lo que han sido objeto de investigación con el fin de encontrar el mejor manejo que disminuya su progresión.

La dieta, como uno de los principales pilares del estilo de vida, ha sido una de las más exploradas. Dentro de las múltiples opciones se encuentran las dietas bajas en carbohidratos - altas en grasas (LCHF, por sus siglas en inglés), como la dieta cetogénica (DK) y todas sus variantes. Esta dieta usa como principal fuente de energía las grasas, con una ingesta reducida de carbohidratos (< 55 g/día) con el objetivo de producir cetosis, similar al estado de ayuno fisiológico (2)(3).

La DK se usó por primera vez para el tratamiento de epilepsia refractaria en niños en la década de 1920 (4). Actualmente, se ha realizado varias investigaciones sobre esta dieta para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2), cáncer, epilepsia refractaria en adultos y enfermedades neurodegenerativas (5).

Varios ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han documentado efectos beneficiosos que no se restringen a pérdida de peso, sino que incluyen el control glicémico, perfil lipídico, presión arterial y factores inflamatorios (6). De hecho, la dieta DK fue la primera opción terapéutica para la DM2 antes del descubrimiento de la insulina a principios del siglo XX (7)(8), su mecanismo de acción se relaciona con la disminución de insulina, lo cual promueve la degradación y oxidación de los lípidos en lugar de su almacenamiento, convirtiendo las cetonas en la principal fuente de energía (9).

La DK, hasta la fecha, se continúa usando como tratamiento eficaz de la epilepsia refractaria en niños, por lo que varios estudios han explorado sus beneficios en pacientes adultos con la dieta Atkins modificada (DAM), la cual es menos restrictiva que la DK y ha demostrado mejor adherencia (10). Generalmente el grado de respuesta se cataloga como reducción $\geq 50\%$ o $\geq 90\%$, o ausencia de convulsiones. En los niños se estima que al menos el 40% obtienen una reducción de $\geq 50\%$ de las convulsiones a los tres meses de seguimiento (11)(12)(13)(14), en adultos se ha encontrado tasas de respuesta similares, aunque las investigaciones han sido limitadas (15).

“Una mayor producción de GABA a partir del glutamato junto con su posterior inhibición de la transmisión excitadora del glutamato, la disminución de los carbohidratos y el flujo glucolítico, y la activación de los canales de potasio mediante el metabolismo mitocondrial” (16) son algunos de los mecanismos que aparentemente influyen en la disminución de las convulsiones en pacientes que consumen dietas cetogénicas y que también están implicadas en la enfermedad de Alzheimer, ya que, disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal en estas patologías (17). Además, el uso de cuerpos cetónicos como principal fuente de energía disminuye el impacto del beta-amiloide (A β) en las mitocondrias resultando en un efecto neuroprotector (16).

Del mismo modo, las dietas LCHF están teniendo una gran acogida como terapia complementaria en las neoplasias malignas. La teoría se basa en que las células cancerosas usan como principal fuente de energía la glucosa obtenida a través de la glucólisis. Al inducir un estado de cetosis, los cuerpos cetónicos se convierten en la principal fuente de energía para las células, sin embargo, las células neoplásicas no son capaces de utilizarlos por las mutaciones en sus mitocondrias (18)(19), además, se inhibe la glucólisis, lo que induce estrés oxidativo selectivo, conduciendo a la detención del ciclo celular y muerte celular (20)(21)(22).

A pesar de los claros mecanismos de acción, la investigación sobre los efectos posteriores a intervenciones dietéticas con DK es limitada. La mayoría de estudios están realizados en animales, niños, muestras pequeñas, los estudios presentan sesgo o el tipo de estudio no es generalizable. Esta revisión tiene como objetivo recolectar la mejor evidencia disponible en adultos sobre los efectos a corto, mediano y largo plazo en las enfermedades crónicas no transmisibles, resumirlos, y alentar investigaciones futuras para favorecer la selección de la pauta alimenticia más beneficiosa.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio

Revisión no sistemática de la literatura.

2.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de la literatura que fue publicada desde enero del año 2001 a septiembre del 2021 en los idiomas de inglés y español en los buscadores PubMed, Medline, BioMedCentral, DynaMed, TripDatabase, Living Overview of Evidence (L-OVE), Science Direct, SciELO. Las palabras clave de búsqueda incluyeron: high fat diet, high fat AND low carbohydrate, keto diet, ketogenic diet, Modified Atkins, "keto diet", "ketogenic diet", (Ketogenic diet [MeSH Major Topic]) AND (long-term effect [MeSH Major Topic]), "Diet, Ketogenic/therapeutic use"[Mesh], "Diet, Ketogenic/trends"[Mesh], keto diet AND effects, "Dieta cetogénica", Atkins modificada, Cetogénica AND efectos.

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los estudios fueron incluidos si cumplían los siguientes criterios: ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados, estudios observacionales, artículos con acceso al resumen y texto completo, estudios publicados en los últimos 20 años, realizados en humanos y en población adulta. Los criterios de exclusión fueron: literatura que consistía en series de casos, artículos de opinión o experiencia clínica y estudios secundarios.

2.4. Recolección y procesamiento de la información

Los estudios fueron recolectados y evaluados por las dos autoras de manera independiente manteniendo un registro separado en una base de datos en Excel donde se incluyó: título de estudio, autores, cita, tipo de estudio, tipo de dieta, resultados evaluados, magnitud de asociación y efecto, valor p e intervalos de confianza. Posteriormente, los estudios fueron evaluados metódicamente de forma conjunta por las dos autoras y la directora para decidir su inclusión en la revisión bibliográfica y de igual manera fueron registrados en la base de datos. Cualquier discrepancia se solucionó por consenso.

2.5. Evaluación de la calidad de datos

El riesgo de sesgo de cada estudio incluido fue analizado utilizando la Herramienta Riesgo de Sesgo Cochrane para ensayos aleatorizados controlados (23) y la Herramienta Riesgo de Sesgo Cochrane para ensayos no aleatorizados (24). Con estas herramientas se analizó para los ensayos clínicos aleatorizados el sesgo de selección, desempeño, detección, desgaste, notificación y otros sesgos. Cada tipo de sesgo se calificó como bajo riesgo, poco claro o alto riesgo. Para los ensayos clínicos no aleatorizados el sesgo se analizó por factores de confusión, sesgo por selección de los pacientes en el estudio, sesgo de la clasificación de las intervenciones, sesgo por desviación de las intervenciones planeadas, sesgo por datos perdidos, sesgo en la medición de los resultados, sesgo en la selección de los resultados reportados. Cada tipo de sesgo se calificó como riesgo bajo, riesgo moderado, riesgo grave o sin información. (*Ver Anexo 1 y 2*)

Para los estudios observacionales incluidos se utilizó la guía de reporte de estudios STROBE, además se analizó los tipos de sesgo: sesgo debido a confusión, selección, información y reporte. Se calificó el riesgo de sesgo como bajo riesgo, poco claro o alto (25). (*Ver Anexo 3*)

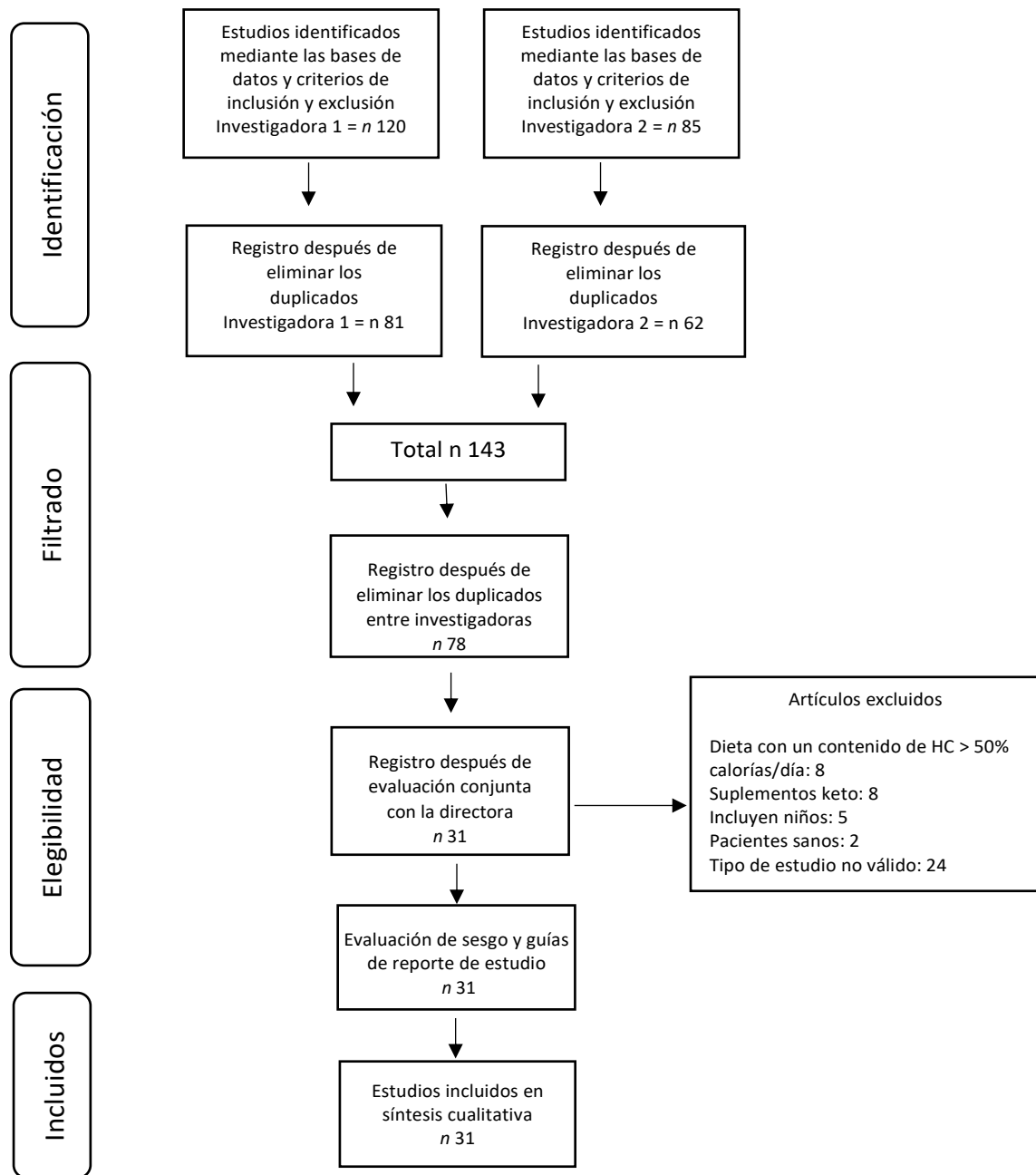
3. RESULTADOS

3.1. Selección de estudios

Durante el proceso de búsqueda se encontraron estudios sobre las siguientes enfermedades crónicas no transmisibles: diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso, obesidad, epilepsia, cáncer de mama, endometrio, ovario, glioma, Alzheimer y Parkinson. El proceso de búsqueda e identificación de los estudios relevantes se presentan en la *Figura 1*. Más detalles sobre su magnitud de efecto y asociación, valor p e intervalo de confianza se encuentran en los *Anexos 4, 5, 6, 7*.

Como resultado final se seleccionó 31 artículos: 18 ensayos clínicos aleatorizados, 1 ensayo clínico no aleatorizado, 7 ensayos clínicos abiertos y 5 estudios observacionales.

Figura 1. Flujograma de selección de estudios.

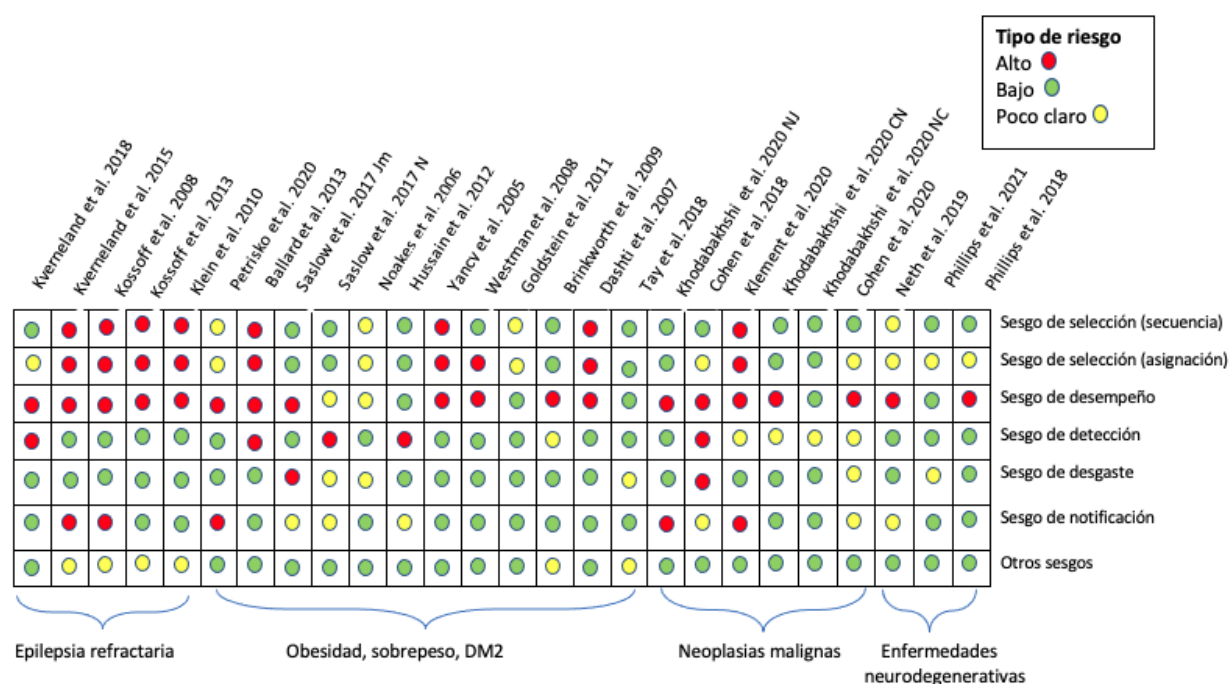


Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

3.2 Valoración del riesgo de sesgo y características de los estudios.

Se realizó la evaluación de riesgo de sesgo para los 26 ensayos clínicos. Se encontró que el sesgo de desempeño fue el más frecuente, mientras que el sesgo de desgaste fue el que estuvo presente en menor número de estudios. (Ver Figura 2)

Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos no aleatorizados y ensayos abiertos incluidos en el estudio. Estudios incluidos: (26)(27)(28)(29)(30)(31)(32)(33)(2)(34)(3)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)(44)(45)(46)(47)(48)(49).



Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

En cuanto a los cinco estudios observacionales, los ítems de comprobación de STROBE que con menos frecuencia se cumplieron fueron: reporte de sesgos y métodos estadísticos. (Ver Anexo 8) Después de la comprobación de ítems, se evaluó el riesgo de sesgo. (Ver Figura 3)

Figura 3. Riesgo de sesgo de estudios observacionales. Estudios incluidos: (50)(51)(52)(53)(54).



Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Como resultado final, después de la valoración de sesgos, se incluyeron 31 estudios para esta investigación. Los estudios se agruparon según la patología.

Las características de cada artículo se muestran en las *Tablas 2 - 5*. Para todos los estudios incluidos se verificó que se haya conseguido cetosis, medido en sangre u orina. Se incluyó estudios con dieta baja en carbohidratos que contengan menos de 55 g/día. En esta revisión bibliográfica se consideró como efecto a corto plazo todos aquellos resultados dados a los 3 meses o menos, mediano plazo a partir de los 3 meses a 12 meses y largo plazo más de 1 año.

Tabla 2. Características de los 12 estudios incluidos para obesidad, sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	NÚMERO DE PARTICIPANTES/ ESTUDIOS		TIPO DE DIETA
			Inicio	Final	
Petrisko, <i>et al.</i> 2020	ECA cruzado	1 mes	17	17	VLCPM (10% HC, 50% grasa y 40% proteínas) vs VLCA (10% HC, 50% grasa y 40% proteínas) vs LF
Saslow, <i>et al.</i> J Med Internet Res 2017	ECA	8 meses	25	19	Recomendaciones: DK (20 – 50 g/día HC) vs Dieta "Create Your Plate" (1/2 de plato con verduras sin almidón, 1/4 HC y 1/4 proteínas)
Saslow, <i>et al.</i> Nutrition and Diabetes 2017	ECA	12 meses	34	29	Recomendaciones: LCK (20 - 50 g/día HC) vs MCCR (45-50% HC)
Noakes, <i>et al.</i> 2006	ECA	3 meses	83	67	VLARB: (HC: Grasa: Proteína; % grasa saturada = 4:61:35; 20%) vs VLF (70:10:20; 3%) vs HUF (50: 30: 20; 6%)
Westman, <i>et al.</i> 2008	ECA	6 meses	84	50	Recomendación: DK (<20 g/día HC) vs LGID (55% HC)
Goldstein, <i>et al.</i> 2011	ECA	12 meses	52	30	Recomendación: DAM (25 g/día HC) vs ADA (10-20% de proteínas y 80% dividido entre grasas, 18-20% MUFA, 8-10% PUFA y 9-10% SFA, HC y 35 g/día de fibra)
Brinkworth, <i>et al.</i> 2009	ECA	12 meses	118	69	LC (4% HC, 35% de proteínas, 61% de grasa total, 20% de grasa saturada vs LF (46% HC, 24% de proteínas, 30% de grasa total, grasa saturada < 8%)
Tay, <i>et al.</i> 2018	ECA	24 meses	115	61	Recomendación: LC: 14% HC, 28% proteína, 58% grasa (<10% de grasa saturada) vs. HC: Dieta baja en grasas, alta en HC y bajo índice glucémico: 53% HC, 17% proteína, 30% grasa (<10% de grasa saturada).
Hussain, <i>et al.</i> 2012	Ensayo clínico no aleatorizado	6 meses	363	363	Recomendación: DK (20 g/día HC vs LCD (2200 calorías)
Ballard, <i>et al.</i> 2013	Ensayo clínico abierto	1 mes y medio	21	21	Dietas restringidas en HC (10% HC)
Yancy, <i>et al.</i> 2005	Ensayo clínico abierto	4 meses	28	21	VLCKD (≤20 g/día HC, grasas y aceites no estaban restringidos, excepto que se debía minimizar la ingesta de grasas trans)
Dashti, <i>et al.</i> 2007	Ensayo clínico abierto	14 meses	64	64	DK (<20 g de HC y 80-100 g de proteínas)

Abreviaturas: ECA, Ensayo clínico aleatorizado; HC, Hidratos de carbono; VLCPM, Restricción de HC rica en vegetales y hongos; VLCA, Restricción de HC con origen animal; LF, Baja en grasas; DK, Dieta cetogénica; LCK, Cetogénica baja en HC; MCCR, Dieta moderada en HC y calorías, restringida y baja en grasas; VLARB, Dieta rica en grasas saturadas y muy bajas en HC; VLF, Muy bajo en grasas; HUF, Alto contenido de grasas insaturadas; LGID, Dieta baja en calorías y glucémica; DAM, Dieta Atkins modificada; ADA, Dieta estándar restringida en calorías de la Asociación Americana de Diabetes; MUFA; Ácidos grasos monoinsaturados,

PUFA: ácido grasos poliinsaturados, SFA: ácido graso saturado; LC, Dieta muy baja en carbohidratos y alta en grasas saturadas; LCD, Dieta baja en calorías; VLCKD, Dieta cetogénica muy baja en calorías

Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Tabla 3. Características de los 9 estudios incluidos para epilepsia refractaria en adultos.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	NÚMERO DE PARTICIPANTES/ ESTUDIOS		TIPO DE DIETA
			Inicio	Final	
Kverneland, <i>et al.</i> 2018	ECA	3 meses	75	62	Recomendación: DAM (16 g/día HC, alto contenido de grasa) vs DH
Kossoff, <i>et al.</i> 2013	Ensayo clínico abierto	13 meses	8	6	Recomendación: DAM (20 g/día HC)
Kverneland, <i>et al.</i> 2015	Ensayo clínico abierto	3 meses	13	6	DAM (16 g/día HC)
Kossoff, <i>et al.</i> 2008	Ensayo clínico abierto	6 meses	30	26	DAM (15 g/día HC)
Klein, <i>et al.</i> 2010	Ensayo clínico abierto	8 meses	12	5	Recomendación: DK (Relación peso de [grasa]: [proteína + HC] 3: 1)
Schoeler, <i>et al.</i> 2014	Estudio observacional descriptivo transversal	1 – 10 años	23	21	DKC y DAM
Roehl, <i>et al.</i> 2018	Estudio observacional retrospectivo	3 meses	55	55	DKM-15 (15 g/día HC) vs DKM-50 (50 g/día HC) con proteína personalizada (1 g/kg de peso)
Smith, <i>et al.</i> 2011	Estudio observacional prospectivo	12 meses	18	14	DAM (20 g/día HC)
Lambrechts, <i>et al.</i> 2012	Estudio observacional prospectivo	12 meses	15	5	DKC (4: 1 para [grasas]: [proteínas e HC]) o Dieta MCT

Abreviaturas: ECA, Ensayo clínico aleatorizado; HC, hidratos de carbono; MCT: triglicéridos de cadena media; DAM, Dieta Atkins modificada; DK, Dieta cetogénica; DKC, Dieta cetogénica clásica; DKM, Dieta cetogénica modificada; DH, Dieta habitual.

Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Tabla 4. Características de los 3 estudios incluidos para enfermedades neurodegenerativas.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	NÚMERO DE PARTICIPANTES/ ESTUDIOS		TIPO DE DIETA
			Inicio	Final	
Neth, et al. 2019	ECA cruzado	1 mes y medio	23	20	Recomendación: MMKD (5-10% HC, 60-65% grasas y 30% proteínas) vs AHAD (55-65% HC, 15-20% grasas y 20-30% proteínas)
Phillips, et al. 2021	ECA cruzado	3 meses	26	21	Recomendación: DCM (58% grasas (26% saturadas, 32% no saturadas), 29% proteínas, 7% de fibra y 6% HC netos por peso) vs DH
Phillips, et al. 2018	ECA	2 meses	44	38	Recomendación: DK (152 g de grasa, 67 g saturada, 75 g proteína, 16g HC y 11g fibra vs DC (42g grasa, 10g saturada, 75g proteína, 246g HC y 33 g de fibra)

Abreviaturas: ECA, Ensayo clínico aleatorizado; DI, Dieta intervención; HC, hidratos de carbono; MMKD, Dieta mediterránea-cetogénica modificada; AHAD, Dieta de la American Heart Association; DCM, Dieta cetogénica modificada; DH, Dieta habitual; DC, Dieta baja en grasas.

Autoras: Daniela Velecela y Cristina Galarza

Tabla 5. Características de los 3 estudios incluidos para neoplasias malignas.

AUTORES Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	DURACIÓN	NÚMERO DE PARTICIPANTES/ ESTUDIOS		TIPO DE DIETA
			Inicio	Final	
Khodabakhshi, <i>et al.</i> Nutrition Journal 2020	ECA	3 meses	80	60	Recomendación: DK (6% HC, 19% proteínas, 20% MCT y 55% grasas) vs DE (55% HC, 15% proteínas y 30% grasas)
Khodabakhshi, <i>et al.</i> Clinical Nutrition 2020	ECA	3 meses	80	60	Recomendación: DK (6% HC, 19% proteínas, 20% MCT y 55% grasas) vs DE (55% HC, 15% proteínas y 30% grasas)
Khodabakhshi, <i>et al.</i> Nutrition & Cancer 2020	ECA	3 meses	77	60	Recomendación: DK (6% HC, 19% proteínas, 20% MCT y 55% grasas) vs DE (55% HC, 15% proteínas y 30% grasas)
Cohen, <i>et al.</i> 2018	ECA	3 meses	73	45	Recomendación: DK (70% grasa, 25% proteína, 5% HC) vs ACS
Cohen, <i>et al.</i> 2020	ECA	3 meses	73	45	Recomendación: DK (70% grasa, 25% proteína, 5% HC) vs ACS
Klement, <i>et al.</i> 2020	ECA	35 días (rango 19-47 días)	63	59	Recomendación: DK vs DE
Champ, <i>et al.</i> 2014	Estudio observacional retrospectivo	14 meses	6	4	DK (<50 g/día HC)

Abreviaturas: ECA, Ensayo clínico aleatorizado; DK, Dieta cetogénica; HC, hidratos de carbono; MCT, aceite de triglicéridos de cadena media; DE, Dieta estándar; ACS, Dieta de la Sociedad Americana del Cáncer.

Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

3.2. Efectos de las dietas LCHF en el sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus 2.

Se incluyeron 12 ensayos clínicos. (*Ver Tabla 6 y Anexo 4*)

Dentro de los efectos a corto plazo se encontró que en la mayoría de estudios, a partir de la segunda semana, hubo disminución significativa de peso (≈ 6.5 kg), triglicéridos (TAG) (≈ 50 mg/dl), lipoproteína de baja densidad (LDL), hemoglobina glicosilada (HbA1c) ($\approx 0.8\%$) y glucosa en ayunas (≈ 28.82 mg/dl), con un aumento significativo en la sensibilidad de la insulina (≈ 0.40) y lipoproteína de alta densidad (HDL) (≈ 4.48 mg/dl) (31)(34)(37)(32).

A mediano plazo los resultados evaluados mantuvieron la misma tendencia excepto LDL que mostró discrepancia entre estudios, ya que algunos reportaban disminución significativa (3), tendencia al aumento o aumento significativo en sus valores (36)(35)(38). La circunferencia de cintura (CC) (≈ 7 cm) mostró una disminución significativa en los estudios evaluados (3)(36)(35). Un estudio reportó una reducción o eliminación de medicamentos para la diabetes en el 95,2% de los pacientes incluidos en su estudio (36).

El peso, glicemia y HbA1c mantuvieron disminución no significativa y los TAG una disminución significativa a largo plazo (2 años) (40), mientras que, en los valores de LDL continúa la discrepancia entre estudios (40)(39).

La presión arterial disminuyó significativamente a corto plazo con mayor cambio en la presión arterial sistólica (PAS) (≈ 8 mmHg), no mantenida a mediano y largo plazo (2)(34)(37)(35)(40). Un estudio mostró disminución significativa de la puntuación de riesgo de enfermedad coronaria (FRS) de 10 años de Framingham, sin embargo, no hubo diferencia con la dieta control (38).

La proteína C reactiva (PCR) no tuvo cambios a corto o mediano plazo en relación a la dieta (2)(34)(38). No presentó cambio a largo plazo (40).

3.3. Efectos de las dietas LCHF en la epilepsia refractaria en adultos

Se incluyeron 9 estudios, de los cuales 5 fueron ensayos clínicos y 4 estudios observacionales transversales. (*Ver Tabla 7 y Anexo 5*)

La gravedad de las convulsiones y calidad de vida a corto y mediano plazo medidas con las escalas “*Quality of Life in Epilepsy Inventory*” (QOLIE) y “*Liverpool Seizure Severity Scale*” (LSSS) mostraron una mejoría no significativa en más del 50% de pacientes (26)(51)(27)(30)(54).

La mayoría de estudios reporta que a corto y mediano plazo hubo una reducción significativa de $> 25\%$ en frecuencia de las convulsiones en al menos el 50% de los pacientes (50)(51)(27)(28)(29)(30)(53)(54). Cuatro estudios siguen en tiempo a pacientes que decidieron continuar con la dieta a largo plazo (50)(29)(30)(53), se reporta que la mayoría de pacientes logra una reducción mantenida de la frecuencia de convulsiones, e incluso remisión completa (29)(30).

Dos estudios reportaron aumento en la frecuencia de convulsiones (50)(54). Se reporta en dos estudios que un grupo de participantes no tuvieron cambios (50)(28).

La concentración sérica de los fármacos antiepilépticos (FAE) se redujo en 2 estudios, sin embargo, uno de ellos no encontró correlación significativa entre la concentración sérica del FAE y la frecuencia de las convulsiones (26)(27). El número y dosis de los FAE fue variable entre los participantes, aunque la mayoría no presentó cambios (51).

Dos estudios mostraron mejoría no significativa para el rendimiento cognitivo, estado de ánimo y estado de alerta medidos con *“Raven's Progressive Matrices”*, *“Profile of Mood States”* (POMS) y *“Alertness was evaluated with the Epworth Sleepiness Scale”* (ESS) respectivamente (30)(54).

3.4. Efectos de las dietas LCHF en las enfermedades neurodegenerativas

Se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados con resultados a corto plazo. (Ver Tabla 8 y Anexo 6)

En la enfermedad de Alzheimer se observó mejor rendimiento en la memoria, mejoría en la función diaria (aumento no significativo $\approx$ 3 puntos) y calidad de vida medidas (aumento no significativo $\approx$ 5 puntos) con las escalas *“Free and Cued Selective Reminding Test”* (FCSRT), *“Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of daily living”* (ADCS-ADL) y *“Quality of Life in Alzheimer's Disease”* (QOL-AD) respectivamente (47)(48). Además, se reportó aumento significativo de la perfusión cerebral en resonancia magnética (RMN) de $0.43 \mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$ y mejoría en los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) con un aumento significativo del beta-amiloide 42 (A β 42) de 35 pg/ml y disminuciones significativas de la proteína Tau de 0.19 pg/ml y el neurofilamento de cadena liviana (NFL) de 0.01 pg/ml (47).

Un estudio de la enfermedad de Parkinson mostró que los pacientes tuvieron mejoría en los síntomas no motores medido con *“Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale”* (MDS-UPDRS), donde hubo una disminución de aproximadamente 5 puntos en el apartado 1 (49).

3.5. Efectos de las dietas LCHF en las neoplasias malignas

Se incluyeron 7 estudios, de los cuales 6 fueron ensayos clínicos aleatorizados y un estudio observacional retrospectivo. (Ver Tabla 9 y Anexo 7)

Dos estudios mostraron aumento no significativo de aproximadamente 5 puntos en el *“European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life”* (EORTC QLQ-C30) para calidad de vida a corto plazo en pacientes con cáncer de mama (43)(41).

Un estudio a corto plazo en pacientes con cáncer de mama mostró una disminución significativa en el rendimiento físico (11 puntos) (41), otro estudio evaluó el componente físico y mental con *“The Medical Outcomes Study Short Form-12 Health Survey”* (SF-12) en pacientes con cáncer de

ovario y endometrio donde se mostró un aumento significativo en el componente físico (11%), mientras que, el componente mental no tuvo cambios significativos (42).

En un estudio realizado a corto plazo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico donde se evaluó marcadores tumorales, marcadores de inflamación y tasa de respuesta del tumor, se reportó que no hubo cambios significativos en los valores de la velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3). Hubo una reducción significativa en el factor de necrosis tumoral *alfa* (TNF- α) de 3.9 $\mu\text{mol/ml}$, insulina de 3.3 $\mu\text{mol/ml}$ e incremento en la interleucina-10 (IL-10) de 2 ng/ml. Se observó mejoría significativa en la tasa de respuesta del tumor con reducción del tamaño de aproximadamente 27 mm y del estadio (44).

Datos adicionales reportados a corto plazo fue la tendencia a la pérdida de peso, cambios no significativos en el perfil lipídico, hormonas tiroideas, electrolitos, albúmina, lactato deshidrogenasa (LDH) o amoníaco y disminución significativa de los niveles séricos de glucosa, lactato y fosfatasa alcalina (FA) (41)(45)(46)(43). El estudio observacional en pacientes con glioblastoma mostró disminución de glucosa durante la terapia con esteroides (52).

Uno de los estudios mostró una mejoría en la tasa de supervivencia (100% a los 24 meses) en pacientes con cáncer de mama en neoadyuvancia, en comparación con el grupo control (60% a los 24 meses) (45).

3.6. Efectos secundarios de las dietas LCHF

Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales (reflujo y náusea 25%, constipación 17%, diarrea 8%) (26). Otro estudio reporta mayor frecuencia de cefaleas 53.1%, insomnio 31.2%, dolor lumbar 34.4% (36). La litiasis renal fue raramente reportada en los estudios. La fatiga y disminución del apetito fueron reportadas con mayor frecuencia por pacientes con cáncer (41). En la enfermedad de Parkinson se reportó que el efecto más común fue rigidez y temblores (29%), mientras que en la enfermedad de Alzheimer fue la irritabilidad con una frecuencia del 19% versus grupo control 35% (48)(49).

Tabla 6. Hallazgos de los estudios incluidos para sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

AUTORES	RESULTADOS EVALUADOS	HALLAZGOS
Petrisko, <i>et al.</i> 2020	Peso, insulina, perfil lipídico.	Disminución no significativa de peso en todas las dietas. Disminución significativa de glucosa en VLCPM, LDL a partir de la semana 2 e insulina sérica en ambas dietas bajas en HC. Aumento significativo en sensibilidad a la insulina para dietas bajas en HC. TAG se mantuvieron estables, con concentraciones mayores en LF. HDL sin cambios en dietas bajas en HC.
Saslow, <i>et al.</i> J Med Internet Res 2017	Peso, HbA1c, perfil lipídico.	Mayor reducción de HbA1c y peso en DI, además, eficaz para reducir TAG siendo significativo a las 32 semanas. HDL y LDL sin cambios.
Saslow, <i>et al.</i> Nutrition and Diabetes 2017	Peso, HbA1c, PCR, lípidos, resistencia a la insulina y presión arterial	Mayor reducción de HbA1c y peso en DI a los 12 meses. Perfil lipídico, HOMA-IR, PCR y presión arterial sin cambios significativos.
Noakes, <i>et al.</i> 2006	Peso, perfil lipídico, glucosa, insulina, presión arterial, PCR.	Aumento significativo de LDL en VLCARB, pero disminuciones en VLF y HUF. Aumento significativo en HDL en VLCARB, disminuciones en las otras dietas. Mayor reducción de TAG, glucosa e insulina postprandial en VLCARB que en VLF y HUF. Reducción de glucosa en ayunas, presión arterial, PCR y peso en todas las dietas.
Westman, <i>et al.</i> 2008	Peso, CC, HbA1c, glucosa e insulina en ayunas, lípidos, cambio en la medicación	Mejoría en HbA1c, peso, CC, presión arterial, TAG y HDL, con aumento en LDL en DI. Reducción o eliminación en el 95,2% de fármacos antidiabéticos en DI frente al 62% de reducción en DC.
Goldstein, <i>et al.</i> 2011	Peso, HbA1c, perfil lipídico, presión arterial	Pérdida de peso y disminución de HbA1c similar en ambos grupos a las 6 semanas, 3 meses, 6 meses y un año. Presión arterial sin cambios entre grupos, PAS disminuyó significativamente solo a los 3 meses. TAG disminuyó y HDL aumentó en ambas dietas con cambios significativos solo a través del tiempo.
Brinkworth, <i>et al.</i> 2009	Peso, presión arterial, glucosa, insulina, HOMA-IR, PCR, perfil lipídico, FRS de 10 años de Framingham	Peso, HOMA-IR y PCR disminuyó significativamente en ambas dietas. Aumento significativo en presión arterial, glucosa e insulina con el tiempo en ambas dietas. Mayor aumento de LDL y HDL y mayor reducción de TAG en DI. Disminución significativa de FRS de 10 años de Framingham en ambas dietas.
Tay, <i>et al.</i> 2018	Peso, CC, HbA1c, perfil lipídico, glicemia, MES	Después de 2 años, reducción no significativa en peso, CC y HbA1c sin diferencia entre dietas. Glicemia e insulina en ayunas sin diferencias entre grupos. Mayor reducción significativa de TAG y MES en DI. Aumento significativo de HDL que se mantuvo en tiempo en DI. No cambios significativos en LDL, presión arterial y PCR.
Hussain, <i>et al.</i> 2012	Peso, CC, glucosa, HbA1c, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos	Disminución en peso y CC en diabéticos y no diabéticos en ambas dietas, en comparación con su semana inicial y final, con mayor eficacia en diabéticos con DI. TAG y LDL disminuyeron, mientras que HDL aumentó significativamente en DI. Glucosa disminuyó significativamente en los dos grupos, sin embargo, fue mayor en DI en diabéticos. HbA1c disminuyó significativamente en diabéticos con DI.

Ballard, <i>et al.</i> 2013	Perfil lipídico, insulina, presión arterial,	No cambios significativos en HDL, LDL y glucosa. TAG, insulina y HOMA-IR disminuyeron significativamente a partir de las 3 semanas. Presión arterial con mayor disminución en pacientes con PAS > 130 mmHg.
Yancy, <i>et al.</i> 2005	Peso, CC, HbA1C, presión arterial, perfil lipídico	Peso, CC, TAG, HbA1c y glucosa disminuyeron significativamente. HDL y LDL aumentaron no significativamente. Presión arterial sin cambios significativos.
Dashti, <i>et al.</i> 2007	Peso, glicemia, perfil lipídico	Disminución significativa de peso, TAG y glucosa. Aumento significativo de HDL, disminución significativa LDL.

Abreviaturas: TAG, Triglicéridos; LDL, Lipoproteína de baja densidad; HDL, Lipoproteína de alta calidad; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FRS, Puntuación de riesgo de enfermedad coronaria; IMC, Índice de masa corporal; HbA1c, Hemoglobina glicosilada; CC, circunferencia de cintura; HOMA-IR, Índice de resistencia a la insulina; MES, Puntuación del efecto de la medicación antiglicémica.; DI, Dieta de intervención; DC, Dieta control; VLCPM, Restricción de HC rica en vegetales y hongos; VLCA, Restricción de HC con origen animal; LF, dieta baja en grasas; VLCARB, Rica en grasas saturadas y muy bajas carbohidratos; VLF, Muy bajo en grasas; HUF, Alto contenido de grasas insaturadas.

Nota: Todas las glicemias fueron medidas en ayunas

Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Tabla 7. Hallazgos de los estudios incluidos para epilepsia refractaria en adultos.

AUTORES	RESULTADOS EVALUADOS	HALLAZGOS
Kverneland, <i>et al.</i> 2018	Frecuencia de convulsiones, concentraciones séricas de FAE y gravedad de las convulsiones (LSSS)	Reducción significativa de convulsiones en DI. El porcentaje medio de concentraciones séricas de FAE se redujo en un 16% en DI, sin embargo, no se encontró correlación significativa entre la concentración sérica de FAE y la frecuencia de las convulsiones. Diferencia no significativa de la puntuación media del LSSS entre grupos.
Kossoff, <i>et al.</i> 2013	Frecuencia de convulsiones	Reducción de convulsiones >50% en 75% de pacientes al primer mes, y en 63% de pacientes a los 3 meses. A los 15 meses un paciente tuvo una reducción de 50%, a los 16 meses un paciente tuvo un 90% de reducción. Dos pacientes que se mantuvieron en dieta por más de 2 años permanecieron libres de convulsiones.
Kverneland, <i>et al.</i> 2015	Frecuencia y gravedad de convulsiones (LSSS), calidad de vida (QOLIE-89)	De los 6 participantes, los que usaban un solo FAE tuvieron aumento en concentraciones séricas del mismo, mientras que si usaban más de un FAE hubo reducción. Reducción en la gravedad de convulsiones, además, 4 de 6 participantes con reducción de convulsiones >50%. Calidad de vida mejoró 13 puntos.
Kossoff, <i>et al.</i> 2008	Frecuencia de convulsiones	De 30 pacientes, luego de 6 meses de DI, 15 con mejoría en frecuencia de convulsiones, 5 con reducción del 1 al 50%, 6 del 51 al 75%, 3 del 76 al 99% y un paciente no presentó convulsiones.

Klein, <i>et al.</i> 2010	Frecuencia de convulsiones, calidad de vida (QOLIE-31-P), estado de alerta (ESS), cantidad de FAE	Disminución de 38.4% en frecuencia de convulsiones durante meses 1 a 4. Reducción de número FAE en 2 de 11 participantes. Aumento no significativo en calidad de vida. Estado de alerta no cambió significativamente. Cinco pacientes continuaron con la dieta más de 1 año, con media de convulsiones/mes de 0.58, sin embargo, no diferencia con la reducción de convulsiones hasta los 4 meses o con otros pacientes que descontinuaron la dieta antes del año.
Schoeler, <i>et al.</i> 2014	Frecuencia de convulsiones	Con un total de 23 participantes, 39% con reducción $\geq 50\%$ en frecuencia de las convulsiones, de los cuales dos lograron una reducción de las convulsiones del 90% con una duración de dieta de entre 2 y 10 años. El 22% tuvo reducción del 50% o no se mantuvo $\geq 50\%$ en todos los puntos temporales. El 17% no informaron cambios. Uno solo individuo (4%) informó un aumento en la frecuencia de las convulsiones.
Roehl, <i>et al.</i> 2018	Frecuencia y gravedad de las convulsiones, calidad de vida y cambio de medicación antiepiléptica (autoinformado)	Con un total de 55 participantes, 60% con mejoría $\geq 50\%$ en la frecuencia de las convulsiones, 76% con mejoría en la gravedad. En cuanto la calidad de vida el 87% informó mejoría. FAE con cambios en número y dosis.
Smith, <i>et al.</i> 2011	Frecuencia de convulsiones	Con un total de 14 pacientes, reducción de $> 50\%$ en frecuencia de convulsiones del 12% de pacientes a los 3 meses, el 28% a los 6 meses y el 21% a los 14 meses.
Lambrechts, <i>et al.</i> 2012	Frecuencia, gravedad de convulsiones (NHS3), rendimiento cognitivo (Raven's Progressive Matrices), estado de ánimo (POMS), y calidad de vida (QOLIE-89)	Reducción no significativa de convulsiones de $< 50\%$ en el 20%, 13.3%, 20% a los 4, 6 y 12 meses respectivamente. Disminución del 50 al 90% en el 6.7%, de los pacientes a los 4 y 6 meses y en el 13.3% de los pacientes a los 12 meses. Aumento en convulsiones en 33.3% y 20% a los 4 y 6 meses respectivamente. Mejoría no significativa en la gravedad de las convulsiones, rendimiento cognitivo, estado de ánimo y calidad de vida.

Abreviaturas: DI, Dieta de intervención; DC, Dieta control; FAE, Fármacos antiepilépticos; QOLIE-89, Quality of Life in Epilepsy Inventory; LSSS, Liverpool Seizure Severity Scale; QOLIE-31-P, Quality of Life in Epilepsy inventory; ESS, Alertness was evaluated with the Epworth Sleepiness Scale; NHS3, National Hospital Seizure Severity Scale; POMS, Profile of Mood States.

Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Tabla 8. Hallazgos de los estudios incluidos para enfermedades neurodegenerativas.

AUTORES	RESULTADOS EVALUADOS	HALLAZGOS
Neth, <i>et al.</i> 2019	Estado cognitivo (FCSRT, WMS-R y ADAS-Cog12), marcadores de enfermedad en LCR, perfusión cerebral en la enfermedad de Alzheimer	Sólo en DI, la perfusión cerebral aumentó significativamente. Ambas dietas alteraron A β 42 en el LCR (independiente del grupo), disminución de la tau en el LCR y de NFL en DI. Ambos grupos con mejor desempeño en el estado cognitivo después de intervención, no se observaron cambios asociados con ADAS-Cog12 y WMS-R.
Phillips, <i>et al.</i> 2021	Cognición, función diaria y calidad de vida (ACE-III, ADCS-ADL y QOL-AD) en la enfermedad de Alzheimer	Pacientes con DI mostraron solo un cambio moderado en cognición desde el inicio hasta la semana 12, mientras que aumentaron sus puntuaciones en función diaria y calidad de vida.
Phillips, <i>et al.</i> 2018	Cambios dentro y entre grupos en las Partes 1 a 4 (MDS-UPDRS) en la enfermedad de Parkinson	Grupo intervención disminuyó significativamente sus puntuaciones MDS-UPDRS en la parte 1 (experiencias de vida diarias no motoras), 2 (experiencias de vida diarias motoras), 3 (examinación motora) y 4 (complicaciones motoras). Mostró mayor magnitud de disminución en Parte 1 (mejora del 41%) en comparación con el grupo control (mejora del 11%). PCR sin diferencia significativa entre los grupos.

Abreviaturas: DI, Dieta de intervención; DC, Dieta control; A β 42, Amiloide Beta 42; NFL, Neurofilamento de cadena liviana; LCR, Líquido cefalorraquídeo; ADAS-Cog12, The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; WMS-R, Modification of the episodic memory measure from the Wechsler Memory Scale-Revised; ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; ADCS-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of daily living; QOL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease; MDS-UPDRS, Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Tabla 9. Hallazgos de los estudios incluidos para neoplasias malignas.

AUTORES	RESULTADOS EVALUADOS	HALLAZGOS
Khodabakhshi, <i>et al.</i> Nutrition Journal 2020	Calidad de vida (EORTC QLQ-C30) y los biomarcadores en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico	No diferencias significativas en calidad de vida entre los dos grupos después de 12 semanas; sin embargo, en DI mejor calidad de vida global en la semana 6. Disminución en reducción del apetito desde inicio hasta 12 semanas en DI y disminución de rendimiento físico en ambos grupos, lo cual fue significativo solo en DI. Puntuaciones de funcionamiento de roles y funcionamiento social disminuyeron significativamente en control en comparación con línea de base, pero no en DI. Lactato y FA disminuyeron significativamente en DI. No diferencias significativas entre grupos en hormonas tiroideas, electrolitos, albúmina, LDH o amoniaco.
Khodabakhshi, <i>et al.</i> Clinical Nutrition 2020	Tasa de respuesta, insulina, IGF-1, CEA, CA15-3, VSG, PCR, IL-10 y TNF- α en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico	TNF- α y IL-10 sin cambios en grupo control, mientras en DI, TNF- α disminuyó significativamente y IL-10 aumentó significativamente. La diferencia entre los grupos fue significativa. Disminución significativa en insulina e IGF-1 en DI, siendo significativa entre grupos para la insulina, pero no para IGF-1. El efecto del tiempo sobre insulina, TNF- α e IL-10 fue significativo. No cambios significativos en VSG, PCR, CEA y CA 15-3 dentro o entre grupos. Reducción de tamaño del tumor fue significativa de 27 mm en DI en comparación con 6 mm en control. Sin embargo, disminución significativa en índice TNM en DI.
Khodabakhshi, <i>et al.</i> Nutrition & Cancer 2020	Seguridad, tolerabilidad, supervivencia y efectos beneficiosos sobre la composición corporal y parámetros sanguíneos en pacientes con cáncer de mama	A las 12 semanas, glucosa disminuyeron significativamente en DI. Diferencia significativa en AST entre dos grupos a las 12 semanas. Ambos grupos con disminución de BUN, pero mayor en control. TAG aumentan significativamente en grupo control a las 12 semanas. No cambios significativos en HDL y LDL tanto dentro como entre los análisis de grupo. Peso con tendencia a la disminución, al igual que % de grasa corporal, mientras que permaneció estática en el control. Tasa de supervivencia global fue mayor en DI en pacientes neoadyuvantes.
Cohen, <i>et al.</i> 2018	Función mental y física (SF-12), apetito (VAS) y antojos (FCI) en pacientes con cáncer de ovario o endometrio	El componente físico tuvo un aumento significativo del 11% desde el inicio de la dieta hasta las 12 semanas. No hubo diferencias significativas en el componente mental dentro o dentro los grupos de dietas. Disminución del deseo de comer algo salado y del antojo de almidón y comida rápida en el grupo DK.
Cohen, <i>et al.</i> 2020	Perfil lipídico en pacientes con cáncer de ovario o endometrio	No hubo cambios significativos en el perfil lipídico a las 12 semanas. Disminución significativa de los triglicéridos a través del tiempo, desde el inicio hasta las 12 semanas con la dieta control

Klement, <i>et al.</i> 2020	Composición corporal, calidad de vida global (EORTC QLC-C30) en pacientes con cáncer de mama no metastatizado	Reducción de peso corporal a expensas principalmente de la masa grasa corporal y esquelética en el grupo DK. Aumento en el puntaje de la calidad de vida del grupo DK.
Champ, <i>et al.</i> 2014	Glucosa, dosis de dexametasona y toxicidad (CTCAE) de pacientes en pacientes con gliomas de grado III-IV	Promedio de glicemia sin ayuno en pacientes con RT disminuyó de 142.5 a 84 mg/dl. El valor máximo de glucosa durante la terapia con esteroides fue de 103 mg/dl. La dieta fue bien tolerada en todos los pacientes sin ningún grado de toxicidad III o superior.

Abreviaturas: FA, Fosfatasa alcalina; LDH, Deshidrogenasa láctica; IGF-1, Factor de crecimiento insulínico tipo 1; CEA, antígeno carcinoembrionario; CA15-3, Antígeno carbohidrato 15-3; VSG, Velocidad de sedimentación globular; PCR, Proteína C reactiva; IL-10, Interleucina 10; TNF- α , Factor de necrosis tumoral alfa; AST, Aspartato aminotransferasa; TAG, Triglicéridos; LDL, Lipoproteína de baja densidad; HDL, Lipoproteína de alta calidad; DK, Dieta cetogénica; DI, Dieta de intervención; DC, Dieta control; SF-12, The Medical Outcomes Study Short Form-12 Health Survey; VAS, Visual Analog Scale for Appetite; FCI, Food Craving Inventory; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life; CTCAE, The Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

4. DISCUSIÓN

4.1. Efecto de la dieta en el sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus 2.

Los estudios muestran que las dietas LCHF en los adultos pueden ser una opción favorable para mejorar factores de riesgo metabólicos relacionado con el control de peso, glicémico y lípidos.

De acuerdo con la hipótesis bioquímica, una DK y cualquiera de sus variantes, que restrinja el consumo de HC a menos de 50g/día desencadena gluconeogénesis y cetogénesis a partir de ácidos grasos sustituyendo la glucosa como principal fuente de energía (55), además, promueve la sensibilidad del receptor de insulina, por lo tanto, provee el suministro básico de nutrientes, mantiene un balance energético negativo y reduce la fluctuación de secreción de insulina lo que lleva a mejor sensibilidad de la insulina y pérdida de peso (56)(57).

Este enunciado concuerda con los hallazgos de los 12 ensayos clínicos incluidos que estudiaron los efectos de una dieta cetónica en pacientes con sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus 2, ya que a corto, mediano y largo plazo se reportó disminución significativa de peso, HbA1c, glucosa en ayunas y TAG e incrementos en el HDL y la sensibilidad a la insulina (31)(34)(37)(32), estos resultados, además, concuerdan con 2 meta-análisis con un tiempo máximo de estudio de 2 años (58)(59). Otros cambios que se presentaron a mediano plazo fueron disminución de la circunferencia de cintura (CC) y la reducción en número y dosis de fármacos antidiabéticos, explicados por la pérdida de peso y aumento en la sensibilidad de la insulina (3)(36)(35).

Como se detalla no solo hubo efecto en el control glicémico, también mejoró los niveles de TAG y HDL, sin embargo el valor sérico de LDL mostró discrepancia entre estudios, esto se puede deber a que el valor de LDL puede diferir en las dietas cetogénicas según el tipo de grasa consumida y el porcentaje de pérdida de peso. Se estima que el LDL reduce 0.02 mmol/L por kilo de pérdida de peso (60), mientras que, aumenta 0.03 mmol/L por cada 1% de aumento en grasas saturadas (61), por lo tanto el valor de LDL se relaciona con un equilibrio entre estos 2 factores. La heterogeneidad de los ensayos incluidos y la escasa información sobre el tipo de grasa consumida contribuye a los datos discordantes en cuanto al valor de LDL a mediano y largo plazo, sin embargo, en 3 meta-análisis se reporta un aumento de estos valores a mediano plazo (59)(62)(63).

Un estudio mostró que una DK aumenta la proporción de LDL flotante de gran tamaño los cuales tienen un menor efecto aterogénico que el LDL de pequeño tamaño, lo que junto a los efectos en los TAG y HDL podría proporcionar un efecto cardioprotector (64), lo que se corrobora con uno de los estudios incluidos que mostró disminución significativa de la puntuación de riesgo de enfermedad coronaria (FRS) de 10 años de Framingham (38).

En cuanto a marcadores de inflamación, la PCR no tuvo cambios a corto o mediano plazo en relación a la dieta intervención, y no presentó ningún cambio a largo plazo (2)(34)(38)(40). Estos datos concuerdan con 2 meta-análisis, en uno de ellos se reportó una reducción significativa para

los niveles de PCR, sin embargo, después de los análisis de sensibilidad no se encontró ningún efecto por lo que se asumió que la disminución de la PCR dependía de la pérdida de peso (62)(65).

Según los resultados de los estudios, los pacientes con sobrepeso u obesidad y con DM2 subyacente tienen más probabilidades de recibir beneficios en términos de pérdida de peso, mejora de los controles glucémicos y lipídicos de las dietas cetogénicas.

4.2. Efectos de las dietas LCHF en la epilepsia refractaria en adultos

Los estudios reportaron disminución en la frecuencia de convulsiones en la mayoría de los participantes, mejoría de la gravedad de las convulsiones, calidad de vida, rendimiento cognitivo, estado de ánimo y estado de alerta, cambio en la concentración sérica y número de FAE.

En los adultos los efectos de DK no son claros, los estudios muestran efectos mixtos en la frecuencia de convulsiones, aun así la mayoría reporta una reducción significativa de > 25% en frecuencia de las convulsiones en al menos el 50% de los pacientes (26)(50)(51)(27)(28)(29)(30)(53)(54). Estos datos se obtienen en su mayoría de estudios observacionales, sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado solo un 8% de los participantes que experimentaron una reducción del 50% o más de las convulsiones en comparación con la dieta control (26).

A largo plazo la información es aún más limitada ya que solo se tiene datos de los pocos pacientes que decidieron continuar con la dieta por su cuenta y aunque la mayoría de estos reportaron una reducción mantenida e incluso remisión completa, el grado de efecto no se puede generalizar. Una revisión sistemática muestra que a pesar de que la DK mostró mayor eficacia, la tasa de cumplimiento fue disminuyendo en pacientes con epilepsia a largo plazo (18 meses) (66).

Se reportó además, aunque en menor número de pacientes, aumento de la frecuencia de convulsiones lo que se podría explicar por la disminución en la concentración sérica de los FAE, sin embargo, no se encontró correlación significativa entre la concentración sérica de FAE y la frecuencia de las convulsiones, por lo que se podría atribuir a situaciones de estrés que algunos pacientes reportaron (26).

En cuanto a la calidad de vida, los hallazgos difieren con un estudio que reporta que no encontró diferencias entre los años de vida ajustados por calidad (AVAC) en la intervención con una dieta cetogénica y un control (67). La disminución en la gravedad de las convulsiones se debe principalmente a los cambios en las convulsiones más incapacitantes, lo que se refleja en la puntuación del score LSSS (26).

4.3. Efecto de la dieta en enfermedades neurodegenerativas

La literatura científica en estas enfermedades en humanos es escasa y a corto plazo. En la enfermedad de Alzheimer se reporta aumento de la perfusión cerebral, aumento del A β 42, y disminución de la proteína Tau y el NFL, y mejor rendimiento en la memoria, mejoría en la función diaria y calidad de vida.

Un estudio previo con una duración de 4 semanas respalda los resultados reportados en los biomarcadores séricos, lo que sugiere que esta intervención dietética puede tener impacto en los marcadores patológicos de la enfermedad de Alzheimer (68). Es posible que la reducción de la inflamación sistémica inducida por DK esté relacionada con este efecto, por lo que es necesario estudios que incluyan marcadores de inflamación para confirmar o descartar esta hipótesis. Estudios aplicados en animales son contradictorios (69)(70)(71)(72).

El reporte de perfusión cerebral es de mucho interés, ya que su disminución está relacionada con progresión de la enfermedad (73). Reporte de estudios anteriores de intervención dietética muestran que se puede influir en la perfusión cerebral (74)(75). Un estudio en ratas no informaron cambios (76). Estos datos deben ser analizados con cuidado ya que existe un aumento en el flujo sanguíneo cerebral al inicio de la enfermedad (77).

En dos estudios la DK se asoció con mejoría en la memoria según FCSRT, pero no en las puntuaciones de ADAS-Cog (45)(78). Los efectos cognitivos inducidos por la cetosis podrían no estar bien definidos debido al corto tiempo de intervención.

La investigación de DK en la enfermedad de Parkinson tiende a ser más limitada, sin embargo, el reporte de mejoría en los síntomas no motores según la escala MDS-UPDRS concuerda con los hallazgos de otro estudio que reporta mejoría en la sintomatología motora y no motora después de la intervención, evaluado con la misma escala (79).

Es necesario un mayor estudio de los efectos inducidos por cetosis en estas patologías para comprender mejor sus beneficios y riesgos.

4.4. Efecto de la dieta en neoplasias malignas

Las DK mostraron mejoría en la calidad de vida y la tasa de supervivencia, disminución de peso, glucosa, lactato y FA. Se encontró que la IL-10 aumentó mientras que el TNF- α , insulina, IGF-1, tamaño del tumor y el TNM disminuyeron en comparación al grupo control. Además no hubo cambios significativos en los marcadores tumorales.

Los efectos anticancerígenos de las DK se han atribuido a los cambios metabólicos que causan estrés a las células neoplásicas y a la disminución de tejido adiposo que influye en la desregulación inmunitaria, inflamación sistémica crónica y aumento de los factores de crecimiento (80)(81).

En pacientes con cáncer de mama se ha visto que, en lugar de la disminución involuntaria de peso, tienden al sobrepeso y obesidad lo que influye negativamente con la tasa de supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad (82)(83). Dos de los estudios incluidos analizan la composición corporal en pacientes con cáncer de mama después de una dieta DK a corto plazo y reportan una disminución significativa del peso corporal principalmente por la disminución del porcentaje de masa grasa (45)(43). De acuerdo con estos hallazgos un meta-análisis mostró que las DK tienen un efecto favorable en la pérdida de peso especialmente en pacientes con cáncer de páncreas, además, los cuerpos cetónicos actúan como agentes anticatabólicos en el músculo esquelético, por lo que también resulta beneficioso para pacientes con pérdida de masa libre de grasa (80)(84).

Otros mecanismos antineoplásicos que confieren las dietas LCHF se relacionan con los factores a inflamatorios/antiinflamatorios, factores de crecimiento y marcadores tumorales. De acuerdo a la literatura, la IL-10 tiende a disminuir la angiogénesis, el lactato y TNF- α favorecen el crecimiento de células neoplásicas y posterior metástasis, e IGF-1/insulina favorecen el crecimiento tumoral, por lo que el aumento de la IL-10 y disminución de lactato, TNF- α e IGF-1/insulina inducidos por una DK se asocian a la no progresión de la enfermedad y los beneficios descritos en cuanto al estadio, tamaño, calidad de vida y tasa de supervivencia en este estudio (85)(86). A pesar del hallazgo de disminución en los niveles de IGF-1 en DK un estudio previo no encontró diferencia significativa con el grupo control, y otro estudio no encontró diferencia en los valores posterior a la aplicación de la dieta (87)(84).

4.5. Limitaciones

Los resultados de varios estudios muestran la eficacia de las dietas LCHF en diferentes patologías, sin embargo, es necesario reconocer algunas limitaciones. Esta revisión no sistemática encontró mucha heterogeneidad entre la evidencia existente, en cuanto a diseño de estudio, duración e intervención, además de, la falta de cegamiento, el pequeño tamaño de la muestra, la variedad de dietas cetogénicas en cuanto al porcentaje de grasas, HC y proteínas, y la dificultad de cumplimiento a largo plazo, todo lo cual no permite la generalización.

Otra importante limitación es que la mayoría de estudios, en lugar de explorar resultados percibidos por el paciente, morbilidad, mortalidad y supervivencia, reportan resultados de laboratorio en busca de demostrar así la utilidad de la dieta. Sin embargo, estos marcadores sustitutos proporcionan información de los efectos de la dieta LCHF en los principales criterios clínicos.

4.6. Fortalezas y recomendaciones a futuras investigaciones

Hasta lo que se conoce, no existe otra revisión no sistemática que agrupe la evidencia del efecto de las dietas LCHF de varias enfermedades en un solo documento, además, pocos estudios se centran en los efectos a corto, mediano y largo plazo, ya que la gran mayoría estudia el efecto comparativo entre dietas.

Futuras investigaciones deberían implementar un mejor control de la ingesta dietética, buscar estrategias para la mejor adherencia, estudiar la morbilidad, mortalidad y supervivencia, y ampliar el tiempo de intervención, probablemente un estudio de mayor duración fortalecería los resultados encontrados y proporcionaría mayor campo de exploración, lo que podría extenderse a más patologías.

5. CONCLUSIÓN

Las dietas LCHF tienen efectos que favorecen a corto y mediano plazo para la disminución de peso, el control glicémico y lipídico, reducción de la frecuencia de convulsiones en adultos y mejoramiento del funcionamiento cognitivo. Además, muestra beneficios en marcadores de LCR y perfusión cerebral para la enfermedad de Alzheimer, y efectos inhibidores en biomarcadores inflamatorios y factores de crecimiento relacionados con cáncer, sin embargo, a largo plazo sus efectos son ambiguos debido a la falta de evidencia. Si bien no se halló evidencia que contraindique la aplicación de este tipo de dieta, se necesitan más estudios para determinar su sostenibilidad a largo plazo y sacar conclusiones sobre su verdadera eficacia.

CONFLICTO DE INTERÉS

Las autoras de esta investigación no informan ningún conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Las autoras declaran que no recibieron ningún apoyo económico de ninguna organización para el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med*. 2009;121(6):21–33.
2. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2017;7(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>
3. Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition* [Internet]. 2012;28(10):1016–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.016>
4. Klein P, Tyrlikova I, Mathews GC. Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: A review. *Neurology*. 2014;83(21):1978–85.
5. Westman EC, Tondt J, Maguire E, Yancy WS. Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;13(5):263–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1523713>
6. Yu Z, Nan F, Wang LY, Jiang H, Chen W, Jiang Y. Effects of high-protein diet on glycemic control, insulin resistance and blood pressure in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* [Internet]. 2020;39(6):1724–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.008>
7. Mazur A. Why were “starvation diets” promoted for diabetes in the pre-insulin period? *Nutr J*. 2011;10(1):1–9.
8. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2019;11(5):1–14.
9. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(3):97–106.
10. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304–17.
11. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):500–6.
12. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis. *J Child Neurol*. 2006;21(3):193–8.
13. Levy RG, Cooper PN, Giri P, Weston J. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3).
14. Keene DL. A Systematic Review of the Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2006;35(1):1–5.
15. Payne NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. The ketogenic and related diets in adolescents and adults-A review. *Epilepsia*. 2011;52(11):1941–8.
16. Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE, Thio LL. How does the ketogenic diet work? Four

- potential mechanisms. *J Child Neurol*. 2013;28(8):1027–33.
17. Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL. Epileptic activity in Alzheimer’s disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(4):311–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30044-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30044-3)
 18. Seyfried TN, Yu G, Maroon JC, D’Agostino DP. Press-pulse: A novel therapeutic strategy for the metabolic management of cancer. *Nutr Metab*. 2017;14(1):1–17.
 19. Chinopoulos C, Seyfried TN. Mitochondrial Substrate-Level Phosphorylation as Energy Source for Glioblastoma: Review and Hypothesis. *ASN Neuro*. 2018;10.
 20. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017;390(10107):2050–62.
 21. Ji CC, Hu YY, Cheng G, Liang L, Gao B, Ren YP, et al. A ketogenic diet attenuates proliferation and stemness of glioma stem-like cells by altering metabolism resulting in increased ROS production. *Int J Oncol*. 2020;56(2):606–17.
 22. Magee BA, Potezny N, Roife AM, Conyers RAJ. The inhibition of malignant cell growth by ketone bodies. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1979;57(5):529–39.
 23. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829):1–9.
 24. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:4–10.
 25. Equator network. Reporting guidelines for main study types [Internet]. 2010. Available from: <https://www.equator-network.org/>
 26. Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia*. 2018;59(8):1567–76.
 27. Kverneland M, Selmer KK, Nakken KO, Iversen PO, Taubøll E. A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2015;53(2010):197–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.021>
 28. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*. 2008;49(2):316–9.
 29. Kossoff EH, Henry BJ, Cervenka MC. Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2013;26(2):162–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.11.007>
 30. Klein P, Janousek J, Barber A, Weissberger R. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2010;19(4):575–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.09.016>
 31. Petrisko M, Kloss R, Bradley P, Birrenkott E, Spindler A, Clayton ZS, et al. Biochemical, Anthropometric, and Physiological Responses to Carbohydrate-Restricted Diets Versus a Low-Fat Diet in Obese Adults: A Randomized Crossover Trial. *J Med Food*. 2020;23(3):206–14.
 32. Ballard KD, Quann EE, Kupchak BR, Volk BM, Kawiecki DM, Fernandez ML, et al. Dietary

- carbohydrate restriction improves insulin sensitivity, blood pressure, microvascular function, and cellular adhesion markers in individuals taking statins. *Nutr Res* [Internet]. 2013;33(11):905–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.022>
33. Saslow LR, Mason AE, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H, et al. An online intervention comparing a very low-carbohydrate ketogenic diet and lifestyle recommendations versus a plate method diet in overweight individuals with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2017;19(2).
 34. 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;3:1–13.
 35. Yancy WS, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab*. 2005;2:1–7.
 36. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab*. 2008;5(1):1–9.
 37. Goldstein T, Kark JD, Berry EM, Adler B, Ziv E, Raz I. The effect of a low carbohydrate energy-unrestricted diet on weight loss in obese type 2 diabetes patients - A randomized controlled trial. *e-SPEN* [Internet]. 2011;6(4):e178–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclnm.2011.04.003>
 38. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):23–32.
 39. 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(1–2):249–56.
 40. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, Wycherley TP, Noakes M, Buckley JD, et al. Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(4):858–71.
 41. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Nutr J*. 2020;19(1):1–10.
 42. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: A randomized, controlled trial. *Nutrients*. 2018;10(9).
 43. Klement RJ, Champ CE, Kämmerer U, Koebrunner PS, Krage K, Schäfer G, et al. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III - Final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):1–14.
 44. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Seyfried TN, Kalamian M, Davoodi SH. Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(3):751–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.028>
 45. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi SH. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer

- Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr Cancer* [Internet]. 2020;72(4):627–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1650942>
46. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Gower BA. A Ketogenic Diet Is Acceptable in Women with Ovarian and Endometrial Cancer and Has No Adverse Effects on Blood Lipids: A Randomized, Controlled Trial. *Nutr Cancer* [Internet]. 2020;72(4):584–94. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1645864>
 47. Neth BJ, Mintz A, Whitlow C, Jung Y, Solingapuram Sai K, Register TC, et al. Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer’s disease: a pilot study. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2020;86:54–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.015>
 48. Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Res Ther*. 2021;13(1):1–12.
 49. Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, Asztely FJS, Lynch CDP. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson’s disease: A pilot randomized controlled trial. *Mov Disord*. 2018;33(8):1306–14.
 50. Schoeler NE, Wood S, Aldridge V, Sander JW, Cross JH, Sisodiya SM. Ketogenic dietary therapies for adults with epilepsy: Feasibility and classification of response. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2014;37:77–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.007>
 51. Roehl K, Falco-Walter J, Ouyang B, Balabanov A. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019;93:113–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.010>
 52. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, Werner-Wasik M, Andrews DW, Evans JJ, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2014;117(1):125–31.
 53. Smith M, Politzer N, MacGarvie D, McAndrews MP, Del Campo M. Efficacy and tolerability of the Modified Atkins Diet in adults with pharmacoresistant epilepsy: A prospective observational study. *Epilepsia*. 2011;52(4):775–80.
 54. Lambrechts DAJE, Wielders LHP, Aldenkamp AP, Kessels FGH, de Kinderen RJA, Majoie MJM. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: Efficacy and tolerability in clinical practice. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2012;23(3):310–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.01.002>
 55. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate–high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr* [Internet]. 2018;57(4):1301–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1636-y>
 56. Cox N, Gibas S, Salisbury M, Gomer J, Gibas K. Ketogenic diets potentially reverse Type II diabetes and ameliorate clinical depression: A case study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019;13(2):1475–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.055>
 57. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-Term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight

- loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016;6(9):e230.
58. Alarim RA, Alasmre FA, Alotaibi HA, Alshehri MA, Hussain SA. Effects of the Ketogenic Diet on Glycemic Control in Diabetic Patients: Meta-Analysis of Clinical Trials. *Cureus*. 2020;12(10):6–13.
 59. Bueno NB, De Melo ISV, De Oliveira SL, Da Rocha Ataíde T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: A meta-analysis of Randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013;110(7):1178–87.
 60. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: A meta- analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320–8.
 61. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: A meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146–55.
 62. Choi YJ, Jeon SM, Shin S. Impact of a ketogenic diet on metabolic parameters in patients with obesity or overweight and with or without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2020;12(7):1–19.
 63. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Diabetes* [Internet]. 2020;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41387-020-00142-z>
 64. Westman EC, Yancy WS, 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(2):212–6.
 65. Steckhan N, Hohmann CD, Kessler C, Dobos G, Michalsen A, Cramer H. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* [Internet]. 2016;32(3):338–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.010>
 66. Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun H Bin, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: A meta-analysis. *J Clin Neurol*. 2015;11(1):26–31.
 67. Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MHJM, et al. Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2017;132:91–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.03.002>
 68. Bayer-Carter, JL; Green, PS; Montine, TJ; VanFossen, B; Baker, LD; Watson, GS; Bonner, LM; Callaghan, M; Leverenz, JB; Walter, BK; Tsai, E; Plymate, SR; Postupna, N; Wilkinson, CW; Zhang, J; Lampe, J; Kahn, SE; Craft S. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Yearb Anesthesiol Pain Manag*. 2012;2012(6):6–7.
 69. Kashiwaya Y, Bergman C, Lee JH, Wan R, King MT, Mughal MR, et al. A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2013;34(6):1530–9. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.023>
70. Yao J, Chen S, Mao Z, Cadenas E, Brinton RD. 2-deoxy-D-glucose treatment induces ketogenesis, sustains mitochondrial function, and reduces pathology in female mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2011;6(7).
 71. Beckett TL, Studzinski CM, Keller JN, Paul Murphy M, Niedowicz DM. A ketogenic diet improves motor performance but does not affect β -amyloid levels in a mouse model of Alzheimer's Disease. *Brain Res* [Internet]. 2013;1505:61–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.046>
 72. Brownlow ML, Benner L, D'Agostino D, Gordon MN, Morgan D. Ketogenic Diet Improves Motor Performance but Not Cognition in Two Mouse Models of Alzheimer's Pathology. *PLoS One*. 2013;8(9):2–11.
 73. Zhang N, Gordon ML, Goldberg TE. Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI at resting state in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017;72:168–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.023>
 74. Presley TD, Morgan AR, Bechtold E, Clodfelter W, Dove RW, Jennings JM, et al. Acute effect of a high nitrate diet on brain perfusion in older adults. *Nitric Oxide - Biol Chem* [Internet]. 2011;24(1):34–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2010.10.002>
 75. Taheri S, Yu J, Zhu H, Kindy MS. High-Sodium Diet Has Opposing Effects on Mean Arterial Blood Pressure and Cerebral Perfusion in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2016;54(3):1061–72.
 76. Lin AL, Zhang W, Gao X, Watts L. Caloric restriction increases ketone bodies metabolism and preserves blood flow in aging brain. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2015;36(7):2296–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.012>
 77. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Mild cognitive impairment and alzheimer disease: Patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology*. 2009;250(3):856–66.
 78. Brandt J, Buchholz A, Henry-Barron B, Vizthum D, Avramopoulos D, Cervenka MC. Preliminary Report on the Feasibility and Efficacy of the Modified Atkins Diet for Treatment of Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2019;68(3):969–81.
 79. VanItallie, TB; Nonas, C; Di Rocco, A; Boyar, K; Hyams, K; Heymsfield S. Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: A feasibility study. *Neurology*. 2005;64:728–30.
 80. Klement RJ, Schäfer G, Sweeney RA. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: An interim analysis of the KETOCOMP study. *J Tradit Complement Med*. 2020;10(3):180–7.
 81. van der Louw EJTM, Olieman JF, van den Bemt PMLA, Bromberg JEC, Oomen-de Hoop E, Neuteboom RF, et al. Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1–13.
 82. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab*.

- 2011;8:1–13.
83. Iyikesici MS. Long-Term Survival Outcomes of Metabolically Supported Chemotherapy with Gemcitabine-Based or FOLFIRINOX Regimen Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. *Complement Med Res.* 2020;27(1):31–9.
 84. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA, Huh WK, et al. A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *J Nutr.* 2018;148(8):1253–60.
 85. Seyfried TN, Mukherjee P, Iyikesici MS, Slocum A, Kalamian M, Spinoso JP, et al. Consideration of Ketogenic Metabolic Therapy as a Complementary or Alternative Approach for Managing Breast Cancer. *Front Nutr.* 2020;7(March):1–13.
 86. Gatenby RA, Gillies RJ. Glycolysis in cancer: A potential target for therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(7–8):1358–66.
 87. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):1–13.

ANEXOS

Anexo 1. Herramienta Riesgo de Sesgo Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (23).

Table 1| Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias (adapted from Higgins and Altman13)

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Selection bias	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence
	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations before assignment
Performance bias	Blinding of participants and personnel*	Describe all measures used, if any, to blind trial participants and researchers from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study
Detection bias	Blinding of outcome assessment*	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessment from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessment
Attrition bias	Incomplete outcome data*	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomised participants), reasons for attrition or exclusions where reported, and any reinclusions in analyses for the review	Attrition bias due to amount, nature, or handling of incomplete outcome data
Reporting bias	Selective reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found	Reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Anything else, ideally prespecified	State any important concerns about bias not covered in the other domains in the tool	Bias due to problems not covered elsewhere

*Assessments should be made for each main outcome or class of outcomes.

Anexo 2. Herramienta Riesgo de Sesgo Cochrane para ensayos clínicos no aleatorizados (24).

Table 1| Bias domains included in ROBINS-I

Domain	Explanation
Pre-intervention	Risk of bias assessment is mainly distinct from assessments of randomised trials
Bias due to confounding	Baseline confounding occurs when one or more prognostic variables (factors that predict the outcome of interest) also predicts the intervention received at baseline ROBINS-I can also address time-varying confounding, which occurs when individuals switch between the interventions being compared and when post-baseline prognostic factors affect the intervention received after baseline
Bias in selection of participants into the study	When exclusion of some eligible participants, or the initial follow-up time of some participants, or some outcome events is related to both intervention and outcome, there will be an association between interventions and outcome even if the effects of the interventions are identical This form of selection bias is distinct from confounding—A specific example is bias due to the inclusion of prevalent users, rather than new users, of an intervention
At intervention	Risk of bias assessment is mainly distinct from assessments of randomised trials
Bias in classification of interventions	Bias introduced by either differential or non-differential misclassification of intervention status Non-differential misclassification is unrelated to the outcome and will usually bias the estimated effect of intervention towards the null Differential misclassification occurs when misclassification of intervention status is related to the outcome or the risk of the outcome, and is likely to lead to bias
Post-intervention	Risk of bias assessment has substantial overlap with assessments of randomised trials
Bias due to deviations from intended interventions	Bias that arises when there are systematic differences between experimental intervention and comparator groups in the care provided, which represent a deviation from the intended intervention(s) Assessment of bias in this domain will depend on the type of effect of interest (either the effect of assignment to intervention or the effect of starting and adhering to intervention).
Bias due to missing data	Bias that arises when later follow-up is missing for individuals initially included and followed (such as differential loss to follow-up that is affected by prognostic factors); bias due to exclusion of individuals with missing information about intervention status or other variables such as confounders
Bias in measurement of outcomes	Bias introduced by either differential or non-differential errors in measurement of outcome data. Such bias can arise when outcome assessors are aware of intervention status, if different methods are used to assess outcomes in different intervention groups, or if measurement errors are related to intervention status or effects
Bias in selection of the reported result	Selective reporting of results in a way that depends on the findings and prevents the estimate from being included in a meta-analysis (or other synthesis)

Anexo 3. Checklist STROBE para estudios observacionales (25).

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of **cross-sectional studies**

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	
		(c) Explain how missing data were addressed	
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	

		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

Anexo 4. Base de datos de estudios incluidos de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2, con su magnitud de asociación y efecto, valor p e intervalo de confianza.

SOBREPESO, OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2			
Autores	Magnitud de asociación y efecto (riesgo relativo/riesgo absoluto/hazard ratio)	Valor p	Intervalo de confianza 95%
Petrisko M, et al . 2020	Pérdida de peso kg (VLCA) 3,3-0,6	p > 0,05	(-)
	Pérdida de peso kg (VLCPM) 3,7 -1,1		(-)
	Pérdida de peso kg (LF) 2,8 -1,1		(-)
	Glucosa mg/dl (VLCA) 0sem 89; 4sem 87	p > 0,05	(-)
	Glucosa mg/dl (VLCPM) 0sem 90; 4sem 85	p < 0,05	(-)
	Glucosa mg/dl (LF) 0sem 92; 4sem 87	p > 0,05	(-)
	Insulina µg/ml (VLCA) 0sem 17; 4sem 12	p < 0,05	(-)
	Insulina µg/ml (VLCPM) 0sem 19; 4sem 16		(-)
	Insulina µg/ml (LF) 0sem 18; 4sem 16	p > 0,05	(-)
	TAG mg/dl (VLCA) 0sem 100; 4sem 95	p = 0.08	(-)
	TAG mg/dl (VLCPM) 0sem 110; 4sem 95	p = 0.05	(-)
	TAG mg/dl (LF) 0sem 140; 4sem 125	p > 0,05	(-)
	HDL mg/dl (VLCA) 0sem 55; 4sem 53	p > 0,05	(-)
	HDL mg/dl (VLCPM) 0sem 54; 4sem 50		(-)
	HDL mg/dl (LF) 0sem 56; 4sem 49	p < 0,05	(-)
Ballard KD, et al . 2013	LDL mg/dl (VLCA) 0sem 138; 4sem 118	p < 0,05	(-)
	LDL mg/dl (VLCPM) 0sem 142; 4sem 117		(-)
	LDL mg/dl (LF) 0sem 122; 4sem 120		(-)
	TAG mmol/L 0sem 1.8 ± 0.9; 3sem 1.1 ± 0.4; 6 sem 1.1 ± 0.4	p < 0.001	(-)
	HDL mmol/L 0sem 1.4 ± 0.4; 3sem 1.4 ± 0.4; 6sem 1.4 ± 0.4	p = 0.93	
	LDL mmol/L 0sem 2.4 ± 0.7; 3sem 2.5 ± 0.7; 6sem 2.6 ± 0.7	p = 0.11	
	Glucosa mmol/L 0sem 5.6 ± 0.4; 3sem 5.3 ± 0.5; 6sem 5.5 ± 0.4	p = 0.09	
	Insulina pmol/L 0sem 103.8 ± 55.4; 3sem 74.4 ± 41.9; 6sem 77.3 ± 52.1	p = 0.001	
Saslow LR, et al . J Med Internet Res 2017	HOMA-IR 0sem 3.7 ± 2.0; 3sem 2.5 ± 1.4; 6sem 2.8 ± 2.0	p = 0.001	
	PAS mmHg 0sem 130 ± 15; 3sem 125 ± 11; 6sem 123 ± 9	p < 0.001	
	PAD mmHg 0sem 79 ± 9; 3sem 76 ± 9; 6sem 75 ± 8	p < 0.001	
	HbA1c (KD) EMM 16sem -0,9%; 32sem -0,8%	p = 0.01; p = 0.002	(-1.1, -0.6); (-1.1, 0.6)
	HbA1c (DC) EMM 16sem -0,5%; 32sem -0,4%		(-0.8, -0.2); (-0.6, 0.0)
	Peso kg (KD) EMM 16sem -8.5; 32sem -12.7	p = 0.03; p < 0.001	(-11.9, -5.2); (-16.1, -9.2)
	Peso kg (DC) EMM 16 sem -3.9; 32 sem -3.0		(-8.0, -0.2); (-7.3, -1.3)
	TAG mg/dl (KD) EMM 16sem -35.5; 32sem -60.1	p = 0.35; p = 0.01	(-65.7, -5.2); (-91.3, -28.9)
	TAG mg/dl (DC) EMM 16sem -17.4; 32sem -6.2		(-55.2, 20.4); (-46.0, -33.6)
	HDL mg/dl (KD) EMM 16sem 1.4; 32sem 4.8	p = 0.52; p = 0.13	(-2.7, 5.6); (0.5, 9.1)
Saslow LR, et al . Nutrition and Diabetes 2017	HDL mg/dl (DC) EMM 16sem -0.3; 32sem 0.6		(-5.3, 4.8); (-4.7, 5.9)
	LDL mg/dl (KD) EMM 16sem -0.8; 32sem -0.3	p = 0.74; p = 0.40	(-10.9, 9.4); (-10.8, 10.3)
	LDL mg/dl (DC) EMM 16sem 1.5; 32sem -6.1		(-11.7, 14.7); (-19.9, 7.7)
	HbA1c (LCK) EMM 6m 6.0%; 12m 6.1%	6m p = 0.001; 12m p = 0.007 (D)	(5.7, 6.3); (5.8, 6.4)
	HbA1c (MCCR) EMM 6m 6.7%; 12m 6.7%		(6.4, 6.9); (6.4, 7.0)
	Peso kg (LCK) EMM 6m 93.8; 12m 92	6m p < 0.001; 12m p < 0.001 (D)	(82.3, 105.3); (80.5, 103.6)
	Peso kg (MCCR) EMM 6m 95.8; 12m 95.8		(84.9, 106.6); (84.9, 106.6)
	TAG mg/dl (LCK) EMM 6m 86.2; 12m 92.7	6m p = 0.48; 12m p = 0.08 (D)	(68.6, 103.7); (73.6, 111.7)
	TAG mg/dl (MCCR) EMM 6m 143.2; 12m 173.4		(115.6, 170.9); (138.1, 208.7)
	HDL mg/dl (LCK) EMM 6m 51.9; 12m 53.3	6m p = 0.58; 12m p = 0.45 (D)	(45.7, 58.2); (46.8, 59.8)
	HDL mg/dl (MCCR) EMM 6m 48.1; 12m 48.9		(42.5, 53.6); (43.3, 54.5)
	LDL mg/dl (LCK) EMM -97.9; -95.6	6m p = 0.003; 12m p = 0.20 (D)	(85.4, 110.5); (82.3, 108.9)
	LDL mg/dl (MCCR) EMM 6m 88.1; 12m 96.1		(76.0, 100.1); (83.7, 108.5)
	PCR mg/dl (LCK) EMM 6m 2.9; 12m 3.0	6m p = 0.69; 12m p = 0.85 (D)	(1.4, 4.5); (1.5, 4.6)
	PCR mg/dl (MCCR) EMM 6m 2.5; 12m 2.3		(1.3, 3.6); (1.2, 3.4)
	HOMA (LCK) EMM 6m 1.2; 12m 1.0	6m p = 0.38; 12m p = 0.51 (D)	(0.8, 1.5); (0.7, 1.3)
	HOMA (MCCR) EMM 6m 1.4; 12m 1.2		(1.0, 1.9); (0.9, 1.6)
	PAS mmhg (LCK) EMM 6m 130.7; 12m 130.3	6m p = 0.47; 12m p = 0.15 (D)	(125.7, 135.7); (125.2, 135.4)
	PAS mmhg (MCCR) EMM 6m 130.4; 12m 127.5		(125.6, 135.1); (122.7, 132.4)
	PAD mmhg (LCK) EMM 6m 77.1; 12m 75.6	6m p = 0.90; 12m p = 0.57 (D)	(74.0, 80.1); (72.5, 78.8)
	PAD mmhg (MCCR) EMM 6m 80.8; 12m 78.4		(77.9, 83.7); (75.5, 81.4)

Noakes M, <i>et al.</i> 2006	Peso neto kg VLCARB -8.0 ± 0.6	p = 0.18	(-)
	Peso neto kg VLF -6.7 ± 0.7		(-)
	Peso neto kg HUF -6.4 ± 0.6		(-)
	LDL mmol/L VLCARB 0.18 ± 0.18		(-)
	LDL mmol/L VLF -0.40 ± 0.11	p < 0.05	(-)
	LDL mmol/L HUF -0.34 ± 0.1		(-)
	HDL mmol/L VLCARB 0.06 ± 0.03		(-)
	HDL mmol/L VLF -0.06 ± 0.04		(-)
	HDL mmol/L HUF -0.06 ± 0.03	p < 0.05	(-)
	TAG mmol/L VLCARB -0.73 ± 0.12		(-)
	TAG mmol/L VLF -0.06 ± 0.13		(-)
	TAG mmol/L HUF -0.15 ± 0.07		(-)
	Glucosa mmol/L VLCARB -0.1 ± 0.1	p < 0.05	(-)
	Glucosa mmol/L VLF -0.1 ± 0.1		(-)
	Glucosa mmol/L HUF -0.2 ± 0.1		(-)
	Insulin mU/L VLCARB -3.6 ± 0.5	p < 0.05	(-)
	Insulin mU/L VLF 1.3 ± 1.7		(-)
	Insulin mU/L HUF -1.7 ± 0.5		(-)
Hussain TA, <i>et al.</i> 2012	Peso kg (Diabetic and LCKD) 0sem 104.01 ± 18.89; 24sem 91.56 ± 17.45	p < 0.001 (T) y (D)	(-)
	Peso kg (Diabetic and LCD) 0sem 95.71 ± 9.56; 24sem 89.02 ± 5.97		(-)
	Peso kg (Non - diabetic and LCKD) 0sem 95.71 ± 15.58; 24sem 83.87 ± 14.82		(-)
	Peso kg (Non - diabetic and LCD) 0sem 91.01 ± 17.77; 24sem 86.38 ± 17.08		(-)
	CC cm (Diabetic and LCKD) 0sem 115.27 ± 10.45; 24sem 106.81 ± 9.83		(-)
	CC cm (Diabetic and LCD) 0sem 113.92 ± 8.43; 24sem 109.94 ± 9.07		(-)
	CC cm (Non - diabetic and LCKD) 0sem 108.74 ± 10.50; 24sem 102.10 ± 9.36		(-)
	CC cm (Non - diabetic and LCD) 0sem 107.72 ± 11.58; 24sem 104.72 ± 11.00		(-)
	Glucosa mmol/L (Diabetic and LCKD) 0sem 9.1; 12 sem 6	p < 0.001 (D)	(-)
	Glucosa mmol/L (Diabetic and LCD) 0sem 9.0; 12 sem 7		(-)
	Glucosa mmol/L (Non - diabetic and LCKD) 0sem 4.6; 12 sem 4.6		(-)
	Glucosa mmol/L (Non - diabetic and LCD) 0sem 4.6; 12 sem 4.7		(-)
	HbA1c mg/dl (Diabetic and LCKD) 0sem 7.8; 12 sem 6.3	p < 0.05 (D)	(-)
	HbA1c mg/dl (Diabetic and LCD) 0sem 8.3; 12 sem 7.7		(-)
	TAG mmol/L (Diabetic and LCKD) 0sem 2.2; 12 sem 1.9		(-)
	TAG mmol/L (Diabetic and LCD) 0sem 2.5; 12 sem 2.4		(-)
	HDL mmol/L (Diabetic and LCKD) 0sem 0.7; 12 sem 1.42	p < 0.001 (D)	(-)
	HDL mmol/L (Diabetic and LCD) 0sem 1.0; 12 sem 1.1		(-)
	LDL mmol/L (Diabetic and LCKD) 0sem 3.3; 12 sem 2.8		(-)
	LDL mmol/L (Diabetic and LCD) 0sem 3.3; 12 sem 2.9		(-)
	LDL mmol/L (Non - diabetic and LCKD) 0sem 2.8; 12 sem 2.3		(-)
	LDL mmol/L (Non - diabetic and LCD) 0sem 2.7; 12 sem 2.6		(-)
Yancy WS, <i>et al.</i> 2005	Peso kg -6.6% 0sem 131.4 (18.3); 16sem 122.7 (18.9)	p < 0.001	(-)
	CC cm -5.2% 0sem 130.0 (10.5); 16sem 123.3 (11.3)	p < 0.001	
	PAS mmHg 0.2% 0sem 135.1 (14.8); 16sem 135.4 (17.6)	p = 0.9	
	PAD mmHg -6.4% 0sem 79.2 (14.9); 16sem 74.1 (13.0)	p = 0.1	
	HbA1c -16% 0sem 7.5 (1.4); 16sem 6.3 (1.0)	p < 0.001	
	Glucosa mmol/L -16.6% 0sem 9.08 (4.09); 16sem 7.57 (2.63)	p = 0.04	
	TAG mmol/L -41.6% 0sem 2.69 (2.87); 16sem 1.57 (1.38)	p = 0.001	
	HDL mmol/L 7.6% 0sem 0.92 (0.20); 16sem 0.99 (0.22)	p = 0.08	
	LDL mmol/L 10.4% 0sem 2.51 (0.64); 16sem 2.77 (0.89)	p = 0.1	
	HbA1c (LCKD) -1.5	p < 0.05	
Westman EC, <i>et al.</i> 2008	HbA1c (LGID) -0.5	p = 0.06	(-1.04, 0.10)
	Peso kg (LCKD) -11.1	p < 0.05	(-)
	Peso kg (LGID) EMM -6.9		(-)
	TAG mg/dl (LCKD) -67.5	p < 0.05	(-)
	TAG mg/dl (LGID) -19.3	p > 0.05	(-)
	HDL mg/dl (LCKD) +5.6	p < 0.05	(-)
	HDL mg/dl (LGID) 0		(-)
	LDL mg/dl (LCKD) +1.3	p > 0.05	(-)
	LDL mg/dl (LGID) -2.8		(-)
	CC in (LCKD) -5.3	p < 0.05	(-)
	CC in (LGID) -4.6		(-)
	PAS mmhg (LCKD) -16.6	p < 0.05	(-)
	PAS mmhg (LGID) -10.7		(-)
	PAD mmhg (LCKD) -8.1	p < 0.05	(-)
	PAD mmhg (LGID) -5.6		(-)
	Eliminación o reducción la medicación: 95,2% LCKD	p < 0.01	(-)
	Eliminación o reducción la medicación: 62,1% LGID		(-)

Noakes M, <i>et al.</i> 2006	Peso neto kg VLCARB -8.0 ± 0.6	p = 0.18	(-)
	Peso neto kg VLF -6.7 ± 0.7		(-)
	Peso neto kg HUF -6.4 ± 0.6		(-)
	LDL mmol/L VLCARB 0.18 ± 0.18	p < 0.05	(-)
	LDL mmol/L VLF -0.40 ± 0.11		(-)
	LDL mmol/L HUF -0.34 ± 0.1		(-)
	HDL mmol/L VLCARB 0.06 ± 0.03	p < 0.05	(-)
	HDL mmol/L VLF -0.06 ± 0.04		(-)
	HDL mmol/L HUF -0.06 ± 0.03		(-)
	TAG mmol/L VLCARB -0.73 ± 0.12	p < 0.05	(-)
	TAG mmol/L VLF -0.06 ± 0.13		(-)
	TAG mmol/L HUF -0.15 ± 0.07		(-)
	Glucosa mmol/L VLCARB -0.1 ± 0.1	p < 0,05	(-)
	Glucosa mmol/L VLF -0.1 ± 0.1		(-)
	Glucosa mmol/L HUF -0.2 ± 0.1		(-)
Hussain TA, <i>et al.</i> 2012	Insulina mU/L VLCARB -3.6 ± 0.5	p < 0,05	(-)
	Insulina mU/L VLF 1.3 ± 1.7		(-)
	Insulina mU/L HUF -1.7 ± 0.5		(-)
	Peso kg (Diabético y LCKD) 0sem 104.01 ± 18.89; 24sem 91.56 ± 17.45	p < 0.001 (T) y (D)	(-)
	Peso kg (Diabético y LCD) 0sem 95.71 ± 9.56; 24sem 89.02 ± 5.97		(-)
	Peso kg (No diabético y LCKD) 0sem 95.71 ± 15.58; 24sem 83.87 ± 14.82		(-)
	Peso kg (No - diabético y LCD) 0sem 91.01 ± 17.77 ; 24sem 86.38 ± 17.08		(-)
	CC cm (Diabético y LCKD) 0sem 115.27 ± 10.45; 24sem 106.81 ± 9.83		(-)
	CC cm (Diabético y LCD) 0sem 113.92 ± 8.43 ; 24sem 109.94 ± 9.07		(-)
	CC cm (No - diabético y LCKD) 0sem 108.74 ± 10.50; 24sem 102.10 ± 9.36	p < 0.001 (D)	(-)
	CC cm (No - diabético y LCKD) 0sem 107.72 ± 11.58; 24sem 104.72 ± 11.00		(-)
	Glucosa mmol/L (Diabético y LCKD) 0 sem 9.1; 12 sem 6		(-)
	Glucosa mmol/L (Diabético y LCD) 0sem 9.0; 12 sem 7		(-)
	Glucosa mmol/L (No- diabético y LCKD) 0sem 4.6; 12 sem 4.6		(-)
	Glucosa mmol/L (No- diabético y LCD) 0sem 4.6; 12 sem 4.7		(-)
	HbA1c mg/dl (Diabético y LCKD) 0sem 7.8; 12 sem 6.3	p < 0,05 (D)	(-)
	HbA1c mg/dl (Diabético y LCD) 0sem 8.3; 12 sem 7.7		(-)
	TAG mmol/L (Diabético y LCKD) 0sem 2.2; 12 sem 1.9		(-)
	TAG mmol/L (Diabético y LCD) 0sem 2.5; 12 sem 2.4	p < 0.001 (D)	(-)
	HDL mmol/L (Diabético y LCKD) 0sem 0.7; 12 sem 1.42		(-)
	HDL mmol/L (Diabético y LCD) 0sem 1.0; 12 sem 1.1		(-)
	LDL mmol/L (Diabético y LCKD) 0sem 3.3; 12 sem 2.8		(-)
	LDL mmol/L (Diabético y LCD) 0sem 3.3; 12 sem 2.9		(-)
	LDL mmol/L (No- diabético y LCKD) 0sem 2.8; 12 sem 2.3		(-)
Yancy WS, <i>et al.</i> 2005	LDL mmol/L (No- diabético y LCD) 0sem 2.7; 12 sem 2.6		(-)
	Peso kg -6.6% 0sem 131.4 (18.3); 16sem 122.7 (18.9)	p < 0.001	(-)
	CC cm -5.2% 0sem 130.0 (10.5); 16sem 123.3 (11.3)	p < 0.001	
	PAS mmHg 0.2% 0sem 135.1 (14.8); 16sem 135.4 (17.6)	p = 0.9	
	PAD mmHg -6.4% 0sem 79.2 (14.9); 16sem 74.1 (13.0)	p = 0.1	
	HbA1c -16% 0sem 7.5 (1.4); 16sem 6.3 (1.0)	p < 0.001	
	Glucosa mmol/L -16.6% 0sem 9.08 (4.09); 16sem 7.57 (2.63)	p = 0.04	
	TAG mmol/L -41.6% 0sem 2.69 (2.87); 16sem 1.57 (1.38)	p = 0.001	
Westman EC, <i>et al.</i> 2008	HDL mmol/L 7.6% 0sem 0.92 (0.20); 16sem 0.99 (0.22)	p = 0.08	(-2.30, -0.71) (-1.04, 0.10)
	LDL mmol/L 10.4% 0sem 2.51 (0.64); 16sem 2.77 (0.89)	p = 0.1	
	HbA1c (LCKD) -1.5	p < 0,05	
	HbA1c (LGID) -0.5	p = 0,06	
	Peso kg (LCKD) -11.1	p < 0,05	
	Peso kg (LGID) EMM -6.9	p < 0,05	
	TAG mg/dl (LCKD) -67.5	p < 0,05	
	TAG mg/dl (LGID) -19.3	p > 0,05	
	HDL mg/dl (LCKD) +5.6	p < 0,05	
	HDL mg/dl (LGID) 0	p < 0,05	
	LDL mg/dl (LCKD) +1.3	p > 0,05	
	LDL mg/dl (LGID) -2.8	p > 0,05	
	CC in (LCKD) -5.3	p < 0,05	
	CC in (LGID) -4.6	p < 0,05	
	PAS mmhg (LCKD) -16.6	p < 0,05	
	PAS mmhg (LGID) -10.7	p < 0,05	
	PAD mmhg (LCKD) -8.1	p < 0,05	
	PAD mmhg (LGID) -5.6	p < 0,05	
	Eliminación o reducción de la medicación: 95,2% LCKD	p < 0,01	(-)
	Eliminación o reducción de la medicación: 62,1% LGID		(-)

Goldstein T, <i>et al.</i> 2011	Peso kg (3m) ATK -2.7 ±3 ADA -2.5 ±3	p > 0.05 (T) y (D)	(-)
	Peso kg (6m) ATK -3.0 ±3.6 ADA -2.5 ±3.3		(-)
	Peso kg (12m) ATK -0.9 ±3.4 ADA -3.4 ±4.9		(-)
	HbA1c % (3m) ATK 1.8 ±1.9 ADA 1.0 ±1.2	p > 0.05 (D); p < 0.05 (T)	(-)
	HbA1c % (6m) ATK 1.8 ±1.6 ADA -1.01 ±1.2		(-)
	HbA1c % (12m) ATK 1.5 ±1.0 ADA 1.1 ±1.0		(-)
	PAS mmHg (3m) ATK -11 ±18 ADA -9 ±12	p > 0.05 (D); p < 0.05 (T)	(-)
	PAS mmHg (6m) ATK -12 ±22 ADA -6 ±13	p > 0.05 (D); p > 0.05 (T)	(-)
	PAS mmHg (12m) ATK -14 ±38 ADA -5 ±12		(-)
	PAD mmHg (3m) ATK -4.8 ±9 ADA -5.5 ±7	p > 0.05 (D); p > 0.05 (T ATK); p < 0.01 (T ADA)	(-)
	PAD mmHg (6m) ATK -4.6 ±13 ADA -5.3 ±8	p > 0.05 (D); p > 0.05 (T ATK); p < 0.01 (T ADA)	(-)
	PAD mmHg (12m) ATK -8.3 ±19 ADA -3.8 ±7	p > 0.05 (D); p > 0.05 (T)	(-)
	TAG mg/dl (3m) ATK -68 ±97 ADA -34 ±51	p > 0.05 (D); p < 0.05 (T)	(-)
	TAG mg/dl (6m) ATK -62 ±92 ADA 30 ±57		(-)
	TAG mg/dl (12m) ATK -40 ±67 ADA -4 ±55		(-)
Brinkworth G, <i>et al.</i> 2009	HDL mg/dl (3m) ATK +1.4 ±10 ADA +5.2 ±12	p > 0.05 (D); p < 0.05 (T)	(-)
	HDL mg/dl (6m) ATK +1.8 ±8 ADA +3.4 ±9		(-)
	HDL mg/dl (12m) ATK +4.4 ±7 ADA +5.4 ±9		(-)
	Reducción de medicamentos: ATK en 17/26; ADA en 11/26	p = 0.16	(-)
	Peso kg (LC) 0sem 94; 12m: 80	p = 0.14 (D); p < 0.001 (T)	(-)
	Peso kg (LF) 0sem 94; 12m: 84		(-)
	PAD mmHg (LC) 12m -6.3 ±1.6	p = 0.746 (D); p < 0.01 (T)	(-)
	PAD mmHg (LF) 12m -7.9 ±1.6		(-)
	PAS mmHg (LC) 12m -13.8 ±2.5	p = 0.536 (D); p < 0.01 (T)	(-)
	PAS mmHg (LF) 12m -14.6 ±2.0		(-)
	Glucosa mmol/L (LC) 12m -0.3 ±0.01	p = 0.932 (D); p < 0.01 (T)	(-)
	Glucosa mmol/L (LF) 12m -0.3 ±0.1		(-)
	Insulina mU/L (LC) 12m -3.4 ±0.6	p = 0.540 (D); p < 0.01 (T)	(-)
	Insulina mU/L (LF) 12m -3.3 ±0.5		(-)
	HOMA-IR (LC) 12m -0.49 ±0.12	p = 0.769 (D); p < 0.01 (T)	(-)
	HOMA-IR (LF) 12m -0.53 ±0.10		(-)
Dashti HM, <i>et al.</i> 2007	PCR mg/L (LC) 12m -1.3 ±0.2	p = 0.903 (D); p < 0.01 (T)	(-)
	PCR mg/L (LF) 12m -1.4 ±0.3		(-)
	LDL mmol/L (LC) 12m 0.6 ±0.2	p = 0.001 (D) y (T)	(-)
	LDL mmol/L (LF) 12m 0.1 ±0.1		(-)
	HDL mmol/L (LC) 12m 0.3 ±0.07	p = 0.018 (D) y (T)	(-)
	HDL mmol/L (LF) 12m 0.07 ±0.06		(-)
	TAG mmol/L (LC) 12m -0.58 ±0.11	p = 0.011 (D) y (T)	(-)
	TAG mmol/L (LF) 12m -0.22 ±0.11		(-)
	FRS % (LC) 12m -1 ±1	p = 0.601 (D); p = 0.01 (T)	(-)
	FRS % (LF) 12m -1 ±1		(-)
	Peso kg (G1: glucosa alta) 1sem 108.081 ±21.245; 56sem 83.536 ±18.030	p < 0.0001 (T)	(-)
	Peso kg (G2: glucosa normal) 1sem 10.2735 ±15.377; 56sem 74.923 ±11.384		(-)
	HDL mmol/L (G1: glucosa alta) 1sem 1.033 ±0.264; 56sem 1.586 ±0.211	p < 0.0001 (T)	(-)
	HDL mmol/L (G2: glucosa normal) 1sem 1.237 ±0.270; 56sem 1.621 ±0.177		(-)
	LDL mmHg (G1: glucosa alta) 1sem 5.160 ±0.892; 56sem 3.379 ±0.608	p < 0.0001 (T)	(-)
	LDL mmHg (G2: glucosa normal) 1sem 4.030 ±1.148; 56sem 2.807 ±0.496		(-)
Tay J, <i>et al.</i> 2018	TAG mmol/L (G1: glucosa alta) 1sem 4.681 ±2.468; 56sem 1.006 ±0.205	p < 0.0001 (T)	(-)
	TAG mmol/L (G2: glucosa normal) 1sem 1.827 ±0.981; 56sem 0.861 ±0.179	p = 0.0001 (T)	(-)
	Glucosa mmol/L (G1: glucosa alta) 1sem 10.481 ±3.026; 56sem 4.874 ±0.556	p < 0.0001 (T)	(-)
	Glucosa mmol/L (G2: glucosa normal) 1sem 5.127 ±0.440; 56sem 4.726 ±0.5	p = 0.0069 (T)	(-)
	Peso (kg) 2 años (LC): -6.8 (-8.8 to -4.7); HC: -6.6 (-8.8 to -4.5)	p = 0.26 (D)	(-)
	CC (cm) 2 años (LC): -7.9 (-10.0 to -5.7); HC: -7.2 (-9.5 to -5.0)	p = 0.54 (D)	(-)
	HcAb1 % 2 años 0,7 [-1,0, -0,5]%	p = 0.52 (D)	(-)
	Promedio glicemia mmol/L LC -0.7 (-1.4, -0.02); HC -0.6 (-1.4 to 0.1)	p = 0.18 (D)	(-)
	PAS mmHg 2 años (LC): -2.0 (-5.9, 1.8); (HC): -3.2 (-7.3, 0.9)	p = 0.76 (D)	(-)
	PAD mmHg 2 años (LC): -1.2 (-3.6, 1.2); (HC): -2.0 (-4.5, 0.5)	p = 0.44 (D)	(-)
	LDL mmol/L 2 años (LC): 0.2 (-0.1, 0.5); (HC): 0.1 (-0.2, 0.4)	p = 0.85 (D)	(-)
	HDL mmol/L 2 años (LC): 0.02 (-0.05, 0.01); (HC): -0.1 (-0.1, 0.01)	p = 0.004 (D)	(-)
	TAG mmol/L 2 años (LC): -0.1 (-0.3, 0.2); (HC): 0.1 (-0.2, 0.3)	p = 0.001 (D)	(-)
	Insulina mU/L 2 años (LC): -2.6 (-4.6, -0.7); (HC): -1.8 (-3.9, 0.2)	p = 0.72 (D)	(-)
	HOMA2-IR 2 años (LC): -0.3 (-0.5, -0.1); (HC): -0.2 (-0.5, 0.03)	p = 0.88 (D)	(-)
	PCR mg/L 2 años (LC): -0.6 (-1.1, -0.03); (HC): -0.8 (-1.4, -0.2)	p = 0.74 (D)	(-)
	MES 2 años (LC): -0.5 (-0.6, -0.3); (HC): -0.2 (-0.4, -0.02)	p = 0.03	(-)

Abreviaturas: VLCA, Dieta con restricción de carbohidratos con origen animal; VLCPM, Dieta con restricción de carbohidratos rica en vegetales y hongos; LF, Dieta baja en grasas; sem, semana; TAG, Triglicéridos; HDL, Lipoproteína de alta densidad; LDL, Lipoproteína de baja intensidad; PCR, proteína C reactiva; HOMA-IR, Índice de resistencia a la insulina; PAS, Presión arterial sistólica; PAD, Presión arterial diastólica; HbA1c, hemoglobina glicosilada; KD, Dieta cetogénica; DC, Dieta control; EMM, media marginal estimada; LCK, dieta cetogénica baja en carbohidratos; m, Meses; MCCR, Dieta moderada en carbohidratos con restricción calórica baja en grasas; VLCARB,

Dieta rica en grasas saturadas y muy baja en carbohidratos; VLF, Dieta muy baja en grasas; HUF, Dieta con alto contenido de grasas insaturadas; LCKD, Dieta cetogénica baja en carbohidratos; LCD, Dieta baja en calorías; CC, circunferencia de cintura; LGID, Dieta con bajo índice glicémico; ATK, Dieta Atkins; ADA: Dieta de la Asociación Americana de Diabetes; LC, Dieta baja en carbohidratos; HC, Dieta alta en carbohidratos; LF, Dieta baja en grasas; FRS, Score de riesgo cardiovascular de Framingham; G1, grupo 1; G2, grupo 2; MES, puntuación del efecto de la medicación antiglicémica; (T), a lo largo del tiempo; (D), entre dietas; (-), información no disponible.

Autores: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Fuente: (31)(32)(33)(2)(34)(3)(35)(36)(37)(38)(39)(40).

Anexo 5. Base de datos de estudios incluidos sobre Epilepsia refractaria con su magnitud de asociación y efecto, valor p e intervalo de confianza.

EPILEPSIA			
Autores	Magnitud de asociación y efecto (riesgo relativo/riesgo absoluto/hazard ratio)	Valor p	Intervalo de confianza
Schoeler NE, et al. 2014	39% reducción $\geq 50\%$ de convulsiones en todos los puntos de seguimiento	(-)	(-)
	22% reducción del 50% de convulsiones o no se mantuvo $\geq 50\%$ en todos los puntos temporales		
	17% sin cambios		
	4% aumento en la frecuencia de convulsiones		
Roehl K, et al. 2018	60% reducción en frecuencia $\geq 50\%$ en convulsiones	(-)	(-)
	76% mejoría en la gravedad de convulsiones		
	87% mejoría en la calidad de vida		
	FAE (n) 85% no cambios en medicación		
	FAE (n) 10% suspendió medicación		
	FAE (n) 5% se añadió un FAE		
	FAE (dosis) 64% no cambios		
	FAE (dosis) 9% disminución		
Smith M, et al. 2011	Reducción frecuencia de convulsiones 3m $> 50\%$ en 12% de pacientes	(-)	(-)
	Reducción frecuencia de convulsiones 6m $> 50\%$ en 28% de pacientes	(-)	(-)
	Reducción frecuencia de convulsiones 14m $> 50\%$ en 21% de pacientes	(-)	(-)
Kverneland M, et al. 2018	Cambio en la frecuencia de las convulsiones -7	p = 0.21	(-37.0, -3)
	Reducción de las convulsiones $> 50\%$ RR 1.8	p = 0.65	(0.3 a 10.2)
	Reducción de las convulsiones $> 25\%$ RR 2,43	p = 0.06	(0.94 a 6.28)
	% medio de concentraciones séricas de FAE - 16%	p < 0.001	(8-23)
	Correlación entre el cambio en la concentración sérica de FAE y la frecuencia de las convulsiones r = 0.24	p = 0.24	(-)
	Diferencia de la puntuación media del LSSS entre grupos 7 puntos	p = 0,10	(16-1)
Kverneland M, et al. 2015	Frecuencia reducción $> 50\%$	(-)	(-)
	Gravedad -19 (-70 a -0)	(-)	(-)
	QOLIE - 89 (puntos) +13 (2 a 23)	(-)	(-)
	Concentraciones séricas FAE (uso de 1FAE) 29% (27 a 30)	(-)	(-)
	Concentraciones séricas FAE (uso de > 1 FAE) -19% (8 a 28)	(-)	(-)
Kossoff et al. 2008	Sin mejoría de convulsiones en el 50% de pacientes	(-)	(-)
	Reducción de convulsiones del 1 al 50% (17%)		
	Reducción de convulsiones del 51 al 75% (20%)		
	Reducción de convulsiones del 76 al 99% (10%)		
	Reducción de convulsiones del 100% (3%)		

Klein P, <i>et al.</i> . 2010	Convulsiones/mes (media) 0m 2.07 (DS 2.36); 4m 0.99 (DS 1.56)	4m p = 0.05	(-)
	QOLIE-31-P 0m 5.25; 4m 7	p > 0.05	(-)
	ESS 0m 7.9; 4m 7.4	p > 0.05	(-)
	Reducción de FAE 2/11	(-)	(-)
Kossoff EH, <i>et al.</i> . 2013	Reducción frecuencia de convulsiones >50% 1m en 6 pacientes; 3m en 5 pacientes	(-)	(-)
Lambrechts DAJE, <i>et al.</i> . 2012	Aumento en la frecuencia de convulsiones		(-)
	4m 4/9 Pacientes	p > 0.05	(-)
	6m 3/6 Pacientes		(-)
	12m 0/5 Pacientes		(-)
	Reducción en la frecuencia de convulsiones < 50%		(-)
	4m 3/9 Pacientes	p > 0.05	(-)
	6m 2/6 Pacientes		(-)
	12m 3/5 Pacientes		(-)
	Reducción en la frecuencia de convulsiones 50 - 90%		(-)
	4m 1/9 Pacientes	p > 0.05	(-)
	6m 1/6 Pacientes		(-)
	12m 2/5 Pacientes		(-)
	Reducción en la frecuencia de convulsiones 90 - 99%		(-)
	4m 0/9 Pacientes	(-)	(-)
	6m 0/6 Pacientes	(-)	(-)
	12m 0/5 Pacientes	(-)	(-)
Lambrechts DAJE, <i>et al.</i> . 2012	QOLIE-89 (media) 0m 60.7; 12m 69	p > 0.05	(-)

Abreviaturas: FAE, fármacos antiepilépticos; n, número; m, Meses; RR, Riesgo relativo; r, Índice de correlación; DS, Desviación estándar; LSSS, Liverpool seizure severity scale; QOLIE 89, Quality of Life in Epilepsy Inventory; ESS, Epworth Sleepiness Scale; (-), información no disponible.

Autores: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Fuente: (26)(27)(28)(29)(30)(50)(51)(53)(54).

Anexo 6. Base de datos de estudios incluidos sobre Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson) con su magnitud de asociación y efecto, valor p e intervalo de confianza.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS			
Autores	Magnitud de asociación y efecto (riesgo relativo/riesgo absoluto/hazard ratio)	Valor p	Intervalo de confianza
Neth BJ, et al. 2019	LCR A β 42 pg/ml (MMKD) 315 a 350 (η^2 parcial = 0.404, potencia = 0.700)	p = 0.04	(-)
	LCR tau pg/ml (MMKD - MCI) 1.57 a 1.38 (η^2 parcial = 0,571, potencia = 0,935)	p = 0,007	(-)
	LCR tau pg/ml (AHAD - MCI) 1.71 a 1.41 (η^2 parcial = 0.383, potencia = 0.559)	p = 0.056	(-)
	NFL pg/ml (MMKD - MCI) (2,66 a 2,61 η^2 parcial = 0.23, potencia = 0.38)	p = 0.097	(-)
	NFL pg/ml (MMKD - SMC) 2.71 a 2,72 (2,66 a 2,61 η^2 parcial = 0.23, potencia = 0.38)		(-)
	cMRA μ mol/100g/min 0.2 a 0.63 η^2 parcial = 0.759, potencia = 0.552	p = 0.02	(-)
	FCSRT (MMKD) (η^2 parcial = 0.233, potencia = 0.6)	p = 0.03	(-)
	FCSRT (AHAD - MCI) (η^2 parcial = 0.3, potencia = 0.748)	p = 0.01	(-)
Phillips MCL, et al. 2021	Cognición- ACE-III (DI) +2.56 $\pm$ 7.17	p = 0.12	(-)
	Función diaria- ADCS-ADL (DI) +2.95 $\pm$ 5.22	p = 0.037	(-)
	Calidad de vida - QOL-AD (DI) +4.28 $\pm$ 7.27	p = 0.031	(-)
Phillips MCL, et al. 2018	Parte 1 (DK) -4.58 $\pm$ 2.17	p < 0.001 (entre grupos)	(-)
	Parte 1 (DC) -0.99 $\pm$ 3.63		(-)
	Parte 2 (DK) -3.13 $\pm$ 4.01		(-)
	Parte 2 (DC) -1.33 $\pm$ 3.28	p = 0.11 (entre grupos)	(-)
	Parte 3 (DK) -6.27 $\pm$ 4.07	p = 0.055 (entre grupos)	(-)
	Parte 3 (DC) -8.58 $\pm$ 5.50		(-)
	Parte 4 (DK) -1.56 $\pm$ 2.45	p = 0.32 (entre grupos)	(-)
	Parte 4 (DC) -0.79 $\pm$ 2.71		(-)
	PCR (mmol/L) (DK) +0.29 $\pm$ 1.93	p = 0.10 (entre grupos)	(-)
	PCR (mmol/L) (DC) -1.00 $\pm$ 3.57		(-)

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; A β 42, beta amiloide 42; MMKD, Dieta cetogénica mediterránea modificada; Tau, proteína tau; MCI, defecto cognitivo leve; AHAD, Dieta de la American Heart Association; SMC, Participantes con quejas subjetivas de memoria; NFL, Cadena ligera de neurofilamentos; CMRA, Tasa metabólica cerebral media de acetoacetato; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; ACE-III, Addenbrooke's Cognitive Examination III; DI, Dieta de intervención; ADCS-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of daily living; QOL-AD, Quality of Life in Alzheimer's Disease; DK, Dieta cetogénica; DC, Dieta control; Parte 1, Experiencia de vida diarias no motoras; Parte 2, Experiencia de vida diarias motoras; Parte 3, Examinación motora; Parte 4, Complicaciones motoras; PCR, Proteína C reactiva; (-), Información no disponible.

Autores: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Fuente: (47)(48)(49).

Anexo 7. Base de datos de estudios incluidos sobre cáncer de mama, ovario, endometrio, glioma con su magnitud de asociación y efecto, valor p e intervalo de confianza.

NEOPLASIAS MALIGNAS			
Autores	Magnitud de asociación y efecto (riesgo relativo/riesgo absoluto/hazard ratio)	Valor p	Intervalo de confianza
Khodabakhshi A, et al. Nutrition Journal 2020	Función física 0sem (DK) 89 ± 11; (DC) 76 ± 20	p ≤ 0.05 (D) y (T)	(-)
	Función física 12sem (DK) 78 ± 19; (DC) 68 ± 20		(-)
	Funcionamiento de roles 0sem (DK) 86 ± 16; (DC) 79 ± 28	p > 0.05 (D); (DK) p > 0.05 y (DC) p = 0.02 (T)	(-)
	Funcionamiento de roles 12sem (DK) 75 ± 25; (DC) 66 ± 29		(-)
	Funcionamiento social 0sem (DK) 94 ± 17; (DC) 93 ± 17		(-)
	Funcionamiento social 12sem (DK) 91 ± 17; (DC) 87 ± 17		(-)
	Calidad de vida global 0sem (DK) 88 ± 16; (DC) 65 ± 16	p > 0.05 (D) y (T)	(-)
	Calidad de vida global 12sem (DK) 70 ± 20; (DC) 62 ± 20		(-)
	Reducción del apetito 0sem (DK) 0 (0-8); (DC) 0 (0-33)	p > 0.05 (D); (DK) p = 0.02 y (DC) p > 0.05 (T)	(-)
	Reducción del apetito 0sem (DK) 33 (0-33); (DC) 16 (0-33)		(-)
	Lactato 0sem (DK) 13.3 ± 11; (DC) 13.8 ± 4	p < 0.05 (D); p > 0.05 (T)	(-)
	Lactato 12sem (DK) 10.7 ± 3; (DC) 13.3 ± 4		(-)
Cohen CW, et al. 2018	FA 0sem (DK) 197 ± 126; (DC) 325 ± 375	p < 0.05 (D); p > 0.05 (T)	(-)
	FA 12sem (DK) 149 ± 71 ± 11; (DC) 240 ± 164		(-)
	SF-12 CF (DK) +11%	p = 0.02 (T)	(-)
	SF-12 CF (ACS) 0%	p = 0.67 (T)	(-)
	Satisfacción (DK) 0sem 30.5 ± 27.7; 12sem 35.0 ± 31.4	p = 0.61	(-)
	Satisfacción (ACS) 0sem 23.4 ± 17.9; 12sem 26.1 ± 23.4		(-)
	Deseo de algo salado (DK) 0sem 60.5 ± 23.4; 12sem 49.8 ± 23.7	p = 0.03	(-)
	Deseo de algo salado (ACS) 0sem 61.6 ± 26.6; 12sem 65.5 ± 23.3		(-)
	Almidón (DK) 0sem 1.8 ± 0.6; 12sem 1.3 ± 0.6	p = 0.03	(-)
	Almidón (ACS) 0sem 1.7 ± 0.7; 12sem 1.7 ± 0.6		(-)
Klement RJ, et al. 2020	Grasas de comida rápida (DK) 0sem 2.1 ± 0.4; 12sem 1.7 ± 0.7	p = 0.04	(-)
	Grasas de comida rápida (ACS) 0sem 2.1 ± 0.7; 12sem 2.1 ± 0.6		(-)
	Peso en tiempo + DK -0.42 ± 0.08 kg/sem	p < 0.001	(-)
	Masa grasa (DK) -0.48 ± 0.08 kg/sem	p < 0.001	(-)
	Masa libre de grasa (DK) 0.09 ± 0.07 kg/sem	p = 0.19	(-)
Khodabakhshi A, et al. Clinical Nutrition 2020	Masa muscular esquelética (DK) -0.02 ± 0.04 kg/sem	p = 0.64	(-)
	EORTC QLQ-C30 (DK) 66.7 a 75 puntos	p = 0.202	(-)
	TNF-α (μmol/ml) (DK) 0sem 21.9±8.8; 12sem 18±8.6	p < 0.05 (T) y (D)	(-)
	TNF-α (μmol/ml) (DC) 0sem 17.6±8.6; 12sem 17.3±7.3	p = 1 (T); p < 0.001 (D)	(-)
	IL - 10 (ng/ml) (DK) 0sem 9.1±4.4; 12sem 11.1±4.7	p < 0.05 (T); p = 0.001 (D)	(-)
	IL - 10 (ng/ml) (DC) 0sem 10.4±4.5; 12sem 10.1±4.3	p = 1 (T); p = 0.001 (D)	(-)
	Insulina (μ mol/ml) (DK) 0sem 9±6.6; 12sem 5.7±4	p < 0.05 (T); p < 0.002 (D)	(-)
	Insulina (μ mol/ml) (DC) 0sem 8.2±7.3; 12sem 6.9±4.5	p = 1 (T); p < 0.002 (D)	(-)
	IGF - 1 (ng/ml) (DK) 0sem 151±52; 12sem 133±61	p = 0.02 (T); p = 0.77 (D)	(-)
	IGF - 1 (ng/ml) (DC) 0sem 147±56; 12sem 150±48	p = 1 (T); p = 0.77 (D)	(-)
	Tamaño del tumor (mm) (DK) 0sem 54±27.6; 12sem 27±25	p = 0.001 (T); p = 0.01 (D)	(-)
	Tamaño del tumor (mm) (DC) 0sem 40±27.8; 12sem 34±26	p = 0.12 (T); p = 0.01 (D)	(-)
	TNM (DK) 0sem E0 0% E1 0% E2 46.7% E3 30% E4 23.3%	p = 0.01 (D)	(-)
	TNM (DK) 12sem E0 20.7% E1 10.3% E2 34.5% E3 10.3% E4 24.1%		(-)
	TNM (DC) 0sem E0 0% E1 0% E2 36.7% E3 13.3% E4 50%		(-)
	TNM (DC) 12sem E0 0% E1 10% E2 16.7% E3 16.7% E4 56.7%		(-)
Khodabakhshi A, et al. Nutrition Cancer 2020	Glucosa en ayunas mg/dl (DK) 0sem 100.4 ± 11.8; 12sem 84.5 ± 11.3	p = 0.001 (T); p = 0.005 (D)	(-)
	Glucosa en ayunas mg/dl (DC) 0sem 106.4 ± 27.2; 12sem 105.2 ± 15.8	p = 0.99 (T); p = 0.005 (D)	(-)
	Peso kg (DK) 0sem 71.7 ± 11.9; 12sem 65.4 ± 11.1	p < 0.001 (T); p = 0.000 (D)	(-)
	Peso kg (DC) 0sem 70.5 ± 17.0; 12sem 69.2 ± 17.3	p = 0.28 (T); p = 0.000 (D)	(-)
	AST UI/L (DK) 0sem 27 ± 21; 12sem 20 ± 8	p = 0.004 (D)	(-)
	AST UI/L (DC) 0sem 28 ± 19; 12sem 24 ± 10		(-)
	BUN mg/dl (DK) 0sem 18 ± 14; 12sem 16 ± 4	p > 0.05 (D)	(-)
	BUN mg/dl (DC) 0sem 15 ± 4; 12sem 13.9 ± 3		(-)
	Cr mg/dl (DK) 0sem 1.4; 12sem 0.77 ± 0.09	p = 0.01 (D)	(-)
	Cr mg/dl (DC) 0sem 0.88 ± 0.15; 12sem 0.86 ± 0.15		(-)
	TAG mg/dl (DK) 0sem 119; 12sem 121	p = 0.01 (D)	(-)
	TAG mg/dl (DC) 0sem 157; 12sem 218		(-)
	Colesterol total mg/dl (DK) 0sem 193; 12sem 208	p = 0,007	(-)
	Colesterol total mg/dl (DC) 0sem 204; 12sem 197		(-)
	Tasa de supervivencia (DK) 24m 100%	p = 0,04	(-)
	Tasa de supervivencia (DC) 24m 60%		(-)

Cohen CW. et al. 2020	TAG mg/dl (DK) 0sem 108 ± 48; 12sem 97 ± 33	p = 0.42 (D)	(-)
	TAG mg/dl (ACS) 0sem 134 ± 59; 12sem 111 ± 46		(-)
	HDL mg/dl (DK) 0sem 71 ± 15; 12sem 72 ± 13	p = 0.39	(-)
	HDL mg/dl (ACS) 0sem 64 ± 18; 12sem 65 ± 15		(-)
	LDL mg/dl (DK) 0sem 112 ± 31; 12sem 123 ± 55	p = 0.45	(-)
	LDL mg/dl (ACS) 0sem 119 ± 34; 12sem 119 ± 40		(-)
Champ CE, et al. 2014	Glucosa a la hora de la cirugía mg/dl	(-)	(-)
	Paciente 1 : 78		
	Paciente 2: 146		
	Paciente 3: 152		
	Paciente 4: 135		
	Glucosa basal al inicio o RT mg/dl		
	Paciente 1 : 82		
	Paciente 2: 172		
	Paciente 3: 181		
	Paciente 4: no se reporta		
	Glucosa durante RT mg/dl		
	Paciente 1 : 85		
	Paciente 2: 82		
	Paciente 3: 76		
	Paciente 4: 93		
	Dosis de dexametasona durante RT mg		
	Paciente 1 : 8		
	Paciente 2: 10		
	Paciente 3: 0		
	Paciente 4: 1		
	Glucosa máxima durante RT mg/dl		
	Paciente 1 : 99		
	Paciente 2: 90		
	Paciente 3: 77		
	Paciente 4: 103		

Abreviaturas: sem, Semanas; DK, Dieta cetogénica; DC, Dieta control; (D), Entre dietas, (T), A lo largo del tiempo; FA, Fosfatasa alcalina; SF-12, The Medical Outcomes Study Short Form-12 Health Survey; ACS, Dieta de la Sociedad Americana de Cancer; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life; TNF alfa: Factor de necrosis tumoral; IL-10, Interleucina 10; IGF-1, Factor de crecimiento insulínico tipo 1; TNM, Estadificación del cáncer; E1, Estadio 1; E2, Estadio 2; E3, Estadio 3; E4, Estadio 4; E5, Estadio 5; Cr, Creatinina; AST, Aspartato aminotransferasa; ALT, Alanina aminotransferasa; BUN, Nitrógeno ureico en sangre; TAG: Triglicéridos; m, Meses; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; RT, Radioterapia; (-), Información no disponible.

Autores: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Fuente: (41)(42)(43)(44)(45)(46)(52).

Anexo 8. STROBE Statement—Comprobación de ítems para estudio observacional.

ESTUDIO	Schoeler <i>et al.</i> 2014	Roehl <i>et al.</i> 2018	Champ <i>et al.</i> 2014	Smith <i>et al.</i> 2011	Lambrechts <i>et al.</i> 2012
1. Título y resumen	✓	✓	✓	✓	✓
INTRODUCCIÓN					
2. Antecedentes/Justificación	✓	✓	✓	✓	✓
3. Objetivos	✓	✓	✓	✓	✓
MÉTODOS					
4. Diseño del estudio	✓	✓	✓	✓	✓
5. Marco	✓	✓	✓	✓	✓
6. Participantes	✓	✓	✗	✓	✓
7. Variables de interés	✓	✓	✓	✗	✓
8. Fuentes de datos/medidas	✓	✓	✓	✗	✓
9. Sesgos	✗	✗	✗	✗	✗
10. Tamaño del estudio	✓	✗	✗	✗	✓
11. Variables cuantitativas	✗	✓	✗	✗	✓
12. Métodos estadísticos	✗	✗	✗	✗	✗
RESULTADOS					
13. Participantes	✓	✓	✗	✓	✗
14. Datos descriptivos	✓	✓	✓	✓	✓
15. Datos de evolución	✓	✓	✓	✓	✓
16. Resultados principales	✗	✓	✗	✗	✗
17. Otros análisis	✓	✗	✗	✗	✗
DISCUSIÓN					
18. Resultados clave	✓	✓	✓	✓	✓
19. Limitaciones	✓	✓	✗	✓	✓
20. Interpretación	✓	✓	✗	✓	✓
21. Generalización	✓	✗	✓	✓	✓
OTRA INFORMACIÓN					
22. Financiación	✓	✓	✗	✗	✗
TOTAL	18/22	17/22	11/22	13/22	16/22

Autoras: Cristina Galarza y Daniela Velecela.

Fuente: (50)(51)(52)(53)(54).