



Como citar este artículo:

Eguren, G.I. (2022). Nuevos tratamientos dietético-nutricionales en diabetes mellitus tipo 2: una revisión narrativa. *MLS Health & Nutrition Research*, 1(1), 7-22.

NUEVOS TRATAMIENTOS DIETÉTICO-NUTRICIONALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN NARRATIVA

Imanol Eguren García

Universidad Europea del Atlántico (España)

imanoleguren7@gmail.com · <https://orcid.org/0000-0003-1179-6764>

Resumen. Introducción: El aumento de la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 está muy relacionada con los hábitos actuales de alimentación y vida poco saludables. Estrategias dietético-nutricionales como el ayuno intermitente y la dieta hiperproteica, podrían ser nuevas opciones de tratamiento efectivas y seguras para mejorar el control glucémico en personas con Diabetes Mellitus tipo 2. Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del ayuno intermitente y la dieta hiperproteica como nuevas estrategias dietético-nutricionales en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Método: Se realizó una revisión bibliográfica, donde se analizaron un total de 12 artículos científicos de la base de datos Pubmed publicados en los últimos 5 años (de abril 2015 a abril 2020), 6 referentes a ayuno intermitente y 6 a dieta hiperproteica. Resultados y discusión: Tanto el ayuno intermitente como la dieta hiperproteica, con un enfoque hipocalórico, son estrategias dietético-nutricionales efectivas y seguras para el control glucémico en adultos con Diabetes Mellitus tipo 2, debido al hecho de que provocan una bajada de peso la cual disminuye la resistencia a la insulina. En el caso del ayuno intermitente es recomendable ajustar la medicación a la hora de las ingestas para mejorar su seguridad, mientras que la dieta hiperproteica es segura siempre y cuando no exista daño renal previo. Se necesita futura investigación para demostrar que ambas estrategias tienen efectos sobre el control glucémico independientemente de la pérdida de peso.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, ayuno intermitente, dieta hiperproteica, control glucémico, pérdida de peso.

NEW DIETARY-NUTRITIONAL TREATMENTS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A NARRATIVE REVIEW

Abstract. Introduction: The increase in the prevalence of type 2 Diabetes Mellitus is closely related to current bad eating and lifestyle habits. Dietary-Nutritional strategies, such as intermittent fasting or high protein diet, could be new treatment options effective and safe in order to improve glycaemic control in people with type 2 Diabetes Mellitus. Objective: Assess the effectivity and safety of intermittent fasting and high protein diet as new dietary-nutritional strategies in the treatment of type 2 Diabetes Mellitus. Method: A bibliographic review was carried out, for which 12 scientific articles from the Pubmed database published in the last 5 years (from April 2015 to April 2020) were selected and analysed, 6 referring to intermittent fasting and 6 to high protein diet. Results and discussion: Both intermittent fasting and high protein diet, with a hypocaloric approach, are dietary-nutritional strategies effective and safe for glycaemic control in adults with type 2 Diabetes Mellitus due to the fact that they cause weight loss which reduces insulin resistance. In the case of intermittent fasting, it is advisable to adjust the medication at the time of intakes to improve its safety, while high protein diet is safe as long as there is no previous kidney damage. Future research is needed to show that both strategies have effects on glycaemic control independent of weight loss.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, intermittent fasting, high-protein diet, glycaemic control, weight loss.

Introducción

El término Diabetes Mellitus (DM) abarca a un conjunto de enfermedades crónicas cuya característica común es la hiperglucemia, debido a un defecto en la producción de insulina, en su acción o en ambos. El 90% de los casos totales diagnosticados de DM son pertenecientes al tipo 2 (DM2), aunque cabe la pena destacar que un gran porcentaje de casos no están diagnosticados (1).

Las tasas de prevalencia e incidencia han aumentado en los últimos años en todo el mundo, especialmente entre gente joven, tal y como refleja la Federación Internacional de Diabetes en su atlas de 2019 (2). En España, los resultados de la primera parte del estudio di@bet.es (3) reportaron una prevalencia de DM2 del 13.8% en 2010, lo que implica que más de 4.5 millones de españoles estaban diagnosticados de esta enfermedad. En la segunda parte del estudio (4), llevada a cabo en 2015, se analizó la incidencia de DM2 en población española, siendo ésta de 11.6 casos/1000 personas/año.

El incremento en el número de casos de DM2 a escala mundial parece tener su causa en el envejecimiento de la población, el aumento del comportamiento sedentario y el incremento en el consumo de alimentos poco saludables, factores que se han relacionado con el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina en tejidos periféricos (1,5).

La DM2 es un gran problema de salud pública, debido a los altos costes humanos, sociales y económicos, derivados del tratamiento médico, sumado a la necesidad de tratar las complicaciones agudas y crónicas generadas. Dentro de las complicaciones agudas se encuentra la aparición de hipo e hiperglucemias, donde está última puede desembocar en la aparición del síndrome diabético hiperosmolar hiperglucémico (SHH). En cuanto a las complicaciones crónicas estas abarcan las complicaciones microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética) así como las complicaciones macrovasculares (hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad cardiovascular y arteriopatía diabética). La DM2 es considerada la principal causa de enfermedad cardiovascular, ceguera, amputaciones no traumáticas e insuficiencia renal en países desarrollados (1).

Pese a estos datos, son varias las publicaciones que afirman que el establecimiento de unos buenos hábitos de vida, mediante el seguimiento de una dieta saludable, adaptada, variada y equilibrada, sumado a la práctica de actividad física de manera regular, tienen un papel clave como factor preventivo del desarrollo de DM2, así como en el control de sus signos y síntomas y de la aparición de complicaciones asociadas. Se puede afirmar que el desarrollo y progresión de la DM2 está muy influenciada por los hábitos dietético-nutricionales (6). Sin embargo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) no ha establecido un consenso sobre cuál es el tratamiento nutricional más adecuado para aplicar en la DM2, haciendo especial hincapié en la importancia de la individualización de las pautas de alimentación (7).

Se han llevado a cabo varios meta-análisis, revisiones bibliográficas y estudios (8-10) en los que se pone de manifiesto que el seguimiento de una dieta tipo Mediterránea, caracterizada por el alto consumo de alimentos de origen vegetal y grasas de calidad, puede actuar como factor protector de las principales enfermedades cronicometabólicas que afectan a nuestra sociedad actual, entre las que se encuentra la DM2 (8). El seguimiento de este patrón alimentario ha demostrado mejorar el perfil cardiometabólico (9), reducir los niveles de presión sanguínea, normalizar la glucemia y reducir el índice de masa corporal (IMC) en personas con DM2 (10).

La efectividad de un patrón alimentario en el tratamiento de una enfermedad reside en la capacidad de adherencia y de adaptación que la persona afectada genera sobre el mismo. Actualmente, diferentes grupos de investigación están aumentando su interés por la búsqueda de nuevos patrones alimentarios, diferentes al seguimiento de una dieta mediterránea convencional, que ayuden al control de las enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación, incluyendo la DM2. Dentro de estos nuevos patrones dietético-nutricionales, el ayuno intermitente (11) y la dieta hiperproteica (12) están siendo fuertemente investigados y discutidos actualmente dentro de la comunidad científica como posibles tratamientos en la DM2, debido a los potenciales beneficios encontrados en ambos tipos de patrones alimentarios.

El objetivo principal de esta revisión es evaluar la efectividad y seguridad del seguimiento de un ayuno intermitente o una dieta hiperproteica como tratamiento dietético-nutricional en personas con DM2.

Método

Se realizó una búsqueda de artículos científicos relacionados con el tema, dando prioridad a ensayos clínicos en seres humanos, artículos de revisión y meta-análisis utilizando la base de datos Pubmed. La búsqueda de artículos comenzó en enero de 2020 y finalizó en abril de 2020.

Para localizar los artículos que relacionasen ayuno intermitente y DM2 se aplicó el filtro 5 años de antigüedad y se utilizaron las diferentes estrategias de búsqueda: (“Ayuno” [MeSH] o “Ayuno Intermitente” [en título y resumen]) Y (“Diabetes Mellitus tipo 2” [MeSH] o “Diabetes Mellitus tipo 2” [en título y resumen] o “Control Glucémico” [en título y resumen] o “Hipoglucemia” [en título y resumen] o “Resistencia a la Insulina” [en título y resumen] o “Control de Peso” [en título y resumen]).

Para localizar los artículos que relacionasen Dieta Hiperproteica y DM2 se aplicó el filtro 5 años de antigüedad y se utilizaron las siguientes estrategias de búsqueda: (“Dieta Hiperproteica” [MeSH] o “Dieta Hiperproteica” [en título y resumen] Y (“Diabetes Mellitus tipo 2” [MeSH] o “Diabetes Mellitus tipo 2” [en título y resumen] o “Control Glucémico” [en título y resumen] o “Hipoglucemia” [en título y resumen] o “Resistencia a la Insulina” [en título y resumen] o “Control de Peso” [en título y resumen]).

Una vez obtenidos los títulos y resumen de los diferentes artículos, los criterios de inclusión fueron: ser estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones o meta-análisis en los que se aplicase un protocolo de ayuno intermitente o dieta hiperproteica en personas diagnosticadas de DM2 o situación de pre-diabetes, con o sin sobrepeso/obesidad y ser intervenciones de al menos 1 mes de duración,.

Los criterios de exclusión fueron: ser artículos que no se ajustasen al tema, se llevaran a cabo en modelos celulares, modelo animales, la muestra no estuviese diagnosticada de DM2 o pre-diabetes, fueran intervenciones de muy corta duración o hubiera imposibilidad de leer más allá del título/resumen.

Finalmente se seleccionaron e incluyeron dentro de la revisión un total de 12 artículos, 6 referentes a Ayuno Intermitente y DM2 y 6 relacionados con Dieta Hiperproteica y DM2, los cuales fueron analizados en profundidad.

Resultados

Ayuno Intermitente

Se entiende como ayuno intermitente a la alternación de periodos de abstención voluntaria de la ingesta de alimentos con periodos de ingesta libre durante un tiempo determinado (11).

El ayuno es una práctica que se utiliza desde la antigüedad, debido a las propiedades religiosas y médicas que se le han atribuido (11). Actualmente, el interés de la población mundial sobre esta práctica se ha incrementado en los últimos años, produciéndose un aumento exponencial de las búsquedas en internet (13). Este hecho ha provocado que numerosas líneas de investigación se centren en investigar los efectos sobre la salud del seguimiento de un ayuno intermitente y su utilización como posible tratamiento médico (14).

El ayuno intermitente no es un plan dietético en sí, por lo que no se tiene en cuenta el tipo de alimentos que se consumen durante el periodo de ingesta ni su calidad (13). En función de la duración del periodo de restricción de la ingesta, se establece una clasificación de diferentes tipos de ayuno intermitente (13,16-19). Los principales tipos de ayuno y su descripción, asumiendo que existen multitud de variantes posibles, aparecen resumidos en la tabla 1. Cabe resaltar que es difícil realizar una clasificación, puesto que no existe un consenso por parte de algún organismo científico nacional o internacional.

Tabla 1. Resumen de los principales tipos de pautas de alimentación en el ayuno intermitente (11, 13-17)

Nombre	Abreviatura	Descripción
Alimentación tiempo restringido	TRF	Ayuno 16 h – Alimentación 8 h Ayuno 12h – Alimentación 12h
Alimentación tiempo restringido temprano	eTRF	Alimentación permitida de 6:30-8:00h hasta 14:00-15:00 h
Ayuno días alternos	ADF	Se alterna: 1 día completo ayuno – 1 día ingesta normal
Ayuno días alternos modificado	ADMF	Se alterna: 1 día ingesta del 20-25% Gasto Energético Total (GET) – 1 día ingesta total del GET
Ayuno periódico	PF	Se alternan: 2 días a la semana no consecutivos ingesta 20-25% del GET - días restantes de la semana ingesta total del GET

TRF: Time-Restricted Feeding; eTRF: Early-Time Restricted Feeding; ADF: Alternated-Day Fasting; ADMF: Alternated-Day Modified Fasting; PF: Periodic Fasting.

En los siguientes apartados se analizarán diferentes mecanismos a través de los cuales el seguimiento de diferentes estrategias de ayuno intermitente puede producir efectos beneficiosos sobre el control de la DM2, siendo los más significativos la eficacia en la pérdida de peso, mejoras en los marcadores del control glucémico y reducción de la resistencia a la insulina. A su vez, se presentarán los riesgos y contraindicaciones del seguimiento de un protocolo de ayuno intermitente en personas con DM2.

Ayuno intermitente y pérdida de peso

Como se ha comentado anteriormente, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2 es el padecimiento de sobrepeso u obesidad (1). Se ha demostrado que la disminución del peso corporal puede mejorar e incluso revertir la DM2 en un gran porcentaje de personas diagnosticadas (6), por lo que un objetivo principal en el tratamiento de la DM2 es el de reducir el peso corporal, sobretudo en aquellas personas que además de DM2, padecen a su vez sobrepeso u obesidad.

La restricción horaria de la ingesta de alimentos puede facilitar el consumo de un menor número de calorías al final del día (11). Por este motivo, varios profesionales prescriben una dieta hipocalórica dentro de un protocolo de ayuno intermitente, con el objetivo de crear un déficit energético de manera más sencilla que favorezca la pérdida de peso. Sin embargo, se han realizado varios estudios donde rechazan esta creencia de que la restricción intermitente de energía favorezca más la pérdida de peso que una dieta hipocalórica continua (13,16,18,19).

En el año 2018, Harris L et al. (16) realizaron un meta-análisis donde analizaron un total de 6 ensayos clínicos, que evaluaban la eficacia del seguimiento de diferentes protocolos de

restricción intermitente de energía en la reducción del peso corporal durante un periodo de tiempo de 3-12 meses en diferentes muestras de personas mayores de 18 años con $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$. En 4 de los ensayos, los grupos control realizaron una dieta hipocalórica continua durante los mismos periodos de tiempo. Los resultados obtenidos fueron que la restricción intermitente de energía y la restricción continua de energía provocaron bajadas de peso sin diferencias significativas (-1.03 ($-2.46, -0.40$) kg; IC 95%; $p = 0.156$).

En la revisión de Seimon RV et al. (18) llegaron a la misma conclusión que el meta-análisis anterior. Tras analizar un total de 40 ensayos clínicos evaluando la efectividad del seguimiento de diferentes protocolos de ayuno intermitente (en concreto diferentes protocolos de ADF) para reducir el peso corporal y controlar la glucemia durante una media de 12 semanas, afirmaron que diferentes protocolos de ayuno intermitente producen efectos similares a la restricción continua de energía en la reducción del peso corporal y el metabolismo de la glucosa.

Ayuno intermitente y control glucémico

En seres humanos, el principal mecanismo por el cual el ayuno intermitente mejora la glucemia es la reducción de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, siendo este mecanismo dependiente de la pérdida de peso, lo que hace que una restricción continua de energía, al también producir una pérdida de peso, consiga los mismos efectos sobre la glucemia. Son escasos los estudios que evalúan directamente el efecto del ayuno intermitente en el control glucémico en seres humanos (20-22).

Un ensayo clínico aleatorizado de Carter S et al. (20) abordó esta relación. Participaron 137 individuos de 61 ± 9.1 años con obesidad (IMC de $36.0 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$) y DM2 (HbA_{1c} $7.3 \pm 1.3\%$). El objetivo fue comparar los efectos entre el seguimiento de un protocolo de restricción intermitente de energía con una restricción continua de energía en el control glucémico y pérdida de peso en personas con DM2 durante 12 meses. Al grupo intervención se le sometió a un PF 5:2 (los días de ayuno la cantidad de calorías fue de 500 - 600 kcal), mientras que el grupo control siguió una dieta hipocalórica continua (1200 - 1500 kcal/día), ambas dietas contaron con los mismos alimentos y fueron elaboradas por dietistas-nutricionistas, los cuales ofrecieron asesoramiento a ambos grupos de estudio. Durante el año de seguimiento del estudio, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de intervención en la disminución de los niveles de HbA_{1c} ($-0.5 \pm 0.2\%$ vs $-0.3 \pm 0.1\%$; IC 90%; $p = 0.65$) y pérdida de peso ($-5.0 \pm 0.8 \text{ kg}$ vs $-6.8 \pm 0.8 \text{ kg}$; IC 90%; $p = 0.25$) entre ambos grupos.

Al año después de finalizar la intervención, los mismos autores (21) volvieron a medir las mismas variables en ambos grupos un año después de finalizar la intervención. Como resultados encontraron que los niveles de HbA_{1c} aumentaron tanto en el grupo control ($0.4 \pm 0.3\%$) como en el grupo de intervención ($0.1 \pm 0.2\%$) aunque sin diferencias significativas entre ambos grupos (IC 90%; $p = 0.32$). La pérdida de peso se mantuvo en $-3.9 \pm 1.1 \text{ kg}$ en ambos grupos, con una diferencia entre los dos grupos de 0.07 ($-2.5, 2.6$) kg; IC 90%).

Cho Y et al. (22) agruparon en un meta-análisis 12 ensayos clínicos (un total de 545 participantes con DM2) que comparaban la efectividad de diferentes protocolos de restricción calórica intermitente (TRF, ADF, ADMF y PF) en la reducción del IMC y en la mejora del metabolismo glucémico con una dieta hipocalórica continua. Tras la finalización de los periodos de intervención de los diferentes estudios, los cuales oscilaron entre 4 y 24 meses, se obtuvo como resultado que sí existe una disminución significativa de los niveles de glucosa en ayunas en aquellos grupos que siguieron un protocolo de ayuno intermitente comparados con los grupos control (-4.16 ($-6.92, -1.40$) mg/dL; IC 95%; $p = 0.003$). También se observó una

disminución significativa del IMC en el grupo intervención comparados con el grupo control (-0.75 (-1.44, -0.06) kg/m²; IC 95%; p = 0.033). En esta investigación también se valoró la variación de los niveles de resistencia a la insulina en 6 de los estudios, utilizando el marcador de evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR). La disminución de la resistencia a la insulina media fue significativamente mayor en los grupos que siguieron un protocolo de restricción intermitente de energía (0.54 (-1.05, -0.03) %; IC 95%; p = 0.038).

Sutton EF et al. (17) intentaron demostrar que el ayuno intermitente temprano (eTRF) en sintonía con los ritmos circadianos del metabolismo, tiene beneficios en la mejora de la resistencia a la insulina independientes a la pérdida de peso. Para ello realizaron un ensayo clínico aleatorizado durante 5 semanas en el que dividieron a la muestra de 12 adultos de 56 ± 9 años con obesidad (IMC = 32.2 ± 4.4 kg/m²) y prediabetes (glucosa en ayunas 102 ± 9 mg/dl). Los individuos del grupo de intervención realizaron un eTRF, con 6 horas de alimentación temprana (de 8:00 am hasta las 2:00 pm) y los del grupo control un TRF semejante a la pauta de alimentación del ciudadano americano medio con 12 horas de alimentación (de 8:00 am hasta 8:00 pm) 12 horas de ayuno, de los cuales solo completaron la prueba 8 individuos. La dieta en ambos grupos era normocalórica, ajustada a las necesidades de cada individuo y no estaba enfocada en la pérdida de peso. Entre los resultados se obtuvo que la aplicación de un eTRF mejoró de manera significativa los niveles basales de insulina (3.4 ± 1.6 mU/l; p < 0.005) y resistencia a la insulina (36 ± 10 U/mg; p < 0.005), independientemente de la pérdida de peso. Además, fue el primer estudio de ayuno intermitente en mostrar el menú semanal con sus respectivos alimentos, aunque no las cantidades, ya que estas dependían de las necesidades energéticas de cada individuo.

Riesgos y Contraindicaciones

El seguimiento de un protocolo de ayuno intermitente no está exento de riesgos, tanto a corto como a largo plazo, y menos en personas enfermas, como es el caso de los pacientes con DM2 (24).

El principal riesgo a corto plazo más frecuente en pacientes con DM2 y que practican ayuno intermitente es la aparición de episodios de hipoglucemia (24). Los pacientes con más riesgo son los que están sometidos a tratamiento con insulina y/o sulfonilureas (11). Los demás tipos de medicación antidiabética no suelen estar asociados a episodios de hipoglucemia (25,26). Los resultados obtenidos en el ensayo clínico de Corley BT et al. (27) muestran que cualquier protocolo de ayuno, ya sea programado o no, incrementa el riesgo de sufrir hipoglucemias frente a un horario de comidas regular en pacientes con DM2 sin otras patologías. Sin embargo, en aquellos pacientes que reciben mayor educación nutricional y se realizan controles de la glucemia de manera más frecuente, los episodios de hipoglucemia son menores (28).

Dieta Hiperproteica

La ingesta diaria recomendada (RDA) de proteínas para un adulto sedentario, sin distinguir edad y sexo, es de 0.8 g/kg de peso corporal al día lo que supone un 10-15% de las calorías totales (29). Dietas con dicho contenido en proteínas son consideradas normoproteicas para adultos, aunque las necesidades varían con la edad, actividad física y estado de salud (30). Esta cantidad es la considerada como mínima para no sufrir déficit proteico, sin embargo, en los últimos años se ha propuesto que aportar cantidades superiores de proteína puede ser beneficioso para el control de enfermedades metabólicas (12,31).

Es difícil establecer el límite para que una dieta se considere hiperproteica. Por lo general, se denomina dieta alta en proteínas o hiperproteica a aquella que aporta más del 20% de las calorías totales en forma de proteína, lo que representa una cantidad en torno a 1.2 g/kg peso/día, al igual que la cantidad recomendada en personas mayores (29,30).

En los siguientes apartados se mostrarán los posibles efectos beneficiosos del seguimiento de una dieta hiperproteica en el manejo de la DM2 mediante su ayuda para la pérdida de peso y mejora del control glucémico. A su vez se presentarán los riesgos y contraindicaciones de la realización de una dieta hiperproteica en personas con DM2.

Dieta hiperproteica y pérdida de peso

El uso de una dieta hiperproteica ha sido considerado como un protocolo efectivo para la pérdida de peso en casos de sobrepeso y obesidad (31).

Wycherley TP et al. (31) evaluaron en un meta-análisis 24 ensayos clínicos comparando las diferencias en la pérdida de peso entre el seguimiento de una dieta hiperproteica y baja en grasa y una dieta con las mismas calorías, baja en grasa, pero normoproteicas. Se recogieron datos de un total de 1063 individuos mayores de 18 años. La duración media de las intervenciones fue de 12.1 ± 9.3 semanas. Comparada con una dieta normoproteica, la dieta hiperproteica produjo una reducción significativa del peso corporal, aunque moderada (-0.79 ($-1.50, -0.08$) kg; IC 95%; $p < 0.005$).

Sin embargo, otros estudios no llegaron a esos resultados. En una revisión y meta-análisis de la literatura, Zhao T et al. (12) analizaron 18 ensayos clínicos, donde no encontraron diferencias significativas en cuanto a que la cantidad de proteína de una dieta normocalórica esté relacionada con una mayor o menor pérdida de peso en adultos con DM2 (-0.09 ($-0.21, -0.04$) kg; IC 95%; $p = 0.17$).

En el año 2015, Tay J et al. (32) llevaron a cabo un ensayo clínico donde evaluaron en 115 adultos con obesidad (IMC 34.6 ± 4.3 kg/m² y DM2 (HbA1c $7.3 \pm 1.1\%$) las diferencias en la pérdida de peso entre el seguimiento de una dieta hipocalórica hiperproteica y una dieta hipocalórica normoproteica junto al mismo programa de ejercicio físico. Tras 52 semanas de intervención, no se encontraron diferencias significativas en la pérdida de peso resultante entre ambos grupos (-9.3 ($-10.6, -8.0$) kg; IC 95%; $p = 0.18$).

Los mismos resultados fueron obtenidos por Campos-Nonato I et al. (33) donde en una muestra de 105 adultos y tras 6 meses de intervención no encontraron diferencias significativas en el porcentaje de peso perdido entre el seguimiento de una dieta hipocalórica con una cantidad estándar de proteínas (0.8 g proteína / kg peso) y una dieta hipocalórica hiperproteica (1.34 g proteína / kg peso) -2.1 ($-7.5-3.2$) (IC 95%; $p = 0.427$). Sin embargo, si se observó un porcentaje mayor de pérdida de peso en aquellos individuos con alta adherencia a la dieta prescrita (considerados los que cumplieron con la dieta prescrita al menos un 75% del tiempo), siendo a su vez mayor en los individuos del grupo intervención (-9.5%) que en los individuos del grupo control (-5.8%) (IC 99%; $p < 0.001$).

Dieta hiperproteica y control glucémico

En diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis se han analizado diferentes ensayos clínicos que estudian los efectos de seguir una dieta alta en proteínas sobre el control glucémico en personas con DM2 (12,34,35).

En el metaanálisis de ensayos clínicos presentado anteriormente, Zhao T et al. (12) recogieron también datos sobre diferentes marcadores del metabolismo glucémico. No se encontraron diferencias significativas entre el seguimiento de una dieta hiperproteica y una dieta normoproteica en los cambios de glucosa en ayunas (-0.08 (-0.21, -0.06); IC 95%; p = 0.25), insulina en ayunas (-0.04 (-0.24, 0.17); IC 95%; p = 0.71) y HbA1c (-0.07 (-0.20, 0.06); IC 95%; p = 0.27), sugiriéndose que la cantidad de proteína presente en la dieta no afecta al control glucémico a largo plazo en adultos con DM2.

En otro metanálisis, Yu Z et al. (34) analizaron 13 ensayos clínicos que estudiaban el efecto de seguir una dieta hiperproteica sobre el control glucémico en diferentes muestras con un total de 1138 adultos con DM2. En los resultados no se observaron diferencias significativas en los cambios de glucosa en ayunas (-0.13 (-0.46, 0.19); IC 95%; p = 0.43) y HbA1c (-0.05 (-0.18, 0.08); IC 95%; p = 0.92) entre el seguimiento de una dieta hiperproteica y una dieta normoproteica. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas en la reducción de la resistencia a la insulina, medido a través del marcador HOMA-IR (-0.27 (-0.47, -0.06); IC 95%; p = 0.01).

Los resultados de las dos publicaciones anteriores también se correlacionan con las conclusiones obtenidas en la revisión sistemática llevada a cabo recientemente por Malaeb S et al. (35), en donde tras analizar un total de 21 ensayos clínicos llegaron a la conclusión de que, en estudios aleatorizados con un elevado número de participantes y largo plazo, el seguimiento de una dieta hiperproteica no aporta mayores beneficios en el control de la glucemia en pacientes con DM2 que una dieta con un contenido normal en proteínas, asociado a un abandono o no seguimiento de la dieta.

Riesgos y Contraindicaciones

Como se ha mencionado anteriormente, una ingesta de proteínas superior a la RDA puede ser beneficioso para el control de enfermedades metabólicas (12,31). Sin embargo, una ingesta excesiva no está exenta de riesgos (36-39).

En primer lugar, se ha postulado que el consumo de una dieta hiperproteica a largo plazo puede producir una serie de alteraciones en la función renal que pueden conllevar al desarrollo de enfermedades renales (36-38). Los potenciales daños renales asociados a una dieta hiperproteica parecen ser: hiperfiltración glomerular, proteinuria, nefrolitiasis, aumento de la carga ácida renal y disminución de la tasa de filtración glomerular a largo plazo (38).

La nefropatía diabética es una complicación frecuente en la DM2, provocada principalmente por un mal control a largo plazo de la glucemia y la tensión arterial (36). A su vez se ha propuesto que una dieta hiperproteica, al provocar hiperfiltración glomerular, puede derivar en daños en la estructura del glomérulo, deteriorando la función renal, por lo que por años se ha desaconsejado el seguimiento de una dieta hiperproteica en personas con DM2 para evitar el deterioro de la función renal (37).

Sin embargo, estudios más recientes apuntan a que el seguimiento de una dieta hiperproteica no afecta negativamente a la estructura ni a la función renal a largo plazo en pacientes con DM2 (32,40). Tay J et al. (32) también estudiaron los efectos del seguimiento de una dieta hiperproteica durante 52 semanas sobre los marcadores de función renal en sujetos con obesidad y DM2. Concluyeron que, realizar una dieta hiperproteica a largo plazo no empeora la función renal en sujetos con DM2 sin enfermedades renales previas.

Por otro lado, en un estudio de cohortes retrospectivo, Kaji A et al. (40) analizaron la asociación entre la ingesta proteica y los cambios en los niveles de albúmina urinaria y tasa de filtración glomerular, no observándose diferencias significativas entre la cantidad de proteína de la dieta y los cambios producidos en los marcadores de función renal en personas con DM2 sin macroalbuminuria.

En segundo lugar, en un estudio transversal se indicó la existencia de una asociación entre el consumo de una dieta hiperproteica y un aumento de riesgo de hipertensión arterial (OR = 1.16 (1.02-1.30); IC:95%; p = 0.02), puesto que algunos alimentos que contienen alta cantidad de proteínas son también altos en sodio (41). Sin embargo, en tres recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis presentados anteriormente, los autores no observaron diferencias significativas entre la cantidad de proteína de la dieta y el aumento de la tensión arterial en pacientes con DM2 (12,34,35).

Discusión

La efectividad de un protocolo de alimentación sobre el control glucémico en personas con DM2 se puede conseguir directamente mediante una disminución en el peso corporal o mediante mecanismos independientes a esta pérdida de peso, al disminuir marcadores como la resistencia a la insulina (1).

En referencia al ayuno intermitente, 6 de los artículos incluidos en esta revisión abordan directamente la relación entre el seguimiento de un protocolo de ayuno intermitente y sus efectos sobre el peso o el control glucémico en adultos con DM2 (16-18,20-22).

Con relación a la pérdida de peso, la mayoría de pruebas muestran que el seguimiento de estrategias de ayuno intermitente con un enfoque hipocalórico, no ofrece mayores pérdidas de peso frente a otros protocolos con periodos de alimentación más amplios (16,18,20,21). Varios autores afirman que otros factores son más influyentes en la pérdida de peso que los horarios de alimentación, como la adherencia a una dieta saludable y el tipo de alimentos que forman parte de la misma (11,13,15,16). Cho Y et al. (22) sí demostraron que una restricción intermitente de energía es más efectiva como estrategia para reducir el IMC en personas con DM2 que una dieta hipocalórica continua. Los autores afirman que este hecho se produce debido a que, durante un periodo de ayuno, se estimulan los procesos de lipólisis, estimulando el uso de depósitos grasos como principal fuente de energía, sumado a que, al concentrar la alimentación en una franja horaria diurna, se mejora la actividad de los ritmos circadianos del organismo, teniendo un impacto positivo en la pérdida de peso corporal (22).

Algunos autores defienden que esta pérdida de peso es la causa directa de la mejora del control glucémico, en personas con DM2 que padecen sobrepeso u obesidad (20-22). La pérdida de peso reduce la inflamación en tejidos periféricos disminuyendo la resistencia a la insulina. Estos efectos no parecen mostrarse en individuos con DM2 y normopeso (14-16). Los resultados favorables del ayuno intermitente sobre el control glucémico independientemente de la pérdida de peso, parecen solo darse en estudios con animales (42,43), o en intervenciones con una muestra de población muy pequeña y escasa duración (17).

En los ensayos clínicos en seres humanos que utilizaron el ayuno intermitente como estrategia para mejorar el control glucémico, se encontraron diversidad de resultados (20-22). Carter S et al. (20) mostraron que no existen diferencias significativas en el control glucémico

en pacientes con DM2 y sobrepeso u obesidad, entre cualquier dieta enfocada a la pérdida de peso, ya sea restricción intermitente de energía o dieta hipocalórica continua. Sin embargo, tras un año de la interrupción del ayuno intermitente, la HbA_{1c} volvía a incrementarse en ambos grupos, pese a que los pacientes no recuperaron el peso perdido (21). Por otro lado, Cho Y et al. (22) sí encontraron una reducción significativa de los niveles de glucosa en ayunas entre el grupo que realizó restricción intermitente de energía frente al grupo que siguió una dieta hipocalórica continua. Aun así, en ambos grupos se atribuyó esta reducción de la glucemia a la pérdida de peso, al reducir la adiposidad central y mejorar la resistencia a la insulina. Es necesaria más investigación en seres humanos para determinar si el uso de alguna de las diferentes variantes de ayuno intermitente puede tener efectos adicionales en el control glucémico más allá de la pérdida de peso en pacientes con DM2.

En cuanto a la seguridad del ayuno intermitente, si bien ningún estudio lo confirma directamente, los expertos sugieren que cualquier práctica de ayuno incrementa el riesgo de sufrir hipoglucemias, tanto en pacientes sin ninguna patología como en pacientes con DM2, al aumentar el tiempo de horas que se pasa sin ingerir alimentos (26). No obstante, una adecuada educación nutricional y el reajuste en la medicación parecen reducir significativamente la aparición de episodios de hipoglucemia en pacientes con DM2 que practican ayuno intermitente (11,24,25,27).

Respecto a la dieta hiperproteica, se revisaron 6 artículos que relacionan directamente los efectos que una dieta hiperproteica tiene sobre el peso (12,31-33) y/o el control glucémico en adultos con DM2 (12,34,35).

En relación a la pérdida de peso, la mayoría de autores afirman que una dieta hiperproteica hipocalórica es tan efectiva como una dieta normoproteica hipocalórica para la pérdida de peso a largo plazo. Por lo tanto, el contenido de proteína de la dieta no estaría relacionado con la pérdida de peso y sí el número de calorías totales de la dieta (12,32). Por otro lado, Wycherley TP et al. (31) encontraron una bajada de peso mayor en el grupo que siguió una dieta hiperproteica, la cual se atribuyó, entre otras causas, a una mayor sensación de saciedad (44). Campos-Nonato I et al. (33) encontraron que, aunque las bajadas de peso sean similares en ambos grupos, los individuos que tienen alta adherencia a la dieta hiperproteica experimentan bajadas de peso mayores que los individuos que tienen una alta adherencia a la dieta normoproteica, señalando una vez más la importancia de una buena adherencia a cualquier protocolo pautado de alimentación.

En relación a la dieta hiperproteica y control glucémico en personas con DM2, no se han encontrado otros beneficios adicionales en la reducción de los niveles de glucosa o HbA_{1c} que los provocados directamente por la pérdida de peso (33). Sin embargo, Yu Z et al. (34) sí observaron una mayor reducción de la resistencia a la insulina mediante el seguimiento de una dieta hiperproteica. Este resultado lo atribuyen a una menor liberación de insulina al aumentar la cantidad de proteína de la dieta y reducir la cantidad de hidratos de carbono (34). El aumento de la cantidad de proteína parece provocar mayores pérdidas de peso al principio de su seguimiento, pero a largo plazo su efecto parece ser semejante al de otras dietas con menor cantidad proteica.

Tradicionalmente, se ha asociado a la dieta hiperproteica con la aparición de daño renal (37,41). Sin embargo, tanto Tay J et al. (32), como Kaji A et al. (40), no encontraron que una dieta hiperproteica está asociada a un mayor daño renal en pacientes con DM2 siempre y cuando no existan patologías renales previas. Varios autores opinan que, para desarrollar enfermedades

renales, son más importantes otros factores, como no mantener un peso adecuado o una presión arterial alta (38,39).

Respecto a las limitaciones del estudio, al no existir un consenso en la definición de ayuno intermitente, cada grupo de investigación define su propio protocolo, dificultando la comparación de resultados entre diferentes publicaciones. Además, cada grupo de investigación utiliza uno o varios marcadores diferentes para evaluar el control glucémico (niveles de glucosa, insulina, HbA1c, resistencia a la insulina...) lo que dificulta la comparación de resultados. Finalmente, no se han llevado a cabo ensayos clínicos de suficiente duración que evalúen la seguridad a largo plazo del seguimiento de un protocolo de ayuno intermitente y/o dieta hiperproteica en personas con DM2.

De cara a la realización de futuros estudios se propone como recomendación la elaboración por parte de profesionales de la alimentación de un documento que recoja la definición y características de los principales protocolos de ayuno intermitente, que permita la estandarización y comparación de resultados entre diferentes grupos de investigación. Finalmente, se propone la elaboración de un ensayo clínico a largo plazo que estudie los efectos del seguimiento de un protocolo de ayuno intermitente y/o dieta hiperproteica en el control glucémico en pacientes con DM2, utilizando como marcador estándar de efectividad la HbA1c, al ser el único indicativo de control glucémico a largo plazo.

Conclusiones

En base a la revisión realizada se concluye que, tanto el seguimiento de una estrategia de ayuno intermitente, como de una dieta hiperproteica, con restricción energética, planificadas de forma adecuada y monitorizadas por un profesional de la salud y la nutrición, pueden ser estrategias dietético-nutricionales efectivas para la pérdida de peso. Esta pérdida de peso es la que provoca directamente mejoras en el control glucémico en personas con DM2, al disminuir la inflamación y, por lo tanto, la resistencia a la insulina en tejidos periféricos. Se necesita más investigación para determinar si ambos protocolos de alimentación ejercen un efecto sobre la mejora del control glucémico en personas con DM2 independiente a la pérdida de peso.

Los protocolos de ayuno intermitente no han demostrado provocar un mayor número de episodios de hipoglucemia respecto a una alimentación continua. Tampoco ha sido demostrado que una dieta hiperproteica aumente el riesgo de desarrollar enfermedad renal en personas con DM2, siempre y cuando no exista daño renal previo.

Por tanto, cualquier variante de ayuno intermitente o el seguimiento de una dieta hiperproteica son estrategias dietético-nutricionales seguras para ser aplicadas en personas con DM2 siempre y cuando sean monitorizadas por un profesional de la salud, que aplique estrategias de educación nutricional y un reajuste en la medicación, especialmente en la distribución de insulina de acción rápida en caso de practicar un protocolo de ayuno intermitente.

Referencias

(1) Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239-2251. doi:10.1016/S0140-6736(17)30058-2.

- (2) Federación Internacional de Diabetes (FID). Atlas de la Diabetes de la FID. 9ª ed [Internet]. 2019 [Citado el 7 de abril de 2021]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
- (3) Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93. doi:10.1007/s00125-011-2336-9.
- (4) Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(2765). doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>.
- (5) Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1165-1172. doi:101016/j.dsx.2019.01.040.
- (6) Pan B, Wu Y, Yang Q, Long G, Caiyun G, Xun Y, et al. The impact of major dietary patterns on glycemic control, weight loss in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2019;12(1):29-39. doi:10.1111/jebm.12312.
- (7) Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-754. doi:<https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
- (8) Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffman G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2015;18(7):1292-1299. doi:10.1017/S1368980014001542.
- (9) Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabólico benefits. *Endocrine*. 2017; 56(1):27-32. doi:10.1007/s12020-016-1018-2.
- (10) Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellesse AA, Bonora E, Signorini S, et al. Impact of a Mediterranean dietary pattern and its components on cardiovascular risk factors, glucose control and body weight in people with type 2 diabetes: a real-life study. *Nutrients*. 2018;10(8). doi:10.3390/nu10081067.
- (11) Grajower MM, Horne BD. Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus. *Nutrients*. 2019;11(4):873. doi:10.3390/nu11040873.
- (12) Zhao WT, Luo Y, Zhang Y, Zhou Y, Zhao TT. High protein diet is of benefit for patients with type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*: 2018; 97(46):13149. doi:10.1097/MD.00000000000013149.
- (13) Johnstone A. Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? *Int J Obes*. 2015;39:727-733. doi:<https://doi.org/10.1038/ijo.2014.214>.
- (14) Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee S, Mainous AG, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying health benefits of fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2): 54-268. doi:10.1002/oby.22065.

- (15) Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, LaCroix AZ, Marinac C, Gallo LC, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(8):1203-1212. doi:10.1016/j.jand.2015.02.018.
- (16) Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2018;16(2):507-547. doi:10.11124/JBISRIR-2016-003248.
- (17) Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early-time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab.* 2018;27(6):1212-1221. doi:10.1016/j.cmet.2018.04.010.
- (18) Seimon RV, Roekens JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418(2):153-172. doi:10.1016/j.mce.2015.09.014.
- (19) Obert J, Pearlman M, Obert L, Chapin S. Popular weight loss strategies: a review of four weight loss techniques. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(61). doi:10.1007/s11894-017-0603-8.
- (20) Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized non-inferiority trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(3). doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0756.
- (21) Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomized non-inferiority trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:11-19. doi:10.1016/j.diabres.2019.03.022.
- (22) Cho Y, Hong N, Kim KW, Cho SJ, Lee M, Lee YH, et al. The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019;8(10):1645. doi:10.3390/jcm8101645.
- (23) Gutiérrez-Rodelo C, Rousa-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gac Med Mex.* 2017;153:214-228.
- (24) Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *AM J Clin Nutr.* 2015;102(2):464-470. doi:10.3945/ajcn.115.109553.
- (25) Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutiérrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia among patients with type 2 diabetes: Epidemiology, risk factors, and prevention strategies. *Curr Diab Rep.* 2018;18(8):53. doi:10.1007/s11892-018-1018-0.
- (26) Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Intermittent energy restriction in type 2 diabetes: a short discussion of medication management. *World J Diabetes.* 2016;7(20):627-630. doi:10.4239/wjcd.v7.i20.627.

- (27) Corley BT, Carroll RW, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2018;35(5):588-594. doi:10.1111/dme.13595.
- (28) Olansky L. Strategies for management of intermittent fasting in patients with diabetes. *Cleaveland Clin J Med.* 2017;84(5):357-358. doi:10.3949/ccjm.84a.16118.
- (29) Lonnie M, Hooker E, Brunstrom JM, Corfe BM, Green MA, Watson AW, et al. Protein for life: review of optimal protein intake sustainable dietary sources and the effect on appetite in ageing adults. *Nutrients.* 2018;10(3):360. doi:10.3390/nu10030360.
- (30) Wolfe RR, Cifelli AM, Kostas G, Kim IY. Optimizing protein intake in adults: interpretation and application of the recommended dietary allowance compared with the acceptable macronutrient distribution range. *Adv Nutr.* 2017;8(2):266-275. doi:10.3945/an.116.013821.
- (31) Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Manny N, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6):1281-1298. doi:10.3945/ajcn.112.044321.
- (32) Tay J, Thompsom CH, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. Long-term effects of a very low carbohydrate compared with a high carbohydrate diet on renal function in individuals with type 2 diabetes: A randomized trial. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(47):2181. doi:10.1097/MD.0000000000002181.
- (33) Campos-Nonato I, Hernandez L, Barquera S. Effect of a high-protein diet versus standard-protein diet on weight loss and biomarkers of metabolic syndrome: a randomized clinical trial. *Obes Facts.* 2017;10(3):238-251. doi:10.1159/000471485.
- (34) 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.* 2020;39(6):1724-1734. doi:10.1016/j.clnu.2019.08.008.
- (35) Malaeb S, Bakker C, Chow LS, Bantle AE. High-protein diets for treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Adv Nutr.* 2019;10(4):621-633. doi:10.1093/advances/nmz002.
- (36) Cuenca-Sánchez M, Navas-Castillo D, Orenes-Piñero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: satiating effect and kidney and bone health. *Adv Nutr.* 2015;6(3):260-266. doi:10.3945/an.114.007716.
- (37) Ko GJ, Obi Y, Tortoricci AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(1):77-85. doi:10.1097/MCO.0000000000000342.
- (38) Kamper AL, Strandgaard S. Long-term effects of high-protein diets on renal function. *Annu Rev Nutr.* 2017;37:347-369. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034426.

- (39) Rendón-Rodríguez R. Efecto de las dietas hiperproteicas sobre la función renal: una controversia actual. *Nutr Clin Med*. 2018;12(3):149-162. doi:10.7400/NCM.2018.12.3.5069.
- (40) Kaji A, Hashimoto Y, Kobayashi Y, Wada S, Kuwahata M, Yamazaki M, et al. Protein intake is not associated with progression of diabetic kidney disease in patients without macroalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(5):3150. doi:10.1002/dmrr.3150.
- (41) Mattos CB, Vianna LC, Paula TP, Sarmiento RA, Almeida JC, Gross JL, et al. Increased protein intake is associated with uncontrolled blood pressure by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(3):232-239. doi:10.1080/07315724.2014.926155.
- (42) Wei S, Zhao J, Bai M, Li C, Zhang L, Chen Y. Comparison of glycemic improvement between intermittent calorie restriction and continuous calorie restriction in diabetic mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16:60. doi:10.1186/s12986-019-0388-x.
- (43) Muñoz-Hernández L, Márquez-López Ziomara, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Intermittent fasting as part of the management for T2DM: from animal models to human clinical studies. *Curr Diab Rep*. 2020;20(4):13. doi:10.1007/s11892-020-1295-2.
- (44) Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2102-2107. doi:10.2337/dc06-0560.

Fecha de recepción: 30/11/2021
Fecha de revisión: 02/12/2021
Fecha de aceptación: 20/01/2022