



TRABAJO FIN DE GRADO

Efecto de una dieta hipocalórica rica en proteínas preferentemente de tipo animal, en comparación con una dieta hipocalórica rica en proteínas principalmente de tipo vegetal, en el metabolismo hidrocarbonado y perfil lipídico

Effect of a hypocaloric diet rich in animal protein, compared to a diet rich in plant protein sources, in hydrocarbon metabolism and lipidic profile.

AUTORA: Carmen Rodrigo Carbó

TUTORAS: Rocío Mateo Gallego

Área de Fisiatría y Enfermería

Itziar Lamiquiz Moneo

IIS Aragón

Fecha de presentación: 23/06/2021



RESUMEN

Objetivos: Explorar el efecto de una dieta hipocalórica rica en proteínas (con un contenido del 35% del total de calorías de la dieta), preferentemente de origen animal (80% del total de proteínas), en comparación con una dieta hipocalórica rica en proteínas (con un contenido del 35% del total de calorías de la dieta), principalmente de origen vegetal (80% del total de proteínas), en sujetos con prediabetes o DM2 y sobrepeso u obesidad, sobre el metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico, tras la intervención.

Materiales y Métodos: Estudio de intervención nutricional en el que los participantes son aleatorizados a: a) una dieta hipocalórica e HP, cuyo contenido proteico procede principalmente de alimentos de tipo animal; b) una dieta hipocalórica e HP, cuyo contenido proteico procede principalmente de alimentos de tipo vegetal. El estudio tiene una duración total de 6 meses, determinando parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos al inicio del estudio y tras 3 y 6 meses de intervención. Aunque en el estudio se prevé la inclusión de 132 sujetos, en el presente Trabajo Fin de Grado se han incluido los datos de 49 sujetos, todos ellos con prediabetes/DM2 y sobrepeso/obesidad, de acuerdo a los criterios de elegibilidad del estudio.

Resultados: La intervención nutricional con una dieta HP animal, en comparación con una dieta HP vegetal, parece no mostrar diferencias significativas en la pérdida de peso, ni tampoco hay una evidencia clara en los parámetros glucídicos y lipídicos, aunque ambos tipos de dieta han obtenido beneficios en estos parámetros.

Conclusión: Es necesario finalizar el estudio e incluir a todos los pacientes previstos para sacar conclusiones claras y sólidas, ya que el pequeño tamaño muestral limita el poder extraerlas, aunque, atendiendo a los resultados provisionales, parece que no existiría diferencia significativa en los beneficios de ambos tipos de dietas hipocalóricas e HP.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, obesidad, sobrepeso, dietas hiperproteicas, dieta hiperproteica vegetal, dieta hiperproteica animal.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Diabetes: fisiopatología y criterios diagnósticos	1
1.2. Prevalencia, importancia sanitaria y comorbilidades asociadas a la diabetes mellitus tipo 2	2
1.3. Abordaje terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2.....	5
1.4. Dietas hipocalóricas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.....	6
1.5. Dietas ricas en proteínas, efectos sobre la pérdida de peso	7
1.6. Efecto de dietas ricas en proteínas sobre metabolismo glucídico en población diabética.....	9
1.7. Efectos fisiológicos de la proteína de origen vegetal frente a la proteína de tipo animal	10
1.8. Efectos en población con DM2 de las dietas ricas en proteínas animal en comparación con las ricas en proteína vegetal	14
2. OBJETIVOS.....	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS	16
3.1. Diseño del estudio	16
3.2. Participantes a estudio	16
3.3. Intervención a estudio	17
3.4. Variables determinadas en el estudio	20
3.5. Análisis estadístico	22
4. RESULTADOS	22
4.1. Desarrollo del estudio.....	22
4.2. Características basales de los participantes del estudio.....	23
4.3. Evolución de las variables a lo largo del estudio	26
5. DISCUSIÓN.....	33
6. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Diabetes: fisiopatología y criterios diagnósticos

La diabetes es uno de los desórdenes metabólicos más comunes en el mundo (1). Esta enfermedad implica niveles de glucosa en sangre anormalmente altos, causados por un defecto en la secreción de insulina, en la acción de la insulina, o en ambos (2). La secreción de insulina por parte de las células β del páncreas puede ser insuficiente, debido al deterioro de estas. Por otro lado, puede producirse una resistencia a la insulina en músculo, tejido adiposo e hígado, que no responden a dicha hormona y por ende no absorben la glucosa sanguínea, que se queda circulante en el torrente sanguíneo. Estos mecanismos que llevan al desarrollo de la DM2 son causados por una compleja combinación de factores genéticos y ambientales que interactúan entre sí. En muchos casos esta enfermedad puede prevenirse mejorando los factores de riesgo modificables como el exceso de peso, la dieta no saludable y la actividad física (3).

Según la American Diabetes Association (ADA), la diabetes puede ser diagnosticada mediante varias pruebas: valorando la glucosa sanguínea en ayunas, con la prueba de glucosa en plasma 2 horas tras la ingesta de 75 gramos de glucosa vía oral, o mediante la medición de la hemoglobina glicosilada (4). Los criterios para el diagnóstico de diabetes son los reflejados en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para Diabetes ADA 2021

Glucosa en ayunas $\geq 126\text{mg/dL}$ (sin ingesta calórica últimas 8h)
O
Glucosa plasmática a las 2h de $\geq 200\text{mg/dL}$ durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75g de glucosa disuelta en agua
O
Hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$.
O
Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar $\geq 200\text{mg/dL}$

Adaptado de: "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021" (4).

Mediante las pruebas descritas anteriormente, pueden aparecer valores demasiado altos para considerarse normales, pero sin alcanzar los criterios para la diabetes, entonces se habla de prediabetes (4), definida en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para prediabetes ADA 2021

Glucosa en ayunas de 100 a 125 mg/dL (no ingesta calórica últimas 8h)
O
Glucosa plasmática a las 2h de 140 a 199 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba deberá ser realizada con una carga de 75g de glucosa disuelta en agua
O
Hemoglobina glicosilada entre 5,7 y 6,4%.

Adaptado de: “*Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021*” (4).

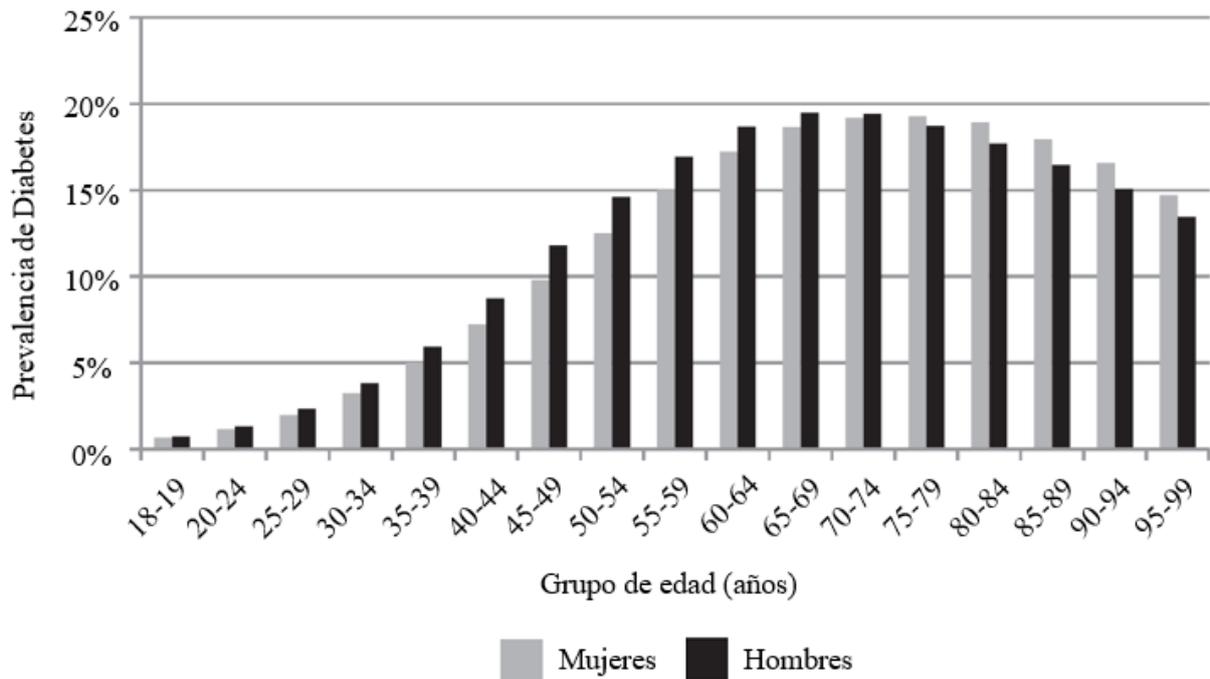
Existen diferentes tipos de diabetes, la ADA las clasifica en las siguientes categorías (4):

- Diabetes Mellitus tipo 1: Está causada por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, por el propio organismo, que generalmente conduce a una deficiencia de insulina debida a su incorrecta secreción.
- Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2): Provocada por la pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas, frecuentemente acompañada de resistencia a la insulina.
- Diabetes Mellitus Gestacional: Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, que no estaba manifestada antes de la gestación.
- Diabetes Mellitus por otras causas, como síndromes monogénicos, enfermedades de páncreas exocrino y diabetes inducida por medicamentos o sustancias químicas.

1.2. Prevalencia, importancia sanitaria y comorbilidades asociadas a la diabetes mellitus tipo 2

Una revisión sistemática de la literatura sobre prevalencia de diabetes estimó que en 2017 había 451 millones de personas entre los 18 y los 99 años con diabetes en todo el mundo (8,4%), y que se esperaba que en el futuro estas cifras aumentaran hasta 693 millones en 2045 (9,9%). Además, se apreció que casi la mitad de las personas que viven con diabetes no están diagnosticadas. En la **Figura 1** puede observarse la prevalencia de diabetes por edad y sexo en el mundo en el año 2017, según la revisión anteriormente descrita (1).

Figura 1. Prevalencia (%) de personas con DM2 por edad y sexo, 2017.



Adaptado de: “*IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*” (1).

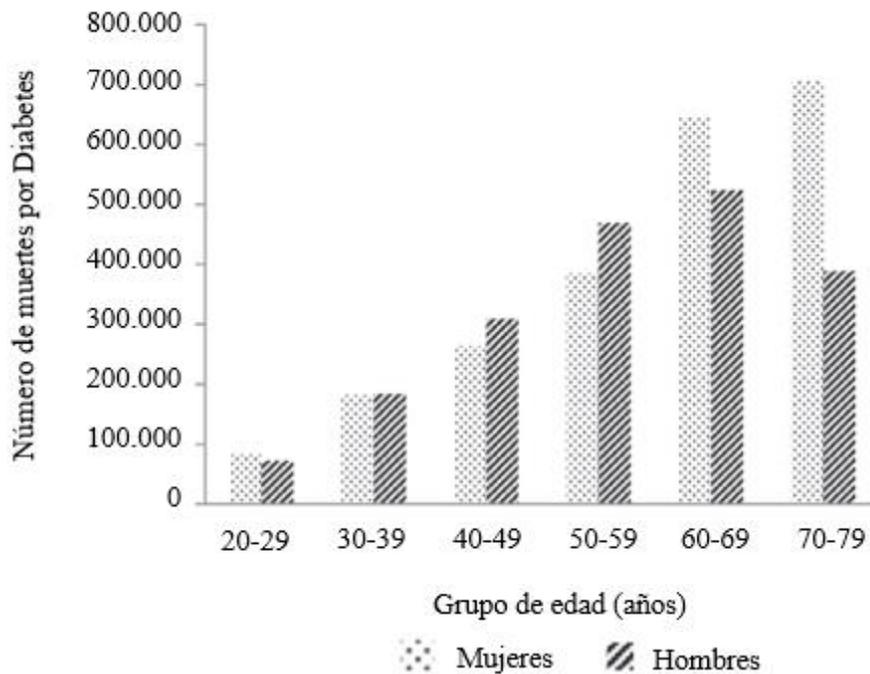
El estudio di@betes.es mostró que casi el 30% de la muestra, formada por población española representativa, tenía alguna alteración en el metabolismo de la glucosa. La prevalencia general de DM2 ajustada por edad y sexo fue 13,8%, de la cual, como en la anterior revisión, casi la mitad no tenía constancia de la enfermedad (5).

Un reciente estudio en población española evidencia que la incidencia estimada de DM2 ajustada a la edad y sexo de población española es de 11,6 casos / 1000 personas-año (6). Este aumento de la diabetes está ligado a los cambios hacia un estilo de vida occidental con dietas hipercalóricas, con alto contenido en azúcar y grasa, combinadas con una actividad física reducida (7).

Respecto al coste económico sanitario de los pacientes diabéticos en España, se estima que es entre un 6,3 y un 7,4% del gasto total del Sistema Nacional de Salud, ascendiendo a 1290 – 1476€/ persona y año, cantidad elevada teniendo en cuenta que el coste medio anual de una persona no diabética es 865€ (8).

Existe una gran proporción de comorbilidades asociadas a la DM, así como un aumento de la mortalidad en las personas que padecen esta enfermedad, hoy en día hay un gran número de muertes causadas por DM (9), como puede observarse en la **Figura 2**.

Figura 2. Número de muertes atribuibles a la diabetes por edad y sexo en 2019.



Adaptado de: “Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition” (9).

Las complicaciones derivadas de la enfermedad diabética, tradicionalmente se han dividido en macrovasculares, por ejemplo enfermedad cardiovascular (ECV), y microvasculares como afecciones de retina, riñón o sistema nervioso (10).

Hay un conocido aumento del riesgo de ECV entre personas con diabetes, en concreto estos enfermos tienen dos veces más probabilidad de desarrollarla que las personas sin esta patología. Algunos ejemplos son: enfermedad coronaria, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular, ya que la diabetes exacerba claramente los mecanismos de la aterosclerosis. Aunque también ha surgido evidencia que respalda un componente genético de las ECV en diabéticos, siendo estas la principal causa de muerte en estos sujetos (11). Cabe destacar que, aunque el manejo general de la diabetes mellitus ha mejorado en los últimos 20 años, hay una gran necesidad de prevención cardiovascular sin satisfacer (12).

Entre las complicaciones microvasculares, destaca la retinopatía, caracterizada por un daño progresivo en la retina, siendo esta una de las principales causas de discapacidad visual en todo el mundo. Otra complicación grave de la diabetes es la neuropatía, que puede afectar hasta a la mitad de los pacientes diabéticos. Dicha enfermedad se caracteriza por el daño de los nervios principalmente de piernas y pies. La diabetes también puede producir insuficiencia renal, causada por la nefropatía diabética, debida a la hiperglucemia en sangre que produce una deficiente filtración por parte del riñón (13).

1.3. Abordaje terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2

El manejo de la DM2, desde el punto de vista terapéutico debe tener en cuenta que, además de la farmacología, tiene que implicar una intervención en el estilo de vida, con un ejercicio moderado y una pérdida de peso en el caso de sobrepeso/obesidad (14).

La metformina es el fármaco de primera línea en el tratamiento de diabetes tipo 2, aunque siempre deben tenerse en cuenta las comorbilidades asociadas a la diabetes y las circunstancias de cada paciente. Este fármaco debe iniciarse si no existe contraindicación en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2, en muchos casos será monoterapia combinada con cambios en el estilo de vida. La metformina puede ser combinada con otros fármacos para conseguir mayor eficacia, si no es suficiente por sí sola, hay seis opciones de tratamiento: derivados de sulfonilurea, tiazolidinedionas, inhibidores del cotransportador de sodio- glucosa tipo 2 (ISLGT2), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP-4), agonistas del receptor de la GLP1 (AR-GLP1) o insulina basal (15).

El estilo de vida es un pilar fundamental en el manejo de la diabetes, independientemente de si el paciente está en tratamiento farmacológico o no y, de hecho, es la primera medida a implantar con el objetivo de controlar la glucemia. En un ensayo clínico aleatorizado con una muestra de 3234 personas con tolerancia alterada a la glucosa y sobrepeso/obesidad, de 3 años de intervención, se demostró que un cambio de estilo de vida, bajando de peso y haciendo 150 minutos de ejercicio a la semana, podría reducir la incidencia de diabetes tipo 2 en un 58%, mientras que con el tratamiento de metformina un 31%. Por ende, la intervención del estilo de vida resultó significativamente más eficaz que la metformina (16).

El control del estilo de vida incluye educación y apoyo para el autocontrol de la diabetes, terapia nutricional, actividad física, asesoramiento para dejar de fumar y atención psicosocial. La educación del paciente diabético es fundamental para facilitar el conocimiento, las destrezas y habilidades necesarias para llevar un correcto control de su enfermedad (17). Por otra parte, se ha demostrado que el ejercicio físico mejora el control de la glucosa en sangre, reduce factores de riesgo cardiovasculares y ayuda a la pérdida de peso (18). Respecto al tabaco, numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado eficacia y rentabilidad del asesoramiento en el abandono del hábito tabáquico (17). La atención psicosocial es otro de los factores relevantes en el manejo de la diabetes, ya que algunos casos como el de pacientes con angustia por diabetes, con síntomas depresivos o trastornos alimentarios deben ser adecuadamente derivados a un profesional de la salud mental (19).

Un metaanálisis muestra que puede haber variedad de opciones dietéticas beneficiosas para las personas con diabetes tipo 2, como por ejemplo la dieta mediterránea, y que deben elegirse en función de las circunstancias de cada paciente, teniendo en cuenta sus preferencias, siendo estas individualizadas en lugar de dietas generales para pacientes diabéticos (20).

La terapia nutricional personalizada para el paciente diabético o prediabético, debe ser preferiblemente realizada por un dietista-nutricionista. Las recomendaciones dietéticas orientadas a un buen control de la glucemia y el mantenimiento de normopeso incluyen el control del contenido calórico de la ingesta dietética y la pauta de un patrón cardiosaludable, además de programas de intervención de pérdida de peso, en el caso de sobrepeso u obesidad asociados a la diabetes. Se recomienda una dieta variada en la que se incluyan frutas, verduras, lácteos, etc. con un perfil lipídico saludable. En cuanto a los hidratos de carbono (HC), debe minimizarse el consumo de HC refinados y azúcares añadidos y centrarse en HC con bajo índice glucémico procedentes de verduras, legumbres, frutas, lácteos y cereales integrales. Se desaconseja el consumo de cualquier bebida azucarada incluidos los zumos de frutas (17). Respecto a la fibra, se ha visto que un aumento en su ingesta mejora el control glucémico, especialmente la fibra soluble, por lo que está recomendada una dieta rica en fibra para pacientes con DM (21). Normalmente se recomienda una ingesta proteica de 1 – 1,5g/kg de peso, ya que la ingesta de proteínas puede mejorar o aumentar la respuesta de la insulina a los HC dietéticos, aunque en pacientes con enfermedad renal esta cantidad debe disminuirse debido a que la tasa de filtración glomerular esta disminuida (17).

1.4. Dietas hipocalóricas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

El índice de masa corporal (IMC) está fuertemente relacionado con la DM2 y la resistencia a la insulina. En individuos con sobrepeso u obesidad, se ha descrito un aumento de sustancias proinflamatorias que participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina y, en consecuencia, de DM2 (22). Por ello, el abordaje del sobrepeso u obesidad, si existe, es un pilar fundamental en el abordaje terapéutico en pacientes con prediabetes o DM2 (23). Una dieta hipocalórica, seguida de pérdida de peso con modificaciones en el estilo de vida, es una estrategia eficaz para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la resistencia a ésta, lo que conduce a una mejora en el control glucémico (24). También se ha demostrado que una restricción calórica con una nutrición adecuada, además de ser una herramienta poderosa contra la obesidad y la resistencia a la insulina, puede mejorar la salud cardiometabólica y prevenir la DM2 (23).

La restricción calórica se define como una reducción de la ingesta de calorías, generalmente del 20-40% del consumo habitual, teniendo en cuenta que la ingesta de proteínas, minerales y vitaminas, mantiene niveles suficientes para evitar la desnutrición (23).

Recientemente, un ensayo clínico de intervención en el estilo de vida, controlado aleatorizado, en personas de entre 18 y 50 años con DM2 diagnosticada en los últimos 3 años y con sobrepeso/obesidad, de 12 meses de duración, ha demostrado que una intervención intensiva en el estilo de vida, incluida una dieta hipocalórica, conduce a una pérdida de peso significativa, y se ha asociado con una remisión de la DM2 en más del 60% de los participantes y la consecución de normo-glucemia en más del 30% (25). Otro ensayo realizado en personas de entre 20 y 65 años, con IMC entre 27 y 45

kg/m² y diagnosticadas de DM2, también demostró, con una intervención basada en una dieta hipocalórica, sin la toma de fármacos antidiabéticos ni antihipertensivos, una remisión de DM2 en casi la mitad de los participantes tras 12 meses de tratamiento (26). Asimismo, un metaanálisis en el que se incluyeron ensayos prospectivos en adultos con sobrepeso/obesidad y DM2, tratados con dietas hipocalóricas para la pérdida de peso, evidenció una reducción media estimada de 0,1% HbA1c por cada kg de peso corporal reducido (27).

Esta remisión de la DM2, puede deberse a una mejora en la resistencia a la insulina, ya que en un estudio de intervención aleatorizado, en el que se analizaron varias dietas con diferentes porcentajes de reducción calórica y ejercicio físico, se demostró que una restricción calórica con o sin ejercicio revierte la tendencia a la insulinoresistencia (28).

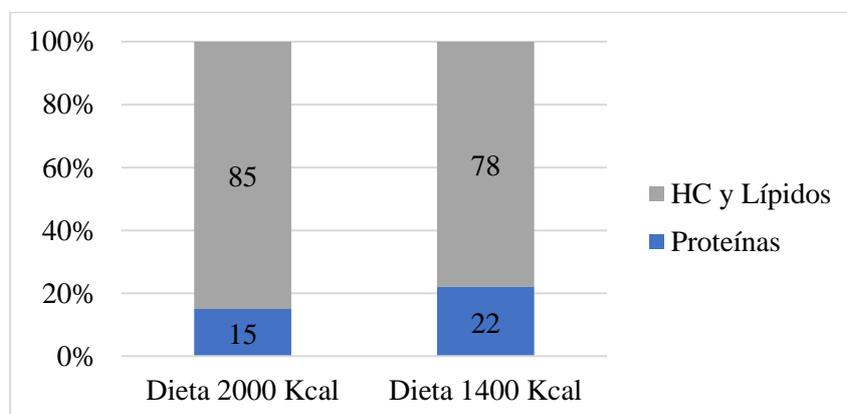
Hay que destacar que además de en la glucemia, las dietas hipocalóricas en este tipo de pacientes han demostrado mejoras en el estado físico general y la colesterolemia, entre otros muchos factores (29).

1.5. Dietas ricas en proteínas, efectos sobre la pérdida de peso

En relación a las dietas hipocalóricas, concretamente las ricas en proteínas han descrito, en comparación con las estándar, mayores beneficios respecto a la pérdida de peso corporal (30).

Tanto las dietas estándar como las ricas en proteínas deben definirse en relación al consumo energético, pues no es lo mismo una dieta normocalórica de unas 2000 Kcal que una hipocalórica con una restricción de calorías de 400-600 Kcal, siendo el caso de una dieta de 1400 Kcal. Se considera que una ingesta normal de proteínas esta entre los 0,8 y 1,2g de proteína/Kg de peso corporal, lo que supone un porcentaje respecto al valor calórico total (VCT) del 10-15%. Hay que tener en cuenta que si se reduce esa cantidad de calorías totales, hay que aumentar el porcentaje de proteína dietética para que conseguir la misma ingesta de proteínas (31) como puede observarse en la **Figura 3** Una dieta para ser definida como hiperproteica debe contener entre 1,2 y 1,6 g de proteína/ kg de peso corporal (32).

Figura 3. Porcentaje de proteínas según VCT para 75g de proteína.



VCT= Valor Calórico Total; HC= Hidratos de Carbono; Kcal= Kilocalorías

Un metaanálisis en el que se incluyeron varios ensayos controlados y aleatorizados evidenció que, en comparación con una dieta con un contenido estándar de proteínas, consumir una dieta hiperproteica con las mismas calorías proporciona un efecto beneficioso sobre la pérdida de peso, aumentando la disminución de grasa y minimizando la pérdida de masa magra, además de un mayor descenso de los triglicéridos, y un mejor mantenimiento del gasto energético en reposo (30) Otro estudio obtuvo los mismos resultados, especialmente en lo que se refiere a la reducción de los triglicéridos plasmáticos (33).

Ciertamente, no está del todo claro el mecanismo por el cual este tipo de dietas tienen mayor efectividad en la disminución del peso corporal (30) Algunos autores sostienen que la proteína dietética juega un papel importante en la pérdida de peso, actuando sobre factores metabólicos encargados de la saciedad y gasto energético debido a la termogénesis inducida por la renovación proteica, producción de urea y gluconeogénesis (31). Respecto al efecto termogénico, Halton y cols. concluyeron que su importancia es relativamente baja a corto plazo, pero sí puede llegar a ser significativa a lo largo de meses y años, tanto clínica como estadísticamente. Esta misma revisión bibliográfica evidenció que las dietas ricas en proteínas aumentan la saciedad respecto a dietas bajas en proteínas, lo que puede favorecer que las personas puedan mantener una dieta hipocalórica a largo plazo. De hecho, esta saciedad parece desembocar en una disminución mayor del peso total perdido, minimizando la pérdida de masa magra a corto plazo y, además, esta sensación de saciedad parece provocar una reducción parcial en el consumo de carbohidratos refinados (34) Respecto al cumplimiento de este tipo de dietas altas en proteína, un gran estudio europeo que incluyó a un total de 1209 adultos con sobrepeso, pudo concluir que el aumento en el contenido proteico de la dieta, junto con una reducción del índice glucémico consumido a lo largo del día, condujo a un alto porcentaje de adherencia a la intervención y, además, un mantenimiento posterior de este tipo de dieta una vez finalizado el estudio (35).

Respecto al efecto de las dietas hiperproteicas en sujetos que padecen DM2, Wycherley y cols. observaron que el consumo de un elevado porcentaje proteico, respecto al total de las calorías pautadas, combinado con ejercicio físico, produjo una mayor pérdida de peso y unos cambios más favorables en la composición corporal, respecto a una dieta estándar (36). Luger y cols. llevaron a cabo un estudio de 12 semanas de dieta hiperproteica en pacientes con DM2 que recibían insulina y, además de obtener resultados positivos referidos a la pérdida de peso y la mejora de la composición corporal, observaron que las necesidades de insulina inyectable disminuyeron considerablemente, al igual que la glucosa plasmática en ayunas (37). De igual modo, Parker y cols. estudiaron un grupo de 54 pacientes con DM2 en las que se pautaron dos tipos distintos de dieta, una con un porcentaje de proteínas sobre el VCT del 28% y la otra de un 16%. Los resultados que obtuvieron mostraron que en mujeres la dieta hiperproteica favoreció la disminución de grasa total y abdominal en mayor medida que la dieta estándar, aunque en varones el efecto fue precisamente el contrario (38).

1.6. Efecto de dietas ricas en proteínas sobre metabolismo glucídico en población diabética

Un reciente metaanálisis del año 2020 concluyó que, en pacientes con DM2, una dieta elevada en proteínas no mejora de forma significativa el control glucémico, el HDL y la presión arterial, pero, sin embargo, sí reduce los niveles de LDL, de colesterol total, de triglicéridos y del índice HOMA (*homeostatic model assessment*). A pesar de ello, los propios autores consideran que se debería seguir la línea de investigación referida a los parámetros que no sufrieron mejora alguna (39). Recientemente, la unidad clínica y de investigación en lípidos y aterosclerosis del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, ha podido demostrar que una dieta hipocalórica con un 35% del VCT procedente de proteínas induce un mayor beneficio sobre el metabolismo de la glucosa, principalmente del índice HOMA y de la insulina, que una dieta con un contenido estándar de proteínas -18% del VCT-, de forma independiente a la pérdida de peso en sujetos con DM2 (40). Zhao y cols. también consideraron que, las dietas hiperproteicas podrían resultar beneficiosas en la pérdida de peso y en el metabolismo de los lípidos, recomendando un porcentaje de proteínas respecto al consumo energético total del 30%, aunque del mismo modo concluyeron que este porcentaje no afectaba al control glucémico de la DM2 (41). Este porcentaje del 30% también es apoyado en otro estudio con limitaciones metodológicas, ya que hubo poco cumplimiento y tasas de abandono superiores al 15% (42). Otro estudio de cinco semanas de duración determinó que una dieta hiperproteica -30% de proteínas del VCT-, en comparación con otra de contenido proteico estándar -15% de proteínas-, redujo la concentración de glucosa en personas con DM2 no tratada y, en consecuencia, la HbA1C, además de disminuir la insulina sérica y aumentar el glucagón plasmático, aunque debido a la duración de la investigación, no fue posible determinar los efectos de este tipo de dieta a largo plazo (38). En una pequeña muestra de pacientes con DM2 que consumían una bebida rica en proteínas antes de una comida con carbohidratos, se concluyó que esta podría estimular la secreción de insulina, la hormona incretina y favorecer un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, lo que derivaría en una reducción de la glucemia postprandial en sujetos con DM2 (43).

Otro metaanálisis obtuvo como resultados que los niveles de glucosa en sangre en ayunas no se vieron afectados por dietas hiperproteicas, pero sí disminuyó los niveles de HbA1C un 0,52% (44). Siguiendo esta línea, Clifton también observó que reemplazar una determinada cantidad de carbohidratos por proteínas, reduce la glucosa en ayunas y mejora la HbA1C, por lo que lo considera una opción para mejorar la DM2 (33).

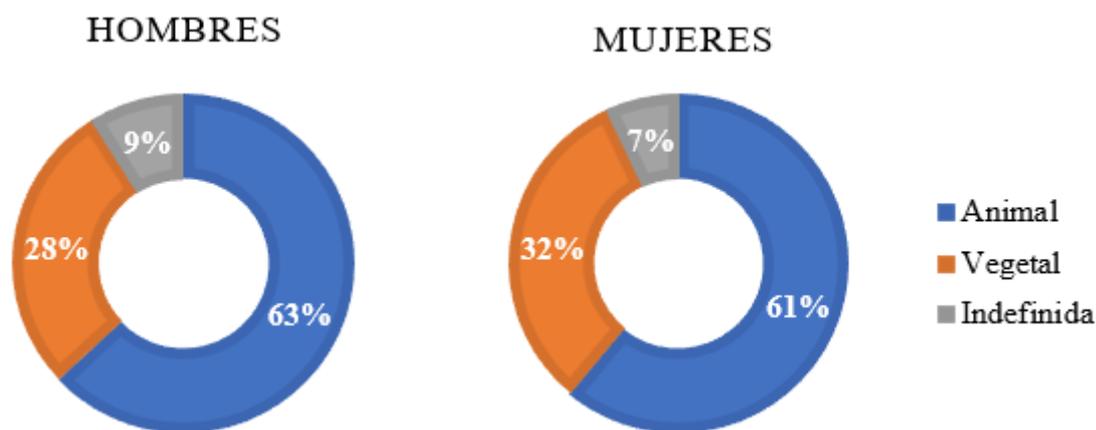
Igualmente, Gannon y cols. obtuvieron resultados similares en pacientes con DM2 no tratada, pero, además, se produjo un aclaramiento de la microalbúmina y la creatinina, sin cambios en la función renal. Todos estos cambios se produjeron sin cambios en el peso corporal de los sujetos (38). Larsen y cols., aunque no concluyeron que hubiese un beneficio metabólico superior a largo plazo de consumir dietas hiperproteicas respecto a dietas con un alto contenido en carbohidratos, sí pudieron confirmar que no había ningún efecto perjudicial sobre el riñón (35).

Estos resultados divergentes pueden ser debidos a diversos factores, principalmente relacionados con la metodología de los estudios, como la duración de los mismos, la tipología de pacientes, el porcentaje de proteínas prescrito en cada intervención o la fuente proteica, entre otros. Es necesario la realización de futuros estudios que ayuden a dilucidar esta cuestión, lo que se traduzca en recomendaciones más precisas a la población, específicamente a aquellas personas con prediabetes o DM2.

1.7. Efectos fisiológicos de la proteína de origen vegetal frente a la proteína de tipo animal

Existen diferentes fuentes de proteína dietética, que puede dividirse en proteína de origen animal y proteína de origen vegetal. Un estudio estadounidense llevado a cabo en 10977 sujetos, determino cual es la ingesta media de proteínas de los distintos tipos, haciendo diferenciación entre sexos y observó que los hombres consumen mayor porcentaje de proteína animal que las mujeres (45), como puede observarse en la **Figura 4**.

Figura 4. Porcentaje de ingesta de proteína animal y vegetal



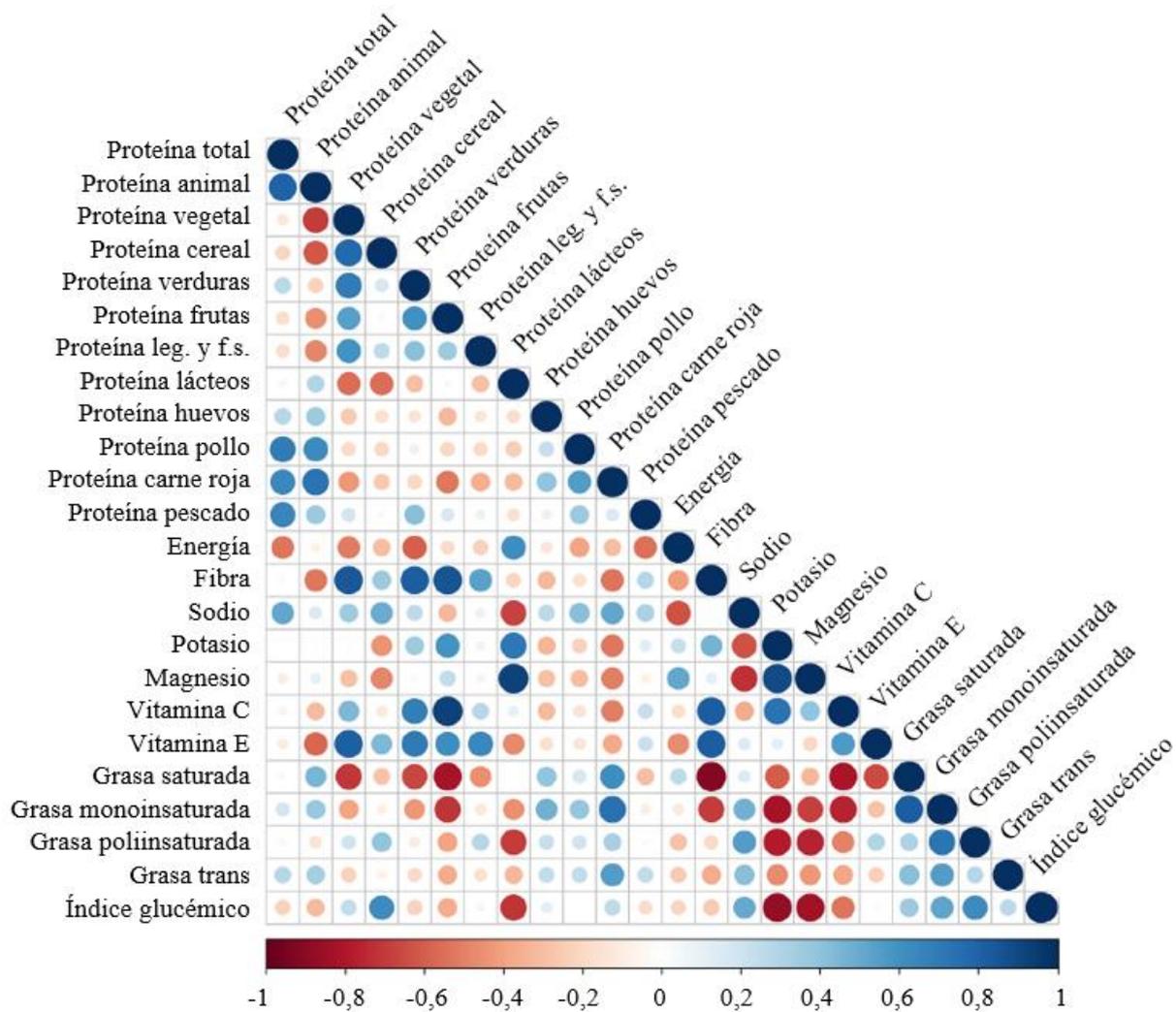
Adaptado de “*Sources and Amounts of Animal, Dairy, and Plant Protein Intake of US Adults in 2007 – 2010*” (45).

El tipo de proteína que se consume en la dieta puede desempeñar un papel fundamental en la prevención de enfermedades metabólicas, aunque no está claramente establecida la forma en la que la fuente de proteína afecta a estas disfunciones (46). La proteína animal parece estar asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. De hecho, el estudio “*Nurses’ Health Study*” pudo comprobar dos hechos destacables. El primero de ellos era que las dietas que sustituían una parte importante de las proteínas animales por vegetales podían disminuir el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular entre un 13% y un 30%. De igual modo, constataron que las dietas bajas en HC con un alto porcentaje en proteína animal aumentaban el riesgo de mortalidad un 23%, mientras que la misma proporción de HC con un elevado porcentaje de proteína de origen vegetal disminuía este riesgo un 20% (47).

Ferdowsian y Barnard en su revisión sistemática que incluyó un total de 27 artículos randomizados con grupo control, concluyó que el consumo de proteína vegetal, fundamentalmente mediante frutos secos, legumbres y soja, reducía en un 35% el colesterol LDL (48). Sin embargo, otros estudios no han apreciado una disminución en los niveles de colesterol LDL en los grupos que consumían mayor cantidad de proteína vegetal, con comparación con la animal (49,50). Respecto a las dislipemias, algunos estudios han demostrado la eficacia del consumo de proteína vegetal -procedente en su mayoría de la soja-, en comparación con la proteína animal, en la disminución del colesterol total y LDL (51), triglicéridos (51,52) y un aumento del HDL (52), aunque otros estudios no han observado diferencias (53).

Otro estudio pudo demostrar que, pese a que un mayor consumo de proteína parece estar relacionado con un incremento del peso y del porcentaje de masa grasa en jóvenes de Reino Unido, el tipo de proteína que se consumiese influía de manera decisiva en el resultado final. De esta forma, a lo largo de los 60 meses que duró la intervención, concluyeron que el consumo de proteína animal estaba más relacionado con el aumento del peso que la proteína vegetal. En dicho estudio, el grupo que consumía más proteína vegetal, superaba este consumo en tres veces al grupo que ingería proteína animal en mayor cantidad (54). A pesar de esto, otros estudios no han obtenido los mismos resultados, ni en lo que se refiere a comparar proteína vegetal con animal, ni en lo relativo a seguir una dieta vegetariana comparada con una dieta estándar (55). El consumo de proteína animal, como puede verse en la **Figura 5** en varias ocasiones está asociada con un mayor consumo de sodio, grasa saturada y otros componentes procedentes de la matriz alimentaria, perjudiciales para la salud. Por el contrario, el consumo de proteínas de origen vegetal, suele asociarse con un mayor consumo de componentes con beneficiosos efectos para la salud, como la fibra o compuestos fitoquímicos (56), como también puede observarse en la **Figura 5**.

Figura 5. Análisis de correlación parcial entre nutrientes ajustados por edad y sexo.



Adaptado de: “Dietary protein from different food sources, incident metabolic syndrome and changes in its components: An 11-year longitudinal study in healthy community-dwelling adults” (56). Leg= legumbres; f.s= frutos secos. Los colores azul y rojo indican correlaciones positivas y negativas respectivamente y la intensidad del color y el tamaño del círculo son proporcionales a los coeficientes de correlación.

Respecto a la pérdida de peso, existen resultados dispares. Un estudio randomizado, de doble ciego y con grupo placebo, estudió si una dieta basada fundamentalmente en el consumo de proteína vegetal podría llevar a cabo una reducción mayor en el peso corporal que otra dieta compuesta de forma mayoritaria por proteína animal. Este estudio de 16 semanas y con una muestra de 120 mujeres sanas no constató una mayor pérdida de peso en el grupo que siguió la dieta con proteína vegetal respecto al grupo control (57). Resultados similares obtuvieron Neacsu y cols., esta vez en hombres. Mientras un grupo consumía un 30% del VCT en forma de proteína de soja dietética, el otro lo hacía con proteína animal, pero no se produjeron diferencias significativas en la pérdida de peso (58).

Por el contrario, otros estudios sí han parecido obtener resultados positivos en la pérdida de peso utilizando estrategias nutricionales en las que la proteína vegetal desempeñaba un papel fundamental.

En un estudio observacional realizado en 3083 individuos belgas, el grupo que consumía proteína vegetal perdió más grasa y disminuyó en mayor medida su circunferencia de cintura (59). Este mismo autor también pudo constatar en otro estudio que una mayor ingesta de proteína vegetal juega un papel preventivo en lo que se refiere a la obesidad en población europea (60).

Una posible explicación a la pérdida de peso que se podría producir por el consumo de dietas ricas en proteínas de origen vegetal es su menor proporción de aminoácidos esenciales, en comparación con las proteínas de origen animal, y su exceso de aminoácidos no esenciales, lo que podría disminuir la producción de insulina y aumentar a su vez el glucagón, todo esto debido a que los aminoácidos esenciales liberan en primer lugar la insulina, mientras que los no esenciales liberan preferentemente glucagón (61,62). Sin embargo, algún estudio se ha mostrado contrario a esta posible teoría ya que la combinación de legumbre y cereales lograría un *pool* de aminoácidos completo (63). Otra posible explicación que se baraja podría ser el aumento derivado del consumo de fibra por una mayor cantidad de proteína vegetal, tal y como han mostrado numerosos estudios de cohortes en los que los sujetos que más fibra consumían eran los que tenían un menor peso corporal (64–66).

Un metaanálisis realizado con el objetivo de analizar las posibles diferencias en la masa magra y la fuerza muscular de la proteína dietética animal frente a la vegetal, pudo concluir que la proteína animal tiende a ser más beneficiosa para la masa magra que la proteína vegetal, pero solo se obtuvieron diferencias significativas entre los dos tipos de proteínas en sujetos menores de 50 años (67). Un estudio de intervención en hombre sanos demostró que no existían diferencias significativas en el aumento de masa magra cuando los sujetos recibían una suplementación a base de proteína vegetal, otra con base de proteína animal, y una última con una mezcla de ambas, además de evidenciar la no afectación de los niveles androgénicos séricos con la proteína vegetal procedente de la soja (68). Similares resultados obtuvo un estudio de ocho semanas en el que un grupo consumía un suplemento rico en proteína del arroz, mientras que el otro consumía proteína de suero, ya que no se observaron diferencias entre los dos grupos en lo que aumento de la masa magra se refiere (69). Por último, un ensayo aleatorizado en una muestra de 25 adultos mayores con sobrepeso u obesidad, no constató diferencias significativas entre una dieta hipocalórica basada en proteína de origen vegetal -principalmente procedente de la soja- y otra también hipocalórica pero con mayoría de proteína de origen animal ni en las medidas de composición corporal, ni en parámetros cardiometabólicos, por lo que los autores sugieren que una dieta hipocalórica basada en proteína vegetal es, al menos, igual de eficaz en la pérdida de peso que una basada en proteína de origen animal (53).

Respecto a la presión arterial, se ha podido constatar que un aumento en la ingesta de proteína vegetal en comparación con la animal, podría resultar de utilidad como herramienta para prevenir y tratar la hipertensión (70). En un metaanálisis de estudios de intervención y observacionales, con una muestra total superior a los 60.000 sujetos, aunque se pudo demostrar que un incremento en el consumo

de proteínas respecto a los carbohidratos sí favorecía un mejor control de la presión arterial y una disminución de los incidentes relacionados con la hipertensión, el tipo de proteína no parecía tener una relación clara con esta disminución (71). El mismo autor principal publicó al año siguiente otro estudio de la misma temática, con un total de 272 hombres que eran divididos en varios grupos atendiendo a su posición mediante cuartiles respecto al consumo de proteína vegetal. Esta investigación realizada durante un total de cinco años, pudo concluir que, aquellos sujetos que estaban en los cuartiles más alto en lo que se refiere al consumo de proteína vegetal, tenían una relación inversa en los niveles de presión sanguínea, con disminuciones de 2,9 mmHg de sistólica y 1,7 mmHg en la diastólica, comparado con los cuartiles más bajos (72).

En lo que se refiere a la salud ósea en sujetos adultos, una revisión sistemática y metaanálisis reciente mostró que no existen diferencias significativas en los efectos que tienen los distintos tipos de proteína -animal y vegetal-, sobre la densidad y el contenido mineral óseo (73). Siguiendo con esta línea, el estudio de la osteoporosis de Framingham -*Framingham Osteoporosis Study*-, pudo comprobar con una muestra de 224 hombres y 391 mujeres con una edad media de 75 años, que un elevado consumo de proteína animal respecto a proteína vegetal no producía un descenso de la densidad mineral ósea (74). De hecho, otro estudio clínico con tres años de duración y una muestra de 342 hombres y 65 mujeres, todos sin patologías previas, pudo comprobar que aquellos que consumían una cantidad de proteína animal elevada y que, además eran suplementados con calcio, no solo no disminuyeron su densidad de masa ósea, sino que la aumentaron considerablemente (75).

1.8. Efectos en población con DM2 de las dietas ricas en proteínas animal en comparación con las ricas en proteína vegetal

Si parecen existir numerosos puntos a estudiar entre el consumo de proteína vegetal y animal, este apartado también resulta muy destacable en lo que a personas diabéticas se refiere. Por ejemplo, Villegas y cols. observaron en una muestra de 64227 mujeres que existe una relación inversa entre el consumo de legumbres y la posibilidad de padecer DM2 (76).

Dentro de las recomendaciones existentes para los diabéticos, las legumbres cumplen con muchas de las características nutricionales ideales para personas que padecen DM2, como por ejemplo altos niveles de fibra y proteínas, con un índice glucémico bajo y una cantidad total de grasas baja, por lo que resultan adecuadas para este colectivo (77,78).

Otro estudio controlado randomizado en pacientes con DM2 estudió los efectos que provocaba sustituir dos raciones de carne roja por legumbres, y como resultado obtuvieron una disminución de la glucosa y la insulina en ayunas, así como de las concentraciones de colesterol LDL y de triglicéridos (79). Sin embargo, otros estudios no han podido obtener estos mismos resultados. Hartman y cols. observaron que el grupo de intervención que durante cuatro semanas modificó su conducta alimentaria aumentando exponencialmente el consumo de legumbres a través de una bebida enriquecida, no obtenía

mejores marcadores relativos a la DM2, aunque los propios autores consideraban que el estudio tenía poca duración temporal (80) Resultados similares obtuvo otro estudio, esta vez con una duración de seis semanas (81).

Una investigación de cuatro años de intervención en pacientes DM2 con nefropatía mostró que la sustitución de proteína animal por proteína vegetal -en este caso soja-, reducía significativamente los niveles de glucosa sanguínea en ayunas, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, además de mejorar de forma significativa los índices de salud renal (51). Otro estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado en pacientes con DM2 demostró que el consumo de proteína vegetal aislada de proteína de soja, en comparación con el consumo de proteína animal en forma de proteína aislada de leche, se asociaba con una reducción de los lípidos séricos relacionados con el riesgo cardiovascular como el colesterol LDL (82).

Por el contrario, en un ensayo aleatorio cruzado que durante seis semanas comparó dos tipos de dietas isocalóricas con un contenido de proteína de 1,2g/kg de peso corporal, una con un porcentaje del 60% de proteína animal y 40% de proteína vegetal, y la otra con proteína procedente únicamente de origen vegetal, observó que no existen diferencias significativas entre el consumo de uno u otro tipo de proteína sobre la función renal, glucemia, niveles lipídicos y presión arterial en los 17 sujetos que participaron en el estudio, los cuales padecían DM2 y microalbuminuria. De igual modo, tampoco constataron que hubiera diferencias significativas entre las dos dietas respecto a 21 aminoácidos plasmáticos estudiados (83).

Tal y como se ha expuesto, la mayor parte de estudios que han explorado previamente el efecto ponderal y cardiometabólico de los diferentes tipos de proteínas son de tipo epidemiológico y de carácter observacional. Aunque algunos estudios de intervención han establecidos anteriormente, el efecto de las diferentes fuentes proteicas sobre el peso corporal y algunos parámetros metabólicos como el metabolismo hidrocarbonado, ninguno de ellos ha sido desarrollado en pacientes con DM2. Así pues, el objetivo del estudio, en el marco del cual está desarrollado este Trabajo Fin de Grado, tiene por objetivo determinar el efecto de una dieta hipocalórica rica en proteínas (35% del total de calorías de la dieta) con un contenido preferentemente procedente de origen animal (80% del total de este macronutriente), en comparación con una dieta hipocalórica rica en proteínas (35% del total de calorías de la dieta) con un contenido principalmente de origen vegetal (80% del total de este macronutriente), en sujetos con prediabetes o DM y sobrepeso u obesidad, tras 6 meses de intervención nutricional.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es explorar el efecto de una dieta hipocalórica rica en proteínas (con un contenido del 35% del total de calorías de la dieta), preferentemente de origen animal (80% del total de proteínas), en comparación con una dieta hipocalórica rica en proteínas (con un contenido del 35% del total de calorías de la dieta), principalmente de origen vegetal (80% del total

de proteínas), en sujetos con prediabetes o DM y sobrepeso u obesidad, sobre el peso corporal, el metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico, tras la intervención.

Los objetivos secundarios incluyen explorar el efecto de una dieta hipocalórica rica en proteínas (con un contenido del 35% del total de calorías de la dieta), preferentemente de origen animal (80% del total de proteínas), en comparación con una dieta hipocalórica rica en proteínas (con un contenido del 35% del total de calorías de la dieta), principalmente de origen vegetal (80% del total de proteínas), en sujetos con prediabetes o DM y sobrepeso u obesidad sobre diferentes parámetros clínicos como la presión arterial y otros bioquímicos, a parte del perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado, como el perfil hepático y la concentración de GGT, GPT y GOT.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Estudio de intervención nutricional aleatorizado y ciego, con una duración de 6 meses. Aunque en el estudio, se prevé que haya 132 participantes, en el presente Trabajo Fin de Grado se incluyen 49 sujetos.

3.2. Participantes a estudio

En el presente estudio se incluye varones y mujeres con una edad comprendida entre los 18 y 80 años. El reclutamiento de estos sujetos se realizó mediante una nota de prensa con información general del estudio, además de incorporarse dicho texto en los expositores del Hospital Universitario Miguel Servet, a través del cual se convoca a los interesados a una reunión informativa en dicho hospital, en la que se explica más detalladamente lo concerniente a dicho estudio. Los interesados son citados para valorar si cumplen los criterios establecidos por el estudio en una visita de preselección.

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre los 18 y 80 años
- Índice de masa corporal comprendido entre 27,5 y 40 Kg/m²
- Presencia de prediabetes o DM2, según los criterios definidos por la *American Diabetes Association*, anteriormente expuestos en la **tabla 1**.
- Firma del consentimiento informado de participación voluntaria en el estudio, tras haber leído la hoja de información al participante y haber resuelto las posibles dudas derivadas de esta.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento con antidiabéticos, tanto orales como subcutáneos o insulina en los últimos 2 meses, a excepción de metformina, tomada de forma estable durante un mínimo de 6 meses.

- Uso de fármacos que puedan interferir sobre el metabolismo lipídico y/o glucídico y que no hayan sido tomados de forma estable durante mínimo 6 meses.
- Ingesta de alcohol superior a 30g de etanol de forma habitual.
- Aumento o disminución de peso corporal $\geq 5\%$ en los últimos tres meses.
- Embarazo o intención de este durante el periodo de duración del estudio.
- Presencia de otras patologías crónicas que pudieran interferir en los resultados del estudio como enfermedad cardiovascular, renal o hepática.
- Presencia de patología endocrinológica no controlada, incluida el hipotiroidismo.
- Presencia de alguna alteración analítica que pudiera condicionar los resultados del estudio.
- Enfermedad grave de cualquier tipo con esperanza de vida inferior a 1 año o que, a juicio de los investigadores, limite una alimentación homogénea a lo largo del estudio.
- Cualquier otra circunstancia que impida el adecuado seguimiento de la intervención nutricional, a juicio de los investigadores (ej.: viajes frecuentes durante el estudio, imposibilidad de acudir a visitas por circunstancias personales o laborales, etc.).

3.3. Intervención a estudio

La intervención nutricional se centró en la aleatorización de los participantes a estudio en dos grupos:

1. Dieta hipocalórica e hiperproteica con la siguiente distribución de macronutrientes: 35% del VCT de proteínas (75% de las cuales procedentes de alimentos de origen animal y 25% procedentes de alimentos de origen vegetal), 35% del VCT de hidratos de carbono (de los cuales $< 10\%$ carbohidratos simples y con un contenido de fibra de 25-30g/día), 30% del VCT de lípidos (de los cuales $< 7\%$ de ácidos grasos saturados, 15-20% de ácidos grasos monoinsaturados y 5-7% de ácidos grasos poliinsaturados).
2. Dieta hipocalórica e hiperproteica con la siguiente distribución de macronutrientes: 35% del VCT de proteínas (75% de las cuales procedentes de alimentos de origen vegetal y 25% procedentes de alimentos de origen animal), 35% del VCT de hidratos de carbono (de los cuales $< 10\%$ carbohidratos simples y con un contenido de fibra de 25-30g/día), 30% del VCT de lípidos (de los cuales $< 7\%$ de ácidos grasos saturados, 15-20% de ácidos grasos monoinsaturados y 5-7% de ácidos grasos poliinsaturados).

La restricción calórica es de tipo moderado y supone una restricción de un 30% respecto al gasto energético total calculado para cada paciente. Las calorías pautadas en la dieta nunca son inferiores a 1200Kcal/día con el fin de asegurar los requerimientos nutricionales de los participantes.

El cálculo del gasto energético total, se lleva a cabo mediante la fórmula de Harris Benedict, tomando como peso de referencia la media de los cálculos derivados del peso de referencia de Lorentz, peso MLIC, media del peso ideal y peso corregido de Wilkens.

La dieta se elabora con el método de intercambios e incluye planillas con opciones generales de grupos de alimentos y cantidades y menús con platos concretos para facilitar el seguimiento y la adherencia de los pacientes a la dieta. Las dietas son individualizadas, respondiendo en la medida de lo posible a los gustos, preferencias y hábitos de cada paciente.

Aunque el estudio no tiene una intervención sobre ejercicio físico en particular, a todos los participantes del estudio se les recomienda la práctica de ejercicio físico de forma habitual, intentando conseguir un incremento respecto a lo que realizan de base. Cada recomendación se adapta a la forma física y circunstancias personales de cada participante en particular.

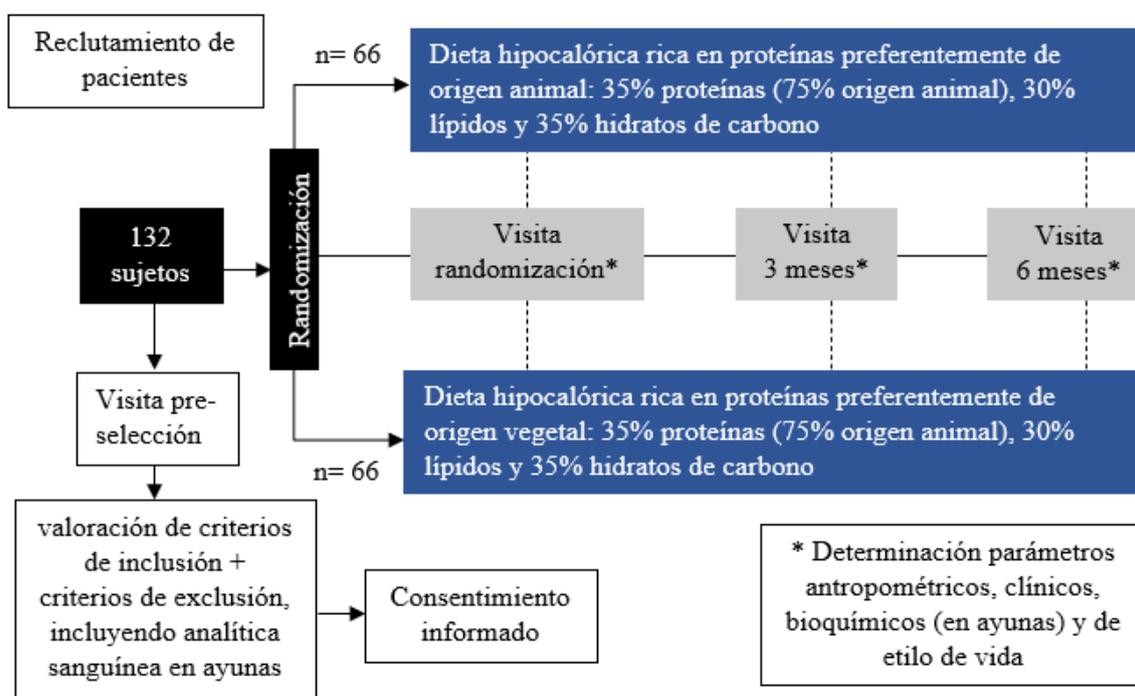
El estudio cuenta con un plan de visitas y revisiones tanto presenciales como telemáticas, que se especifican a continuación:

- Visita pre-screening (presencial): Se vuelve a recordar al paciente en qué consiste el estudio, pudiendo este resolver todas las dudas que le surjan y se obtiene el consentimiento informado. En esta visita, se examina si el paciente cumple los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Para ello se consulta la historia clínica y se realiza revisión de una analítica de los últimos dos meses (realizándose una si el paciente no dispone de ella) y la recogida de otros parámetros clínicos. Además, el paciente debe exponer las patologías que pudiera tener y fármacos que está tomando en la actualidad y el tiempo que lleva en tratamiento. También se pregunta sobre el consumo de alcohol y tabaco en caso de haberlos.
- Visita de aleatorización o randomización (presencial): Se determinan los principales parámetros a estudio, que incluyen parámetros antropométricos, clínicos, bioquímicos y valoración del estilo de vida. También se le realiza al paciente un cuestionario en relación con la actividad física que lleva a cabo, y además se le da un acelerómetro con el fin de que lo lleve durante una semana y poder contabilizar de forma más precisa su actividad física. Junto al acelerómetro se le entrega tres hojas para que el paciente apunte el recuerdo 24h de 2 días laborales y uno festivo. En la visita de aleatorización se realiza igualmente la historia dietética del paciente, en la que se le pregunta sus hábitos dietéticos y preferencias, con el objetivo de adaptar la dieta a estudio, lo máximo posible, a las preferencias y hábitos del participante. Si no es posible efectuar la historia dietética en esa visita, se hace telemáticamente el día acordado con el investigador. Para la aleatorización, se utiliza una página web (<https://www.random.org/>), en la que a partir de los números totales de la muestra el programa los divide en dos grupos. Una vez establecidos los dos grupos, se asigna cada número a un sujeto, finalizándose así la aleatorización.

- Visita de entrega de la dieta (telemática): En esta visita se hace entrega de la dieta al paciente y se explica cómo debe seguirla, además de resolver cualquier duda que pueda surgirle. Además, se entregan infografías para la correcta elección de productos y recetas con el fin de proporcionar ideas a los pacientes y mejorar la adherencia a la dieta.
- Revisiones quincenales (telemáticas): Se programan visitas quincenales con el fin de tener un seguimiento del paciente para supervisar su estado, administrarle nuevos menús o realizar cambios en la dieta si es necesario, además de resolver las dudas que le hayan podido surgir. Se pedirán parámetros antropométricos, clínicos y relativos al estilo de vida. Todo ello con el objetivo de monitorizar y fomentar la motivación de los participantes.
- Visita clínica de seguimiento a los 3 y 6 meses (presencial): Se determinan los principales parámetros a estudio que incluyen parámetros antropométricos, clínicos, bioquímicos y valoración del estilo de vida, tal y como se hace en la visita de randomización.

En el esquema general del estudio, como puede observarse en la **Figura 6** se prevé incluir a 132 sujetos, aunque en el presente Trabajo Fin de Grado se incluyen 49 pacientes como puede verse en la **Figura 7** del apartado Resultados.

Figura 6. Esquema general del estudio



3.4. Variables determinadas en el estudio

Para la obtención de datos cuantificables del estudio se han medido diferentes variables, detalladas a continuación:

1. Variables clínicas.

En la visita de preselección se toman los datos relativos a:

- Edad.
- Sexo.
- Patologías actuales y antecedentes de enfermedad.
- Fármacos, alimentos funcionales y/o suplementos vitamínicos que esté tomando y desde cuando están en tratamiento.
- Consumo de alcohol y hábito tabáquico.

En las 3 visitas principales a estudio y en todas las revisiones se registrará:

- Fármacos, alimentos funcionales y/o suplementos vitamínicos.
- Presencia de nuevas patologías e incidencias durante ese periodo.
- Presión arterial mediante el tensiómetro modelo Omron HEM-907-E.

2. Variables antropométricas y de composición corporal.

Las variables antropométricas son determinadas en todas las visitas y revisiones del estudio, mientras que los parámetros de composición corporal se miden en la visita basal y a los tres y seis meses de intervención. En las visitas de seguimiento telemáticas, se solicita al participante que refiera el peso corporal que se valore en su domicilio.

En relación a variables antropométricas son determinados los siguientes parámetros:

- Peso corporal (kg): Cuantificado con la persona descalza siempre en el mismo momento del día, mediante báscula modelo SECA robusta 813.
- Talla (cm): Determinada con el paciente de pie, descalzo, colocado sobre la plataforma con la espalda hacia la varilla de medida y con posición erguida mediante tallímetro de precisión, modelo SECA 217.
- Índice de masa corporal (Kg/m^2): Determinada a partir del peso corporal y la talla mediante la fórmula de peso (Kg) dividido por la talla (m) al cuadrado.
- Perímetro de cintura (cm): Medido con cinta métrica antropométrica.

La valoración de composición corporal se lleva a cabo por medio del dispositivo de densitometría Lunar Prodigy Pro, con el cual puede valorarse la cantidad y distribución grasa del organismo, incluyendo la diferenciación de masa grasa subcutánea y masa grasa visceral.

3. Variables bioquímicas.

En la visita de preselección se realiza analítica de sangre, si el paciente no tiene de los últimos dos meses, ésta se hace tras 10 horas de ayuno para determinar parámetros como la glucosa, la hemoglobina glicosilada o la TSH, entre otros, con el fin de confirmar la entrada del sujeto al estudio.

En la visita de randomización y a los 3 y 6 meses de intervención son determinados tras 10 horas de ayuno, los siguientes parámetros analíticos:

- Parámetros referentes al metabolismo de la glucosa: glucosa, hemoglobina glicosilada, insulina e índice HOMA.
- Parámetros relativos al metabolismo lipídico: colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL calculado por la fórmula de Friedewald, colesterol no HDL, apolipoproteína A1 y apolipoproteína B.
- Ácido úrico.
- Transaminasas: GGT, GTP y GOT.
- Otros: TSH, Hierro, Ferritina, Vit. B12, Ácido fólico, PCR, creatinina en sangre, bilirrubina, proteínas en sangre, albumina, filtrado glomerular renal,

Además, se recoge igualmente la primera orina de la mañana para determinar microalbuminuria, creatinina en orina y nitrógeno ureico, con el objetivo de valorar la adherencia a la dieta, ya que el mayor consumo proteico se ha visto asociado positivamente con una mayor concentración de urea en orina.

4. Valoración dietética y del ejercicio físico

Con el fin de asegurar el cumplimiento de la dieta y las recomendaciones de actividad física en la visita de randomización, tras 3 y 6 meses de intervención, se determinará:

- Valoración dietética: Se lleva a cabo mediante recuerdo de 24 horas, se pide al paciente que recoja las tomas del día, con lo que come y las cantidades de los alimentos consumidos lo más detallado posible durante 2 días laborales y 1 día festivo. Posteriormente es calibrado mediante el programa informático EasyDiet.
- Determinación del ejercicio físico: Se coloca un dispositivo de acelerometría, modelo ActiGraph wGT3X-BT, previamente configurado con los datos del paciente, en la parte derecha de la cintura. El paciente lo lleva durante un total de 7 días. Además, se recoge la información de actividad física que realiza el participante de forma habitual, en las semanas previas, mediante el cuestionario corto validado “*International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)*”

(84) El objetivo de esta determinación es valorar la realización del ejercicio físico, por si se dieran fallos en la determinación de acelerometría.

De forma quincenal se le realizan preguntas al paciente relativas a la dieta y a la actividad física, con el objetivo de asegurar el correcto cumplimiento de la intervención y determinar cualquier cambio significativo del estilo de vida que pudiera repercutir en los resultados del estudio.

3.5. Análisis estadístico

Se ha llevado a cabo mediante el software estadístico SPSS. El nivel de significación bilateral establecido como significativo es 0,05 o menor. Las diferencias estadísticas están calculadas según t-test. Whitney o chi-cuadrado, según aplique.

4. RESULTADOS

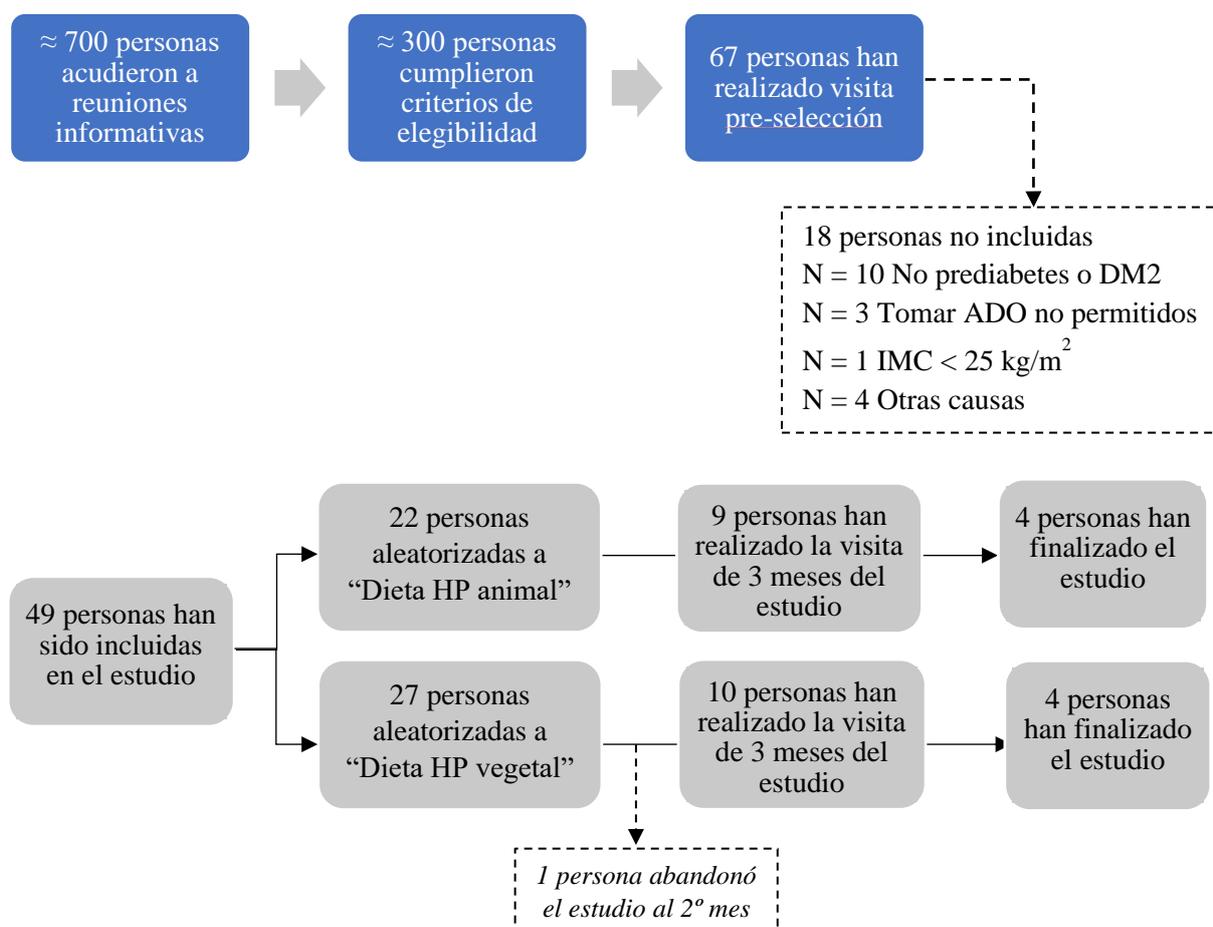
4.1. Desarrollo del estudio

Como puede observarse en la **Figura 7**, aproximadamente 700 personas asistieron a las reuniones informativas sobre el estudio, realizadas en febrero de 2020 el Hospital Universitario Miguel Servet, de las cuales unas 300 cumplieron criterios de elegibilidad para entrar en el estudio, y 67 personas han realizado la visita de pre-selección. De esos 67 sujetos, 18 no han sido incluidos debido a diferentes causas, descritas en la **Figura 7**.

De las 49 personas que sí han entrado a formar parte del estudio, 22 de ellas han sido aleatorizadas a la dieta hiperproteica animal y 27 personas aleatorizadas a la dieta hiperproteica vegetal. Del grupo “Dieta HP animal” 9 personas han llevado a cabo la visita de 3 meses, de las cuales 4 han finalizado el estudio y del grupo “Dieta HP vegetal” 1 sujeto abandonó el estudio a los 2 meses, 10 personas han realizado la visita de 3 meses y 4 de ellas han finalizado el estudio. Cabe destacar que el desarrollo del estudio quedó interrumpido y posteriormente ralentizada debido a la pandemia de COVID-19.

Debe tenerse en cuenta que la **Figura 7**, muestra la cantidad de personas que se incluyen en el estudio en el momento de realización del presente TFG, siendo el número de personas esperado en este estudio de 132 sujetos, como se expone en el apartado de Material y Métodos.

Figura 7. Esquema desarrollo del estudio.



4.2. Características basales de los participantes del estudio

Datos clínicos y antropométricos

Como puede observarse en la **Tabla 3**, existen diferencias significativas entre el peso y el IMC del grupo de pacientes randomizados a la dieta HP vegetal y los randomizados a la dieta HP animal, debido probablemente al pequeño tamaño muestral, siendo mayor en el grupo de dieta HP animal (Peso: $98,0 \pm 13,0$ kg e IMC: $34,5 \pm 3,85$ kg/m²) frente al de dieta HP vegetal (Peso $87,3 \pm 9,58$ kg e IMC $32,3 \pm 2,68$ kg/m²). Es muy posible que, cuando finalice el estudio y se incluyan los 132 pacientes, esta diferencia entre un grupo y otro no sea significativa aunque, si finalmente lo fuese, se ajustarían los análisis estadísticos por peso e IMC basales.

Tabla 3. Datos clínicos y antropométricos de los sujetos al inicio del estudio¹

	Todos participantes n=49	Dieta HP vegetal n= 27	Dieta HP animal n=22	p²
Edad (años)	54,9 ± 7,30	55,0 ± 8,60	54,8 ± 5,49	0,914
Mujeres (%)	51	63	36,4	0,064
Hombres (%)	49	37	63,6	
Peso (Kg)	92,1 ± 12,4	87,3 ± 9,58	98,0 ± 13,0	0,002
IMC (Kg/m²)	33,3 ± 3,41	32,3 ± 2,68	34,5 ± 3,85	0,021
Calorías prescritas (Kcal)	1480 (1330 - 1665)	1450 (1300 - 1750)	1553 (1381 - 1650)	0,520
PAD (mmHg)	80,8 ± 9,12	80,2 ± 9,17	81,5 ± 9,27	0,662
PAS (mmHg)	133 (124 - 140)	136 (121 - 143)	131 (126 - 136)	0,418
Consumo etanol (g/día)	2,55 (0,19 - 9,34)	2,06 (0,39 - 14,4)	4,03 (0,00 - 8,18)	0,976
Fumadores (%)	10,2	7,40	13,6	0,773
Ex-fumadores (%)	61,2	63,0	59,1	
Hipertensión (%)	34,7	33,3	36,4	0,825
Hiperlipemia (%)	24,5	29,6	18,2	0,354
Hiperuricemia (%)	4,10	3,70	4,50	0,882
Enfermedad tiroidea (%)	12,3	14,8	13,6	0,907
Tto. Metformina (%)	28,6	29,6	27,3	0,856
Tto. Hipolipemiantes (%)	22,4	25,9	18,2	0,518
Tto. Hipertensivos (%)	30,6	25,9	36,4	0,430

¹El significado de las abreviaturas utilizadas en la tabla es el siguiente: IMC= Índice de masa corporal; PAD= Presión arterial diastólica; PAS= Presión arterial sistólica; Tto= Tratamiento. Las variables se muestran en media ± desviación estándar o mediana (percentil 25-percentil 75), según aplique.

²Diferencias estadísticas calculadas según t-test, U de Mann-Whitney o chi-cuadrado, según aplique.

El resto de variables clínicas y antropométricas no presentan diferencias significativas entre un grupo y otro, como puede observarse en la **Tabla 3**. Cabe destacar que no hay pacientes con ECV ni tratados con antiagregantes registrados de momento en el presente estudio.

Respecto la actividad física de los pacientes medida en MET-minutos/semana, al inicio de la intervención era de 990 (693 – 1745), no habiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Al

igual que las encuestas dietéticas, la actividad física es objeto de estudio en otro Trabajo Fin de Grado y, por ello, no se incluyen en este trabajo.

Datos bioquímicos

En relación a los datos bioquímicos al inicio del estudio, se muestran en la **Tabla 4**, reflejando los datos de todos los participantes de forma global, y en función de la dieta a la que han sido asignados. La albúmina es el único parámetro bioquímico que presenta diferencias ligeras, pero significativas, entre el grupo de pacientes con dieta HP vegetal y los pacientes con dieta HP animal, siendo de 4,20 (4,10 - 4,40) y 4,40 (4,20 - 4,55) mg/dL, respectivamente. Por lo que se deduce que los grupos son homogéneos, habiendo pequeñas diferencias entre unos y otros, pero sin significación estadística, a excepción de la albúmina (**Tabla 4**).

También en la **Tabla 4**, puede verse que, atendiendo a las variables relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado, la HbA1c presenta una ligera tendencia a ser mayor en pacientes randomizados al grupo de dieta HP vegetal aunque, por el contrario, la insulina y el índice HOMA (indicador de resistencia a la insulina) es mayor en el grupo de dieta HP animal, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 4. Datos bioquímicos de los sujetos al inicio del estudio¹.

	Todos participantes n=49	Dieta HP vegetal n= 27	Dieta HP animal n= 22	p²
TSH (μUI/mL)	2,13 ± 1,09	2,26 ± 1,18	1,96 ± 0,98	0,382
Hierro (μg/dL)	92,8 ± 30,6	91,9 ± 31,8	94,0 ± 39,7	0,824
Ferritina (ng/dL)	147 (78,0 - 310)	118 (71,0 - 223)	186 (82,8 - 373)	0,118
Vit. B12 (pg/dL)	332 ± 93,7	318 ± 81,9	349 ± 106	0,260
Ácido fólico (ng/dL)	7,60 (6,12 - 10,6)	7,18 (6,00 - 10,6)	8,84 (6,38 - 11,6)	0,324
PCR (mg/dL)	0,29 (0,11 - 0,53)	0,11 (0,07 - 0,27)	0,30 (0,10 - 0,51)	0,755
Glucosa (mg/dL)	118 (109 - 139)	118 (107 - 140)	117 (109 - 138)	0,763
Insulina (μUI/mL)	12,4 (9,40 - 17,1)	12,0 (7,73 - 16,3)	13,5 (10,5 - 18,0)	0,341
Índice HOMA	3,54 (2,44 - 5,19)	3,41 (2,15 - 4,81)	3,86 (3,09 - 5,31)	0,494
HbA1c (%)	5,80 (5,50 - 6,40)	6,00 (5,58 - 6,53)	5,70 (5,50 - 6,30)	0,338
Urea (mg/dL)	33,8 ± 7,43	32,4 ± 7,75	35,4 ± 6,82	0,170
Creatinina sangre (mg/dL)	0,81 ± 0,18	0,77 ± 0,16	0,86 ± 0,18	0,083
Ácido úrico (mg/dL)	5,86 ± 1,29	5,73 ± 1,33	6,04 ± 1,23	0,409
TG (mg/dL)	110 (89,3 - 161)	111 (82,0 - 168)	109 (91,0 - 131)	0,575
CT (mg/dL)	217 ± 43,7	221 ± 49,0	212 ± 36,3	0,477
LDL (mg/dL)	140 ± 37,0	140 ± 39,3	140 ± 34,6	0,968
HDL (mg/dL)	52,0 (45,0 - 59,0)	55,0 (46,0 - 60,0)	49,0 (44,0 - 54,5)	0,201
Ratio CT/HDL	4,16 ± 0,97	4,09 ± 1,16	4,24 ± 0,68	0,569

	Todos participantes n=49	Dieta HP vegetal n= 27	Dieta HP animal n= 22	p ²
CT no HDL (mg/dL)	163 ± 39,2	165 ± 44,3	162 ± 32,6	0,804
Apo A1 (mg/dL)	137 (126 - 162)	141 (120 - 167)	136 (132 - 159)	0,811
Apo B (mg/dL)	114 ± 29,3	113 ± 31,6	116 ± 26,8	0,748
Bilirrubina (mg/dL)	0,60 (0,49 - 0,82)	0,61 (0,49 - 0,82)	0,58 (0,50 - 0,83)	0,892
Proteínas en sangre (g/dL)	7,00 (6,80 - 7,20)	6,90 (6,80 - 7,20)	7,10 (6,90 - 7,30)	0,137
Albúmina (g/dL)	4,30 (4,10 - 4,50)	4,20 (4,10 - 4,40)	4,40 (4,20 - 4,55)	0,047
GFR (mL/min*1,73²)	93,1 ± 14,4	94,3 ± 13,9	91,6 ± 15,1	0,537
GGT (U/L)	26,0 (19,0 - 45,5)	26,0 (19,0 - 41,0)	26,0 (19,0 - 58,5)	0,533
GOT (U/L)	23,0 (19,0 - 28,8)	23,0 (18,0 - 28,0)	23,0 (20,0 - 29,0)	0,370
GPT (U/L)	24,0 (19,0 - 34,8)	23,0 (18,0 - 30,0)	27,0 (19,5 - 41,5)	0,111
Microalbumina orina (mg/dL)	0,42 (0,30 - 0,81)	0,41 (0,22 - 1,10)	0,50 (0,30 - 0,75)	1,000
Ratio microalbumina/creatinina	3,57 (2,62 - 5,54)	3,33 (2,51 - 6,46)	3,90 (3,00 - 5,24)	0,640
Creatinina orina (mg/dL)	125 ± 51,8	119 ± 48,3	132 ± 56,2	0,377

¹El significado de las abreviaturas utilizadas en la tabla es el siguiente: TG= Triglicéridos; CT= Colesterol Total; LDL= *Low density lipoprotein* (lipoproteína de baja densidad); HDL= *High density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad); GFR= Filtrado glomerular renal; GGT= Gammaglutamiltranspeptidasa; GOT= *Glutamic oxaloacetic transaminase* (Transaminasa glutámico oxalacética); GPT= *Glutamic pyruvic transaminase* (Transaminasa glutámico pirúvica); Apo= Apolipoproteína; HbA1c= Hemoglobina glicosilada. Las variables se muestran en media±desviación estándar o mediana (percentil 25-percentil 75), según aplique.

²Diferencias estadísticas calculadas según t-test, U de Mann-Whitney o chi-cuadrado, según aplique.

4.3. Evolución de las variables a lo largo del estudio

En la **Tabla 5**, se muestran las principales características clínicas, antropométricas y bioquímicas de los participantes del estudio al inicio y tras 3 y 6 meses de intervención nutricional. No se ha calculado si existían diferencias estadísticamente significativas en las variables estudiadas, a lo largo de la intervención, debido a que el tamaño muestral de los pacientes que han realizado la visita de 6 meses es muy pequeño para sacar conclusiones válidas, en relación a los objetivos del estudio.

Con ambos tipos de dietas, como puede verse en la **Tabla 5**, se ha conseguido una pérdida de peso considerable de los pacientes, llegando a ser más de 10 kg en el caso del grupo de dieta HP animal, grupo en el que han perdido más peso los pacientes. Esto puede deberse a que varios sujetos del grupo de dieta HP vegetal no tuvieron buena adherencia a la dieta, pudiéndose observar también en el contenido de urea, que evidencia la cantidad de proteínas ingerida, siendo claramente menor en pacientes randomizados a la dieta HP vegetal, aunque en ambos grupos este valor tiene una tendencia ascendente, lo que indica que sí estaban llevando una dieta con mayor cantidad de proteínas que antes de entrar en el estudio.

Destaca también de la **Tabla 5**, que el marcador de inflamación PCR disminuye conforme pasa el tiempo en ambos grupos, igual que las variables del metabolismo hidrocarbonado y las del metabolismo lipídico.

En relación al metabolismo glucídico, el índice HOMA disminuye en ambas dietas por debajo de 3 a los tres meses de intervención, y todavía más a los seis, lo que indica que los pacientes de ambos grupos mejoran la resistencia a la insulina. La HbA1c disminuye en el caso del grupo con dieta HP vegetal de 6,00 (5,58 - 6,53)% a 5,50 (5,50 - 5,88)% y en el grupo con dieta HP animal de 5,70 (5,50 - 6,30)% a 5,60 (5,43 - 5,78)%, valores que indican una mejoría de la prevención y manejo de la DM2, consiguiendo algunos participantes valores compatibles con absoluta normalidad. Del mismo modo, se observan disminuciones de los valores de glucosa e insulina en ambos grupos. A pesar de que el descenso de peso no fue muy notable, especialmente en el grupo de la dieta HP vegetal, la mejora en el metabolismo glucídico es patente.

Respecto a las variables del metabolismo lipídico se observa en la **Tabla 5** que hay una evidente mejora. El colesterol LDL disminuyó desde $140 \pm 39,3$ a $122 \pm 30,3$ mg/dL en el caso del grupo de dieta HP vegetal y de $140 \pm 34,6$ a $129 \pm 15,5$ mg/dL para el grupo de dieta HP animal. Parece haber una tendencia a una mayor disminución del colesterol LDL en el grupo de dieta HP vegetal, aunque con el tamaño muestral actual, y a falta de un test estadístico que lo avale, no se puede afirmar todavía. El colesterol HDL incluso aumenta un poco en ambos tipos de dietas, probablemente debido a las recomendaciones de ejercicio físico que se les da a los pacientes al inicio de la intervención, como se ha comentado anteriormente.

Otro parámetro que se analiza en el presente estudio es la vitamina B12, que podría verse afectada con la dieta HP vegetal, al disminuir el consumo de alimentos de origen animal. En aquellos participantes que siguieron este tipo de dieta, a los 3 meses sí se observó una tendencia a la baja de este parámetro, pero a los 6 esta se ve aumentada. Es necesario valorar con detenimiento la adherencia a la dieta de estos 4 participantes, para conocer si un bajo cumplimiento del plan dietético pudiera haber influido en este hallazgo.

Tabla 5. Comparación de datos clínicos, antropométricos y bioquímicos entre visita basal, a los 3 meses y a los 6 meses¹.

	Dieta HP vegetal			Dieta HP animal		
	Basal n= 27	Visita 3 meses n= 10	Visita 6 meses n= 4	Basal n= 22	Visita 3 meses n= 9	Visita 6 meses n= 4
Peso (Kg)	87,3 ± 9,58	82,6 ± 8,88	85,7 ± 11,8	98,0 ± 13,0	91,8 ± 20,3	87,6 ± 11,5
IMC (Kg/m²)	32,3 ± 2,68	30,9 ± 2,90	30,4 ± 5,26	34,5 ± 3,85	32,5 ± 5,25	30,2 ± 4,56
PAD (mmHg)	80,2 ± 9,17	77,6 ± 10,4	91*	81,5 ± 9,27	80,3 ± 12,6	75,8 ± 10,3
PAS (mmHg)	136 (121 - 136)	126 (113 - 140)	129*	131 (126 - 136)	122 (106 - 138)	116 (106 - 133)
TSH (μUI/mL)	2,26 ± 1,18	2,12 ± 0,66	2,57 ± 0,64	1,96 ± 0,98	2,07 ± 1,01	1,73 ± 0,75
Hierro (μg/dL)	91,9 ± 31,8	100 ± 35,5	102 ± 15,8	94,0 ± 39,7	102 ± 29,6	111 ± 37,4
Ferritina (ng/dL)	118 (71 - 223)	93,1 (53,8 - 174)	136 (80,7 - 199)	186 (82,8 - 373)	196 (96,7 - 406)	317 (104 - 529)
Vit. B12 (pg/dL)	318 ± 81,9	244 ± 56,2	374 ± 83,4	349 ± 106	308 ± 22,3	352 ± 95,0
Ácido fólico (ng/dL)	7,18 (6,00 - 10,6)	9,88 (7,55 - 10,5)	8,79*	8,84 (6,38 - 11,6)	9,05 (4,88 - 12,2)	7,82 (6,80 - 10,5)
PCR (mg/dL)	0,27 (0,11 - 0,67)	0,23 (0,13 - 0,31)	0,14 (0,08 - 0,20)	0,30 (0,10 - 0,51)	0,22 (1,05 - 0,69)	0,12 (0,05 - 0,35)
Glucosa (mg/dL)	118 (107 - 140)	111 (104 - 123)	111 (102 - 113)	117 (109 - 138)	105 (103 - 124)	115 (109 - 117)
Insulina (μUI/mL)	12,0 (7,73 - 16,3)	10,6 (6,35 - 21,0)	7,10 (6,65 - 10,6)	13,5 (10,5 - 18,0)	10,7 (9,35 - 14,5)	9,70 (5,50 - 14,0)
Índice HOMA	3,41 (2,15 - 4,81)	2,26 (1,33 - 4,53)	1,93 (1,00 - 2,42)	3,86 (3,09 - 5,31)	2,75 (2,39 - 3,83)	2,67 (1,53 - 3,97)
HbA1c (%)	6,00 (5,58 - 6,53)	5,55 (5,40 - 6,10)	5,50 (5,50 - 5,88)	5,70 (5,50 - 6,30)	5,50 (5,40 - 5,80)	5,60 (5,43 - 5,78)
Urea (mg/dL)	32,4 ± 7,75	35,5 ± 9,54	39,0 ± 8,76	35,4 ± 6,82	42,4 ± 10,1	47,8 ± 4,50
Creatinina sangre (mg/dl)	0,77 ± 0,16	0,75 ± 0,19	0,85 ± 0,20	0,86 ± 0,18	0,91 ± 0,17	0,98 ± 0,16
Ácido úrico (mg/dL)	5,73 ± 1,33	5,69 ± 1,18	6,00 ± 0,67	6,04 ± 1,23	5,71 ± 1,19	5,78 ± 0,61
TG (mg/dL)	111 (82 - 168)	127 (80,3 - 210)	113 (65,0 - 145)	109 (91,0 - 131)	111 (90,0 - 156)	79,5 (59,3 - 110)
CT (mg/dL)	221 ± 49,0	214 ± 47,3	198 ± 36,6	212 ± 36,3	207 ± 28,5	198 ± 23,3
LDL (mg/dL)	140 ± 39,3	132 ± 35,8	122 ± 30,3	140 ± 34,6	137 ± 25,7	129 ± 15,5
HDL (mg/dL)	55 (46 - 60)	52 (42 - 63)	56,0 (45,3 - 63,0)	49,0 (44,0 - 54,5)	46,0 (39,0 - 54,5)	49,5 (44,5 - 64,3)
Ratio CT/HDL	4,09 ± 1,16	4,14 ± 1,16	3,65 ± 0,54	4,24 ± 0,68	4,49 ± 0,96	3,80 ± 0,41
CT no HDL (mg/dL)	165 ± 44,3	160 ± 42,8	144 ± 31,1	162 ± 32,6	160 ± 28,7	145 ± 14,0

	Dieta HP vegetal			Dieta HP animal		
	Basal n= 27	Visita 3 meses n= 10	Visita 6 meses n= 4	Basal n= 22	Visita 3 meses n= 9	Visita 6 meses n= 4
Apo A1 (mg/dL)	141 (120 - 167)	138 (108 - 159)	147 (113 - 166)	136 (132 - 159)	132 (119 - 142)	130 (122 - 146)
Apo B (mg/dL)	113 ± 31,6	108 ± 32,8	94,8 ± 19,3	116 ± 26,8	111 ± 22,1	95,5 ± 10,4
Bilirrubina (mg/dL)	0,61 (0,49 - 0,82)	0,56 (0,41 - 0,70)	0,72 (0,62 - 0,79)	0,58 (0,50 - 0,83)	0,62 (0,55 - 0,81)	0,86 (0,51 - 1,09)
proteínas en sangre (g/dL)	6,90 (6,80 - 7,20)	7,00 (6,55 - 7,23)	6,95 (6,50 - 7,18)	7,10 (6,90 - 7,30)	7,20 (6,95 - 7,45)	7,10 (6,93 - 7,35)
Albúmina (g/dL)	4,20 (4,10 - 4,40)	4,35 (4,05 - 5,60)	4,40*	4,40 (4,20 - 4,55)	4,40 (4,25 - 4,60)	4,25*
GFR (mL/min*1,73²)	94,3 ± 13,9	99,5 ± 12,9	99,2 ± 13,9	91,6 ± 15,1	83,8 ± 16,7	75,5 ± 10,4
GGT (U/L)	26,0 (19,0 - 41,0)	23,5 (16,4 - 30,3)	26,0 (15,0 - 33,3)	26,0 (19,0 - 58,5)	17,0 (16,0 - 29,0)	18,5 (15,8 - 30,3)
GOT (U/L)	23,0 (18,0 - 28,0)	19,0 (15,8 - 23,0)	18,5 (17,3 - 19,8)	23,0 (20,0 - 29,0)	21,0 (19,5 - 26,5)	24,0 (20,3 - 32,3)
GPT (U/L)	23,0 (18,0 - 30,0)	17,0 (10,0 - 24,8)	22,0 (14,5 - 25,8)	27,0 (19,5 - 41,5)	24,0 (17,0 - 31,5)	21,5 (15,3 - 38,3)
Microalbumina orina (mg/dL)	0,41 (0,22 - 1,10)	0,2 (0,2 - 0,82)	0,33 (0,22 - 1,37)	0,50 (0,30 - 0,75)	0,20 (0,20 - 0,40)	0,31 (0,22 - 0,46)
Ratio microalbumina/creatinina	3,33 (2,51 - 6,46)	3,74 (2,67 - 10,0)	3,64 (2,38 - 21,9)	3,90 (3,00 - 5,24)	2,72 (1,97 - 4,25)	2,77 (1,69 - 3,79)
Creatinina orina (mg/dL)	119 ± 48,3	83,5 ± 33,7	94,7 ± 59,4	132 ± 56,2	92,1 ± 35,3	124 ± 27,7

¹El significado de las abreviaturas utilizadas en la tabla es el siguiente: IMC= Índice de masa corporal; PAD= Presión arterial diastólica; PAS= Presión arterial sistólica; TG= Triglicéridos; CT= Colesterol Total; LDL= *Low density lipoprotein* (lipoproteína de baja densidad); HDL= *High density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad); GFR= Filtración glomerular renal; GGT= Gammaglutamiltranspeptidasa; GOT= *Glutamic oxaloacetic transaminase* (Transaminasa glutámico oxalacética); GPT= *Glutamic pyruvic transaminase* (Transaminasa glutámico pirúvica); Apo= Apolipoproteína; HbA1c= Hemoglobina glicosilada

En la **Tabla 6**, se muestran los cambios observados a los 3 meses de intervención, en porcentaje respecto al inicio del estudio, en aquellos participantes que siguieron la dieta HP vegetal y la dieta HP animal. Como puede observarse en la **Tabla 6**, las únicas variables que presentan diferencias significativas entre los dos grupos son el ácido fólico, el ácido úrico y la albúmina, el resto de variables clínicas, antropométricas y bioquímicas siguen la misma tendencia en ambos grupos sin haber diferencias estadísticamente significativas. Curiosamente, el ácido úrico y la albúmina disminuyen en el grupo de dieta HP animal un $7,97 \pm 11,0\%$ y un $1,69 \pm 3,86\%$, respectivamente, mientras que en el grupo de dieta HP vegetal aumentan $3,29 \pm 10,0\%$ y $2,85 \pm 3,71\%$ respectivamente. El incremento de la albúmina en este último grupo puede denotar una mayor conservación de la masa muscular, junto la pérdida ponderal, lo que habrá que confirmar, cotejando los datos de la valoración de la composición corporal, mediante DXA. Las diferencias en cuanto al cambio de ácido úrico, han de ser confirmadas con un test estadístico que valore si existe significancia estadística a lo largo de la evolución del estudio para cada grupo, ajustado por diferentes valores, como el diferente peso corporal del inicio. Este análisis se realizará cuando se disponga de todo el tamaño muestral previsto en el estudio.

En relación al metabolismo hidrocarbonado, no existen diferencias significativas entre ambos grupos, observándose una tendencia heterogénea entre los parámetros. Mientras la glucosa y la insulina parecen mejorar en mayor grado en aquellos participantes que han seguido la dieta HP animal, la HbA1c y el índice HOMA mejoran en mayor medida en aquellos participantes que siguen la dieta HP vegetal. Es necesario ajustar estos datos por factores como la pérdida ponderal, adherencia a la dieta o ejercicio físico, además de disponer de un mayor tamaño muestral, para poder extraer conclusiones relevantes al respecto.

En cuanto al metabolismo lipídico, tampoco existen diferencias significativas entre ambos grupos a dieta, aunque sí se observa una mayor mejoría del perfil lipídico en aquellos sujetos que han seguido la dieta HP vegetal. Al igual que lo expuesto anteriormente, es necesario confirmar estos resultados, con la muestra completa y con test estadísticos completos que ratifiquen si, finalmente, se pudieran dar diferencias estadísticamente significativas entre los participantes que seguían una u otra dieta.

La concentración de ácido fólico en el grupo de pacientes con dieta HP vegetal aumenta mientras que en el otro grupo disminuye. Esto podría deberse a que, en el primer grupo, los pacientes pudieran haber tomado más frutas y verduras que en el segundo, aunque ambas dietas tengan pautada la misma cantidad de estos alimentos. Es importante confirmar estos hallazgos con la muestra completa y analizando los datos de las encuestas dietéticas para valorar el consumo de esta vitamina entre ambos grupos.

Tabla 6. Variaciones porcentuales de los datos clínicos, antropométricos y bioquímicos de los sujetos a estudio entre la visita basal y la de 3 meses¹.

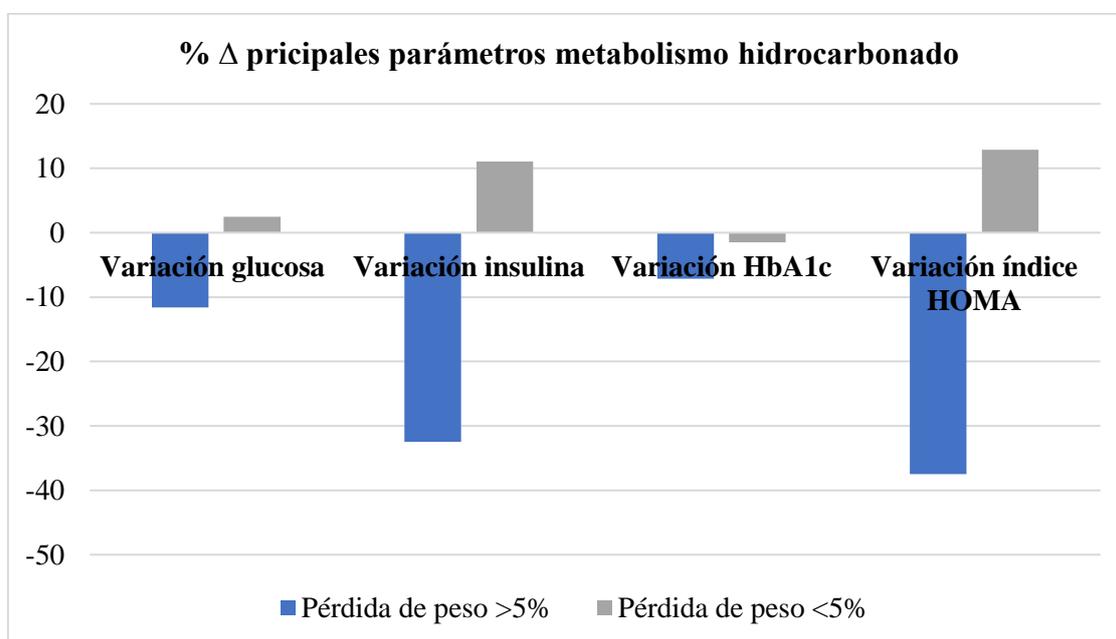
Δ %	Dieta HP vegetal n= 10	Dieta HP animal n= 9	p ²
Peso (Kg)	-5,40 ± 3,67	-4,20 ± 3,17	0,509
IMC (Kg/m²)	-3,56 (-7,8 – (-3,33))	-4,87 (-7,53 – (-2,21))	0,565
PAD (mmHg)	-0,68 ± 12,4	-6,00 ± 5,58	0,376
PAS (mmHg)	-3,12 ± 10,0	- 8,90 ± 2,30	0,222
TSH (μUI/mL)	-13,1 ± 26,3	-6,46 ± 22,3	0,611
Hierro (μg/dL)	13,2 ± 61,6	19,6 ± 56,0	0,816
Ferritina (ng/dL)	-7,93 (-31,8 - 30,3)	-3,40 (-9,82 - 4,33)	0,627
Vit. B12 (pg/dL)	-18,6 ± 19,8	-36,9 ± 52,2	0,345
Ácido fólico (ng/dL)	42,1 ± 31,0	-31,1 ± 57,1	0,003
PCR (mg/dL)	-35,14 (-47,3 - 6,25)	-23,1 (-33,3 - 3,21)	0,368
Glucosa (mg/dL)	0,39 ± 15,3	-6,02 ± 12,3	0,332
Insulina (μUI/mL)	-3,63 ± 49,6	-13,7 ± 30,9	0,630
Índice HOMA	-21,1 ± 57,5	-14,8 ± 36,2	0,788
HbA1c (%)	-4,31 ± 5,10	-3,20 ± 6,22	0,684
Urea (mg/dL)	29,3 ± 24,0	10,2 ± 16,6	0,062
Creatinina sangre (mg/dL)	7,00 ± 15,1	5,00 ± 14,5	0,773
Ácido úrico (mg/dL)	3,29 ± 10,0	-7, 97 ± 11,0	0,032
TG (mg/dL)	-9,69 ± 36,2	17,5 ± 39,8	0,137
CT (mg/dL)	-10,1 ± 8,96	-7,12 ± 8,01	0,451
LDL (mg/dL)	-11,4 ± 11,1	-9,62 ± 11,8	0,736
HDL (mg/dL)	-4,91 ± 14,4	-6,38 ± 9,48	0,800
Ratio CT/HDL	-3,90 ± 9,97	0,19 ± 12,7	0,444
CT no HDL (mg/dL)	-11,6 ± 9,56	-7, 34 ± 10,5	0,372
Apo B (mg/dL)	-11,3 ± 13,3	-8,74 ± 12,2	0,672
Proteínas en sangre (g/dL)	2,24 ± 4,15	-1,02 ± 3,05	0,070
Albumina (g/dL)	2,85 ± 3,71	-1,69 ± 3,86	0,018
GFR (mL/min*1,73²)	-5,77 ± 9,08	-1,58 ± 14,6	0,457
GGT (U/L)	-24,7 (-44,4 - 6,25)	-15,0 (-27,9 - -2,94)	0,567
GOT (U/L)	-2,32 ± 19,7	-2,92 ± 15,4	0,943
GPT (U/L)	-8,17 ± 31,7	-2,09 ± 21,9	0,637
Microalbúmina orina (mg/dL)	-30,9 ± 41,3	-34,2 ± 35,1	0,856
Ratio microalbúmina/creatinina	-17,0 ± 32,5	-10,6 ± 68,1	0,796
Creatinina orina (mg/dL)	-14,8 ± 48,6	-10,7 ± 38,3	0,852

¹El significado de las abreviaturas utilizadas en la tabla es el siguiente: IMC= Índice de masa corporal; PAD= Presión arterial diastólica; PAS= Presión arterial sistólica; TG= Triglicéridos; CT= Colesterol Total; LDL= *Low density lipoprotein* (lipoproteína de baja densidad); HDL= *High density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad); GFR= ; GGT= Gammaglutamiltranspeptidasa; GOT= *Glutamic oxaloacetic transaminase* (Transaminasa glutámico oxalacética); GPT= *Glutamic pyruvic transaminase* (Transaminasa glutámico pirúvica); Apo= Apolipoproteína; HbA1c= Hemoglobina glicosilada.

²Diferencias estadísticas calculadas según t-test o U de Mann-Whitney, según aplique.

En la **Figura 8** se muestran las variaciones porcentuales de los parámetros glucídicos, en función de si los participantes han obtenido una pérdida ponderal superior o inferior a 5%. Como puede verse en esta figura, los pacientes que han perdido más de un 5% de su peso corporal, han obtenido claramente mayores beneficios en el metabolismo hidrocarbonado, consiguiendo una disminución de la glucosa de 11,6%, insulina 32,5%, HbA1c 7,13% e índice HOMA de 37,5. En cambio, los pacientes que no bajaron más del 5% de su peso corporal, obtuvieron una variación de glucosa de + 2,48%, insulina + 11,04%, HbA1c -1,52 e índice HOMA 12,9% viéndose incluso empeorados la mayoría de estos parámetros, lo que indica una relación directa entre pérdida de peso y mejora de las variables del metabolismo glucídico.

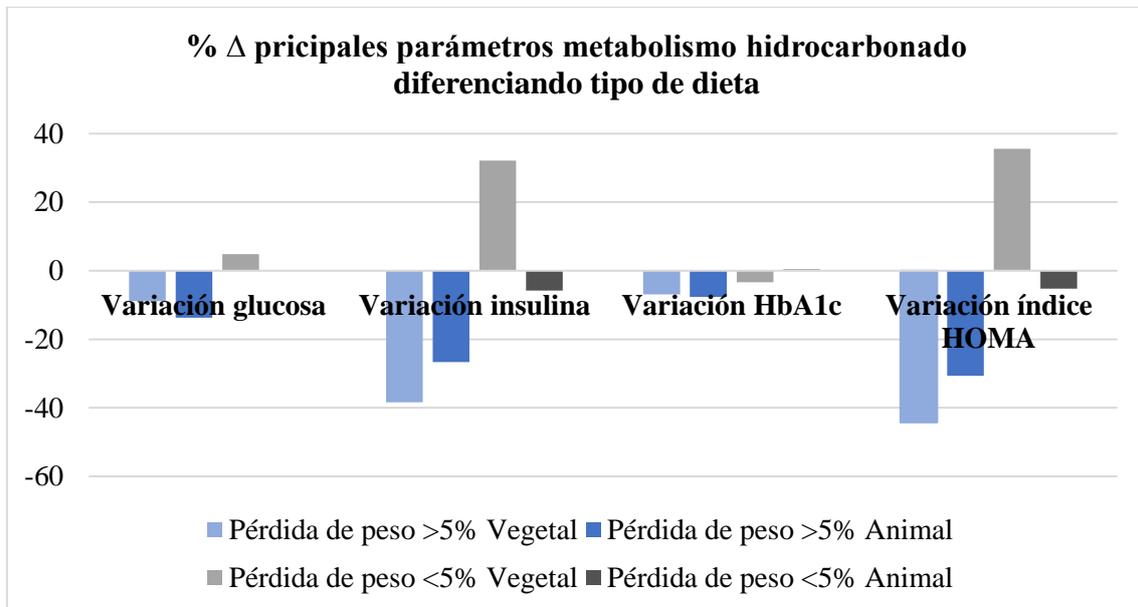
Figura 8. Variación porcentual de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado diferenciando a los pacientes por pérdida de peso mayor o menor al 5%.



Aunque el tamaño muestral es bajo, se ha representado en la **Figura 9** la variación de los parámetros glucídicos, en función de si pérdida de peso fue superior o no al 5%, dividiendo a los sujetos en función de si habían seguido la dieta HP vegetal o animal. Como se puede observar en la **Figura 9**, considerando aquellos participantes que perdieron más de un 5% de peso corporal, aquellos que siguieron la dieta HP vegetal presentaron un mayor descenso de insulina y, por consiguiente el índice HOMA, mientras que los que siguieron la dieta HP animal, se observó una mayor disminución de glucosa y HbA1c. Estos hallazgos, que se deberán confirmar con la muestra total de participantes prevista a estudio, pudieran denotar una mayor mejora de la resistencia periférica a la insulina por parte de la dieta HP vegetal.

En el caso de los pacientes que no bajaron más de un 5% su peso, en la **Figura 9** se ve un aumento de la insulina, el índice HOMA e incluso en la glucosa basal de los pacientes del grupo de dieta HP vegetal, muy posiblemente debido a que algunos de estos sujetos no tuvieron una buena adherencia a la dieta.

Figura 9. Variación porcentual de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado diferenciando a los pacientes por pérdida de peso mayor o menor al 5% y por tipo de dieta.



5. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del estudio son varios. En primer lugar, todavía no se pueden obtener conclusiones relevantes del presente estudio, debido al reducido tamaño muestral que existe por el momento. Aun así, se ha observado que ambas dietas muestran, a los tres meses, una pérdida porcentual de peso similar. No es el caso de los parámetros glucídicos que muestran heterogeneidad entre los dos tipos de dietas, observándose una mayor disminución de la glucosa y de la insulina en los pacientes que han seguido la dieta HP animal, mientras que se ha descrito un mayor descenso del índice HOMA y de HbA1c en aquellos sujetos que han seguido la dieta HP vegetal. El perfil lipídico ha mejorado de forma relevante en ambos grupos, aunque esta mejora parece haber sido ligeramente superior en el grupo de dieta HP vegetal. Estas conclusiones son provisionales, ya que todavía falta por incluir todo el tamaño muestral previsto en el estudio, además de poder realizar los test estadísticos con los pertinentes ajustes por cofactores que puedan inducir a un sesgo.

Se han realizado estudios similares como el de Berger y cols., en el que se incluyeron 120 mujeres con sobrepeso/obesidad a las cuales se les dividió en dos grupos: un grupo debía consumir un batido a base de proteína vegetal, concretamente de soja, y el otro grupo debía consumir un batido a base de proteína animal, concretamente procedente de caseína, siendo el consumo de proteína de

alrededor de un 18% del VCT. Otro estudio similar fue el desarrollo por Neacsu y cols., en el que 20 sujetos varones obesos fueron aleatorizados a dos tipos de intervención: un grupo consumía una dieta HP (30% de proteína) con la mayor parte de proteína de origen animal y el otro grupo una dieta también HP pero con la mayor parte de proteína de procedencia vegetal. Ninguno de los dos estudios describe diferencias significativas en la pérdida de peso según el origen de la proteína dietética (57,58). Beavers y cols. afirmaron que, además de en la pérdida de peso, tampoco existían diferencias significativas en medidas de composición corporal entre una dieta basada en proteína animal y otra en proteína vegetal en pacientes obesos de ambos sexos (53). Esto podría deberse a que, aunque la proteína animal es de mayor valor biológico, la proteína vegetal al combinar distintos alimentos como cereales y legumbres también dan como resultado un *pool* de aminoácidos completos, induciendo el mismo efecto a nivel fisiológico (63). Por ello, se hipotetiza que ambos tipos de proteína serían igual de efectivos en la pérdida de peso.

Wheeler y cols. no encontraron diferencias significativas en la glucemia de los sujetos con DM2 incluidos en su estudio, según el tipo de proteína consumida (83). Sí se ha observado en estudios como el de Hosseinpuur-Niazi y cols. una disminución de la glucosa e insulina en pacientes diabéticos con una dieta que sustituye la carne roja por legumbre. Los autores proponen que podría deberse a que las legumbres tienen un perfil nutricional más saludable que la carne roja, ya que las leguminosas contienen mayores concentraciones de magnesio, fibra, isoflavonas y fitoestrógenos y una concentración más baja de colesterol (79). Similares resultados describen Azadbakht y cols. en su estudio, en el cual se dividió a la muestra de pacientes con DM2 en dos grupos: uno consumió una dieta HP (30% proteína) con un 65% de proteína de origen vegetal y el otro grupo una dieta también HP pero con un 70% de proteína de origen animal, el estudio tuvo una duración de 4 años y concluyó que la dieta basada en proteína vegetal disminuyó los niveles de glucosa sanguíneos significativamente más que la dieta basada en proteína animal (51). De momento, en el presente estudio, no se han encontrado resultados similares a estos ya que, aunque el índice HOMA y de HbA1c disminuyan más en el grupo de dieta HP vegetal, la glucosa sanguínea y la insulina parecen tener un mayor descenso en el grupo de dieta HP animal. Aunque como ya se ha mencionado anteriormente, el tamaño muestral es demasiado pequeño para extraer conclusiones firmes al respecto.

Respecto al metabolismo lipídico, Pipe y cols. muestran resultados similares a los de este estudio, una mayor mejora del perfil lipídico en pacientes con DM2 que consumieron una dieta rica en proteína de origen vegetal -soja y otros componentes- en comparación con los sujetos que consumieron una dieta rica en proteína de origen animal. Dicho estudio detectó interacciones significativas entre el equol -derivado con mayor actividad estrogénica de la soja- excretado y el tratamiento para el colesterol total y la apolipoproteína B, pudiendo ser atribuido el efecto beneficioso de la dieta vegetal en el perfil lipídico a este compuesto (82). Por el contrario, Wheeler y cols. no encontraron diferencias entre el

consumo de un tipo de proteína u otro en lo que a metabolismo lipídico de sujetos con DM2 se refiriere (83).

Hay que tener en cuenta que los componentes nutricionales que contienen los alimentos ricos en proteína vegetal y los de los alimentos ricos en proteína animal son muy diferentes. El consumo de proteína vegetal está relacionado positivamente con una mayor ingesta de fibra, y negativamente con grasas saturadas, al contrario que la proteína animal (56). Esto podría ser una explicación a que algunos estudios (51,82) sugieran relación entre la ingesta de proteína de origen vegetal y beneficios en el metabolismo hidrocabonado y lipídico. En el caso de la fibra, la influencia en el metabolismo de la glucosa y lipídico se la ha atribuido especialmente a la fibra soluble, en comparación con la fibra insoluble. Los efectos que tiene la fibra soluble sobre el estomago y el intestino delgado, incluyen el retraso del vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal, modificación de la motilidad gastrointestinal, difusión reducida de glucosa a través del enterocito y accesibilidad reducida de la α -amilasa al sustrato debido a la mayor viscosidad del contenido intestinal (21). La fibra soluble, también ha demostrado tener efectos cardioprotectores. Se cree que la fibra se une a los ácidos biliares en el intestino, previniendo la reabsorción de estos y aumentando su producción, que a su vez disminuye las reservas de colesterol por el hígado y en consecuencia hay un aumento de absorción de colesterol sérico por parte del hígado, disminuyendo así el colesterol sanguíneo (85). Además la fibra dietética, juega un papel muy importante sobre la microbiota intestinal, sirviendo como sustrato de esta y asegurando su buen funcionamiento, ya que una alteración en la microbiota, se ha asociado con un aumento de obesidad, que a su vez induce DM2 (86). Otros autores sugieren que los beneficios derivados de la proteína vegetal, podían estar relacionados con su impacto sobre la grasa abdominal. Sites y cols. creen que compuestos fitoquímicos como las isoflavonas, pueden prevenir la acumulación de grasa abdominal, conociéndose sus importantes implicaciones en la resistencia a la insulina (87). Respecto a la calidad proteica de los alimentos de origen vegetal y los de origen animal, se sabe que estos últimos tienen una mayor proporción de aminoácidos ramificados, asociados a una mayor digestibilidad y un aumento de la tasa de síntesis muscular (88), sin embargo otros estudios han observado una asociado entre los aminoácidos de cadena ramificada y resistencia a la insulina (89).

La limitación más importante de este estudio ha sido el pequeño tamaño muestral ya que, de momento, forman parte del estudio 49 pacientes, de los 132 sujetos que se prevé tener incluidos en los próximos meses. Otra de las limitaciones parece ser la adherencia a la dieta HP vegetal, los pacientes que siguen esta dieta presentan mayores dificultades para seguirla, en comparación con la dieta HP animal, debido probablemente a que se trate de una dieta que no están tan acostumbrados a consumir como puede ser la HP animal, aunque todavía no puede hacerse esta afirmación firmemente, ya que aún no se ha terminado de procesar los datos de los recuerdos 24 horas para cuantificar la adherencia a ambos tipos de dietas y si hay diferencias significativas entre los dos grupos.

En lo que a las fortalezas del estudio se refiere, la metodología ha resultado adecuada, siendo un estudio aleatorizado, en el que se incluyen personas de ambos sexos, de distintas edades y con una duración razonable para observar los efectos deseados. Otro aspecto a destacar son los medios materiales que han estado a disposición del estudio, incluyendo la determinación de la composición corporal mediante una metodología *gold estándar*, como es el DEXA.

Como conclusión, parece que ambas dietas hipocalóricas e hiperproteicas, ya sea con la mayor parte de proteínas de origen animal o vegetal, parecen inducir una pérdida de peso similar, sin diferencias significativas, lo que se ha de confirmar con los resultados globales del estudio. Estudios previos, aunque con metodologías ligeramente diferentes, han tenido hallazgos similares. El efecto de ambas dietas sobre el metabolismo glucémico y lipídico es heterogéneo, sobre todo en cuanto al primero se refiere. Las diferencias observadas no son sólidas y han de ser verificadas cuando se obtenga el tamaño muestral previsto en el estudio. Si los resultados preliminares de este Trabajo Fin de Grado se confirman, una vez todos los participantes previstos sean incluidos, la pauta de ambas dietas sería igualmente recomendable en aquellos pacientes con prediabetes o DM2 y sobrepeso u obesidad, para abordar estas patologías. Esto permitiría adaptar la pauta a las preferencias alimentarias de la persona, pudiendo adaptar la dieta hipocalórica e hiperproteica al modelo alimenticio, con más o menos proporción de proteína animal o vegetal, en función de sus hábitos y preferencias. Esto no sólo podría optimizar los beneficios cardiometabólicos de la intervención dietética sino favorecer la adherencia a la misma.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;138:271–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):81–90.
3. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):1–34.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
5. 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.
6. 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(1):1–9.
7. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9786):169–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
8. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2616–21.
9. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:108086. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108086>
10. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
11. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
12. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Circulation*. 2016;133(24):2459–502.

13. Sambyal N, Saini P, Syal R. Microvascular Complications in Type-2 Diabetes: A Review of Statistical Techniques and Machine Learning Models. *Wirel Pers Commun* [Internet]. 2020;115(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11277-020-07552-3>
14. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365(9467):1333–46.
15. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S111–24.
16. Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan DM. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(1):162–3.
17. American Diabetes Association. 5. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S46–60.
18. Department of Health & Human Services. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Phys Act Guidel Advis Comm Sci Rep*. 2018;779.
19. Young-Hyman D, De Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: A position statement of the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2126–40.
20. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes1-3. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):505–16.
21. Silva FM, Kramer CK, de Almeida JC, Steemburgo T, Gross JL, Azevedo MJ. Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2013;71(12):790–801.
22. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2014;7:587–91.
23. Balducci, Stefano, Sacchetti, Massimo, Haxhi, Jonida, Orlando, Giorgio, D’Errico, Valeria, Fallucca, Sara, Menini, Stefano, Pugliese G. Physical Exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014;32(30):13–23. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
24. Yaribeygi H, Atkin SL, Ramezani M, Sahebkar A. A review of the molecular pathways mediating the improvement in diabetes mellitus following caloric restriction. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8436–42.
25. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. Effect of

- intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2020;8(6):477–89. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30117-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30117-0)
26. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10120):541–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
 27. Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpefors M. A meta-analysis to quantify the effect of weight reduction on HbA1c in overweight or obese type 2 diabetes patients. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2017;0:1–11. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7Dfrom=export%7B%7Ddid=L71288511%5Cnhttp://diabetes.diabetesjournals.org/content/62/Supplement%7B_%7D1/A473.full.pdf+html%5Cnhttp://dx.doi.org/10.2337/db13-1825-2160%5Cnhttp://zp9vv3zm2k.search
 28. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1337–44.
 29. Zurlo F, Trevisan C, Vitturi N, Ravussin E, Salvò C, Carraro S, et al. One-year caloric restriction and 12-week exercise training intervention in obese adults with type 2 diabetes: emphasis on metabolic control and resting metabolic rate. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2019;42(12):1497–507. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01090-x>
 30. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized. 2012;(2):1281–98.
 31. Westerterp-Plantenga MS, Lemmens SG, Westerterp KR. Dietary protein - Its role in satiety, energetics, weight loss and health. *Br J Nutr*. 2012;108(SUPPL. 2).
 32. Leidy HJ, Clifton PM, Astrup A, Wycherley TP, Westerterp-Plantenga MS, Luscombe-Marsh ND, et al. The role of protein in weight loss and maintenance. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(6):1320S-1329S.
 33. Clifton P. Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. *Br J Nutr*. 2012;108(SUPPL. 2):122–9.
 34. Halton TL, Hu FB. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss:

- A critical review. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(5):373–85.
35. Larsen RN, Mann NJ, Maclean E, Shaw JE. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: A 12 month randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2011;54(4):731–40.
 36. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(5):969–76.
 37. Luger M, Holstein B, Schindler K, Kruschitz R, Ludvik B. Feasibility and efficacy of an isocaloric high-protein vs standard diet on insulin requirement, body weight and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121(5):286–94.
 38. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):734–41.
 39. 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>
 40. Mateo-Gallego R, Marco-Benedí V, Perez-Calahorra S, Bea AM, Baila-Rueda L, Lamiquiz-Moneo I, et al. Energy-restricted, high-protein diets more effectively impact cardiometabolic profile in overweight and obese women than lower-protein diets. *Clin Nutr [Internet].* 2017;36(2):371–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.018>
 41. Zhao WT, Luo Y, Zhang Y, Zhou Y, Zhao TT. High protein diet is of benefit for patients with type 2 diabetes. *Med (United States).* 2018;97(46).
 42. 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):621–33.
 43. Ma J, Stevens JE, Cukier K, Maddox AF, Wishart JM, Jones KL, et al. Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1600–2.
 44. Dong JY, Zhang ZL, Wang PY, Qin LQ. Effects of high-protein diets on body weight, glycaemic control, blood lipids and blood pressure in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;110(5):781–9.

45. Pasiakos SM, Agarwal S, Lieberman HR, Fulgoni VL. Sources and amounts of animal, dairy, and plant protein intake of US adults in 2007–2010. *Nutrients*. 2015;7(8):7058–69.
46. Chalvon-Demersay T, Azzout-Marniche D, Arfsten J, Egli L, Gaudichon C, Karagounis LG, et al. A systematic review of the effects of plant compared with animal protein sources on features of metabolic syndrome 1-3. *J Nutr*. 2017;147(3):281–92.
47. Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. *J Women's Heal*. 1997;6(1):49–62.
48. Kottler BM, Ferdowsian HR, Barnard ND. Effects of Plant-Based Diets on Plasma Lipids. *Am J Cardiol [Internet]*. 2009;104(7):947–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.032>
49. Thorp AA, Howe PRC, Mori TA, Coates AM, Buckley JD, Hodgson J, et al. Soy food consumption does not lower LDL cholesterol in either equol or nonequol producers. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):298–304.
50. Campbell SC, Khalil DA, Payton ME, Arjmandi BH. One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women. *Menopause*. 2010;17(3):587–93.
51. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy. *Diabetes Care*. 2008;31(4):648–54.
52. Maki KC, Butteiger DN, Rains TM, Lawless A, Reeves MS, Schasteen C, et al. Effects of soy protein on lipoprotein lipids and fecal bile acid excretion in men and women with moderate hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol [Internet]*. 2010;4(6):531–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2010.09.001>
53. Beavers KM, Gordon MM, Easter L, Beavers DP, Hairston KG, Nicklas BJ, et al. Effect of protein source during weight loss on body composition, cardiometabolic risk and physical performance in abdominally obese, older adults: a pilot feeding study. 2015;19(1).
54. Pimpin L, Jebb SA, Johnson L, Llewellyn C, Ambrosini GL. Sources and pattern of protein intake and risk of overweight or obesity in young UK twins. *Br J Nutr*. 2018;120(7):820–9.
55. Burke LE, Hudson AG, Warziski MT, Styn MA, Music E, Elci OU, et al. Effects of a vegetarian diet and treatment preference on biochemical and dietary variables in overweight and obese adults: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):588–96.
56. Shang X, Scott D, Hodge A, English DR, Giles GG, Ebeling PR, et al. Dietary protein from different food sources, incident metabolic syndrome and changes in its components: An 11-year longitudinal study in healthy community-dwelling adults. *Clin Nutr [Internet]*.

- 2017;36(6):1540–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.024>
57. Berger PK, Principe JL, Laing EM, Henley EC, Pollock NK, Taylor RG, et al. Weight gain in college females is not prevented by isoflavone-rich soy protein: A randomized controlled trial. *Nutr Res* [Internet]. 2014;34(1):66–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.09.005>
 58. Neacsu M, Fyfe C, Horgan G, Johnstone AM. Appetite control and biomarkers of satiety with Vegetarian (soy) and meat-based high-protein diets for weight loss in obese men: A randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(2):548–58.
 59. Lin Y, Bolca S, Vandevijvere S, De Vriese S, Mouratidou T, De Neve M, et al. Plant and animal protein intake and its association with overweight and obesity among the Belgian population. *Br J Nutr*. 2011;105(7):1106–16.
 60. Lin Y, Mouratidou T, Vereecken C, Kersting M, Bolca S, De Moraes ACF, et al. Dietary animal and plant protein intakes and their associations with obesity and cardio-metabolic indicators in European adolescents: The HELENA cross-sectional study. *Nutr J*. 2015;14(1):1–11.
 61. Berkow SE, Barnard N. Vegetarian diets and weight status. *Nutr Rev*. 2006;64(4):175–88.
 62. McCarty MF. Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. *Med Hypotheses*. 1999;53(6):459–85.
 63. Young R, Pellett PL. Plant proteins in relation to human and amino acid nutrition¹ ' 2 whereas. *Am J Clin Nutr*. 2018;59(January):1203–12.
 64. Orlich MJ, Jaceldo-Siegl K, Sabaté J, Fan J, Singh PN, Fraser GE. Patterns of food consumption among vegetarians and non-vegetarians. *Br J Nutr*. 2014;112(10):1644–53.
 65. Slavin J. Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013;5(4):1417–35.
 66. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(10):1716–31.
 67. Lim MT, Pan BJ, Toh DWK, Sutanto CN, Kim JE. Animal protein versus plant protein in supporting lean mass and muscle strength: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2021;13(2):1–18.
 68. Kalman D, Feldman S, Martinez M, Krieger DR TM. Effect of protein source and resistance training on body composition and sex hormones. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007;5:1–5.
 69. Joy JM, Lowery RP, Wilson JM, Purpura M, Souza EO De, Wilson SMC, et al. The effects of

- 8 weeks of whey or rice protein supplementation on body composition and exercise performance. 2013;1–7.
70. Wang YF, Yancy WS, Yu D, Champagne C, Appel LJ, Lin PH. The relationship between dietary protein intake and blood pressure: Results from the PREMIER study. *J Hum Hypertens*. 2008;22(11):745–54.
 71. Tielemans SMAJ, Altorf-Van Der Kuil W, Engberink MF, Brink EJ, Van Baak MA, Bakker SJL, et al. Intake of total protein, plant protein and animal protein in relation to blood pressure: A meta-analysis of observational and intervention studies. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2013;27(9):564–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.16>
 72. Tielemans SMAJ, Kromhout D, Altorf-van der Kuil W, Geleijnse JM. Associations of plant and animal protein intake with 5-year changes in blood pressure: The Zutphen Elderly Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2014;24(11):1228–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.013>
 73. Shams-White MM, Chung M, Fu Z, Insogna KL, Karlsen MC, LeBoff MS, et al. Animal versus plant protein and adult bone health: A systematic review and meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *PLoS One*. 2018;13(2):1–24.
 74. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000;15(12):2504–12.
 75. Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):773–9.
 76. Villegas R, Gao YT, Yang G, Li HL, Elasy TA, Zheng W, et al. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai women’s health study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):162–7.
 77. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: Dietary components and nutritional strategies. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9933):1999–2007. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60613-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60613-9)
 78. American Diabetes Association. 3. Foundations of care and comprehensive medical evaluation. *Diabetes Care*. 2016;39(January):S23–35.
 79. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Hedayati M, Azizi F. Substitution of red meat with legumes in the therapeutic lifestyle change diet based on dietary advice improves cardiometabolic risk factors in overweight type 2 diabetes patients: A cross-over randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2015;69(5):592–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.228>

80. Hartman TJ, Albert PS, Zhang Z, Bagshaw D, Kris-Etherton PM, Ulbrecht J, et al. Consumption of a legume-enriched, low-glycemic index diet is associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation among men at risk for colorectal cancer. *J Nutr*. 2010;140(1):60–7.
81. Saraf-Bank S, Esmailzadeh A, Faghihmani E, Azadbakht L. Effects of Legume-Enriched Diet on Cardiometabolic Risk Factors among Individuals at Risk for Diabetes: A Crossover Study. *J Am Coll Nutr*. 2016;35(1):31–40.
82. Pipe EA, Gobert CP, Capes SE, Darlington GA, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein reduces serum LDL cholesterol and the LDL cholesterol:HDL cholesterol and apolipoprotein B:apolipoprotein A-I ratios in adults with type 2 diabetes. *J Nutr*. 2009;139(9):1700–6.
83. Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS, Gibson RG, Hackward LL. Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria. Effects on renal, glycemic, and lipid parameters. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1277–82.
84. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr*. 2006;9(6):755–62.
85. Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2008;19(2):71–84.
86. Woldeamlak B, Yirdaw K, Biadgo B. Role of Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications: Novel Insights and Potential Intervention Strategies. *Korean J Gastroenterol*. 2019;74(6):314–20.
87. Sites CK, Cooper BC, Toth MJ, Gastaldelli A, Arabshahi A, Barnes S. Effect of a daily supplement of soy protein on body composition and insulin secretion in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1609–17.
88. Santos C de S, Nascimento FEL. Isolated branched-chain amino acid intake and muscle protein synthesis in humans: a biochemical review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(3):eRB4898.
89. Zhou M, Shao J, Wu CY, Shu L, Dong W, Liu Y, et al. Targeting BCAA catabolism to treat obesity-associated insulin resistance. *Diabetes*. 2019;68(9):1730–46.