



EFFECTOS DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL CONTROL DE LA DIABETES  
MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

AUTORES:

JORGE BEDOYA

PAMELA CHAVES

SHARON OQUENDO

CAMILO ORTEGA

CAMILO CARRILLO

UNIVERSIDAD DEL NORTE

PROGRAMA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

BARRANQUILLA, COLOMBIA

2021-01

EFFECTOS DE LA DIETA CETOGÉNICA EN EL CONTROL DE LA DIABETES  
MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

INFORME FINAL

ASESOR METODOLÓGICO Y DE CONTENIDO

DR JORGE LUIS ACOSTA REYES

MD. MAG EPIDEMIOLOGÍA

PHD EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO

UNIVERSIDAD DEL NORTE

PROGRAMA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

BARRANQUILLA, COLOMBIA

2021-01

Nota de aceptación

---

---

---

---

---

---

Firma del presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

## **AGRADECIMIENTOS**

Primeramente queremos agradecer a Dios por darnos sabiduría a lo largo de la realización de este trabajo. Además, queremos agradecer a nuestros padres por siempre brindarnos su apoyo a lo largo de la carrera.

Queremos agradecer profundamente a nuestro asesor el Dr. Jorge Acosta Reyes y a nuestro profesor el Dr. Edgar Navarro Lechuga por su ayuda y guía a lo largo de este proceso hasta la culminación del mismo.

## CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	7
1. MARCO TEÓRICO	15
2. ASPECTOS METODOLÓGICOS	21
2.1. TIPO DE ESTUDIO	21
2.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	21
2.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
2.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
2.4. PROCESAMIENTO DE DATOS	23
2.5. EVALUACIÓN DE SESGOS	24
2.6. ASPECTOS ÉTICOS	26
3. RESULTADOS	28
3.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	28
3.2. RESULTADO INDIVIDUAL DE LOS DESENLACES	33
3.2.1. HEMOGLOBINA GLICOSILADA	33
3.2.2. PÉRDIDA DE PESO	35
3.2.3. GLUCEMIA PLASMÁTICA	38
3.2.4. PERFIL LIPÍDICO	39
4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	40
5. RECOMENDACIONES	41
6. BIBLIOGRAFÍA	42
7. ANEXOS	48
7.1. Tabla de estudios excluidos y el motivo de su exclusión	48

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar los efectos de la dieta cetogénica en el control de la diabetes mellitus tipo 2, valorado mediante control glucémico y pérdida de peso.

**Métodos:** Se revisaron artículos de publicaciones identificadas en PubMed y los términos de la búsqueda fueron realizados en inglés. Los artículos seleccionados fueron revisados de forma independiente por 2 investigadores. Las discrepancias entre los investigadores fueron evaluadas por un tercer investigador. Se incluyeron en la revisión ensayos clínicos aleatorizados donde se evaluó el impacto de consumir una dieta cetogénica en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y con sobrepeso, hombres o mujeres mayores de 18 años. Se evaluó el riesgo de sesgo a través de "Cochrane risk of bias tool"

**Resultados:** Se observó una disminución significativa en los valores de hemoglobina glicosilada tanto en el grupo de la dieta cetogénica como en el grupo control, pero la disminución es mayor a favor de la dieta muy baja en carbohidratos y alta grasa. La dieta cetogénica no demostró reducir el peso de manera más significativa comparada con el control. La dieta cetogénica podría convertirse en una intervención terapéutica en el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2 para mejorar su control glucémico y reducir los riesgos cardiovasculares.

**Palabras claves:** Dieta cetogénica, diabetes mellitus tipo 2, hiperglucemia, cuerpos cetónicos, dieta muy baja en carbohidratos, control glucémico.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes se ha convertido es una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) de importancia prioritaria (1). Es una de las primeras causas de mortalidad fundamentalmente por complicaciones cardiovasculares, con un estimado de muertes en 2012 de 1.5 millones de personas por consecuencia directa de la diabetes mellitus tipo 2 (2) generando un gran impacto a nivel familiar y un alto costo al sistema de salud. Aproximadamente el costo de la diabetes mellitus tipo 2 es de \$245.000 millones de dólares, lo que incluye \$176 mil millones en costos médicos directos y \$69 mil millones en pérdida de productividad (3). Las complicaciones de dicha enfermedad pueden ser agudas o crónicas afectando la micro y macrovasculatura.

Usualmente la diabetes tipo 2 se trata con fármacos orales e inyectables, cambios en el estilo de vida e incluso cirugía bariátrica pero muchas veces por la dificultad de la adherencia al tratamiento la enfermedad progresa necesitando cada vez combinaciones más complejas de fármacos.

La nutrición es clave tanto en la prevención como en el manejo de la diabetes y la obesidad. La American Diabetes Association (ADA) reconoce el papel integral de dicha intervención en el manejo de la diabetes y la recomienda acompañado de un activo autocontrol.(4)

En los últimos años las dietas bajas en carbohidratos o dietas cetogénicas han sido de mayor conocimiento como una forma de perder peso por la comunidad científica para la población en general. El sobrepeso, la obesidad y sus complicaciones asociadas son un problema de salud pública importante a nivel mundial que ha sufrido un aumento en la mayoría de las edades, regiones y grupos socioeconómicos; para ello existe una gran variedad de propuestas dietoterapéuticas entre las que se encuentran las dietas cetogénicas (5). Los efectos benéficos y adversos de dicha

dieta han generado polémica y no hay una conclusión contundente sobre su eficacia y eficiencia en el tratamiento de la obesidad.

Las dietas bajas en carbohidratos como la cetogénica según algunos estudios se basa en una ingesta de macronutrientes basadas en 50% al 60% de grasas, menos del 30% de carbohidratos y del 20% al 30% de proteínas. (6)

Diferentes estudios como el de Hallberg SJ et al. en los últimos años han mostrado que una alimentación baja en carbohidratos como la dieta cetogénica podría ayudar a revertir de manera parcial o total la diabetes tipo 2.(7)

Debido a altos beneficios que suponen las dietas bajas en carbohidratos, y a que los estándares actuales como los presentados en la guía Colombiana de Diabetes mellitus tipo 2 o la guía de la American Diabetes Association (ADA) no hablan de una preferencia de la dieta cetogénica por encima de otro tipo de dietas como la mediterránea, es por esto que se requiere más evidencia científica acerca de los posibles efectos beneficiosos de una dieta baja en carbohidratos en la diabetes mellitus tipo 2, para así considerar a la dieta cetogénica como una posible recomendación dietaria en dichas guías. Según la OMS la diabetes tipo 2 se ha convertido en una de las enfermedades con mayor impacto en la salud pública al ser una de las más prevalentes en todo el mundo afectando a más de 422 millones de personas en el planeta y si las tendencias actuales continúan, 629 millones de personas de 20 a 79 años tendrán diabetes en 2045 y se estima que será la séptima causa de muerte en el 2030. (8) La diabetes mellitus es una de las primeras causas de mortalidad fundamentalmente y el 50% de los pacientes muere por causa de enfermedades cardiovasculares (9).

De acuerdo con cifras del 2016 de la Organización Panamericana de la Salud en América hay 62 millones de personas con diabetes mellitus por lo que 1 de cada 12



habitantes la padece. La OPS afirma que es causada por el aumento de la obesidad y la falta de actividad física (10). El organismo estima que en el 2040 esa cifra aumentará a 109 millones y que el gasto en salud asociado a ese padecimiento en América pase de los 383 mil millones de dólares actuales a 446 mil millones (10).

La diabetes mellitus tipo 2 afecta a más de un millón de personas en Colombia y se estima que en los próximos 35 años el 12% de la población del país padecerá la enfermedad. Según el Observatorio Nacional de Salud en Colombia se calcula que cada año se diagnostican 138.308 casos nuevos de dicha enfermedad en mujeres y 160.370 en hombres. La incidencia más alta se presenta entre los 35 a 64 años para ambos sexos.

El primer estudio que se realizó en Colombia acerca de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, en el que se utilizaron los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud, se llevó a cabo en la década de los ochenta y finalmente se publicó en 1993. El cual arrojó una prevalencia aproximada de 7% en la población de sexo tanto masculino como femenino y una edad promedio >30 años (9). Luego Aschner (11) en 2010 hace un ajuste de edad para un grupo de 30-64 años dando como resultado prevalencias ajustadas por edad del 7,3% en hombres y del 8,7% en mujeres. Colombia se encuentra en una situación preocupante en cuanto a las Enfermedades Crónicas no Transmisibles y sus factores de riesgo, en donde la mayor mortalidad prematura es la enfermedad isquémica del corazón, seguida por la enfermedad cerebrovascular, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes mellitus. (3)

La incidencia de la diabetes aumenta con la edad, como lo explica Aschner en 2010 y la proporción de personas ancianas está aumentando lo cual podría explicarse como un factor que es inmodificable e influye en el establecimiento de la Diabetes. La

obesidad de predominio abdominal está incluido en el síndrome metabólico y a la vez también se considera como un factor de riesgo al momento de hablar de diabetes mellitus.(11)

La Encuesta Nacional de Situación Nutricional de Colombia (ENSIN) 2015 estimó que uno de cada tres jóvenes y adultos tiene sobrepeso (37,7%), mientras que uno de cada cinco es obeso (18,7%). En este sentido, el 56,4% de la población presenta exceso de peso. La obesidad de predominio abdominal hace parte de patologías como el síndrome metabólico y es un factor de riesgo de la Diabetes Mellitus.(11)

La diabetes es una enfermedad de gran trascendencia por la alta tasa de mortalidad causadas por las complicaciones que esta genera.

Los factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2 incluyen una combinación de factores genéticos y metabólicos que contribuyen a su prevalencia. Existen factores modificables como son la etnia, antecedentes familiares, diabetes gestacional previa y edad avanzada. Y los factores modificables como la dieta basada en una muy mala alimentación, la obesidad, la actividad física realizada, el alcoholismo y el tabaquismo que son influyentes en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. (42)

Basado en un rápido crecimiento de la diabetes mellitus que se encuentra alarmante, la preocupación radica tanto en la vasta prevalencia como en las principales complicaciones asociadas con la diabetes mellitus, y su alta asociación con la enfermedad cardiovascular.

Entre las complicaciones agudas se incluyen cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar que son trastornos asociados a deficiencia de insulina absoluta o relativa con deshidratación y alteración del estado de conciencia.

Entre otras complicaciones se tiene que la retinopatía diabética ocurre en 3/4 de todas las personas que tienen diabetes durante más de 15 años y es la causa más común de ceguera.(21)

Aproximadamente la mitad de todas las personas con diabetes tienen algún grado de neuropatía. La cual causa una pérdida de la sensación periférica que combinada con una unión microvascular y macrovascular deteriorada en la periferia contribuye al desarrollo de úlceras que no cicatrizan. (22)

En la diabetes mellitus hay un aumento en varias enfermedades cardiovasculares que incluyen la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad de las arterias coronarias y el infarto de miocardio, y un aumento de una a cinco veces en la muerte súbita.(23)

Más adelante estos datos fueron utilizados y tomados en cuenta por el Congreso Nacional de la república el cual aprobó la ley 1355 o ley de obesidad que declara la obesidad como una enfermedad crónica de salud pública y a raíz del cual se establecieron medidas y pautas para combatirla.

Una de las primeras estrategias con el objetivo de prevenir enfermedades crónicas no transmisibles tomando abordaje integral fue la iniciativa CINDI en Europa desarrollada por ayuda de la OMS y que luego en Latinoamérica se desarrolló como CARMEN. (43)

La iniciativa CINDI se llevó a cabo en la década del 80 y tomó como base un proyecto Finlandés de Karelia del Norte lanzado en 1972 el que a través de sus resultados demostró la necesidad de un abordaje integrado desde la comunidad para impactar las enfermedades crónicas no transmisibles y la relación que se tenía con el alcohol, la alimentación, la actividad física y fumar como factores predisponentes al desarrollo de estas enfermedades. (43)

En la misma década en Estados Unidos y en Gran Bretaña se realizaron programas en los que se promovía la unión y la acción de la comunidad como primer apoyo para iniciar cambios de hábitos alimentarios, del ambiente construido y de política frente al control del tabaco. (43)

El proyecto North Karelia fue creado en Finlandia en 1972 ante la necesidad inminente de disminuir las altas tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en ese país. Con la colaboración de autoridades nacionales y expertos, y con asesoría de la OMS, el proyecto fue formulado e implementado para realizar intervenciones a través de organizaciones comunitarias y acciones individuales. El propósito principal del proyecto North Karelia fue el de cambiar la dieta de la población finlandesa enfocándose en 4 puntos fundamentales: disminución del consumo de grasa saturada; aumento en el consumo de grasa no saturada; aumento del consumo de vegetales; disminución del consumo de sal. Entre 1969 y 1995 se le adjudicó al proyecto el descenso observado de la mortalidad por enfermedad isquémica coronaria que se redujo en un 75% en el período. (Mc Laren L, Ghali L, Lorenzetti D. 2006), descenso que se ha mantenido hasta el 2007, llegando a una reducción del 80% en este año con respecto a 1972 (Puskka P. 2009). El éxito alcanzado por el proyecto de Karelia ha sido explicado por sus gestores por (i) la comunicación para el cambio de comportamiento sustentada en un buen marco conceptual (ii) los estudios epidemiológicos que orientaron hacia los grupos y problemas que debían ser priorizados (iii) políticas públicas que modificaron los entornos alimentarios y (v) acción sostenida y sistemática desde su inicio y por muchos años. (43)

La iniciativa CARMEN en 2002 en la 23ava Conferencia Sanitaria Panamericana fue respaldada como la principal estrategia para la prevención integrada de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Ese mismo año se lanzó la iniciativa cuya

finalidad era “mejorar la salud de las poblaciones en las Américas mediante la reducción de los factores de riesgo asociados a las enfermedades no transmisibles” objetivo implementado en cuatro componentes (OPS. 2002):

- Políticas encaminadas a reducir simultáneamente los factores de riesgo comunes de las ENT
- Movilización social y las intervenciones comunitarias
- Sistemas de vigilancia epidemiológica de los factores de riesgo
- Prácticas de prevención que ayuden a reducir las inequidades de salud.

A partir de esta iniciativa muchos países de la región identificaron áreas demostrativas, pequeños pueblos o sectores de una ciudad en la cual se hizo un esfuerzo por emular las experiencias de intervenciones comunitarias integrales que habían sido exitosas como Karelia del Norte en Finlandia, partiendo de una línea de base para establecer la prevalencia de los principales factores de riesgo comportamentales como tabaquismo y sedentarismo y biológicos como obesidad, hipertensión y diabetes. En 2006 CARMEN se constituyó en una red de intercambio de experiencias en los países de la región apoyada por la OPS con el observatorio de políticas y la escuela de formación en prevención de ECNT. Posterior a CARMEN se ha dado inicio a varios planes mundiales y regionales dirigidos a la prevención y control de las ECNT tales como el Convenio Marco para el Control del Tabaquismo en 2003 y la Estrategia Global y el Plan de Acción para la Prevención y Control de las Enfermedades no Transmisibles de la OMS

Actualmente no se han encontrado revisiones sistemáticas y metanálisis que brinden una respuesta sobre el control sobre el efecto de la dieta cetogénica en el control de la diabetes mellitus tipo 2.

Esta revisión sistemática busca determinar los efectos de la dieta cetogénica en el control de la diabetes mellitus tipo 2, esto estableciendo el impacto de dieta cetogénica en el control glucémico y la resistencia a la insulina. Determinar el efecto de la dieta cetogénica en los valores de hemoglobina glicosilada, glucemia plasmática, glucemia en ayunas, perfil lipídico y la variación en el peso.

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2**

La diabetes mellitus es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia, específicamente la diabetes mellitus tipo 2 se presenta con resistencia

a la insulina en grados variables, hay alteraciones en la secreción de la misma y producción excesiva de glucosa hepática (12).

Según la Guía de práctica clínica de la diabetes mellitus tipo 2 en Colombia (13) su diagnóstico se puede hacer con cualquiera de los siguientes criterios:

Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl

Glucemia plasmática a las dos horas de tomar una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua  $\geq 200$  mg/dl. Esta es una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y se toman dos muestras: una basal y otra a las 2 horas de la carga.

HbA1c en cualquier momento  $\geq 6,5$  %

En presencia de síntomas (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta con una glucemia plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dl para establecer el diagnóstico

Los síntomas más frecuentes en los pacientes con DM2 son polidipsia, poliuria, pérdida de peso, fatiga, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes y mala cicatrización de las heridas (12).

La diabetes mellitus tipo 2 suele iniciar de manera silente. Desde el inicio de la patología hasta su respectivo diagnóstico puede pasar un periodo largo de tiempo. La hiperglucemia se desarrolla de manera gradual y en muchas ocasiones en los estadios tempranos no es lo suficientemente severa para que el paciente note los síntomas clásicos de diabetes (14).

Para lograr un adecuado manejo y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se deben hacer cambios en el estilo de vida que logren la normalización y manejo de peso junto con un aumento de la actividad física para lograr un control metabólico constante en el tiempo.

Si el paciente se encuentra clínicamente estable aún con una HbA1c elevada se inicia usualmente con antidiabéticos orales. Si el paciente está clínicamente inestable y muy

sintomático con pérdida aguda de peso, signos de deshidratación, evidencia de cetosis y glucemia muy elevada se recomienda iniciar uso de insulina. El control metabólico de los pacientes con DM2 debe enfocarse a lograr una meta de HbA1c  $\leq$  7 % evitando los efectos adversos y un empeoramiento en la calidad de vida del paciente (13).

La diabetes aumenta el riesgo de sufrir un evento coronario de 2 a 4 veces en comparación a una persona sin la patología (14). Se debe controlar los factores de riesgo cardiovascular como los niveles de lípidos y de presión arterial para disminuir la incidencia de enfermedades como el infarto agudo del miocardio. Sus manifestaciones clínicas principales tipo microangiopatía son en la retina, glomérulo y nervios periféricos. Se debe hacer oftalmoscopia, medir si hay presencia de albúmina en la orina y la tasa de filtración glomerular, evaluar la sensibilidad vibratoria y táctil en los miembros inferiores para el correcto tamizaje de dichas complicaciones asociadas. También puede haber complicaciones dermatológicas, dentales, gastrointestinales y genitourinarias.

Los proveedores de servicios de salud se deben enfocar en factores claves como: vegetales sin almidón, minimizar los azúcares añadidos y granos refinados, escoger alimentos integrales sobre las comidas altamente procesados en lo posible.

El metabolismo de la glucosa normal está basado en la retroalimentación donde se ve involucrado las células beta pancreáticas y los tejidos sensibles a insulina donde son estos últimos determinan la respuesta de dichos islotes (15). Los islotes beta pancreáticas aumentan la producción de insulina para mantener una tolerancia a la glucosa normal pero cuando las células beta pancreáticas son incapaces de liberar suficiente insulina en presencia de resistencia a la insulina se eleva la glucemia.



En la diabetes mellitus tipo 2 se encuentra alterado el metabolismo de la glucosa post absorptiva. La hiperglucemia en ayunas se da por el aumento de la producción endógena de glucosa dada por el aumento de la gluconeogénesis y glucogenolisis.

## **1.2 DIETA CETOGÉNICA**

La dieta cetogenica o dieta muy baja en carbohidratos se caracteriza por un consumo de 20 a 50 gramos al día de carbohidratos (15) con un consumo intermedio de proteína y altas en grasas.

Reducir la ingesta de carbohidratos ha demostrado la mayor evidencia en la mejora de la glucemia y puede aplicarse en una variedad de patrones de alimentación que satisfacen la necesidad y preferencias individuales (14).

Muchos factores son los que afectan el impacto de los carbohidratos en la glucemia como el tipo de carbohidrato junto con la fibra dietaria y la presencia de algunos componentes alimenticios los cuales interfieren con el sistema gastrointestinal y sus mecanismos de absorción (16).

Hay muchos mecanismos por los cuales los aminoácidos promueven la secreción de insulina por parte de las células beta en el páncreas. Los aminoácidos como la arginina en presencia de glucosa estimula la secreción de insulina por medio de la despolarización de la membrana plasmática. Esto resulta en una apertura de los canales de calcio voltaje dependientes y esto resulta en una cascada de calcio que estimula la exocitosis de insulina. Otros aminoácidos por medio de la activación de canales de calcio por un cotransportador de sodio estimulan propiedades insulino trópicas. El metabolismo intracelular en las células beta aumenta la relación ATP/ADP llevando al aumento de energía y esto cierra los canales de potasio sensibles al ATP llevando a una despolarización de la membrana plasmática (16)

### **1.3 EFECTOS DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LA DIABETES TIPO 2**

Una dieta saludable es importante para una vida saludable, por eso la nutrición es fundamental en la prevención y manejo de la diabetes mellitus tipo 2, puede incluso revertir la diabetes en hasta el 40% de los pacientes, pero aún no hay pruebas suficientes basadas en la evidencia que establezcan el enfoque puntual de la dieta para este fin (17).

Datos recientes sugieren que la diabetes puede revertirse parcial o incluso por completo, al menos en algunos pacientes. Estos datos resaltan la importancia de considerar y probar tratamientos alternativos para la diabetes tipo 2 que no buscan solo controlar la hiperglucemia sino revertir la enfermedad (18).

En los últimos años las dietas bajas en carbohidratos y las dietas cetogénicas han sido motivo de controversia entre el público en general y la comunidad científica al tener amplia información al respecto y ser muy conocidas, sin embargo, es necesario que sean guiadas por un profesional, especialmente cuando estas dietas se siguen durante largos períodos de tiempo, o por personas jóvenes o con ciertas enfermedades (19).

No se pueden comparar resultados de estudios basados en la evidencia anteriores porque en la actualidad, los patrones y recomendaciones dietéticas son muy diferentes a los del pasado, a pesar de que antes del descubrimiento de la insulina en 1921, las dietas bajas en carbohidratos eran el tratamiento más frecuentemente recetado para la diabetes (17).

Las dietas muy bajas en carbohidratos como las dietas cetogénicas son con menos de 50 g de carbohidratos por día, lo cual conlleva a que el cuerpo para producir energía tenga que quemar grasas y aumentar la cantidad de cuerpos cetónicos que

son también usados por el sistema nervioso central como fuente de energía adicional lo cual permite que no se use la glucosa completamente. Al aumentar la producción de cetonas habrá un aumento de los niveles circulantes de glucosa, disminución de la necesidad del uso de insulina, efecto diurético, reducción de la sensación de hambre y como consecuencia la persona tendrá pérdida de peso (17).

La insulina es la hormona anabólica que más influye en la absorción de glucosa tisular, suprime la liberación de ácido graso del tejido adiposo, inhibe la producción de cetonas del hígado y estimula la deposición de grasa y glucógeno. Los carbohidratos de la dieta son los que más estimulan la secreción de insulina al ser la principal fuente de glucosa, por eso, la reducción de su ingesta mejora la sensibilidad a la insulina lo cual se traduce en una reducción en los requerimientos de insulina y por tanto en la glucemia postprandial, lo cual sugiere que esta dieta trae beneficios a la patogénesis y tratamiento de enfermedades metabólicas (17).

Los estudios de animales sobre la influencia de las dietas bajas en carbohidratos en el metabolismo y la diabetes no han sido concretos. En un estudio donde se usó ratones con el fin de evidenciar el papel de varios tipos de dieta en la duración de la salud hubo como conclusión que la longevidad aumentó a los que se les dio dieta baja en carbohidratos en comparación con los de dieta de control estándar. En otro estudio realizado por Yamazaki y colaboradores, se le dio a ratones obesos una dieta muy baja en carbohidratos y una dieta isoenergética baja en grasas, ambas dietas tuvieron pérdida de peso similar, y como diferencia los ratones que consumieron dieta muy baja en carbohidratos tuvieron un aumento en la concentración sérica del factor de crecimiento de fibroblasto 21, cuerpos cetónicos, marcadores de ennegrecimiento del tejido adiposo blanco y activación en tejido adiposo marrón y lipogénesis hepática. Por otro lado estudios en ratas normales versus diabéticas y un estudio de Pawlak

demonstraron que una dieta con índice glucémico alto predispone a hiperinsulinemia, el aumento de la adiposidad, el gasto energético más bajo, aumento de triglicéridos en plasma y más hambre. Sin embargo, en el estudio de Ellenbroek se dio como efecto negativo que una dieta cetogénica por mucho tiempo reducirá las células  $\beta$  y tamaño de los islotes del páncreas que provocará secreción insuficiente de insulina, por tanto una absorción reducida de glucosa y a veces un estado proinflamatorio con signos de esteatosis hepática (17).

Hay algunos grupos poblacionales donde no es apropiado realizar planes dietarios bajos en carbohidratos como las mujeres embarazadas o lactantes, niños, personas con enfermedad renal o una conducta alimentaria desordenada (14).

Investigaciones recientes han mostrado que los ácidos grasos saturados y que se reducen los biomarcadores de inflamación cuando se consume una dieta baja en carbohidratos bien formulada (19) y esto debería llevarnos a reexaminar el valor terapéutico de llevar una dieta con restricción de carbohidratos. Muchos equipos de investigación han demostrado repetidamente que las dietas bajas o muy bajas en carbohidratos son más propensas que las dietas bajas en grasas a llevar a una disminución global en los marcadores asociados con la resistencia a la insulina. Estos incluyen mejoras en la glucosa plasmática, insulina, triglicéridos, colesterol HDL, lipoproteína de baja densidad, marcadores inflamatorios y función vascular (19).

## **2. ASPECTOS METODOLÓGICOS**

### **2.1 Tipo de estudio:**

Se realizó una revisión sistemática sobre los efectos de la dieta cetogénica en personas con diabetes mellitus tipo 2, con este tipo de estudio se buscó obtener una conclusión sobre la pregunta problema, ya que con él se puede hacer una síntesis de

la evidencia publicada actualmente sobre el tema, que actualmente no suele ser concluyente o muchas veces es contradictoria, además, este tipo de estudio permite analizar críticamente la literatura con una mayor precisión.

## 2.2 Estrategia de Búsqueda

Se revisaron artículos de publicaciones identificadas en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Los términos de la búsqueda fueron realizados en inglés. No estuvo restringida la búsqueda por la fecha de publicación. Las publicaciones fueron revisadas de forma independiente por 2 investigadores. Las discrepancias entre los investigadores fueron evaluadas por un tercer investigador. La estrategia de búsqueda de elementos preferenciales para informar sobre revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) se describe en la **Figura 1**. Se describe la estrategia de búsqueda con la pregunta PICO en la **tabla complementaria 1**.

**Tabla complementaria 1. Búsqueda de términos**

<b>Población</b>	<b>Términos de intervención</b>	<b>Términos de resultados</b>
Diabetes	Ketogenic diet	Glycosylated hemoglobin
Diabetes tipo 2	Keto Diet	Weight
	Carbohydrate restrictive diet	Fasting blood glucose
	High fat diet	Glycemia

	Low carbohydrate diet	Blood pressure
	Moderate-carbohydrate diet	Lipidic Profile

A partir de los siguientes términos se realizó la estrategia de búsqueda para la base de datos:

(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) AND ((diabetes) AND ((((((ketogenic diet) OR (keto diet)) OR (carbohydrate restrictive diet)) OR (high fat diet)) OR (low-carbohydrate diet)) OR (moderate-carbohydrate diet)))

## 2.3 Criterios de selección

### 2.3.1 Criterios de Inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el impacto de consumir una dieta cetogénica con muy bajo contenido de carbohidratos con moderado contenido de proteínas y alto contenido de grasas, con sobrepeso (IMC igual o > 25 m2).
- Estudios donde los participantes tengan un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2

- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- La intervención de la dieta realizada tiene un consumo diario de carbohidratos <50 gramos o cetosis confirmada por circulación de  $\beta$ -hidroxibutirato igual o >0.5 mmol/L.
- El seguimiento de la dieta por al menos 3 meses.

### **2.3.2 Criterios de exclusión**

- Estudios donde el seguimiento sea menor de 3 meses.
- Estudios donde se incluyan suplementos o reemplazos de comida.

## **2.4 Procesamiento de datos**

Con el fin de obtener y sintetizar la mayor cantidad de información posible, se realizó la búsqueda de las palabras claves en la base de datos PubMed, a partir de la estrategia PICO, previamente descrita. De esta búsqueda se obtuvieron 34 artículos los cuales de manera inicial se realizó una depuración de estos según los criterios de inclusión y exclusión propuestos, arrojando un resultado de 5 artículos de interés para el desarrollo de la revisión sistemática, que posteriormente fueron analizados a profundidad detallando las características de cada estudio en un tabla de tamizaje donde se incluyó el título y autores del estudio, diseño, lenguaje de publicación, población estudiada, intervención y sus desenlaces.

Cumpliendo con los requisitos de los estudios de investigación se necesitó la evaluación de la calidad de los artículos y la determinación de la validez tanto interna como externa de ellos. Para esto se utilizó la herramienta QUADAS-2, basada en 4 etapas que permitieron evaluar tanto la probabilidad de sesgos, y la

aplicabilidad de los mismo a la pregunta de investigación que abordó la revisión sistemática.

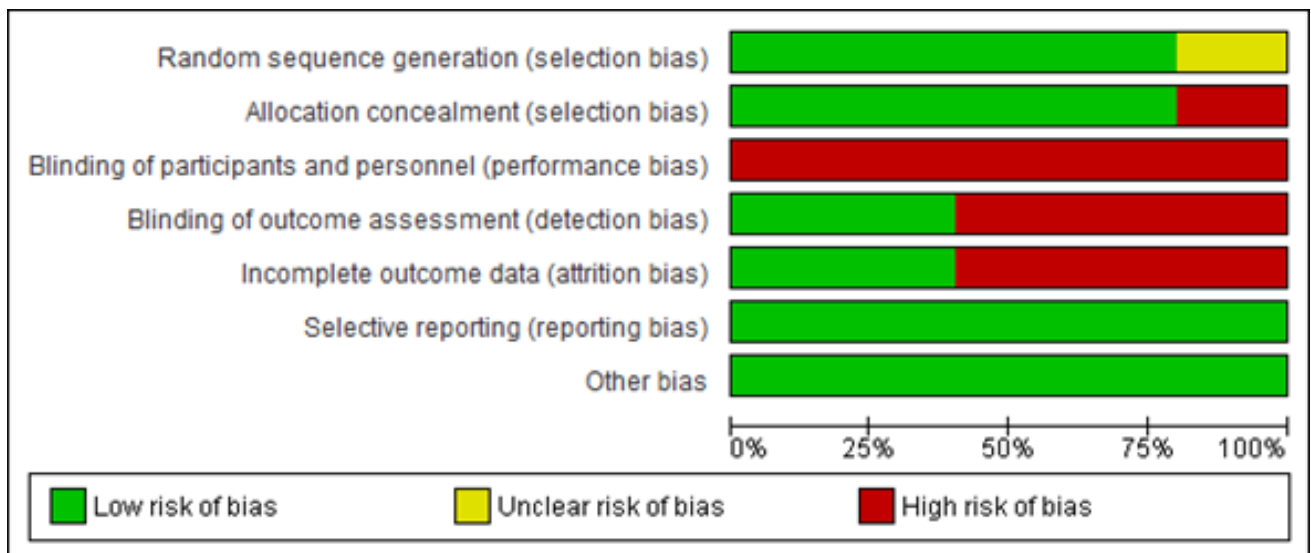
## 2.5 Evaluación de Sesgos

Se realizó un análisis de sesgo de acuerdo a la declaración PRISMA a través de “Cochrane risk of bias tool”. La evaluación de sesgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática se encuentran en **Figura 2**, **Figura 1** y **Figura 4**. Al ser la intervención una dieta el cegamiento de los participantes es difícil. Al analizar los sesgos se tuvo en cuenta que la metodología del estudio Saslow et al 2017 (46) es basada y descrita en el estudio de Saslow et al 2014 (47).

	Tay 2017	Tay 2014	Saslow 2017	Saslow 2014	Iqbal 2009	
	+	+	+	+	?	Random sequence generation (selection bias)
	+	+	+	+	-	Allocation concealment (selection bias)
	-	-	-	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	-	+	-	+	-	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	-	+	-	+	-	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	+	+	Other bias

**Figura 2.** Riesgo de sesgos de cada estudio incluido en la revisión sistemática





**Figura complementaria 1.** Riesgo de sesgos en porcentajes de las publicaciones incluidas la revisión sistemática.

## 2.6 Aspectos Éticos

La investigación llevará a aumentar el conocimiento científico. El estudio tiene una metodología que conducirá a resultados válidos y fiables.

La selección fue realizada basada en los objetivos de estudio y no por criterios de desigualdad (vulnerabilidad, conveniencia o privilegio).

Los investigadores manifiestan que no hay ningún conflicto de intereses, no se ha realizado plagio, comportamiento fraudulento ni se ha fabricado información.

De acuerdo con los principios establecidos en PRISMA-P 2015 y en el Artículo 11 de la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 de la Constitución de Colombia, debido a que esta investigación se consideró sin riesgo y en cumplimiento con los

aspectos mencionados con el Artículo 4 de dicha resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios y consideraciones éticas:

El conocimiento que se pretende producir se obtendrá de una revisión sistemática que pretende cotejar todas las pruebas relevantes que cumplen con los criterios de elegibilidad especificados de antemano, para responder la pregunta específica de investigación que aporte datos fiables con los que se pueden establecer conclusiones y tomar decisiones, por tanto, no se realizará estudios experimentales en seres humanos ni animales en laboratorios o en otros hechos científicos. (26)

Las disposiciones de estas normas científicas tienen por objeto establecer los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud. (27)

Detallar los mecanismos que se utilizarán para gestionar los datos y registros durante la revisión sistemática. (28)

Exponer el proceso que se utilizará para seleccionar los estudios (29)

Describir el método planteado para la extracción de datos de las publicaciones y cualquier proceso destinado a la obtención y confirmación de los datos por parte de los investigadores. (30)

Enumerar y definir todas las variables para las que se buscarán datos. (31)

Enumerar y detallar todos los desenlaces o resultados esperados para los que se buscarán datos incluyendo la priorización y justificación de los resultados principales y adicionales. (32)

Detallar los métodos previstos para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales, incluyendo si se aplicaran a nivel del desenlace esperado, a nivel de estudio, o de ambos; exponer cómo se utilizará esta información en la síntesis de los datos. (33)

Describir los criterios que permitirán sintetizar cuantitativamente los datos de los estudios. (34)

Si los datos son adecuados para su síntesis cuantitativa, describir las medidas planificadas para resumir los métodos de tratamiento de datos y métodos de combinación de datos, incluyendo cualquier análisis de consistencia interna. (35)

Detallar todo análisis adicional propuesto. (36)

Si la síntesis cuantitativa no resulta adecuada describir el tipo de resumen de datos planificado. (37)

Especificar todas las evaluaciones de meta sesgos planificadas. (38)

Describir de qué manera se evaluará la solidez del conjunto de pruebas. (39)

Enmascaramiento de los autores y centros que generaron los estudios primarios hasta el final del estudio, con esto se garantiza la privacidad de los autores y se minimiza el sesgo del observador. (40)

No es necesario el Consentimiento Informado y por escrito de los sujetos de investigación o su representante legal ya que es una revisión sistemática que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada. (41)

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Características de los estudios

Se revisaron un total de 1017 resúmenes, de los cuales 34 artículos fueron potencialmente elegibles y revisados en profundidad.

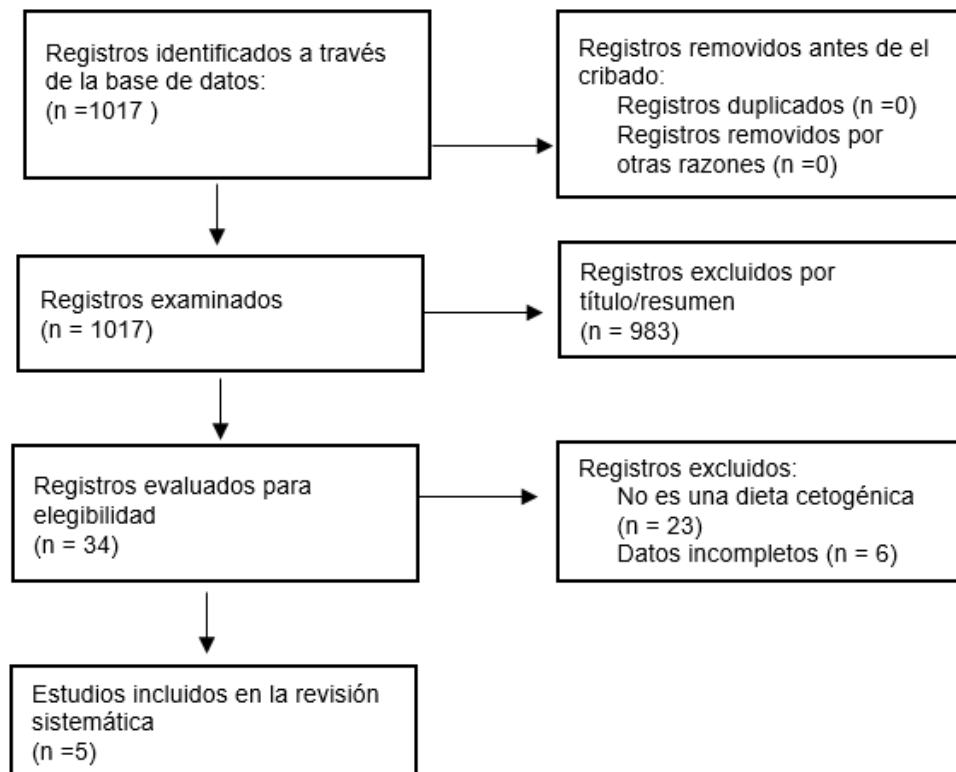
La **figura 1** resume el proceso de revisión de la literatura. Después de la revisión de los textos completos fueron excluidos 29 artículos. La revisión sistemática fue realizada con los 5 artículos restantes. La características de los estudios seleccionados se describen en la **figura 3**. Los estudios excluidos junto con el motivo de dicha exclusión se describen en el **anexo 1**.

Todos los estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados. Los niveles de hemoglobina glicosilada Hb1Ac, peso corporal en kg, índice de masa corporal (IMC), colesterol HDL y LDL fueron las medidas de resultado analizadas en todos los estudios. El tamaño de la muestra de los estudios varió de 34 a 144 pacientes. Dentro de estos 5 estudios participaron 366 individuos en los ensayos clínicos.

La duración media de la intervención dietética fue de  $59 \pm 39$  semanas (rango: 13 – 104 semanas)

Los resultados de la evaluación de sesgos de cada uno de los estudios seleccionados son descritos en la **figura 2, figura 1 y figura 4**.

**Figura 1.** Diagrama de estrategia de búsqueda PRISMA. (9)



**Figura 3.** Características de los estudios seleccionados en la revisión sistemática.

Primer autor, año	Pais de los pacientes	Tipo de diseño de estudio	Lenguaje de publicación	Intervención 1 o Dieta Cetogénica	Intervención 2	Tiempo de seguimiento o en semanas	Tamaño de la muestra	Promedio de edad
Saslow 2017	EEUU	Ensayo clínico aleatorio de grupos	Inglés	Carbohidratos (20-50 g), excluyendo fibra por día.	Carbohidratos (45-50% por día), Baja en grasa y restrictiva en calorías (500 kcal menos de las	52	34	No específica

		paralelos 1:1			requeridas para mantener su peso)			
Tay 2017	Australia	Ensayo clínico aleatorio unicéntrico con grupos paralelos.	Inglés	Carbohidratos 14% (<50 g/día. Grasa total 58% (35% monoinsaturada y 13% poliinsaturada). Después de la semana 24 se permitió 20 gramos más de carbohidratos. Déficit de 500 a 1000 kcal/día	Carbohidratos (53% de las calorías diarias). Se recomendó el consumo de carbohidratos con bajo índice glucémico, y el no consumo de carbohidratos procesados o con alto índice glucémico. Proteína (17%)	104	61	58 (DE 7)
Saslow 2014	EEUU	Ensayo de aleatorización equilibrado (1:1 unicéntrico de grupos paralelos)	Inglés	Carbohidratos (20-50 g por día), excluyendo fibra. Sin restricción calórica, alta en grasa	Carbohidratos (45-50% de las calorías diarias). Baja en grasa y restrictiva en calorías (500 kcal menos de las calorías requeridas para mantener su peso). Se recomendó comer 3 unidades de carbohidratos por comida y 1 unidad en la merienda. Una unidad de carbohidratos es igual a 15 gramos. Mantener niveles de proteínas igual a lo consumido antes del estudio	13	34	No específica
Tay 2014	Australia	Ensayo clínico aleatorio de	Inglés	Carbohidratos 14% (<50 g/día). Grasa total 58% (35% monoinsaturada y 13% poliinsaturada)	Dieta alta en carbohidratos (53%). Se recomendó en alimentos de bajo índice glucémico,	24	83	58 (DE 7)

		grupos paralelos			17% de proteínas y 30% de grasas totales (15% de grasas monoinsaturadas y 9% de grasas poliinsaturadas).			
Iqbal 2009	US	Ensayo clínico aleatorizado	Inglés	Carbohidratos (<30 gramos/día). Sin restricción de grasa total ni ingesta de calorías. Se recomendó consumir grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas	Dieta baja en grasa (igual o < 30 gramos al día). Déficit de 500 calorías por día	104	144	59.4 (DE 9.2)

**Figura 4.** Resultados de la evaluación de sesgos.

Primer autor, año	Generación de secuencia	Enmascaramiento de la asignación	Enmascaramiento de los pacientes a la intervención	Enmascaramiento de los profesionales de la salud	Enmascaramiento de los recolectores de datos	Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Comentario de sesgos	Pérdidas en el seguimiento <sup>(a)</sup>
Saslow, 2017	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	El peso y la presión arterial no fueron enmascaradas Las pruebas de laboratorios si fueron enmascarados	Alto

Tay, 2017	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo		Alto
Saslow, 2014	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto		Bajo
Tay, 2014	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo		Alto
Iqbal, 2009	Indetermina do	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto		Alto

(a). Alto si las pérdidas de participantes en el seguimiento son mayores al 10%. Bajo si pérdidas son menores a 10%

### 3.2 Resultado individual de los desenlaces

#### 3.2.1 Hemoglobina Glicosilada

- Iqbal 2009:

El cambio de HbA1c a los 6 meses fue de -0.6 unidades (s.e 0.2) en el grupo de la intervención LC baja en carbohidratos versus -0.1 unidades en el grupo control LF baja en grasas.

Para los meses 12 y 24 no se identificaron diferencias entre los grupos de comparación. A los 6 meses en el grupo LC baja en carbohidratos -0.1 unidades vs -0.3 unidades en el grupo control LF baja en grasas, y a los 12 meses en el grupo LC baja en carbohidratos -0.1 unidades vs -0.2 unidades en el grupo control LF baja en grasas.

- Saslow 2014:



Los niveles de HbA1c a los 3 meses tuvieron cambios con disminución de un -0,6% en el grupo LCK dieta baja en carbohidratos cetogénica versus 0.0% de diferencia en el grupo control MMCR dieta con moderados carbohidratos y restricción de calorías. Hubo una diferencia significativa entre los grupos en el cambio de HbA1c a favor del grupo LCK -0,6% (IC 95% -1,1 to 0,03), P = 0,04.

- Saslow 2017:

El cambio de HbA1c a los 6 meses fue de -0.6 unidades en el grupo de la intervención LCK baja en carbohidratos versus -0.2 unidades en el grupo control MCCR moderada en carbohidratos y restricción de calorías. Este resultado fue estadísticamente significativo, P= 0.001

A los 12 meses se presentó un cambio de -0.5 unidades en el grupo LCK versus -0.2 en el grupo control MCCR. Este resultado no fue estadísticamente significativo, P= 0.007.

- Tay 2014:

En este estudio se mostró una relación significativa entre los grupos y la HbA1c inicial, P= 0.02. Por lo cual se revisó los cambios en aquellos con HbA1c inicial  $\leq 7.8\%$  y en aquellos con HbA1c inicial  $> 7.8$ .

Los resultados mostraron que la dieta LC baja en carbohidratos redujo más la HbA1c en participantes con HbA1c inicial  $>7.8$  y sin cambios significativos en participantes con HbA1c inicial  $\leq 7.8$

- Tay 2017:

Los cambios de HbA1c presentados a los 24 meses fueron similares en ambos grupos LC dieta baja en carbohidratos y HC alta en carbohidratos con una reducción de -0.7 unidades [IC 95% -1.0, -0.5]; P = 0.52

**Tabla 2. Resultados de cambios en los niveles de HbA1c por estudio**

Estudio	Cambios en los niveles de HbA1C Grupo Intervención Dieta Cetogénica	Cambios en los niveles de HbA1C Grupo Control	S.E	IC 95%	Valor de P
Iqbal, 2009 (6 meses)	-0.5	-0.1	0.2		
Iqbal, 2009 (12 meses)	-0.1	-0.3	0.2		
Iqbal, 2009 (24 meses)	-0.1	-0.2	0.2, 0.3		
Saslow, 2014, 3 meses	-0.6	0.0		-1.1 a 0.03	0.04
Saslow, 2017 (6 meses)	-0.6	-0.2			0.001
Saslow, 2017 (12 meses)	-0.5	-0.2		-	0.007
Tay, 2014 (24 semanas)	-2.6 ± 1.0	-1.9 ± 1.2			0.002
Tay, 2017, (24 meses)	-0.7	-0.7		-1.0 a -0.5	0.52

### 3.2.2 Pérdida de peso

Todos los artículos de la revisión evaluaron el peso en sus participantes. Para lo cual en los artículos de Saslow, 2014 y Saslow, 2017 reportaron una significativa

pérdida de peso que fue mayor en los grupos con dieta baja en carbohidratos cetogénica que aquellos con dieta moderada o alta en carbohidratos.

- Iqbal, 2009:

La intervención con dieta LC baja en carbohidratos resultó en una pérdida de peso en ambos grupos a los 24 meses. Los participantes en el grupo de dieta LC baja en carbohidratos perdieron -1,5 kg en comparación con -0,2 kg en el grupo de LF bajo contenido en grasa, este resultado no fue estadísticamente significativo. (P = 0.29)

- Saslow, 2014:

El cambio en el peso corporal a los 3 meses fue de -5.5 Kg en el grupo LCK con dieta baja en carbohidratos cetogénica comparado a -2.6 Kg en el grupo MCCR con dieta moderada en carbohidratos y restricción calórica. IC 95% [-6.3 a 0.5]. En el grupo LC  $p < 0.01$ , en el grupo HC  $p < 0.05$ .

- Saslow, 2017:

En promedio, a 12 meses participantes en el grupo LCK con dieta baja en carbohidratos perdieron 8,3% del peso corporal, mientras que el grupo MCCR con dieta moderada en carbohidratos y restricción calórica perdió un 3,8%. Este resultado fue estadísticamente significativo,  $P < .001$ .

- Tay, 2014:

El cambio de peso corporal en kg a las 24 semanas fue similar en ambos grupos, siendo en LC con dieta baja en carbohidratos  $-12.0 \pm 6.3$  kg Versus  $-11.5 \pm 5,5$  kg en

HC con dieta alta en carbohidratos. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos,  $P \geq 0.50$ .

- Tay, 2017:

El cambio de peso corporal en Kg a los 24 meses fue similar en ambos grupos, siendo en LC con dieta baja en carbohidratos -6.8 Kg IC 95% [-8.8, -4.7] comparado con -6.6 Kg IC 95% [-8.8, -4.5] en HC con dieta alta en carbohidratos.

**Tabla 3. Resultados de cambios en el peso corporal por estudio**

Estudio	Cambios en el Peso Corporal en Kg Grupo LC Dieta Cetogénica	Cambios en el Peso Corporal en Kg Grupo HC Dieta Control	IC 95%	Valor de P
Iqbal, 2009 (6 meses)	-2.8	-2.0		0.29
Iqbal, 2009 (12 meses)	-1.3	-1.2		0.29
Iqbal, 2009 (24 meses)	-1.5	-0.2		0.29
Saslow, 2014, 3 meses	-5.5	-2.6	-6.3 a 0.5	LC <0.01, HC <0.05
Saslow, 2017 (6 meses)	-6.1	-1.7		0.001
Saslow, 2017 (12 meses)	-7.9	-1.7		<0.001
Tay, 2014 (24 semanas)	-12.0	-11.5		0.57
Tay, 2017, (24 meses)	-6.8	-6.6		>0.05

### 3.2.3 Glucemia Plasmática

- Iqbal, 2009 (50):

Los cambios de glucosa plasmática en mg/dL presentados a los 6, 12 y 24 meses fueron similares en ambos grupos LC dieta baja en carbohidratos y LF baja en grasas con una reducción a los 6 meses de  $-9.5$  mg/dl (s.e 8.9) en el grupo LC Versus  $-7.3$  (s.e 9.0) en el grupo comparativo LF. A los 12 meses presentó una disminución de  $-14.2$ mg/dl (s.e 8.1) en el grupo LC Versus  $-12.9$  mg/dL (s.e 7.8) en el grupo comparativo LF. A los 24 meses no hubo cambios significativos en ambos grupos comparándolo con los niveles de glucosa plasmática inicial al comienzo del estudio con una disminución de  $-1.8$  mg/dL (s.e 10.3) en el grupo LC versus  $-4.3$ mg /dL (s.e 9.2) en el grupo comparativo LF.

- Tay, 2014 (49) :

No hubo cambios significativos de la dieta sobre la glucemia en ayunas en mmol/L a las 24 semanas con valores de  $-1.1$ mmol/L en el grupo LC versus  $-1.6$ mmol/L en el grupo comparativo HC.  $P > 0,06$ .

La dieta LC bajo en carbohidratos tuvo mayores reducciones en el rango de glucosa en sangre a las 24 semanas con valores de  $-3.6$  en comparación con  $-2.5$  en el grupo HC. Este resultado fue estadísticamente significativo,  $P < 0.049$ .

- Tay 2017

Los niveles de glucosa en ayunas en mmol/L y los marcadores de insulina (insulina, HOMA2-IR and HOMA2-%B) disminuyeron, sin diferencias significativas entre los grupos, con cambios en los niveles de glucosa en ayunas a los 24 meses de  $+0.3$ mmol/L (IC 95%  $-0.4, 1.0$ ) en el grupo LC con dieta baja en carbohidratos Versus  $-0.4$ mmol/L (IC 95%  $-1.1$  to  $0.4$ ) en el grupo comparativo HC con dieta alta en carbohidratos.

**Tabla 4. Resultados de cambios en los niveles de Glucemia por estudio**

Estudio	Cambios en los niveles de glucemia Grupo LC Dieta Cetogénica	Cambios en los niveles de glucemia en Kg Grupo HC Dieta Control	S.E.	IC 95%	Valor de P
Iqbal, 2009 (6 meses) Plasmática	-9.5 mg/dl	-7.3 mg/dl	Grupo LC= 8.9, Grupo HC= 9.0		
Iqbal, 2009 (12 meses) Plasmática	-14.2 mg/dl	-12.9 mg/dl	Grupo LC= 8.1, Grupo HC= 7.8		
Iqbal, 2009 (24 meses) Plasmática	-1.8 mg/dl	-4.3 mg/dl	Grupo LC= 10.3, Grupo HC= 9.2		
Tay, 2014 (24 semanas) Glucemia en ayunas	-1.1 mmol/L	-1.6 mmol/L			>0.06
Tay, 2017, (24 meses) Glucemia en ayunas	+0.3mmol/L	-0.4mmol/L		-1.1 - 0.4	

### 3.2.4 Perfil lipídico

En todos los artículos de la revisión se evaluaron LDL, HDL, colesterol total, de los cuales solo Saslow, 2017 (46) mostró un aumento a los 6 meses en los niveles de LDL en el grupo con dieta baja en carbohidratos cetogénica. En el resto de artículos seleccionados los resultados del perfil lipídico no mostraron cambios estadísticamente significativos

#### 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Las variables principales para esta revisión sistemática son el nivel de hemoglobina glicosilada y la pérdida de peso. Con respecto a la hemoglobina glicosilada se observa en 4 de los 5 estudios una disminución estadísticamente significativa tanto en el grupo de la dieta cetogénica como en el grupo control, pero la disminución es mayor a favor de la dieta muy baja en carbohidratos y alta grasa.

En general la dieta cetogénica no demostró reducir el peso de manera más significativa comparada con el control. Esta variable podría deberse a que en los ensayos clínicos se promovió el ejercicio y mantenerse físicamente activo tanto para la dieta cetogénica como para los controles, pudiendo así atribuirle la causa de la pérdida de peso a la actividad física o la restricción calórica y no necesariamente a los macronutrientes y su respectivo porcentaje de distribución en las dietas.

Es importante tener en cuenta que en 4 de los 5 estudios revisados se presentó una pérdida alta en el seguimiento, definido como la pérdida de más del 10% de los participantes del estudio, lo cual podría generar sesgos al analizar los resultados.

Otro sesgo importante a tener en cuenta es la imposibilidad de enmascaramiento de los participantes y que es propia de este tipo de intervenciones dietarias.

En el estudio Tay, 2017 (48) los participantes fueron principalmente caucasicos por lo que se debería a futuro realizar ensayos clínicos con la dieta cetogénica en personas de diferentes razas, esto por las diferencias étnicas en la sensibilidad a la insulina. En Estados Unidos la incidencia y prevalencia ha mostrado consistentemente ser más alta en los negros comparado con los caucasicos no hispanicos (51). Esto sumado a una tendencia de un control glucémico menos óptimo asociado a un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes como la nefropatía y amputación de miembros inferiores (52).

En conclusión, la dieta cetogénica podría convertirse en una intervención terapéutica en el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2 para mejorar su control glucémico y reducir los riesgos cardiovasculares, así como la reducción de las complicaciones propias de la patología. Para lograr esto se requieren estudios con una mayor cantidad de participantes, en total en los estudios seleccionados participaron 366 personas, lo cual podría dificultar o limitar la extrapolarización y generalización de estos resultados. Además, se debe tener en cuenta que puede ser difícil para algunas personas mantener a largo plazo este tipo de dietas, especialmente considerando que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica.

## **5. RECOMENDACIONES**

La evidencia obtenida hasta el momento es limitada y se hace necesario la realización de más ensayos clínicos con un mayor número de participantes, ya que el tamaño de la muestra de los 5 artículos seleccionados es muy pequeño y no permite dar una recomendación concreta sobre el uso de la dieta cetogénica en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Informe mundial sobre la diabetes. Organización mundial de la salud (OMS). (2016)
2. Orozco-Beltrán, D., Sánchez, E., Garrido, A., Quesada, J. A., Carratalá-Munuera, M. C., & Gil-Guillén, V. F. (2017). Evolución de la mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis del periodo 1998-2013. *Revista Española de Cardiología*
3. Jaimes Castillo, M. Y., Quiroz Bornachera, M. E., & Seguanes Díaz, C. (2019). Impacto del alto costo relacionado con la diabetes Mellitus en el sistema de salud en Colombia. *REDIIS / Revista de Investigación e Innovación en Salud*.
4. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S120–S143
5. Covarrubias Gutiérrez, P.1; Aburto Galván, M.1; Sámano Orozco, L. F. (2013) Dietas cetogénicas en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.
6. Adam-Perrot, A.; Clifton, P.; Brouns, F. Low-carbohydrate diets: Nutritional and physiological aspects. *Obes.Rev.* 2006, 7, 49–58.
7. Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients.* 2019 Apr 1;11(4):766.
8. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2017.

9. Aschner P, King H, De Torrado M, Rodríguez BM. Glucose intolerance in Colombia: a population based survey in an urban community. *Diabetes Care*. 1993;16:90-3.
10. OPS/OMS. El número de personas con diabetes en las Américas se triplicó desde 1980. 2016
11. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av en Diabetol* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2020 May 6];26(2):95–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134323010620054>
12. Kasper D, Harrison. *Principios de medicina interna*. Mexico D.F.: McGraw-Hill Educación; 2016.
13. *Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años*. Colombia.; 2016
14. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes*; 2019
15. Kahn, Steven E et al. *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future*. London, England.;2014
16. Wendy R, Russell. *Impact of Diet Composition on Blood Glucose Regulation*, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*; 2016
17. Bolla, Andrea; Caretto, Amelia; Laurenzi, Andrea; Scavini, Marina and Piemonti, Lorenzo. *Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes*; 2019.
18. Hallberg, Sarah J; Gershuni, Victoria M; Hazbun, Tamara and Athinarayanan, Shaminie J. *Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence*; 2019
19. Feinman Richard et al. *Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base*; 2015

20. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 1989; 12:464.
21. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, et al. Diabetic retinopathy. Vol. 21, *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 1998. p. 143–56.
22. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Med Sci Monit*. 2006;12(7):130–47.
23. Drew BJ, Califf RM, Funk M, Kaufman ES, Krucoff MW, Laks MM, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20(2):76–106.
24. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez LC, Sánchez H, et al. Encuesta Nacional de Salud 2007. Resultados Nacionales, 1st ed. Bogotá: Fundación Cultural Javeriana de Artes Gráficas, JAVEGRAF, 2009.
25. Volek, Jeff. *A New Look at Carbohydrate-Restricted Diets Separating Fact From Fiction*; 2013.
26. Terminología PRISMA -P ; 2015
27. Ministerio de Salud. Artículo 1, Resolución 008430 de Octubre 4; 1993.
28. Gestión de datos, Ítem 11a, PRISMA -P ; 2015
29. Proceso de selección, Ítem 11b, PRISMA -P ; 2015.
30. Proceso de extracción de datos, Ítem 11c, PRISMA -P ; 2015.
31. Lista de datos, Ítem 12, PRISMA -P ; 2015.
32. Resultados esperados y priorización, Ítem 13, PRISMA -P ; 2015.
33. Riesgo de sesgo en los estudios individuales, Ítem 14, PRISMA -P ; 2015.
34. Síntesis de datos, Ítem 15a, PRISMA -P ; 2015.

35. Síntesis de datos, Ítem 15b, PRISMA -P ; 2015.
36. Síntesis de datos, Ítem 15c, PRISMA -P ; 2015.
37. Síntesis de datos, Ítem 15d, PRISMA -P ; 2015.
38. Metasesgos, Ítem 16, PRISMA -P ; 2015.
39. Confianza en la evidencia acumulada, Ítem 17, PRISMA -P ; 2015.
40. Terminología PRISMA -P ; 2015
41. Ministerio de Salud. Artículo 10, Resolución 008430 de Octubre 4; 1993.
42. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2019;21(4):21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>
43. Ministerio de salud de colombia. Resúmenes de política: Intervenciones poblacionales en factores de riesgo de Enfermedades Crónicas no Transmisibles. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/P/ENT/intervenciones-poblacionales-factores-riesgo-enfermedades-no-transmisibles.PDF>
44. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
45. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
46. Saslow, L. R., Daubenmier, J. J., Moskowitz, J. T., Kim, S., Murphy, E. J., Phinney, S. D., Ploutz-Snyder, R., Goldman, V., Cox, R. M., Mason, A. E.,

Moran, P., & Hecht, F. M. (2017). Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutrition & diabetes*, 7(12), 304. <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>

47. Saslow, L. R., Kim, S., Daubenmier, J. J., Moskowitz, J. T., Phinney, S. D., Goldman, V., Murphy, E. J., Cox, R. M., Moran, P., & Hecht, F. M. (2014). A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PloS one*, 9(4), e91027. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091027>

48. Tay, J., Thompson, C. H., Luscombe-Marsh, N. D., Wycherley, T. P., Noakes, M., Buckley, J. D., Wittert, G. A., Yancy, W. S., Jr, & Brinkworth, G. D. (2017). Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20(4), 858–871. <https://doi.org/10.1111/dom.13164>

49. Tay, J., Luscombe-Marsh, N. D., Thompson, C. H., Noakes, M., Buckley, J. D., Wittert, G. A., Yancy, W. S., Jr, & Brinkworth, G. D. (2014). A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes care*, 37(11), 2909–2918. <https://doi.org/10.2337/dc14-0845>

50. Iqbal, N., Vetter, M. L., Moore, R. H., Chittams, J. L., Dalton-Bakes, C. V., Dowd, M., Williams-Smith, C., Cardillo, S., & Wadden, T. A. (2010). Effects of

a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic participants. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 18(9), 1733–1738. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.460>

51. Hasson BR, Apovian C, Istfan N. Racial/ethnic differences in insulin resistance and beta cell function: relationship to racial disparities in type 2 diabetes among African Americans versus Caucasians. *Curr Obes Rep.* (2015);4(2):241–249.

52. Young BA, Maynard C, Reiber G, Boyko EJ. Effects of ethnicity and nephropathy on lower-extremity amputation risk among diabetic veterans. *Diabetes Care.* (2003);26:495–501

## ANEXOS

### 1. Estudios excluidos y el motivo de su exclusión

Autor, año	Título	Motivo
Wang, 2018	The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.	Dieta no cetogénica
Gannon, 2004	Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes.	Dieta no cetogénica
Tay, 2020	Nutritional adequacy of very low- and high-carbohydrate, low saturated fat diets in adults with type 2 diabetes: A secondary analysis of a 2-year randomised controlled trial.	Dieta no cetogénica
Shah, 2005	Effect of a high-carbohydrate versus a high--cis-monounsaturated fat diet on blood pressure in patients with type 2 diabetes.	Dieta no cetogénica
Parillo, 1992	A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients.	Dieta no cetogénica
Davis, 2011	Differential effects of low-carbohydrate and low-fat diets on inflammation and endothelial function in diabetes.	No responde el objetivo de la revisión sistemática
De Natale, 2009	Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients.	Dieta no cetogénica
Nuttall, 2006	The metabolic response to a high-protein, low-carbohydrate diet in men with type 2 diabetes mellitus.	Dieta no cetogénica
Al-Sarraj, 2009	Carbohydrate restriction, as a first-line dietary intervention, effectively reduces biomarkers of metabolic syndrome in Emirati adults.	Dieta no cetogénica
Gulseth, 2019	Effects of dietary fat on insulin secretion in subjects with the metabolic syndrome	Dieta no cetogénica
Myette-Côté, 2018	The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial.	Dieta no cetogénica

Goday, 2016	Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus.	No responde el objetivo de la revisión. Tiene en cuenta la intervención del programa Diaprokal para perder peso
Saslow, 2017	An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial.	No responde el objetivo de la revisión
Foster, 2010	Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial.	Dieta no cetogénica
Sato, 2017	A randomized controlled trial of 130 g/day low-carbohydrate diet in type 2 diabetes with poor glycemic control.	Dieta no cetogénica
Chen, 2020	Effect of a 90 g/day low-carbohydrate diet on glycaemic control, small, dense low-density lipoprotein and carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: An 18-month randomised controlled trial.	Dieta no cetogénica
Jonasson, 2014	Advice to follow a low-carbohydrate diet has a favourable impact on low-grade inflammation in type 2 diabetes compared with advice to follow a low-fat diet.	Dieta no cetogénica
Morris, 2020	A food-based, low-energy, low-carbohydrate diet for people with type 2 diabetes in primary care: A randomized controlled feasibility trial.	Dieta no cetogénica
Tay, 2015	Long-Term Effects of a Very Low Carbohydrate Compared With a High Carbohydrate Diet on Renal Function in Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial.	No responde el objetivo de la revisión sistemática
Juul, 2020	Effects of a highly controlled carbohydrate-reduced high-protein diet on markers of oxidatively generated nucleic acid modifications and inflammation in weight stable participants with type 2 diabetes; a randomized controlled trial.	No responde el objetivo de la revisión sistemática
Watson, 2015	A randomised trial comparing low-fat diets differing in carbohydrate and protein ratio, combined with regular moderate intensity exercise, on glycaemic control, cardiometabolic risk factors, food cravings, cognitive function and psychological wellbeing in adults with type 2 diabetes: Study protocol.	Dieta no cetogénica



Samkani, 2018	A carbohydrate-reduced high-protein diet acutely decreases postprandial and diurnal glucose excursions in type 2 diabetes patients.	Dieta no cetogénica
Brunerova, 2007	A comparison of the influence of a high-fat diet enriched in monounsaturated fatty acids and conventional diet on weight loss and metabolic parameters in obese non-diabetic and Type 2 diabetic patients.	Dieta no cetogénica
Dyson, 2007	A low-carbohydrate diet is more effective in reducing body weight than healthy eating in both diabetic and non-diabetic subjects.	No responde al objetivo de la revisión sistemática
Daly, 2006	Short-term effects of severe dietary carbohydrate-restriction advice in Type 2 diabetes--a randomized controlled trial.	Dieta no cetogénica
Miyashita, 2004	Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity.	Dieta no cetogénica
Brehm, 2008	One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes.	Dieta no cetogénica
Tay, 2015	Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial.	Dieta no cetogénica
Davis, 2009	Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes.	Dieta no cetogénica