

# UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



## TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

---

**Eficacia de la Dieta Cetogénica sobre el control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. Revisión Sistemática y Metaanálisis.**

---

### **Área De Investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

### **Autor:**

Oscar Iván Chávez Sánchez

### **Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Wilmer Valdemar Guzman Ventura

**Secretario:** Abner Humberto Aguilar Mosqueira

**Vocal:** Christian Eduardo Alcantara Figueroa

### **Asesor:**

Juan Carlos Serrano Garcia

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6572-8401>

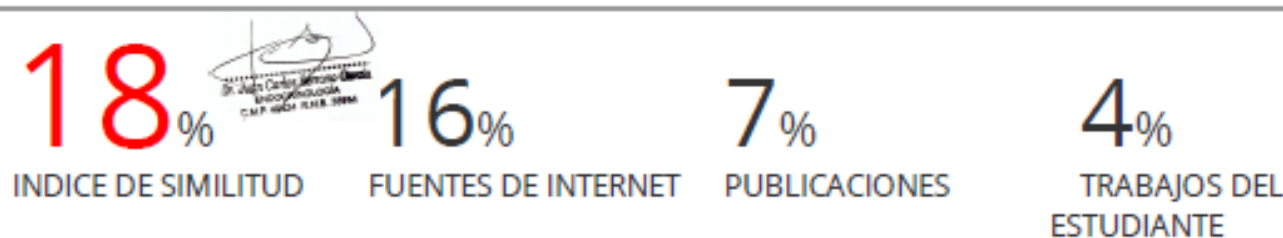
**TRUJILLO, PERÚ**

**2023**

**Fecha de Sustentación: 2023/06/16**

# Eficacia de la Dieta Cetogénica sobre el control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. Revisión Sistemática y Metaanálisis

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://www.suseso.cl">www.suseso.cl</a> Fuente de Internet	1%
2	Submitted to Baylor University Trabajo del estudiante	1%
3	Submitted to Universidad Andrés Bello Trabajo del estudiante	1%
4	<a href="http://cholloventas.com">cholloventas.com</a> Fuente de Internet	<1%
5	Submitted to Pontificia Universidad Católica del Ecuador - PUCE Trabajo del estudiante	<1%
6	<a href="http://f1000research.com">f1000research.com</a> Fuente de Internet	<1%
7	<a href="http://yascarr.wixsite.com">yascarr.wixsite.com</a> Fuente de Internet	<1%
8	F. Hulya Ascı. "Sex differences in psychological effects of exercise", International Journal of	<1%

## Declaración de originalidad

Yo, **Juan Carlos Serrano Garcia** docente del Programa de Estudio de Medicina o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Eficacia de la Dieta Cetogénica sobre el control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. Revisión Sistemática y Metaanálisis", autor Oscar Iván Chávez Sánchez, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 18%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software turnitin el (27, 06 y 2023).
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: 27/06/2023

Juan Carlos Serrano Garcia  
DNI: 41398317  
ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-6572-8401>  
FIRMA



Dr. Juan Carlos Serrano Garcia  
ENDOCRINOLOGIA  
C.M.P. 49424 R.N.E. 38914

Oscar Iván Chávez Sánchez  
DNI: 70030422  
FIRMA:



## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia que tiene la Dieta Cetogénica sobre el control glucémico y peso corporal en aquellos pacientes obesos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 mediante un estudio de Revisión Sistemática y Metaanálisis.

**Métodos:** Se realizó la búsqueda en Medline, Scopus, Web of Science, EMBASE Cochrane library; así como bases de literatura gris en Medxriv, seleccionando ensayos controlados aleatorios de fase 2 y 3 que comparen la eficacia de la Dieta Cetogénica sobre el control glucémico y peso corporal con cualquier tipo de dieta en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. Se evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo mediante el uso de la herramienta RoB 2.0., así mismo se empleó la técnica GRADE para evaluar la calidad y certeza de la evidencia, finalmente se ejecutó el modelo de efectos aleatorios y el método de varianza inversa.

**Resultados:** Un total de 207 artículos fueron revisados, de los cuales cuatro fueron incluidos en la revisión sistemática, el metaanálisis demostró que la dieta cetogénica no aumentó significativamente los niveles de HbA1C% comparado con el control (MD 2.23, IC95% -3.09 a 7.54,  $p=0.41$ ), del mismo modo la dieta cetogénica no redujo significativamente el IMC comparado con el control (MD -1.55, IC95% -4.54 a 1.44,  $p=0.30$ )

**Conclusiones:** Este estudio de metaanálisis demostró que la dieta cetogénica no es significativamente más eficaz que una dieta convencional en el control glucémico y la pérdida de peso en pacientes obesos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

**Palabras Clave:** "dieta cetogénica", "diabetes mellitus tipo 2", "revisión sistemática".

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the efficacy of the ketogenic diet on glycemic control and body weight in obese patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus through a systematic review and meta-analysis study.

**Methods:** We searched Medline, Scopus, Web of Science, EMBASE Cochrane library; as well as gray literature bases in Medxriv, selecting phase 2 and 3 randomized controlled trials comparing the efficacy of the Ketogenic Diet on glycemic control and body weight with any type of diet in obese patients with type 2 diabetes mellitus. The investigators independently assessed the risk of bias using the RoB 2.0 tool, and the GRADE technique was used to assess the quality and certainty of the evidence, and finally the random effects model and the inverse variance method were run.

**Results:** A total of 207 articles were reviewed, of which four were included in the systematic review, the metaanalysis showed that the ketogenic diet did not significantly increase HbA1C% levels compared to control (MD 2.23, 95%CI - 3.09-7.54,  $p=0.41$ ), likewise the ketogenic diet did not significantly reduce BMI compared to control (MD -1.55, 95%CI -4.54 to 1.44,  $p=0.30$ ).

**Conclusions:** This meta-analysis study demonstrated that the ketogenic diet is not significantly more effective than a conventional diet in glycemic control and weight loss in patients with obesity and a diagnosis of type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** "ketogenic diet", "type 2 diabetes mellitus", "systematic review".

## PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada **“EFICACIA DE LA DIETA CETOGÉNICA SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO Y PESO CORPORAL EN PACIENTES OBESOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”**, una revisión sistemática y metaanálisis que tiene el objetivo de evaluar la eficacia que tiene la Dieta Cetogénica sobre el control glucémico y peso corporal en aquellos pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica que se caracteriza por la resistencia a la insulina y una disminución de la secreción de insulina por las células beta del páncreas, la dieta cetogénica es una estrategia nutricional que se ha utilizado para la pérdida de peso y el control de la glucemia en estos pacientes. El presente trabajo busca evaluar la eficacia de la dieta cetogénica para reducir los niveles de glucemia y el peso corporal en aquellos pacientes que sean obesos y tengan diabetes mellitus tipo 2. Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

## INDICE

I.	GENERALIDADES	6
II.	PLAN DE INVESTIGACIÓN	7
1.	Introducción	7
2.	Enunciado del problema	15
3.	Hipótesis	15
4.	Objetivos	15
5.	Material y método	16
III.	RESULTADOS	22
1.	Selección de los estudios	22
2.	Características de los estudios incluidos	23
3.	Efecto de la dieta cetogénica en los desenlaces	25
4.	Evaluación del riesgo de sesgo	26
5.	Certeza de evidencia GRADE	27
IV.	DISCUSIÓN	29
V.	CONCLUSIONES	33
VI.	REFERENCIAS	34
VII.	ANEXOS	42

## **I. GENERALIDADES**

1. **Título:** Eficacia de la Dieta Cetogénica sobre el control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2

### **2. Equipo investigador:**

2.1. Autor: Oscar Iván Chávez Sánchez

Bachiller de Medicina

2.2. Asesor: Juan Carlos Serrano Garcia

Médico Endocrinólogo. Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo

### **3. Tipo de investigación:**

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2 De acuerdo a la técnica de contrastación: Aplicada

### **4. Área o Línea de Investigación:**

4.1. Cáncer y enfermedades no transmisibles

### **5. Unidad Académica**

5.1. Escuela de Medicina Humana

### **6. Duración total del Proyecto:**

6.1. Fecha de Inicio: Setiembre 2022

6.2. Fecha de Término: Julio 2023



## **II. PLAN DE INVESTIGACIÓN**

### **1. Introducción:**

La diabetes de tipo 2, la hipertensión, la dislipidemia, los problemas cardiovasculares y una serie de cánceres se han relacionado con la obesidad como factor de riesgo de enfermedades no transmisibles (1). La obesidad se define como la acumulación de un exceso de grasa corporal provocada por un desequilibrio en la ingesta y el gasto de energía, la obesidad actualmente es reconocida como la enfermedad que está más relacionada a complicaciones graves, siendo la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) su principal compilación metabólica, se conoce como una enfermedad que se halla dentro de los principales motivos de morbilidad y mortalidad en el mundo siendo preocupante que la prevalencia e incidencia de ésta, así como de sus complicaciones metabólicas principales, continua aumentando (2).

Aunque existen alternativas terapéuticas novedosas para el tratamiento de los individuos con DMT2, sigue siendo difícil alcanzar objetivos personalizados (3). Además de lograr el control glucémico, las recomendaciones también instan a evitar la hipoglucemia y el aumento de peso como objetivos terapéuticos importantes para muchos pacientes (4).

Son ejemplos de la relación de enfermedad y complicación entre obesidad y DMT2 estudios realizados recientemente, como el de Abd A Tahrani et al. en el 2022, demostrando que una reducción del peso corporal de un 5% a 10 % beneficiaría a aquellos pacientes con sobre peso, sobre todo en aquellos que tienen comorbilidades como DMT2, mejorando el metabolismo de la glucosa, la resistencia a la insulina y factores de riesgo cardiovasculares (5). Del mismo modo, otro estudio realizado por Ji Eun Jang et al. en el 2018, dio como resultado que el ejercicio físico en los pacientes con DMT2 no

insulinodependientes se asoció con una reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1C%) favoreciendo el control de la DMT2 (6).

Aunque los cambios en el estilo de vida y el comportamiento son las piedras angulares del tratamiento de la obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, es imprescindible influir en los cambios en el estilo de vida para mantener la pérdida de peso conseguida (7,13). Mantener la pérdida de peso requiere una disminución continua de la ingesta de energía y/o un aumento del gasto energético, ya que la tasa metabólica basal disminuye con la pérdida de peso; por lo tanto, la pérdida de peso adicional y el mantenimiento del peso reducido es más difícil con los meros cambios en el estilo de vida (8).

En América del Norte, Asia y Oriente Medio, la resistencia a la insulina y la DMT2 afecta al 50% de las personas, lo que la convierte en la enfermedad más extendida del mundo (9). Además, la DMT2 aumenta el riesgo de una amplia gama de enfermedades crónicas, como la demencia, el cáncer y las enfermedades cardíacas, además de su asombrosa prevalencia. Teniendo en cuenta este punto de vista, queda claro lo importante de detener el aumento global de la DMT2 e identificar métodos para revertirla (10,14).

A causa de la prevalencia de la resistencia a la insulina y de las enfermedades que de ella se derivan, se utilizan con frecuencia numerosos tratamientos farmacológicos para aumentar la sensibilidad a la insulina. Varios de estos tratamientos tienen como objetivo disminuir la reabsorción renal de glucosa (por ejemplo, los inhibidores de los cotransportadores de sodio glucosa tipo 2 (SLGT2)) o la absorción intestinal de glucosa (por ejemplo, los inhibidores de la glucosidasa). Aunque pueden variar en su capacidad de reducir los niveles de azúcar e insulina en sangre y mejorar la resistencia a la insulina, los efectos adversos que estas puedan presentar, desaconsejan su uso generalizado (11). Un paradigma sensato es simplemente reducir el consumo de glucosa en lugar de tratamientos farmacéuticos para minimizar la absorción de glucosa o acelerar su excreción (12).

La terapia del estilo de vida es una estrategia reconocida y eficaz para reducir la resistencia a la insulina y puede utilizarse como alternativa o junto con las terapias farmacológicas tradicionales. Un enfoque nutricional eficaz puede concentrarse en las proteínas y las grasas de la dieta, que tienen un impacto reducido en la glucosa y la insulina en sangre, controlando cuidadosamente el consumo de carbohidratos en la dieta, que eleva los niveles de glucosa e insulina en sangre (13).

Esta pandemia de obesidad derivada de la cocina moderna y ultra procesada que es la principal responsable de esta creciente incidencia. La retinopatía, la neuropatía periférica y la nefropatía diabética son efectos secundarios duraderos de esta enfermedad. Para controlar sus niveles de azúcar en sangre y reducir su nivel de HbA1C%, que es una media de tres meses de azúcar en sangre, muchos pacientes dependen de los medicamentos para la diabetes (14,15).

Un estudio realizado por Michael Colacci et al. en 2021, indagó el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes con DMT2 que usaban inhibidores de SGLT2, teniendo como resultado que los inhibidores de SGLT2 tuvieron un riesgo de hasta 2.5 veces mayor para cetoacidosis diabética que con el placebo y la medicación de comparación ( riesgo relativo [ RR ], 2.46; 95% intervalo de confianza [ CI ], 1.16 a 5.21 );  $I^2= 0\%$ ;  $p = 0.54$  ), y comparándolo con otros medicamentos para la diabetes los inhibidores de SGLT2 tuvieron un riesgo de 1.7 veces más para cetoacidosis diabética ( RR, 1.74; IC del 95%, 1.07 a 2.83;  $I^2= 45\%$ ;  $p = 0.12$  ) (16).

Por otro lado un estudio realizado por Kui Zhang et al. en 2020, evaluando el riesgo de cáncer por el uso de Metformina en pacientes con DMT2, tuvo como resultado una evidencia estadística de disminución de riesgo de cáncer en los usuarios de metformina ( $O = 0.70$ , CI 95% = 0.65-0.76), del mismo modo se realizó una comparación estimando el riesgo de cáncer con otros medicamentos usados para la diabetes, teniendo como resultado una

disminución importante de cáncer asociada con el uso de metformina ( $O = 0.80$ , IC 95% = 0.73-0.87) (17). Se puede evidenciar que la dependencia a medicamentos para la diabetes no siempre tiene resultados positivos, y he ahí la importancia de indagar nuevas alternativas de tratamiento.

La American Diabetes Association ADA define la pérdida de peso clínicamente significativa como una pérdida de peso de al menos el 5% en pacientes que también son obesos. Teniendo efectos positivos sobre los lípidos y el control glucémico. La ADA subraya además que pueden ser necesarios objetivos de pérdida de peso más agresivos, de hasta el 15%, para aumentar los beneficios (18).

La ADA publicó recomendaciones dietéticas para prevenir y controlar la diabetes, respaldando un enfoque individualizado y coincidiendo en varios consejos nutricionales importantes, como 1) incluir verduras sin almidón; y 2) reducir los azúcares añadidos y los cereales refinados (19). Por el contrario, la ADA sugirió una variedad de hábitos alimentarios, entre los que se encuentran la dieta mediterránea, las dietas bajas en carbohidratos y las dietas muy bajas en carbohidratos. Además, por primera vez, la ADA aconsejaba reducir todos los carbohidratos para disminuir los niveles de azúcar en sangre. Se descubrió que los regímenes alimenticios bajos o muy bajos en carbohidratos eran tratamientos experimentales para algunas personas con DMT2 (19,20).

A pesar de este consejo, no hay suficientes datos para tomar decisiones informadas sobre las ventajas y desventajas de los patrones de dieta baja en carbohidratos que varían en el grado de restricción de carbohidratos, especialmente en personas que tienen o están en riesgo de DMT2 (21). Por el contrario, las investigaciones anteriores comparaban los hábitos alimentarios bajos en carbohidratos con los bajos en grasas. Además, la mayoría de los estudios en este campo no han dado una gran prioridad a la alineación de las dietas de intervención con las directrices nutricionales fundamentales que apoyan los defensores de una amplia gama de tipos de dieta y que hacen

hincapié en el consumo de verduras sin almidón, al tiempo que desaconsejan el consumo de azúcares añadidos y cereales refinados (22).

Los hidratos de carbono son el macronutriente dietético que más aumenta la glucemia postprandial y la insulina. Antes de que la insulina u otras terapias farmacológicas estuvieran disponibles, la diabetes se trataba con dietas bajas en carbohidratos. Así, a las personas insulino dependientes se les indicaba que calcularan el número de carbohidratos de una comida y luego ajustaran su dosis de insulina en esa cantidad (23). El descubrimiento de los fármacos que inhiben la absorción de los carbohidratos para tratar la diabetes de tipo 2 se debió a la importante correlación entre los carbohidratos de la dieta y la glucemia postprandial. Además, se han demostrado mejoras en el control glucémico de los diabéticos de tipo 2 en estudios clínicos que redujeron el número de carbohidratos nutricionales y el índice glucémico de los mismos (11).

La dieta cetogénica (DC) es una opción que ha ganado popularidad en los últimos años debido a los resultados a corto plazo sobre la pérdida de peso, control glucémico y beneficios en distintas patologías, el concepto de DC fue desarrollado inicialmente en 1921 por el Dr. Russel Wilder para tratar convulsiones refractarias en pediátricos, y ha ido orientando su empeño para el tratamiento, o en combinación con éste, para diversas patologías, dentro de las más importantes la DMT2 (24). Este régimen alimenticio se caracteriza por ser bajo en carbohidratos con el objetivo de reducirlos a menos de 50g/día, limitando la ingesta de proteínas a menos de 1g/lb de peso corporal o 1.5 g/lb en personas que realizan ejercicio físico, sin restringir la ingesta de grasas siendo estas las que aportan más del 90% de la ingesta calórica (<1500kcal/día) (24). El efecto favorable de la DC asociada a DMT2, guarda relación con el hecho que la DMT2 es causada por hiperinsulinemia y estos niveles se ven directamente afectados por el consumo de carbohidratos (25).

El aumento de cuerpos cetónicos en la sangre indica metabolismo de grasa en ausencia de disponibilidad de carbohidratos y por lo tanto disminución de la secreción de insulina como se ve en los casos de ayuno (26). Este aumento de cuerpos cetónicos puede ser usado como señal de alarma por el cuerpo y ayudar a modular la respuesta fisiológica para mejorar la supervivencia en momentos de inanición.

En 2022, Hany A zaki et al. en un estudio comparativo evaluó la efectividad entre dietas cetogénicas y las dietas bajas en carbohidratos sobre el control glucémico y el peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, dando como resultado que ambos regímenes alimenticios reducían significativamente la HbA1C%, en comparación con otras dietas control, siendo la DC la que más significancia tenía al momento de la pérdida de peso, sin embargo mostraban poco margen de diferencia al evaluar la reducción de Índice de masa corporal (IMC) (26).

De igual manera un meta-análisis realizado en 2022 por Chong Zhou et al. evaluó los beneficios de la dieta cetogénica (DC) para la pérdida de peso, el control glucémico y los perfiles de lípidos en pacientes con sobrepeso y DMT2, teniendo como resultado que los pacientes expuestos a una DC tenían mayor probabilidad de registrar una mayor pérdida de peso corporal (standardized mean differences (SMD),  $-5.63$ ; IC del 95%,  $-9.76$  a  $-1.49$ ;  $I^2 = 60\%$ ), con respecto a HbA1C% la dieta cetogénica mostró una disminución ligeramente menor que en los grupos control (SMD,  $-0.38$ ; IC del 95%,  $-0.61$  a  $-0.16$ ;  $I^2 = 27\%$ ) (27).

En varios estudios recientes llevados a cabo en el ámbito ambulatorio y metabólico, las dietas cetogénicas bajas en carbohidratos mejoraron el control glucémico en individuos con diabetes. Sin embargo, aunque pueda parecer lógico que una dieta cetogénica baja en carbohidratos con menos de 50 gramos de ingesta diaria de carbohidratos dé lugar a un mejor control

glucémico que una "dieta de bajo índice glucémico", no conocemos ningún estudio que haya puesto a prueba esta teoría (28).

En el estudio de Li et al. un total de 60 participantes obesos con diagnóstico reciente de DM2 fueron separados en dos grupos, uno recibió dieta cetogénica y el otro una dieta estándar para diabéticos (baja en carbohidratos), tras 12 semanas la glucemia, los lípidos, el índice de masa corporal, la insulina y la hemoglobina glicosilada disminuyeron en ambos grupos, sin embargo la disminución fue significativamente mayor en el grupo que recibió la dieta cetogénica, más el ácido úrico mostró aumento en este grupo (29). En la publicación de Parry-Strong et al. demostró con 333 participantes, que la dieta cetogénica causa disminución en los niveles de hemoglobina glicosilada y del perfil lipídico en pacientes con DM2 (30).

Otro ejemplo, el estudio de Gardner, et al. echo en el 2022, donde compararon dos dietas bajas en carbohidratos, la dieta cetogénica (well formulated ketogenic diet - WFKD) versus una dieta mediterránea (Mediterranean plus diet - Med-Plus), con 3 similitudes clave (incorporar verduras sin almidón y evitar azúcares añadidos y granos refinados) y 3 diferencias clave (incorporar en comparación con evitar las legumbres, las frutas y los granos enteros e intactos) para sus efectos en el control de la hemoglobina glucosilada en individuos con prediabetes y DMT2. Para ello, realizaron un ensayo de intervención aleatorio y cruzado en 33 participantes. Encontraron que los valores de HbA1C% no difirieron entre las dietas a las 12 semanas. Los triglicéridos disminuyeron más con la WFKD [-16% (Structural equation model (SEM), 4%) en comparación con -5% (SEM, 6%) con la Med-Plus; P = 0,02] y el colesterol LDL fue mayor con la WFKD [+10% (SEM, 4%) en comparación con -5% (SEM, 5%) con la Med-Plus; P = 0,01]. El peso disminuyó un 8% (SEM, 1%) en comparación con un 7% (SEM, 1%) y el colesterol HDL aumentó un 11% (SEM, 2%) en comparación con un 7% (SEM, 3%) para el WFKD en comparación con el Med-Plus, respectivamente. Los datos del seguimiento de

doce semanas sugieren que el Med-Plus es más sostenible. Los autores concluyeron que los valores de HbA1C% no fueron diferentes entre las fases de la dieta después de 12 semanas, pero mejoraron desde el inicio en ambas dietas, probablemente debido a varios aspectos dietéticos compartidos, (31).

Así mismo, Choi et al, realizaron un estudio analizando el impacto de la dieta cetogénica en los parámetros metabólicos en pacientes con obesidad o sobrepeso, y con o sin diabetes tipo 2, de catorce grupos se concluyó que los efectos de las dietas cetogénicas para controlar la glucemia, sobre todo en aquellos pacientes diabéticos, fueron mayores en contrastación con las de las dietas bajas en grasa, lo cual lo corroboraron con una hemoglobina glicosilada más baja (SMD, - 0.62;  $p < 0.001$ ), disminución sustancial de peso (SMD, - 0.46;  $p = 0.04$ ), y mejores perfiles de lípidos en términos de triglicéridos más bajos (SMD, -0.45;  $p = 0.01$ ) y mayor cantidad de HDL (SMD, 0.31;  $p = 0.005$ ), esto para pacientes diabéticos (32).

La justificación del presente estudio se basa en evidencia de los beneficios que ha mostrado el empleo de la dieta cetogénica frente al control glucémico y peso corporal, justificando su factibilidad en la necesidad de conocer cómo actúa con pacientes obesos que tengan diagnóstico de DMT2 ante la insuficiente evidencia sintetizada en revisiones sistemáticas. Debido a que este régimen alimenticio se emplea principalmente en pacientes con un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, y al ser la DMT2 una de las principales complicaciones de la obesidad, se realiza éste estudio con el fin de poder sintetizar la evidencia actual y contribuir a dilucidar si el empleo de la dieta cetogénica puede contar como estrategia terapéutica para estas comorbilidades, lo cual servirá para crear una síntesis que luego será empleada en futuros protocolos o en caso contrario su descarte.

Por otro lado, la relevancia de este estudio estará enfocado al análisis de los desenlaces clínicos relacionados a la utilización de la dieta, y evaluará de



forma exhaustiva los resultados mediante el grado de recomendación y certeza de la evidencia.

## **2. Enunciado del problema:**

¿Cuál es la eficacia de la Dieta Cetogénica para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2?

## **3. Hipótesis:**

H<sub>1</sub>: La Dieta Cetogénica es eficaz para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2.

H<sub>0</sub>: La Dieta Cetogénica no es eficaz para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2.

## **4. Objetivos:**

### a) Objetivo General:

Evaluar la eficacia de la Dieta Cetogénica para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 mediante la síntesis de las medidas de efectos mediante una revisión sistemática y metaanálisis.

### b) Objetivos Específicos

- Describir las características de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la Dieta Cetogénica para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 que sean incluidos en la revisión sistemática.

- Determinar las medidas de efecto de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la Dieta Cetogénica para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 que sean incluidos en la revisión sistemática.
- Evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la Dieta Cetogénica para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 que sean incluidos en la revisión sistemática.
- Evaluar la certeza de la evidencia mediante la metodología GRADE en los desenlaces de los de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la Dieta Cetogénica para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 que sean incluidos en la revisión sistemática.

## **5. Material y método:**

**5.1. Diseño de estudio:** Se trata de una revisión sistemática con el objetivo de determinar la eficacia de la Dieta Cetogénica para el control glucémico y del peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para informar de esta revisión se utilizaron los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA-2020).

**5.2. Población, muestra y muestreo:** Al tratarse de un estudio secundario de revisión sistemática, nuestro trabajo tuvo la siguiente estructura:

**POBLACIÓN:** La población diana-estudio-accesible fueron los ensayos controlados aleatorizados (ECAs), de fase 2 o 3, en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2.

**INTERVENCIÓN:** Dieta Cetogénica (dietas específicamente bajas en carbohidratos <1500kcal/día) para el control glucémico

**CONTROL:** Dietas comunes o estándares bajas en kcal/día (no especifica kcal/día)

**DESENLACES:** HbA1C% (mmol/mol), glucosa sérica, peso corporal (kg) e índice de masa corporal (BMI).

### 5.3. Definición operacional de variables.

Nombre de Variable	Definición operacional	Tipo – Escala de Medición	Registro
<b>HbA1C%</b>	Valor promedio de HbA1C% en un grupo experimental (dieta cetogénica), comparándolo con un grupo control (dieta estándar), después de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio, reportadas por los autores cada artículo incluido en la revisión sistemática/metaanálisis.	Cuantitativa Razon	Media, desviación estándar
<b>Glucosa sérica Basal</b>	Valor promedio de la glucosa sérica (mg/dl) en el grupo experimental (dieta cetogénica), comparado con el grupo control (dieta estándar), después de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio, reportadas por los autores cada artículo incluido en la revisión sistemática/metaanálisis.	Cuantitativa Razon	Media, desviación estándar

<b>Peso corporal</b>	Valor promedio de peso corporal (kg) del grupo experimental (dieta cetogénica), comparado con el de grupo control (dieta estándar), después de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio, reportadas por los autores cada artículo incluido en la revisión sistemática.	Cuantitativa Razon	Media, desviación estándar
<b>Índice de masa corporal</b>	Valor promedio de IMC (kg/m <sup>2</sup> ) en el grupo experimental (dieta cetogénica), comparado con el grupo control (dieta estándar), después de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio, reportadas por los autores cada artículo incluido en la revisión sistemática.	Cuantitativa Razon	Media, desviación estándar

---

#### 5.4. Procedimientos y técnicas

- a. **Fuentes de datos:** Se utilizaron bases de datos como Medline, Scopus, Web of Science, EMBASE Cochrane library; así como bases de literatura gris en Medxiv. Las búsquedas se realizaron desde ahora hasta el 3 de Febrero de 2023, e incluyeron frases clave, MESH (Medline) y tesauros Emtree (Scopus, Embase). Finalmente, para cada base de datos, se aplicará una estrategia de búsqueda (Anexo 1). ("Low-Calorie ketogenic diet" OR "ketogenic diet") AND ("Diabetes" OR "Type 2 diabetes mellitus") fueron las principales frases de búsqueda. No se aplicaron restricciones de idioma ni de fecha de publicación. Además, todas las listas de referencias de los artículos de revisión incluidos y de los estudios pertinentes se

comprobaron manualmente en busca de otros ensayos que puedan estar cualificados.

**b. Criterios de Selección:**

Criterios de inclusión: Se incluyeron en este estudio todos los trabajos que cumplan los criterios: Ensayos controlados aleatorizados, de fase 2 o fase 3; que hayan tratado a pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 con dieta cetogénica comparado con otros tipos de dieta u otras intervenciones.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los resúmenes de congreso, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, reportes y series de casos, y cartas al editor.

**c. Selección de los estudios:** Los autores llevaron a cabo la primera etapa del proceso de selección, evaluando los títulos y las muestras y aplicando los criterios de inclusión y exclusión a cada resultado revisado, de acuerdo con las directrices para la selección de estudios proporcionadas por PRISMA 2020, una vez completadas las búsquedas electrónicas en cada base de datos y eliminadas las entradas duplicadas. Se descargó EndNote 20 con los títulos y resultados de la búsqueda electrónica. Tras esta fase, se buscaron y examinaron los textos completos de los estudios elegidos para apoyar los criterios de inclusión y exclusión. Todos los estudios que hayan finalizado la evaluación del texto completo se incluyeron en la revisión sistemática y se iniciará la extracción de datos.

**d. Desenlaces:** Los desenlaces primarios fueron HbA1C% (mmol/mol) y la glucosa sérica; mientras que los desenlaces secundarios serán peso corporal (kg) e índice de masa corporal (BMI).

**e. Extracción de datos:** Dos autores extrajeron de forma independiente y a ciegas, datos de cada estudio utilizando un formulario de hoja de cálculo Excel previamente creado. De cada estudio se extrajo el autor, el año de publicación, el país, el tipo de investigación, el número de

participantes en cada brazo de intervención, los criterios de selección, la descripción de la intervención y el control, y los resultados primarios y secundarios.

- f. Análisis de riesgo de sesgo:** Los investigadores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo (RoB) mediante el uso de la herramienta RoB 2.0. El RoB por dominio y estudio se describió como bajo, algunas preocupaciones y alto para los Ensayos Controlados Aleatorizados.
- g. Evaluación GRADE:** Se utilizó la técnica GRADE para evaluar el grado de recomendación de la intervención en cuanto a todos los resultados, así como la certeza de la evidencia. El GRADE se basa en sus dominios, que incluyen algunos de los criterios que se evaluaron: riesgo de sesgo, inconsistencia, indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. El resultado y su descripción en tablas de resumen de resultados (Summary of Findings - SoF), que se realizó mediante la herramienta online "GRADEpro GDT", determinará la certeza de la evidencia.

### **5.5. Plan de análisis de datos**

Para el metaanálisis, se realizaron modelos de efectos aleatorios y el método de la varianza inversa. Se utilizó el estimador de Paule-Mandel para la evaluación de la varianza entre estudios. Para los resultados continuos, los efectos de la dieta cetogénica sobre los desenlaces se expresaron como diferencia de medias (DM) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Para los resultados dicotómicos, se evaluó el riesgo relativo (RR) con IC del 95%. Los valores iniciales de los resultados continuos se ajustaron por brazo del ensayo si estuviesen expresados en mediana, o se requiera el cálculo de la diferencia de medias según sea el caso. La heterogeneidad estadística de los efectos entre los ECAs se evaluó mediante la estadística I<sup>2</sup>, con valores correspondientes a niveles de heterogeneidad bajos (<30%), medios (30-60%) y altos (>60%). Para el análisis de sensibilidad, cambiaremos el modelo y el

método de metaanálisis. Con respecto al modelo, se aplicaron efectos fijos, y en cuanto a los métodos, se realizó el método Mantel-Haenzel para los análisis de sensibilidad de los resultados primarios. Se utilizarán las funciones metabin y metacont de la biblioteca meta de R 3.5.1 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)). Para el análisis del sesgo de publicación, se utilizó un gráfico de embudo para evaluar la asimetría que puede indicar un sesgo de publicación.

## **5.6. Aspectos éticos**

El presente trabajo de investigación no requiere con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego. Se le solicita al comité la exoneración debido a que no se expone a ninguna población al ser este un estudio secundario de revisión sistemática. (Anexo 2) Además, se asegura la confiabilidad y reproducibilidad de este estudio al ser inscrito a PROSPERO contando con numero de credencial CRD42023426928.

### III. RESULTADOS

1. **Selección de los estudios:** Luego de la búsqueda, se encontraron 207 registros, de los cuales 33 fueron duplicados y se eliminaron. Los 174 registros pasaron el proceso de selección, eliminándose 160 por título y resumen. Los 14 estudios restantes se evaluaron a texto completo, excluyéndose ocho estudios (relacionados a otros diseños y resúmenes de congreso) e incluyéndose cuatro en la revisión sistemática (29, 33-35). (Figura 1).

**Figura 1:** Diagrama de flujo de selección de estudio para inclusión en el metaanálisis.

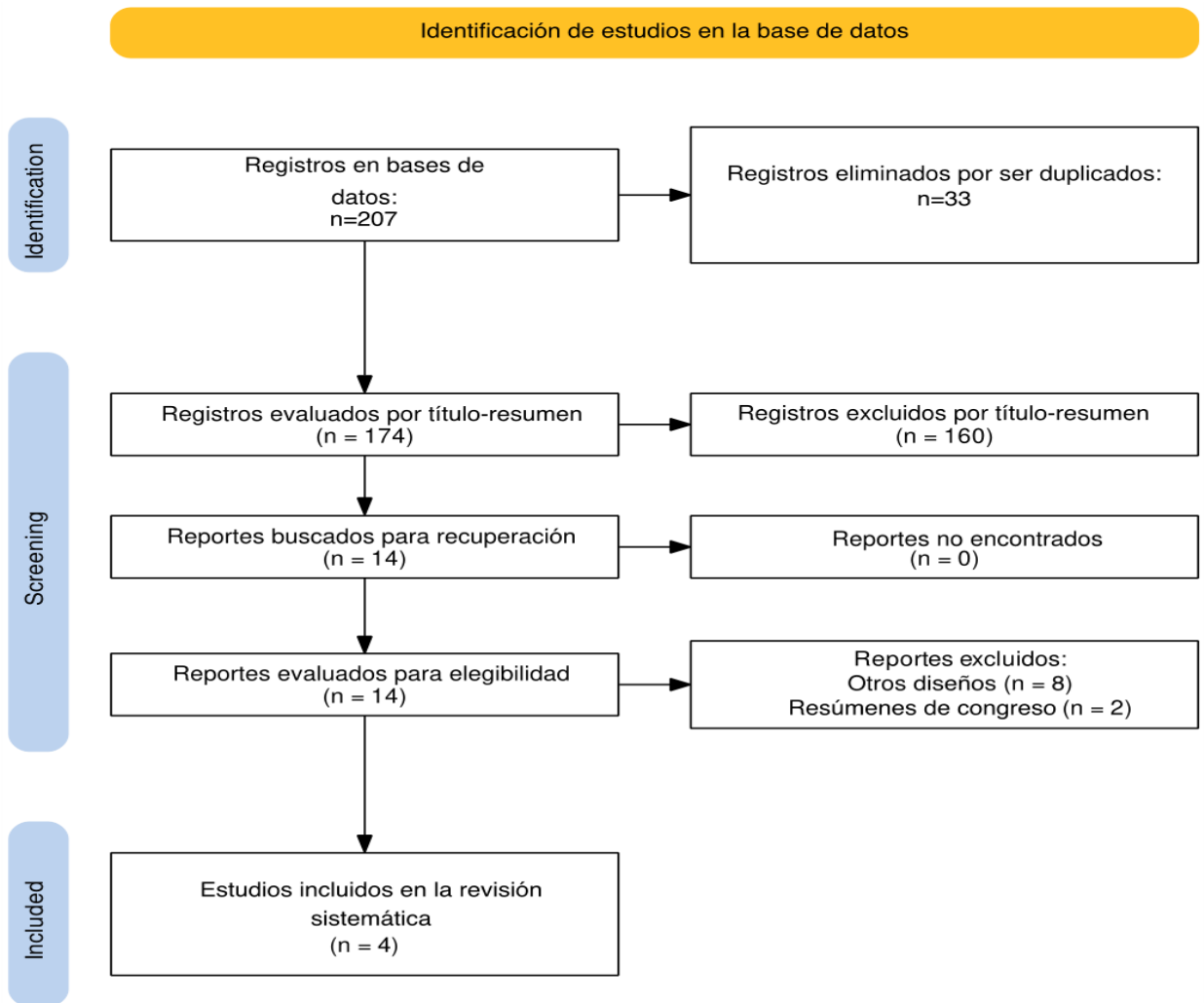


Diagrama de flujo de búsqueda y artículos incluidos.



**2. Características de los estudios incluidos:** Los estudios se realizaron en España, Kuwait, USA y China respectivamente. Todos fueron ensayos controlados aleatorizados, sólo un estudio fue unicéntrico. Se reportaron un total de 301 pacientes que recibieron dieta cetogénica y 229 controles. La dieta cetogénica en todos los estudios fue etiquetada como “baja en carbohidratos”. Las calorías de la intervención oscilaron entre 600 a 1500 kcal/día. Los tratamientos de control reportados fueron variables, entre baja en calorías y grasas o “dieta para diabéticos”. El tiempo de seguimiento entre los estudios fue entre 12 y 32 semanas. La media de la edad fue 47.4 (SD 8.4). (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

Auto r, año	País	Tipo de estudio	Nº participa ntes por brazo	Tipo de intervención	Calorías de la dieta de interven ción	Tipo de control	Tiempo de seguimi ento	%Varo nes	Edad (med ia, SD)	Observaci ones
Goda y et al, 2016	Espa ña	Ensayo controlad o aleatoriza do, multicén trico, paralelo	I= 45 C= 44	Dieta cetogénica de baja caloría (VLCK).	600-800 kcal/día	Dieta baja en caloría s (LC).	16 semanas	I= 45 C= 44	I=54. 9 (8.8) C= 54.2 (7.9)	Dieta VLCK es más eficaz para reducir el peso corporal y mejorar el control glucémico que una dieta hipocalóri ca estándar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2) La dieta cetogénica parece mejorar el control glucémico
Huss ain et al, 2012	Kuw ait	Ensayo controlad o aleatoriza do	I= 220 C= 143	Dieta cetogénica baja en carbohidrat os	< 1500 kcal/día	Dieta baja en caloría s.	24 semanas	NR	I= 45.1 (1.1) C= 39.2 (0.7)	

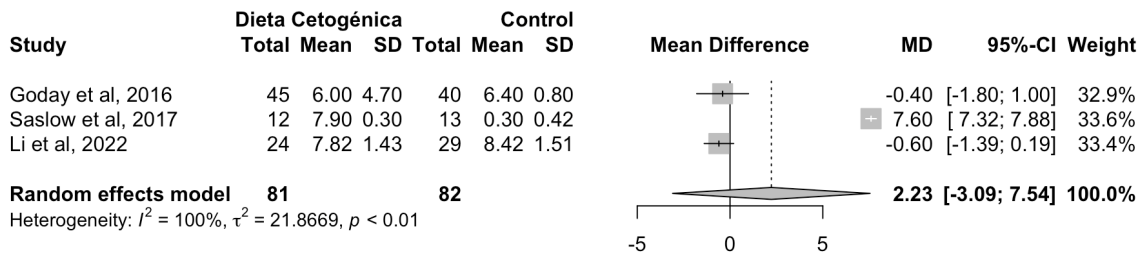
Saslow et al, 2017	USA	Ensayo controlado o aleatorizado, unicéntrico, paralelo	I= 12 C= 13	Dieta cetogénica muy baja en carbohidratos y recomendaciones sobre el estilo de vida	< 1500 kcal/día	Dieta baja en grasas que hace hincapié en las verduras verdes, las fuentes de proteínas magras y una cierta limitación de alimentos ricos en almidón y dulces.	32 semanas	I= 6 C= 4	I= 53 (10.2) C= 58.2 (6.7)	Los individuos con diabetes tipo 2 mejoraron su control glucémico y perdieron más peso tras ser asignados aleatoriamente a un programa en línea de dieta cetogénica y estilo de vida muy bajo en carbohidratos en lugar de a un programa en línea de dieta diabética convencional baja en grasas. Entre los pacientes con sobrepeso u obesidad recién diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, la dieta cetogénica periódica no sólo puede controlar el peso corporal, sino también la glucemia y los lípidos, pero la persistencia a largo plazo es difícil.
Li et al, 2022	China	Ensayo controlado o aleatorizado	I= 24 C= 29	Dieta cetogénica baja en carbohidratos	< 1500 kcal/día	Dieta diabética	12 semanas	NR	I= 36.5 (13.7) C= 37.1 (14.0)	

Tabla de extracción de datos de estudios seleccionados

### 3. Efecto de la dieta cetogénica en los desenlaces:

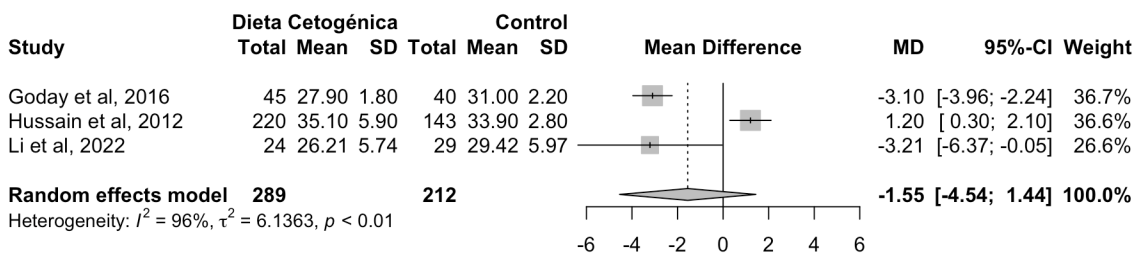
Por disposición del acceso a la información, sólo se evaluaron los desenlaces HbA1C% e IMC.

En pacientes con obesidad y diabetes tipo 2, la dieta cetogénica no aumentó significativamente los niveles de HbA1C% comparado con el control (MD 2.23, IC95% -3.09 a 7.54, p=0.41).



**Figura 2. Efecto de la dieta cetogénica en la HbA1C%**

En pacientes con obesidad y diabetes tipo 2, la dieta cetogénica no redujo significativamente el IMC comparado con el control (MD -1.55, IC95% -4.54 a 1.44, p=0.30).



**Figura 3. Efecto de la dieta cetogénica en el IMC (kg/m2)**

#### 4. Evaluación del riesgo de sesgo

Tres de los estudios sometidos a metaanálisis tuvieron algunas preocupaciones, respecto al dominio 1 (proceso de aleatorización), dominio 2 (desviación de las intervenciones previstas) y dominio 3 (pérdida de datos de desenlaces). (Figura 2)

**Figura 2.** Reporte del análisis de riesgo de sesgo mediante herramienta RoB 2.0

<u>Unique ID</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Gardner et al, 2022						
Goday et al, 2016						
Li et al, 2022						
Saslow et al, 2017						

	Low risk
	Some concerns
	High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

Se observa el resultado de la herramienta RoB 2.0 haciendo la evaluación de sesgo de los estudios sometidos al presente metaanálisis. Proceso de Aleatorización (D1) el estudio de Saslow mostró algunas preocupaciones. Desviación de las intervenciones previstas (D2) el estudio de Goday et al y Li et al. mostraron algunas preocupaciones. Faltan datos de resultados (D3) Li et al mostro algunas preocupaciones. De los estudios incluidos ningún estudio mostró riesgo alto, 3 estudios mostraron algunas preocupaciones, y 1 mostró riesgo bajo.

## 5. Certeza de evidencia GRADE

La intervención mostró tener una muy baja certeza de evidencia y grado de recomendación para los desenlaces evaluados (HbA1C% e IMC). Los dominios en compromiso fueron la inconsistencia e imprecisión. (Tabla 2)

Tabla 2. GRADE

### Dieta Cetogénica comparado con dieta estándar para control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2

**Paciente o población:** control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2

**Configuración:**

**Intervención:** Dieta Cetogénica

**Comparación:** dieta estándar

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con dieta estándar	La diferencia de riesgo con Dieta Cetogénica
HbA1C%	163 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja	-		MD 2.23 % más alto. (3.09 menor a 7.54 más alto.)
Índice de masa corporal (IMC)	501 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja	-		MD 1.55 menor (4.54 menor a 1.44 más alto.)

# Dieta Cetogénica comparado con dieta estándar para control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2

---

**Paciente o población:** control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2

**Configuración:**

**Intervención:** Dieta Cetogénica

**Comparación:** dieta estándar

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con dieta estándar	La diferencia de riesgo con Dieta Cetogénica

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza; **MD:** Diferencia media

## Grados de evidencia del GRADE Working Group

**Alta certeza:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

---

#### **IV. DISCUSIÓN**

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la dieta cetogénica comparado con la dieta baja en calorías en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2. Se encontró que la dieta cetogénica no aumentó significativamente los niveles de HbA1C% comparado con el control, y de igual forma, la dieta cetogénica no redujo significativamente el IMC comparado con el control. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica caracterizada por la resistencia a la insulina y la disminución de la producción de insulina por las células beta del páncreas (36). Perder peso y mantener el control de la glucosa son objetivos clave del tratamiento, ya que la obesidad supone un riesgo importante de desarrollar diabetes de tipo 2 (32).

En pacientes con diabetes de tipo 2, la dieta cetogénica se ha utilizado como estrategia nutricional para perder peso y controlar la glucosa (37). Esta dieta es rica en grasas y baja en hidratos de carbono, lo que hace que el organismo produzca cuerpos cetogénicos en el estómago y entre en cetosis. Cuando el organismo utiliza grasas como fuente de energía en lugar de hidratos de carbono, se produce cetosis (38).

En contraste con el grupo de control, el metaanálisis reveló que la dieta cetogénica no elevó significativamente los niveles de HbA1C% en pacientes con obesidad y diabetes de tipo 2. Este hallazgo sugiere que una dieta convencional puede ser tan eficaz como una dieta cetogénica en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.

En el estudio de Parry-Strong et al, no se encontraron diferencias significativas en el HbA1C% (MD 0.01 IC95% 0.22-0.25; p=0.91), por lo que concluyeron que la dieta cetogénica no disminuye el valor del HbA1C% en pacientes obesos con diabetes mellitus (30).

Además, el metaanálisis reveló que la dieta cetogénica no tuvo un impacto perceptible ni en los niveles de HbA1C% ni en el índice de masa corporal (IMC)

en comparación con el grupo de control. Esto sugiere que una dieta convencional puede ser tan eficaz como una dieta cetogénica para ayudar a los pacientes con diabetes de tipo 2 y obesidad a perder peso y reducir sus niveles de azúcar en sangre.

Otro estudio de metaanálisis, fue el realizado por Zhou et al, donde refieren que tampoco encontraron una reducción significativa del IMC en pacientes que recibieron dieta cetogénica comparada con dietas estándar (MD -1.31; IC95% -3.04-0.41) (27). Estos resultados son significativos porque sugieren que la dieta cetogénica puede no ser la mejor opción para todos los pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad. Los niveles elevados de glucosa en sangre son una característica definitoria de la diabetes de tipo 2 debido a una disminución de la sensibilidad del organismo a la insulina o a una producción inadecuada de esta hormona por parte del páncreas (39,40). La dieta cetogénica es un plan de alimentación rico en grasas y bajo en hidratos de carbono, que puede ayudar a regular los niveles de azúcar en sangre y mejorar la sensibilidad a la insulina (41).

Seguir una dieta cetogénica reduce significativamente la cantidad de hidratos de carbono que consumimos, lo que disminuye la producción de glucosa del organismo (42). En respuesta, el organismo empieza a experimentar un proceso conocido como cetosis, en el que se queman grasas para producir energía en lugar de hidratos de carbono. Al reducir la resistencia a la insulina en los tejidos celulares del organismo, la cetosis puede mejorar la sensibilidad a la insulina (43).

Además, la dieta cetogénica puede ayudar a disminuir la inflamación del organismo, que se ha relacionado con la diabetes de tipo 2 (44). La dieta cetogénica puede mejorar la función de las células productoras de insulina en el páncreas, lo que puede dar lugar a una producción más adecuada de insulina, al reducir la inflamación (45).



La terapia médica nutricional dirigida a la pérdida de peso es uno de los pilares del tratamiento de los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Numerosos estudios epidemiológicos han establecido una conexión entre la obesidad humana y la DMT2, y ambas enfermedades se están extendiendo rápidamente por todo el mundo con graves repercusiones sanitarias (46). De hecho, la pérdida de peso se ha relacionado con mejoras en el control de la glucemia, así como con otros factores de riesgo cardiovascular que suelen estar alterados en los pacientes con DMT2 (47). Sin embargo, en el caso de los adultos con DMT2, las intervenciones no farmacológicas para la pérdida de peso a largo plazo han tenido resultados equivalentes. Como resultado, se requieren tratamientos alternativos de pérdida de peso seguros y efectivos para pacientes con DMT2 (48).

El grado apropiado de restricción calórica y distribución de macronutrientes para la terapia de nutrición médica en la DMT2 no es bien entendido. En un análisis exhaustivo de tratamientos de pérdida de peso para pacientes con DMT2, las dietas muy bajas en calorías (DLBV) combinadas con actividad física moderada y cambios de comportamiento tuvieron los mayores efectos de pérdida de peso (49).

La distribución de macronutrientes debe basarse en una evaluación personalizada de los hábitos dietéticos actuales, las preferencias y los objetivos metabólicos de cada persona, ya que los estudios demuestran que no existe un porcentaje óptimo de calorías procedentes de hidratos de carbono, proteínas y grasas para todos los pacientes diabéticos (49). Numerosos estudios han intentado determinar la combinación ideal de macronutrientes para los planes dietéticos de los pacientes diabéticos, pero una reciente revisión sistemática ha revelado que no existe tal combinación que pueda aplicarse de forma generalizada para conseguir una pérdida de peso satisfactoria en sujetos con DMT2 y que las proporciones de macronutrientes deben adaptarse (50).

Se ha reportado que las dietas altas en proteínas pueden ayudar en la pérdida de peso, mantener la masa corporal magra, mejorar los perfiles de lípidos y glucosa plasmática en pacientes obesos con o sin DMT2, y prevenir la esteatosis hepática en modelos animales obesos (51). Sin embargo, existe la preocupación de que un aumento de la ingesta de proteínas pueda contribuir al deterioro de la función renal, sobre todo en individuos con diabetes establecida o microalbuminuria, y que las terapias ricas en proteínas no sean apropiadas para su uso en el "mundo real". Además, estudios a corto plazo han demostrado una conexión entre la disminución de la ingesta total de carbohidratos y el aumento de la sensibilidad a la insulina y el control de la glucosa. Por el contrario, las actuales directrices de tratamiento de la American Diabetes Association (ADA) para personas con DMT2 establecen que deben consumirse diariamente 130 g de hidratos de carbono digeribles para proporcionar la cantidad adecuada de glucosa como combustible para el sistema nervioso central sin depender del consumo de proteínas o grasas para producir glucosa (42, 50, 51).

Del mismo modo, este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, la poca cantidad de estudios controlados aleatorizados que cumplieron con nuestros criterios de inclusión, ya que tan solo se inscribieron cuatro estudios en nuestro metaanálisis. Debido a un número limitado de estudios que han evaluado el efecto de una dieta cetogénica en pacientes con DMT2. En segundo lugar, los estudios incluidos no tenían datos sobre la cantidad de kcal/día de las dietas que se usaron como control. Así mismo no contaban con datos que se puedan analizar en el metaanálisis para evaluar el efecto de las variables glucosa sérica basal y peso corporal. Tercero, debido a la baja cantidad de estudios incluidos en el metaanálisis, la heterogeneidad fue alta. Esto generó que la inconsistencia sea marcada y disminuya grandemente el grado de recomendación para los desenlaces evaluados.

## **V. CONCLUSIONES**

Los ECA que investigan la eficacia de la DC sobre control glucémico y peso corporal en pacientes obesos con DMT2 incluidos en este estudio no son concluyentes. La poca cantidad de estudios que cumplieron con nuestros criterios de inclusión, el número disminuido de pacientes incluidos en los estudios, y las bajas tasas de evidencia a cerca de las kcal/día de las dietas control, fomentan futuras investigaciones a este respecto.

## VI. Referencias

1. Fruh, Sharon M. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. 2017; 29(1):S3-S14. doi: 10.1002/2327-6924.12510.
2. Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2020;44(6):802-18. doi:10.4093/DMJ.2020.0258.
3. Liu Y, Luo X. New practice in semaglutide on type-2 diabetes and obesity: clinical evidence and expectation. *Frontiers of Medicine*. 2022;16(1):17-24. doi:10.1007/s11684-021-0873-2.
4. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12. doi:10.3389/fphar.2021.807548.
5. Tahrani AA, Morton J. Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: A review. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(4):802-40. doi:10.1002/oby.23371.
6. Jang JE, Cho Y, Lee BW, Shin ES, Lee SH. Effectiveness of Exercise Intervention in Reducing Body Weight and Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J*. 2019 Jun;43(3):302-318. doi: 10.4093/dmj.2018.0062. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30604592; PMCID: PMC6581545.
7. Zucatti KP, Teixeira PP, Wayerbacher LF, Piccoli GF, Correia PE, Fonseca NKO, Moresco KS, Guerra BA, Maduré MG, Farenzena LP, Frankenberg AD, Brietzke E, Halpern B, Franco O, Colpani V, Gerchman F. Long-term Effect of Lifestyle Interventions on the Cardiovascular and All-Cause Mortality of Subjects With Prediabetes

and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2787-2795. doi: 10.2337/dc22-0642. PMID: 36318674.

8. Hewage SS, Wu S, Neelakantan N, Yoong J. Systematic review of effectiveness and cost-effectiveness of lifestyle interventions to improve clinical diabetes outcome measures in women with a history of GDM. *Clin Nutr ESPEN*. 2020 Feb;35:20-29. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.10.011. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31987117.
9. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):337-355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013. PMID: 34399949.
10. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5):442-449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838. PMID: 31657690; PMCID: PMC7475801.
11. Vergès B. Intestinal lipid absorption and transport in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2022 Oct;65(10):1587-1600. doi: 10.1007/s00125-022-05765-8. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35908083.
12. Durrer C, McKelvey S, Singer J, Batterham AM, Johnson JD, Wortman J, et al. Pharmacist-led therapeutic carbohydrate restriction as a treatment strategy for type 2 diabetes: the Pharm-TCR randomized controlled trial protocol. *Trials*. 2019;20(1):781. doi:10.1186/s13063-019-3873-7.
13. Vesely JM, DeMattia LG. Obesity: dietary and lifestyle management. *FP Essent*. 2014;425:11-5.
14. Plotti F, Terranova C, Luvero D, Bartolone M, Messina G, Feole L, et al. Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. *Chemotherapy*. 2020;65(3-4):77-84. doi:10.1159/000510839.

15. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219149.
16. Colacci M, Fralick J, Oduyayo A, Fralick M. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2022 Feb;46(1):10-15.e2. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.04.006. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34116926.
17. Zhang K, Bai P, Dai H, Deng Z. Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2021 Feb;15(1):52-58. doi: 10.1016/j.pcd.2020.06.001. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32605879.
18. Cucuzzella M, Riley K, Isaacs D. Adapting Medication for Type 2 Diabetes to a Low Carbohydrate Diet. *Front Nutr*. 2021;8:688540. doi:10.3389/fnut.2021.688540.
19. Emadian A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr*. 2015 Nov 28;114(10):1656-66. doi: 10.1017/S0007114515003475. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26411958; PMCID: PMC4657029.
20. Gavidia K, Kalayjian T. Treating Diabetes Utilizing a Low Carbohydrate Ketogenic Diet and Intermittent Fasting Without Significant Weight Loss: A Case Report. *Front Nutr*. 2021;8:687081. doi:10.3389/fnut.2021.687081.
21. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11(5). doi:10.3390/nu11050962.

22. Westman EC, Tondt J, Maguire E, Yancy WS, Jr. Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13(5):263-72. doi:10.1080/17446651.2018.1523713.
23. Batch JT, Lamsal SP, Adkins M, Sultan S, Ramirez MN. Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus.* 2020 Aug 10;12(8):e9639. doi: 10.7759/cureus.9639. PMID: 32923239; PMCID: PMC7480775.
24. Dowis K, Banga S. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 May 13;13(5):1654. doi: 10.3390/nu13051654. PMID: 34068325; PMCID: PMC8153354.
25. Nasser S, Vialichka V, Biesiekierska M, Balcerczyk A, Pirola L. Effects of ketogenic diet and ketone bodies on the cardiovascular system: Concentration matters. *World J Diabetes.* 2020;11(12):584-95. doi:10.4239/wjd.v11.i12.584.
26. Zaki HA, Iftikhar H, Bashir K, Gad H, Samir Fahmy A, Elmoheen A. A Comparative Study Evaluating the Effectiveness Between Ketogenic and Low-Carbohydrate Diets on Glycemic and Weight Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2022 May 31;14(5):e25528. doi: 10.7759/cureus.25528. PMID: 35800806; PMCID: PMC9246466.
27. Zhou C, Wang M, Liang J, He G, Chen N. Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 22;19(16):10429. doi: 10.3390/ijerph191610429. PMID: 36012064; PMCID: PMC9408028.
28. Walton CM, Perry K, Hart RH, Berry SL, Bikman BT. Improvement in Glycemic and Lipid Profiles in Type 2 Diabetics with a 90-Day

Ketogenic Diet. *J Diabetes Res.* 2019;2019:8681959.

doi:10.1155/2019/8681959.

29. Li S, Lin G, Chen J, Chen Z, Xu F, Zhu F, et al. The effect of periodic ketogenic diet on newly diagnosed overweight or obese patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):34.  
doi:10.1186/s12902-022-00947-2.
30. Parry-Strong A, Wright-McNaughton M, Weatherall M, Hall RM, Coppell KJ, Barthow C, et al. Very low carbohydrate (ketogenic) diets in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(12):2431-42. doi:10.1111/dom.14837.
31. Gardner CD, Landry MJ, Perelman D, Petlura C, Durand LR, Aronica L, Crimarco A, Cunanan KM, Chang A, Dant CC, Robinson JL, Kim SH. Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2022 Sep 2;116(3):640-652. doi: 10.1093/ajcn/nqac154. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2022 Dec 19;116(6):1904. PMID: 35641199; PMCID: PMC9437985.
32. Choi YJ, Jeon SM, Shin S. Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;12(7). doi:10.3390/nu12072005.
33. Hussein TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition.* 2012;28(10):1016-21.  
doi:10.1016/j.nut.2012.01.016.
34. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras AB, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus



hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*. 2016;6(9):e230. doi:10.1038/nutd.2016.36.

35. Saslow LR, Mason AE, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H, et al. An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2017;19(2):e36. doi:10.2196/jmir.5806.
36. Dyson P. Very low carbohydrate ketogenic diets and diabetes. *Pract Diabetes*. 2020;37(4):121-6. doi:10.1002/pdi.2284.
37. Detopoulou P, Papadopoulou SK, Voulgaridou G, Dedes V, Tsoumana D, Gioxari A, et al. Ketogenic Diet and Vitamin D Metabolism: A Review of Evidence. *Metabolites*. 2022;12(12). doi:10.3390/metabo12121288.
38. Panhans CM, Gresham G, Amaral JL, Hu J. Exploring the Feasibility and Effects of a Ketogenic Diet in Patients With CNS Malignancies: A Retrospective Case Series. *Front Neurosci*. 2020;14. doi:10.3389/fnins.2020.00390.
39. Soto-Mota A, Norwitz NG, Evans R, Clarke K, Barber TM. Exogenous ketosis in patients with type 2 diabetes: Safety, tolerability and effect on glycaemic control. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00264. doi:10.1002/edm2.264.
40. Perkison WB, Adekanye JA, de Oliveira Otto MC. Dietary Interventions and Type 2 Diabetes in Youth: a Fresh Look at the Evidence. *Current Nutrition Reports*. 2018;7(4):227-34. doi:10.1007/s13668-018-0241-2.
41. Li MJ, Yuan JY. Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutricion Hospitalaria*. 2022;39(4):916-23. doi:10.20960/nh.3987.
42. Ludwig DS. The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *Journal of Nutrition*. 2020;150(6):1354-9. doi:10.1093/jn/nxz308.

43. Luo W, Zhang J, Xu D, Zhou Y, Qu Z, Yang Q, et al. Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2022;9. doi:10.3389/fnut.2022.1092031.
44. Mongioi LM, Cimino L, Condorelli RA, Magagnini MC, Barbagallo F, Cannarella R, et al. Effectiveness of a very low calorie ketogenic diet on testicular function in overweight/obese men. *Nutrients.* 2020;12(10):1-11. doi:10.3390/nu12102967.
45. Liu YT, Bharmal SH, Kimita W, Petrov MS. Effect of acute ketosis on lipid profile in prediabetes: findings from a cross-over randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1). doi:10.1186/s12933-022-01571-z.
46. Landry MJ, Crimarco A, Perelman D, Durand LR, Petlura C, Aronica L, et al. Adherence to Ketogenic and Mediterranean Study Diets in a Crossover Trial: The Keto-Med Randomized Trial. *Nutrients.* 2021;13(3). doi:10.3390/nu13030967.
47. Magnusdottir OK, Gunnarsdottir I, Birgisdóttir BE. Dietary guidelines in type 2 diabetes: The Nordic diet or the ketogenic diet? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(5):315-9. doi:10.1097/MED.0000000000000361.
48. Titcomb TJ, Liu B, Wahls TL, Snetselaar LG, Shadyab AH, Tabung FK, et al. Comparison of the Ketogenic Ratio of Macronutrients with the Low-Carbohydrate Diet Score and their Association with Risk of Type 2 Diabetes in Postmenopausal Women: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative. *J Acad Nutri Diet.* 2023. doi:10.1016/j.jand.2022.12.004.
49. Diamond DM, Bikman BT, Mason P. Statin therapy is not warranted for a person with high LDL-cholesterol on a low-carbohydrate diet. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(5):497-511. doi:10.1097/MED.0000000000000764.

50. Dyńska D, Kowalcze K, Ambrozkiwicz F, Paziewska A. Effect of the Ketogenic Diet on the Prophylaxis and Treatment of Diabetes Mellitus: A Review of the Meta-Analyses and Clinical Trials. *Nutrients*. 2023;15(3). doi:10.3390/nu15030500.
51. Guess ND. Could Dietary Modification Independent of Energy Balance Influence the Underlying Pathophysiology of Type 2 Diabetes? Implications for Type 2 Diabetes Remission. *Diabetes Ther*. 2022;13(4):603-17. doi:10.1007/s13300-022-01220-4.

## VIII. ANEXOS

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda por base de datos

BASE	ESTRATEGIA	RESULTADOS
MEDLINE	<p>#1: ("Low-Calorie ketogenic diet" OR "ketogenic diet" OR "Ketogenic Diet" OR "Diets, Ketogenic" OR "Ketogenic Diets")</p> <p>#2: ("Diabetes" OR "Type 2 diabetes mellitus")</p> <p>#3: ("Randomized Controlled Trial" OR "Randomised Controlled Trial" OR "Clinical Trials, Randomized" OR "Trials, Randomized Clinical" OR "Controlled Clinical Trials, Randomized" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trial")</p>	47
SCOPUS	<p>#1: TITLE-ABS-KEY ("Low-Calorie ketogenic diet" OR "ketogenic diet" OR "Ketogenic Diet" OR "Diets, Ketogenic" OR "Ketogenic Diets")</p> <p>#2: TITLE-ABS-KEY ("Diabetes" OR "Type 2 diabetes mellitus")</p> <p>#3: TITLE-ABS-KEY ("Randomized Controlled Trial" OR "Randomised Controlled Trial" OR "Clinical Trials, Randomized" OR "Trials, Randomized Clinical" OR "Controlled Clinical Trials, Randomized" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trial")</p>	129

WOS	<p>#1: ("Low-Calorie ketogenic diet" OR "ketogenic diet" OR "Ketogenic Diet" OR "Diets, Ketogenic" OR "Ketogenic Diets")</p> <p>#2: ("Diabetes" OR "Type 2 diabetes mellitus")</p> <p>#3: ("Randomized Controlled Trial" OR "Randomised Controlled Trial" OR "Clinical Trials, Randomized" OR "Trials, Randomized Clinical" OR "Controlled Clinical Trials, Randomized" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trial")</p>	31
EMBASE	<p>ketogenic diet'/exp OR 'ketogenic diet'</p> <p>'non insulin dependent diabetes mellitus'</p> <p>'randomized controlled trial'</p>	

**Anexo 2.** Resolución de aprobación y exoneración del comité de bioética.



**UPAO**

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION  
Comité de Bioética

**RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0271-2023-UPAO**

Trujillo, 05 de junio de 2023

**VISTO**, la solicitud de fecha 03 de junio de 2023 presentada por el (la) alumno (a) CHÁVEZ SÁNCHEZ OSCAR IVÁN, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

**CONSIDERANDO:**

Que por solicitud, el (la) alumno (a) CHÁVEZ SÁNCHEZ OSCAR IVÁN solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N°3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el (la) alumno (a), el Comité Considera que el proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de investigación;

**SE RESUELVE:**

**PRIMERO: APROBAR** el proyecto de investigación: EFICACIA DE LA DIETA CETOGÉNICA SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO Y PESO CORPORAL EN PACIENTES OBESOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

**SEGUNDO: DAR** cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.**

  
  
*Dr. José Guillermo González Cabeza*  
*Presidente del Comité de Bioética*  
*UPAO*