

---

# Papel de la cetosis nutricional en el manejo de la diabetes tipo 2: una revisión sistemática

---

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

---

Autor: Albert Carbó Jordà  
Directora: Mireia Obón Santacana

---

Primer semestre curso 2020-2021



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

# Índice

Resumen .....	4
Abstract .....	5
Lista de abreviaturas.....	6
1. Introducción .....	8
2. Objetivos.....	13
2.1. Objetivo general .....	13
2.2. Objetivos específicos.....	13
2.3. Preguntas investigables.....	13
3. Metodología.....	14
3.1. Tipo de estudio y estrategia de búsqueda .....	14
3.2. Criterios de selección de los estudios.....	15
3.3. Resultados de la búsqueda .....	16
4. Resultados.....	17
4.1. Dieta cetogénica.....	17
4.1.1. Efectos sobre el control glucémico y los marcadores de riesgo cardiovascular .....	24
4.1.2. Efectos sobre el peso, IMC, perímetro abdominal y masa grasa .....	25
4.1.3. Adherencia a la DC.....	26
4.1.4. Seguridad y efectos adversos de la DC.....	26
4.1.5. Efectos sobre las necesidades de medicación AD.....	27
4.2. Ayuno intermitente.....	28
4.2.1. Efectos sobre el control glucémico y los marcadores de riesgo cardiovascular .....	30
4.2.2. Efectos sobre el peso, IMC, perímetro abdominal y masa grasa .....	30
4.2.3. Adherencia a la dieta .....	30
4.2.4. Seguridad y efectos adversos del AI.....	30
4.2.5. Efectos sobre las necesidades de medicación AD.....	31
5. Discusión.....	32
5.1. Dieta cetogénica.....	32
5.2. Ayuno intermitente.....	36
5.3. Limitaciones, fortalezas y nuevas preguntas a investigar.....	37

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	39
7. Conclusiones .....	42
8. Bibliografía.....	43
ANEXO 1.....	52

## Resumen

**Introducción:** la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad con una elevada prevalencia a nivel mundial, y se espera que esta prevalencia aumente progresivamente en las próximas décadas. El tratamiento inicial que se ofrece al paciente recientemente diagnosticado es a nivel nutricional y de estilo de vida, en un intento de poder controlar la enfermedad y evitar el tratamiento farmacológico. Este tratamiento nutricional debe ser individualizado en función de cada paciente, y se pueden ofrecer distintos patrones dietéticos en su manejo, incluidos aquellos que generan cetosis nutricional (CN), como la dieta cetogénica (DC) o el ayuno intermitente (AI).

**Objetivo general:** evaluar la repercusión de la CN en el control glucémico y los marcadores de riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2.

**Metodología:** revisión sistemática de artículos publicados entre 2010 y 2020 en relación a la DC y el AI en pacientes con DM2. Tras la búsqueda en las bases de datos, y de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 17 artículos que se analizaron en esta revisión.

**Resultados:** la DC ofrece, respecto a las dietas de restricción calórica (DRC), un mejor control glucémico y una mejoría de los marcadores cardiometabólicos, así como reducción de peso y de masa grasa, sin efectos adversos significativos. Además, la DC consigue reducir la medicación antidiabética. El AI no ha demostrado inferioridad respecto a las DRC, considerándose una alternativa terapéutica a las DRC.

### **Palabras clave**

Revisión sistemática, cetosis, diabetes, cetogénica, ayuno intermitente.

## Abstract

**Introduction:** type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a worldwide high prevalent disease. It's expected that T2DM prevalence will keep growing in the coming decades. When a patient is diagnosed the first line of treatment consists of nutritional and lifestyle advice, trying to control the disease and avoid medical treatment. This nutritional therapy should be individually designed depending on each patient. Different dietetic approaches can be offered to manage this condition, including those that induce nutritional ketosis (NK), like ketogenic diet (KD) or intermittent fasting (IF).

**General objective:** to evaluate the NK impact on the glycemic control and cardiovascular risk markers in patients with T2DM.

**Methods:** systematic review of the published articles between 2010 and 2020 related to KD and IF in patients with T2DM. After the database search, and according to the inclusion and exclusion criteria, 17 articles were obtained and further analyzed in this review.

**Results:** the KD, compared to the calorie restriction diets (CRD), provides a better glycemic control and improvement in cardiometabolic markers, along with weight and fat mass loss, with no significant adverse effects. Likewise, the KD achieves a reduction in the antidiabetic medication. IF did not show inferiority when compared to CRD, thus, it can be considered as a CRD alternative.

### *Keywords*

Systematic review, ketosis, diabetes, ketogenic, intermittent fasting.

## Lista de abreviaturas

<b>AD</b>	Antidiabética
<b>ADOs</b>	Antidiabéticos orales
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>AI</b>	Ayuno intermitente
<b>AM</b>	Ayuno modificado
<b>ART</b>	Alimentación restringida en el tiempo
<b>CC</b>	Cuerpos cetónicos
<b>CHO</b>	Carbohidratos
<b>CN</b>	Cetosis nutricional
<b>DBC</b>	Dieta baja en carbohidratos
<b>DBG</b>	Dieta baja en grasas
<b>DC</b>	Dieta cetogénica
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DM1</b>	Diabetes mellitus tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes mellitus tipo 2
<b>DMBC</b>	Dieta muy baja en carbohidratos
<b>DMed</b>	Dieta Mediterránea
<b>DRC</b>	Dieta de restricción calórica
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>EHNA</b>	Esteatosis hepática no alcohólica
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica
<b>GB</b>	Glucemia basal

<b>HbA<sub>1c</sub></b>	Hemoglobina glicosilada
<b>HOMA-IR</b>	Homeostatic Model Assessment of Insuline Resistance
<b>IB</b>	Insulinemia basal
<b>IDR</b>	Ingestas dietéticas de referencia
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>iSGLT2</b>	Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
<b>LADA</b>	Diabetes autoinmune latente del adulto
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>T4L</b>	Tetrayodotironina libre
<b>TA</b>	Tensión arterial
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TSH</b>	Hormona estimulante de la tiroides
<b>VG</b>	Variabilidad glucémica

## 1. Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), *la diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la presencia de hiperglucemia en ausencia de tratamiento. A largo plazo, la DM aumenta el riesgo de nefropatía, retinopatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), disfunción eréctil y enfermedades infecciosas (1).*

En su actualización de 2019, la OMS clasifica la diabetes en los siguientes grupos:

- **Diabetes tipo 1 (DM1)**, caracterizada por la destrucción inmunomediada de las células  $\beta$  pancreáticas y por su aparición en la infancia y la adolescencia.
- **Diabetes tipo 2 (DM2)**, en la que hay diversos grados de disfunción de las células  $\beta$  y de resistencia a la insulina y que se asocia habitualmente al sobrepeso y a la obesidad. Supone el 90-95% de los casos de DM.
- **Hiperglucemia detectada durante el embarazo**, ya sea el debut de DM1 o DM2 detectado durante la gestación, o bien la diabetes gestacional.
- **Formas híbridas**, como la diabetes inmunomediada del adulto de lenta evolución, antes llamada diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), similar a la DM1, pero con un debut más tardío en la edad adulta, cierta preservación de las células  $\beta$  y con características asociadas al síndrome metabólico.
- **Otros tipos de diabetes**, como la diabetes monogénica o la diabetes inducida por fármacos o por enfermedades pancreáticas, endocrinas o infecciosas.
- **Diabetes no clasificada**, término que se debería utilizar cuando no queda claro a qué grupo diagnóstico pertenece la DM, especialmente tras el momento de su diagnóstico.

Además de esta clasificación, existen otras, como la de la American Diabetes Association (ADA) (2) o la de la Fundación redGDPS (3), siguiendo todas ellas criterios similares para clasificar los distintos tipos de DM.

Según el Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional para la Diabetes de 2019, la **prevalencia** mundial de DM (tanto DM1 como DM2) es actualmente del 9,3% para la franja de edad de entre 20 y 79 años y se espera que aumente en un 25% en 2030 y en un 51% en 2045. En Europa, la prevalencia actual es del 8,9% y en España del 10,5% (4). El estudio di@bet.es, llevado a cabo en España entre 2008 y 2017, concluye que la incidencia en nuestro país es de 11,6 casos/1.000 personas-año, siendo la incidencia de diabéticos no diagnosticados de 7,9 casos/1.000 personas-año (5).



En el tratamiento de la DM no solo son importantes los fármacos, sino también la **intervención en los estilos de vida** de los pacientes, como la alimentación, la actividad física o el abandono del consumo de tóxicos como el tabaco o el alcohol. En este sentido, el manejo nutricional es un aspecto fundamental para un buen control de la enfermedad y para la prevención de sus complicaciones. La ADA, en la edición de 2020 de sus *Standards of Care*, recomienda, con un nivel de evidencia A, la **terapia nutricional individualizada**, y con un nivel B reconoce que **diversos patrones dietéticos pueden ser adecuados** para el manejo de la enfermedad. De entre estos patrones, la **reducción de carbohidratos (CHO)** es la estrategia que cuenta con mayor evidencia para el control glucémico (nivel B). En resumen, la ADA considera que no hay una distribución de macronutrientes ideal y, por lo tanto, el consejo dietético debe ajustarse a cada paciente. Así, dietas como la Mediterránea (DMed), la baja en carbohidratos (DBC) y las vegetarianas pueden ser apropiadas para el paciente diabético (6).

La cuestión sobre la cantidad de CHO de la dieta ha ido evolucionando en las distintas recomendaciones nutricionales publicadas por la ADA. Así, en 2004, no recomendaba una ingesta inferior a 130 g/día de CHO, argumentando que la glucosa es el principal combustible del sistema nervioso central (7). En 2008 la ADA contemplaba la posibilidad de que la restricción de CHO por debajo de estas cifras podría contribuir a mejorar los valores de glucemia basal (GB), a pesar de que la evidencia era de baja calidad y recomendaba la realización de nuevos estudios para verificar esta circunstancia, así como la seguridad de este perfil dietético (8). Ya en 2013, asumió que la evidencia sobre la cantidad de CHO de la dieta de los pacientes con DM era poco concluyente, y que debería tenerse en cuenta, a la hora de establecer una dieta individualizada, el hecho de que la cantidad de CHO ingeridos y la disponibilidad de insulina son los factores más influyentes en la glucemia postprandial (nivel A). Asimismo, se introdujo el concepto de las **dietas muy bajas en CHO (DMBC)** como aquellas que restringen su consumo a 21-70 g/día (9). Finalmente, en las últimas recomendaciones publicadas en 2019, las DBC y las **DMBC o cetogénicas (DC) se consideran como opciones nutricionales adecuadas**. Se describe a las DMBC como aquellas que restringen la ingesta de CHO a 20-50 g/día para inducir la **cetosis nutricional (CN)**. Tanto las DBC como las DMBC tienen, como potenciales beneficios, la reducción de la HbA<sub>1c</sub>, la pérdida de peso, la disminución de las cifras de tensión arterial (TA), el aumento de HDL y la disminución de triglicéridos (TG) (10).

En estas mismas recomendaciones de la ADA se pone énfasis en el hecho de que la reducción de los CHO totales son la opción con mayor evidencia para reducir la glucemia y que esta estrategia se puede aplicar a distintos patrones dietéticos. Además, en pacientes con DM2 que no cumplen objetivos o en los que precisan reducir su medicación antidiabética (AD), la aplicación de una DBC o una DMBC son estrategias viables a tener en cuenta. En relación a las DMBC recomienda que sean implementadas por nutricionistas expertos. Además, sugiere realizar estudios adicionales en subgrupos de personas especialmente vulnerables, como aquellas con enfermedad renal crónica (ERC), trastornos de la conducta alimentaria (TCA) y en embarazadas, para disponer de mayor evidencia antes de emitir recomendaciones en estos subgrupos (10).

También se alude en estas recomendaciones al **ayuno intermitente** (AI), dado el creciente interés sobre esta forma de alimentación basada en el tiempo en el que se lleva a cabo la ingesta y en la que la composición de la dieta pasa a un segundo plano. Se concluye que la cantidad de estudios disponibles son insuficientes y de baja calidad como para afirmar que este tipo de alimentación sea potencialmente beneficioso para los pacientes con DM2. Aun así, describe resultados puntuales como la reducción de peso, de la HbA<sub>1c</sub>, de las dosis de AD, de la TA y del apetito, así como mejoría en la respuesta de las células  $\beta$  y en la sensibilidad a la insulina. De nuevo, pone de manifiesto la falta de estudios acerca de la seguridad del AI en personas vulnerables (10).

La CN es el estado fisiológico provocado por la restricción de CHO en la dieta o por el ayuno de más de 12 horas. La disminución de la glucemia supone una caída de la insulina y un aumento del glucagón plasmático. Este activa la glucogenólisis hepática, proporcionando glucosa al cerebro hasta agotarse los depósitos, e induce la lipólisis en el tejido adiposo, liberándose ácidos grasos y glicerol al torrente sanguíneo. Los ácidos grasos son degradados a acetil-CoA, que en el hígado se transforma en cuerpos cetónicos (CC), fundamentalmente  $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacetato. Los CC pueden aportar hasta un 60% de los requerimientos de ATP del organismo, siendo el resto proporcionado mediante la gluconeogénesis a partir de aminoácidos y glicerol (11) (12).

La concentración de CC en la CN varía entre 0,5 y 3 mg/dL, lejos de la cetoacidosis, que tiene lugar a partir de 10 mg/dL y que es característica de los pacientes con DM1, aunque ocasionalmente se puede presentar en los pacientes con DM2 bajo determinadas circunstancias (11) (13).

Las estrategias para inducir la CN son las DC y las distintas formas de AI. Las DC se caracterizan por ser ricas en grasas, dada la restricción de CHO, con un contenido similar o ligeramente superior en proteínas respecto a las ingestas dietéticas de referencia (IDR).

En cuanto al AI, se trata de combinar la ingesta calórica habitual con periodos de restricción calórica. Estos periodos de restricción pueden ser diarios, con un número variable de horas al día en las que no se toman alimentos, hasta periodos de días completos de restricción calórica intercalados entre días de ingesta habitual. A pesar de la popularidad que está adquiriendo el AI en los últimos años, hay que tener en cuenta que el ayuno religioso, como pueden ser los periodos de Cuaresma o el Ramadán, son formas de restricción de la alimentación que se han practicado durante siglos (14).

Los distintos tipos de AI son los siguientes (15):

- **Ayuno a días alternos**, en el que en los días de ayuno se consumen bebidas y alimentos no energéticos.
- **Ayuno modificado (AM)**, como la dieta 5:2, en la que se consume un 20-25% de los requerimientos energéticos diarios dos días a la semana no consecutivos.
- **Alimentación restringida en el tiempo (ART)**, donde se limita la ventana de alimentación a menos de 12 horas.
- **Ayuno religioso**, como pueden ser:
  - Ramadán: ayuno desde la salida hasta la puesta del sol, cuando se consume una comida especialmente energética. Antes de la salida del sol se toma también una comida algo más ligera. En resumen, las horas de ayuno suelen ser unas 12.
  - Los miembros de la Iglesia de Jesucristo de los Santos de los Últimos Días suelen practicar ayunos durante periodos extensos de tiempo.
  - Los Adventistas del Séptimo Día consumen su última comida de las dos diarias por la tarde, de modo que el periodo de ayuno nocturno es especialmente significativo.

Los potenciales beneficios de las DC se han evaluado en diversas revisiones sistemáticas. En las realizadas por Bueno *et al.* (2013), Sackner-Bernstein *et al.* (2015) y Gjuladin-Hellon *et al.* (2018), se comparan las DC con las dietas bajas en grasas (DBG) en individuos obesos. En ellas se concluye que las DC generan una mayor pérdida de peso y un mejor perfil en diversos marcadores de riesgo cardiovascular, como disminución de TG, disminución de la TA y aumento de HDL. También se observa un

aumento de LDL, aunque a expensas generalmente de las partículas menos aterogénicas. Como contrapartida, parece ser que esta superioridad de las DC se limita a los primeros 6 a 12 meses de las intervenciones (16) (17) (18).

Respecto al AI, en la revisión sistemática de Moon *et al.* (2020) se evalúan diversos estudios que comparan la modalidad de ART con las dietas de restricción calórica (DRC). Los hallazgos sugieren que la ART consigue una mayor pérdida de peso, así como disminución de la TA, de la glucemia y de los TG, sin cambios en las fracciones de colesterol (19). Por su parte, en una comunicación de casos clínicos al British Medical Journal de Furmli *et al.* (2018), se presentan los casos de tres pacientes con DM2 en tratamiento con antidiabéticos orales (ADOs) e insulina que, tras una intervención de siete a once meses mediante AM, consiguieron prescindir de la insulina y de la mayor parte de los ADOs que tenían prescritos (20).

Estas distintas aproximaciones a la CN han sido evaluadas en multitud de estudios, tanto en animales como en humanos, y se investiga sobre su potencial beneficio en diversos tipos de patologías además de la obesidad, como son la DM2, la EHNA, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades neurológicas (21).

Los pacientes con DM2 disponen de una gran variedad de **opciones farmacológicas** para el tratamiento de su patología. De entrada suele administrarse metformina, fármaco que disminuye la gluconeogénesis hepática e induce la captación de glucosa a nivel muscular y reduce su absorción a nivel intestinal. En función de la respuesta, pueden añadirse otras líneas de tratamiento, como los secretagogos como las sulfonilureas (estimulan la secreción de insulina), los fármacos con actividad incretínica (estimulan la secreción de insulina y disminuyen la de glucagón, además de retrasar el vaciamiento gástrico), los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2, que estimulan la glucosuria) y, finalmente, la insulina (22).

A pesar de disponer de todas estas opciones farmacológicas para la DM2, **más de la mitad de los pacientes no consigue un buen control glucémico** (23). Teniendo en cuenta que el manejo a nivel nutricional de la DM2 es primordial para su tratamiento, es importante poder ofrecer a los pacientes una adecuada educación nutricional. A estos se les suelen pautar las IDR, como las DBG o las DRC, que muchos pacientes no llevan a cabo por diversos motivos, como pueden ser que no se ajusten a sus preferencias alimentarias, a sus creencias o a su contexto cultural, y además no se suele hacer un seguimiento periódico sobre sus hábitos dietéticos para intentar reconducirlos (24).

Tal y como recomienda la ADA, **hay que ofrecer propuestas individualizadas por parte de profesionales expertos, los cuales pueden ofrecer una DBC o incluso una DC o una pauta de AI en pacientes concretos.** Además, si un paciente nos consulta acerca de este tipo de dietas, debemos ser capaces de valorar su idoneidad a pesar de que no se ajusten a las IDR.

El objetivo de este trabajo es evaluar el papel que la CN puede tener en el manejo de los pacientes con DM2. Dado que la evidencia disponible aún es bastante limitada, el análisis de los estudios disponibles en la última década puede aportar más información sobre los posibles beneficios de estos patrones dietéticos en pacientes con DM2.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo general:

- Revisar los estudios disponibles sobre las estrategias dietéticas que inducen la CN y evaluar su repercusión en el control glucémico y los marcadores de riesgo cardiovascular en los pacientes con DM2.

### 2.2. Objetivos específicos:

- Investigar si estas dietas son más efectivas para perder peso que las IDR.
- Conocer si los potenciales beneficios de estas dietas son debidos únicamente a la pérdida de peso.
- Revisar los cambios antropométricos que inducen estas dietas. En concreto, si producen pérdida de masa muscular además de masa grasa.
- Valorar la adherencia a estas propuestas dietéticas a largo plazo.
- Evaluar la seguridad y los posibles efectos adversos de estos patrones dietéticos, así como las posibles interacciones con los distintos tratamientos disponibles para la DM2.
- Analizar si estas dietas consiguen reducir las necesidades de tratamiento farmacológico para la DM2.

### 2.3. Preguntas investigables:

- ¿En pacientes con DM2, se consiguen mejores objetivos de control glucémico con las dietas que inducen la CN en comparación con las IDR?
- ¿Las dietas basadas en la CN son superiores a las IDR en la mejoría del perfil cardiometabólico de los pacientes con DM2?

- ¿En pacientes con DM2, las dietas que inducen la CN son un tratamiento más eficaz para perder peso que las IDR?
- ¿En pacientes con DM2, el aumento de la proporción de grasas de las DC provoca un peor perfil de marcadores de riesgo cardiovascular que las IDR?
- ¿Son estas dietas seguras para los pacientes con DM2 en comparación con las IDR?
- ¿Las dietas basadas en la CN consiguen disminuir los requerimientos farmacológicos de los pacientes con DM2 en mayor medida que las IDR?
- ¿La adherencia a estas dietas es superior, en pacientes con DM2, respecto a las IDR?

### 3. Metodología

#### 3.1. Tipo de estudio y estrategia de búsqueda:

Revisión sistemática de artículos publicados desde 2010 hasta 2020 relacionados con la DC y el AI en pacientes con DM2 en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, LILACS y Google Scholar.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron “diabetes” y una de las siguientes: “alternate day”, “alternate fasting”, “carbohydrate restriction”, “extended fasting”, “intermittent fasting”, “ketogenic”, “ketosis”, “low carbohydrate”, “modified fasting”, “restricted feeding” y “time restricted”. La búsqueda se limitó a los títulos y resúmenes de los artículos.

Las distintas sintaxis y filtros aplicados en cada una de las bases de datos se adjuntan en el Anexo 1. Los filtros se utilizaron para acotar los resultados obtenidos en base a los siguientes criterios de inclusión de esta revisión: tipo de estudio, fecha de publicación, población de estudio (humanos adultos) e idioma inglés.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis obtenidos mediante esta estrategia de búsqueda se revisaron con la finalidad de obtener estudios adicionales no localizados mediante estos parámetros, siendo excluidos de esta revisión tras su lectura.

### 3.2. Criterios de selección de los estudios:

La selección de los artículos obtenidos mediante esta estrategia de búsqueda, una vez eliminados los artículos duplicados, se realizó mediante la lectura crítica de los títulos y, en caso necesario, de los resúmenes de los artículos, para determinar su relación con los objetivos de esta revisión sistemática. Una vez realizada esta selección, se procedió a un nuevo cribado mediante los criterios de inclusión y exclusión que se exponen a continuación.

#### Criterios de inclusión:

- Población: adultos con DM2.
- Diseño: ensayos clínicos con una duración mínima de 3 meses en los que se comparan las DC o el AI con las IDR.
- Fecha de publicación: entre 2010 y 2020.
- Resultados primarios:
  - Cambios en los marcadores de control glucémico: HbA<sub>1c</sub>, GB, insulinemia basal (IB).
  - Cambios en los marcadores de riesgo cardiovascular: TA, TG, HDL, LDL.
  - Cambios en los valores de composición corporal: peso, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, masa grasa, masa magra.
- Resultados secundarios:
  - Efectos adversos.
  - Interacciones con el tratamiento farmacológico de la DM2.
  - Disminución de las necesidades de tratamiento farmacológico.
  - Adherencia a la dieta.
- Estudios publicados en inglés.
- Estudios conformes a estos criterios encontrados a través de las referencias de los estudios incluidos.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con DM distinta a la DM2.
- Estudios en mujeres embarazadas o lactantes.
- Estudios sobre el ayuno religioso.
- Estudios en animales.
- Estudios duplicados.
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis.

### 3.3. Resultados de la búsqueda:

Se muestra a continuación el proceso de selección de los 17 artículos incluidos en esta revisión sistemática:



Figura 1 Proceso de selección de artículos. Elaboración propia, 2021.



## 4. Resultados

### 4.1. Dieta cetogénica:

Se muestra a continuación el resumen de los 14 artículos incluidos en este apartado, con las características de los estudios y los resultados obtenidos tras las intervenciones.

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<b>Iqbal et al. (2010)</b> (25)	<p>Ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 2 años de duración con 2 grupos de intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (&lt;30 g/día de CHO) sin restricción calórica y con consejo sobre consumo de grasas saludables y fibra.</li> <li>• DBG (≤30% grasas) con un déficit de 500 kcal/día.</li> </ul> <p>En ambos grupos se ofreció educación nutricional y recomendaciones sobre actividad física.</p>	<p>144 sujetos obesos con DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 70.</li> <li>• DBG: 74.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 42.</li> <li>• DBG: 34.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB.</li> <li>• TA.</li> <li>• Colesterol total, HDL, LDL, TG.</li> <li>• Peso.</li> <li>• Nivel de actividad física (autoinforme).</li> <li>• Ingesta calórica y distribución de macronutrientes (autoinforme).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>En el 6º mes, el grupo DC obtuvo una diferencia significativa de HbA<sub>1c</sub> respecto al grupo DBG (-0,5% vs. -0,1%),</b> pero al final de la intervención se igualaron ambos grupos, no pudiendo evidenciarse cambios significativos respecto a los valores iniciales del estudio en ninguno de ellos</li> <li>• Tampoco hubo diferencias significativas entre grupos al final del estudio a nivel de perfil lipídico, excepto una ligera disminución de TG más importante en el grupo DC (26 mg/dL vs 13 mg/dL).</li> <li>• No se observaron diferencias en la TA ni en la pérdida de peso entre ambos grupos al final de la intervención.</li> <li>• No hubo diferencias entre grupos a nivel de ingesta calórica, así como tampoco en la distribución de macronutrientes.</li> <li>• Tampoco hubo diferencias a nivel de actividad física.</li> <li>• Se concluyó que <b>era necesaria una intervención conductual intensiva</b> en cualquiera de las dos dietas para conseguir los objetivos planteados, con un contacto más frecuente con los sujetos a estudio que el planteado en este ECA.</li> </ul>
<b>Goldstein et al. (2011)</b> (26)	<p>ECA de 1 año de duración. Tras 1 mes con enfoque dietético para detener la hipertensión (DASH) se aleatorizaron los sujetos en 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (25-40 g/día de CHO), sin restricción calórica y con consejo sobre consumo de grasas saludables.</li> <li>• DRC según recomendaciones de la ADA de 2001.</li> </ul>	<p>52 sujetos obesos con DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 26.</li> <li>• DRC: 26.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 12.</li> <li>• DRC: 10.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB.</li> <li>• TA.</li> <li>• Colesterol total, HDL y TG.</li> <li>• Peso.</li> <li>• Cetonuria.</li> <li>• Albuminuria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En ambos grupos se observaron <b>diferencias significativas tras la intervención a nivel de HbA<sub>1c</sub> y perfil lipídico.</b></li> <li>• No se encontraron diferencias significativas a nivel de TA, ni pérdida de peso, ni en GB, ni HbA<sub>1c</sub> entre ambos grupos.</li> <li>• En el brazo de DC, <b>la mayor reducción de peso se observó en los pacientes con cetosis nutricional.</b></li> <li>• <b>No se observaron datos de afectación renal</b> en ninguno de los grupos.</li> <li>• La adherencia a la DC se demostró dificultosa en la muestra, aumentando el consumo de CHO con el paso del tiempo.</li> </ul>

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<p><b>Goday et al. (2016) (27)</b></p>	<p>ECA multicéntrico de 4 meses de duración con dos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (&lt;50 g/día de CHO) con restricción calórica en 3 fases hasta conseguir los objetivos de peso, cuando se inició una DRC.</li> <li>• DRC basada en las recomendaciones de la ADA de 2013 (déficit 500-1000 kcal/día).</li> </ul> <p>En ambos grupos se administró educación nutricional y de estilos de vida, así como educación conductual.</p>	<p>89 sujetos obesos con DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 45.</li> <li>• DRC: 44.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 5.</li> <li>• DRC: 8.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GB, HbA<sub>1c</sub>, resistencia a insulina medida mediante el <i>Homeostatic Model Assessment of Insuline Resistance</i> (HOMA-IR).</li> <li>• Colesterol total, LDL, HDL, TG.</li> <li>• Función hepática (transaminasas y bilirrubina).</li> <li>• Ácido úrico.</li> <li>• Peso, IMC, perímetro abdominal.</li> <li>• Adherencia a la dieta mediante cuestionario.</li> <li>• Función renal (creatinina plasmática, albuminuria, filtrado glomerular).</li> <li>• Sodio, potasio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La GB disminuyó en ambos grupos</b> de forma significativa respecto a la inicial, pero solo <b>en el DC la disminución de HbA<sub>1c</sub> fue significativa. La disminución de HOMA-IR fue significativamente superior en el grupo DC.</b></li> <li>• El perfil lipídico entre ambos grupos fue similar al final de la intervención, excepto por <b>los TG, que disminuyeron de forma significativa en el grupo DC.</b></li> <li>• La función hepática no presentó cambios al final del estudio.</li> <li>• <b>La pérdida de peso, IMC y de perímetro abdominal fue significativamente superior en el grupo DC.</b></li> <li>• La adherencia fue similar entre ambos grupos.</li> <li>• Al final de la intervención, <b>no hubo diferencias significativas a nivel de seguridad entre ambos grupos</b>, siendo la función renal y hepática equiparables, así como el ácido úrico y los iones. Según los autores, la mayor carga proteica de la DC no supuso un empeoramiento de la función renal, a pesar de reconocer la corta duración del estudio.</li> </ul>
<p><b>Saslow et al. (2017) (28)</b></p>	<p>ECA de 32 semanas de duración y formato a distancia en 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (20-50 g/día de CHO) sin restricción calórica. Además, se les ofrecieron dispositivos para medir la cetonuria, así como educación nutricional y conductual, y recomendaciones sobre actividad física e higiene del sueño.</li> <li>• Dieta basada en el método del plato para diabéticos de la ADA (medio plato de vegetales bajos en almidón, un cuarto de CHO y un cuarto de proteínas magras), además de educación nutricional.</li> </ul>	<p>25 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 12.</li> <li>• ADA: 13.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 1.</li> <li>• ADA: 6.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• HDL, LDL, TG.</li> <li>• Peso (autoinforme).</li> <li>• Ingesta (mediante aplicación online).</li> <li>• Evaluación psicológica mediante cuestionarios, evaluando la relación con el hecho de tener DM, la relación con la dieta, posibles síntomas depresivos y estado emocional.</li> <li>• Síntomas físicos como vitalidad, fatiga, mediante cuestionarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reducción significativa de HbA<sub>1c</sub> en el grupo DC, de hasta casi el doble que en el grupo ADA.</b></li> <li>• <b>Los TG disminuyeron significativamente en el grupo DC</b>, mientras que LDL y HDL permanecieron sin cambios significativos respecto a los valores iniciales en ambos grupos.</li> <li>• Se consiguió una <b>pérdida de peso significativamente superior en el grupo DC.</b></li> <li>• La evaluación de la ingesta demostró una <b>adherencia similar a ambas dietas.</b></li> <li>• Ninguno de los grupos presentó problemas en relación a la percepción de la enfermedad ni síntomas depresivos. El grupo DC tuvo una mejor relación y confianza con la dieta en comparación con el grupo control.</li> <li>• El grupo DC, en comparación al control, presentó en la semana 16 disminución de síntomas como meteorismo y cefalea, pero aumento del estreñimiento.</li> </ul>

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<p><b>Saslow et al. (2017)</b> (29)</p>	<p>ECA de 12 meses de duración, con 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (20-50 g/día CHO) sin restricción calórica. Se les entregaron dispositivos para medir la cetonemia.</li> <li>• DRC (déficit 500 kcal/día) y baja en grasas.</li> </ul> <p>En ambos brazos, se ofreció consejo acerca de actividad física, educación conductual para mejorar la adherencia y la higiene del sueño.</p>	<p>34 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2 o prediabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 16.</li> <li>• DRC: 18.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 2.</li> <li>• DRC: 3.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB, IB, HOMA-IR.</li> <li>• Colesterol total, LDL, HDL, TG.</li> <li>• Peso, IMC.</li> <li>• Necesidad de medicación AD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>En ambos grupos se redujo la HbA<sub>1c</sub> de forma significativa</b>, siendo el descenso mayor en el grupo DC.</li> <li>• El perfil lipídico fue similar en ambos grupos, excepto <b>la proporción TG/HDL, que disminuyó en mayor medida en el grupo DC.</b></li> <li>• <b>La pérdida de peso y de IMC fue también significativa</b> en ambos grupos, pero superior en el DC.</li> <li>• <b>De forma significativa, en el grupo DC disminuyó la necesidad de ADOs como sulfonilureas e incretínicos.</b> También disminuyó la necesidad de metformina, aunque no de forma significativa, en comparación con el grupo control.</li> </ul>
<p><b>Hallberg et al. (2018)</b> (30)</p>	<p>Ensayo clínico no aleatorizado de 1 año con 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (&lt;30 g/día de CHO) sin restricción calórica, con énfasis sobre la ingesta de grasas saludables. Contaron con soporte intensivo a través de telemedicina o de forma presencial según preferencias, con educación nutricional, conductual y la posibilidad de medir la cetonemia a domicilio. Los sujetos fueron reclutados mediante anuncios o remitidos por profesionales sanitarios.</li> <li>• Control: pacientes con DM2 y sus hábitos dietéticos habituales pautados por Atención Primaria o Endocrinología.</li> </ul>	<p>349 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 262.</li> <li>• Control: 87.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 44.</li> <li>• Control: 9.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB, IB, HOMA-IR.</li> <li>• Colesterol total, LDL, HDL, TG.</li> <li>• TA</li> <li>• Función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina).</li> <li>• Ácido úrico.</li> <li>• Función tiroidea (TSH, T4L).</li> <li>• Peso.</li> <li>• Cetonemia.</li> <li>• Adherencia.</li> <li>• Función renal: filtrado glomerular, balance nitrogenado.</li> <li>• Necesidad de medicación AD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En comparación con el grupo control, <b>el grupo DC presentó reducciones significativas a nivel de HbA<sub>1c</sub>, GB, IB, HOMA-IR, TA, peso, TG y pruebas de función hepática. Estos resultados fueron significativos ya al día 70 de la intervención</b>, manteniéndose hasta el final del estudio. El grupo DC presentó asimismo <b> aumentos significativos en los niveles de HDL y LDL.</b></li> <li>• No se produjeron cambios en los niveles de ácido úrico ni de función tiroidea.</li> <li>• No se produjeron cambios a nivel de la función renal.</li> <li>• El grupo DC presentó un <b>elevado nivel de adherencia.</b></li> <li>• <b>Se redujo la necesidad de medicación AD en el grupo DC de forma significativa</b> respecto al control.</li> <li>• Se reconoció que el hecho de que los participantes en el grupo DC fueron autoseleccionados y <b>la mayor intensidad de la intervención respecto al grupo control</b> pudo jugar un papel importante en estos resultados.</li> </ul>

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<b>Tay et al. (2018)</b> (31)	<p>ECA de 2 años de duración con 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 14% CHO, 28% proteínas, 58% grasas (&lt;10% saturadas).</li> <li>• DBG: 53%, 17%, 30% (&lt;10%).</li> </ul> <p>En ambos grupos, las dietas son hipocalóricas (déficit 500-1000 kcal/día) y van acompañadas de ejercicio aeróbico y de resistencia, así como de educación nutricional.</p>	<p>115 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 58.</li> <li>• DBG: 57.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 25.</li> <li>• DBG: 30.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB, HOMA-IR.</li> <li>• Variabilidad glucémica (VG).</li> <li>• Colesterol total, LDL, HDL, TG.</li> <li>• TA.</li> <li>• Peso, perímetro abdominal, masa grasa/magra.</li> <li>• Cetonemia.</li> <li>• Función renal (creatinina plasmática, albuminuria, filtrado glomerular).</li> <li>• Necesidad de medicación AD.</li> <li>• Ingesta dietética.</li> <li>• Actividad física.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En ambos grupos se consiguieron <b>disminuciones significativas y equivalentes en HbA<sub>1c</sub>, peso, perímetro abdominal, y masa magra.</b></li> <li>• <b>En el grupo DC se obtuvo una menor VG</b>, variable que se considera factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones en la DM.</li> <li>• <b>El grupo DC consiguió mayor reducción de TG</b>, manteniendo los niveles de HDL. Los niveles de LDL no variaron entre ambos grupos.</li> <li>• <b>La TA disminuyó significativamente de forma similar</b> en ambos grupos.</li> <li>• <b>No se evidenciaron signos de disfunción renal</b> en ninguno de los 2 grupos de intervención.</li> <li>• Se dio importancia para el éxito de ambas dietas y a la adherencia a las mismas al hecho de realizarse una <b>intervención intensiva</b>, con contacto frecuente con los sujetos a estudio.</li> <li>• <b>En grupo DC se consiguió disminuir la medicación AD en una proporción de más de 2 veces superior al grupo DBG.</b></li> </ul>
<b>Athinarayanan et al. (2019)</b> (32)	<p>Ensayo clínico no aleatorizado de 2 años con 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (&lt;30 g/día de CHO) sin restricción calórica, con énfasis sobre la ingesta de grasas saludables. Contaron con soporte intensivo a través de telemedicina o de forma presencial según preferencias, con educación nutricional, conductual y la posibilidad de medir la cetonemia a domicilio. Los sujetos fueron reclutados mediante anuncios o remitidos por profesionales sanitarios.</li> <li>• Control: pacientes con DM2 y sus hábitos dietéticos habituales pautados por Atención Primaria o Endocrinología.</li> </ul>	<p>349 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 262.</li> <li>• Control: 87.</li> </ul> <p>Pérdidas al año:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 44.</li> <li>• Control: 9.</li> </ul> <p>Pérdidas totales a los 2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 68.</li> <li>• Control: 19.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB, IB, HOMA-IR.</li> <li>• Colesterol total, LDL, HDL, TG.</li> <li>• TA.</li> <li>• Función hepática: transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, puntuación de hígado graso no alcohólico y fibrosis.</li> <li>• Ácido úrico.</li> <li>• Función tiroidea (TSH, T4L).</li> <li>• Peso.</li> <li>• Densidad mineral ósea, masa grasa, masa magra.</li> <li>• Adherencia.</li> <li>• Función renal: filtrado glomerular, balance nitrogenado, creatinina plasmática.</li> <li>• Necesidad de medicación AD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se trata de la evaluación al segundo año de seguimiento de los datos de los sujetos del estudio de Hallberg. <i>et al.</i> de 2018 (30).</li> <li>• En comparación al grupo control, <b>el grupo DC presentó, a los 2 años, niveles significativamente inferiores de HbA<sub>1c</sub>, GB, IB y HOMA-IR.</b></li> <li>• En el grupo DC, a los 2 años <b>se observaron aumentos significativos de LDL y HDL, disminuyendo los TG.</b></li> <li>• <b>La TA disminuyó en ambos grupos</b> de forma significativa, aunque sin diferencias entre ellos.</li> <li>• Se observó <b>mejoría significativa en los indicadores de función hepática e hígado graso no alcohólico</b> en el grupo DC respecto al grupo control.</li> <li>• <b>El peso se redujo también de forma significativa en el grupo DC, así como la masa grasa</b>, sin cambios en la densidad mineral ósea.</li> <li>• <b>La adherencia se mantuvo elevada en el grupo DC</b>, según los autores, por una intervención de alta intensidad.</li> <li>• <b>En el grupo DC mejoró significativamente el filtrado glomerular</b>, disminuyendo en el grupo control el nivel de ácido úrico. No se observaron diferencias en el resto de marcadores renales ni tiroideos.</li> <li>• <b>Se redujo la necesidad de medicación AD de forma significativa en el grupo DC.</b></li> </ul>

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<b>Breukelman et al. (2019)</b> (33)	<p>Estudio pre-test/post-test de 16 semanas con 3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (&lt;50 g/día de CHO).</li> <li>• DC más ejercicio (mínimo 10.000 pasos la mayoría de los días de la semana).</li> <li>• Control: sin cambios en hábitos.</li> </ul> <p>A ambos grupos de intervención con DC se les proporcionaron instrucciones sobre como rellenar los formularios de registro dietético e instrucciones sobre la intervención en una primera visita.</p>	<p>39 sujetos con DM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 10.</li> <li>• DC + ejercicio: 12.</li> <li>• Control: 13.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio: 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB, IB.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>No se encontraron diferencias significativas</b> entre los 3 grupos al final de la intervención en ninguna de las variables de estudio: HbA<sub>1c</sub>, GB e IB.</li> </ul>
<b>Govers et al. (2019)</b> (34)	<p>Estudio retrospectivo multicéntrico de 1 año con 3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (36-75 g/día de CHO) sin restricción calórica. Inducción con 36 g/día, seguida de fase de 75 g/día hasta conseguir objetivos de peso, cuando se pasa a fase de mantenimiento con una mayor proporción de CHO.</li> <li>• DBC (50-100 g/día CHO).</li> <li>• DRC.</li> </ul>	<p>344 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 110.</li> <li>• DBC: 123.</li> <li>• DRC: 111.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• Peso.</li> <li>• Necesidad de medicación AD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Los niveles de HbA<sub>1c</sub> al final del estudio fueron similares en los grupos DC y DBC</b>, siendo ambos significativamente inferiores a los valores obtenidos a los 12 meses por el grupo DRC.</li> <li>• <b>La media relativa de pérdida de peso del grupo DC respecto a los otros 2 grupos fue superior de forma significativa.</b></li> <li>• En cuanto a la medicación AD a los 12 meses, <b>la reducción de metformina fue superior significativamente en el grupo DC</b> respecto a los otros 2 grupos. En cuanto a la <b>disminución de sulfonilureas e insulina</b>, esta significación fue solo al comparar el grupo DC con el DRC.</li> </ul>
<b>Walton et al. (2019)</b> (35)	<p>Estudio descriptivo longitudinal de 90 días.</p> <p>La intervención fue una DC de hasta 30 g/día de CHO, preferiblemente a partir de vegetales bajos en almidón y sin limitación para el consumo de proteínas y grasas.</p> <p>Se recomendó no modificar la actividad física habitual.</p> <p>Se realizaron visitas semanales para evaluar la adherencia y medir la cetonemia.</p>	<p>11 mujeres obesas con DM2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• LDL, HDL, TG.</li> <li>• TA.</li> <li>• Transaminasas.</li> <li>• Peso, altura, IMC.</li> <li>• Cetonemia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se produjo una <b>reducción significativa tras la intervención del peso y el IMC, así como de la TA y la HbA<sub>1c</sub>.</b></li> <li>• En cuanto al perfil lipídico, la reducción de LDL no fue significativa, mientras que <b>el aumento de HDL y la reducción de TG sí lo fueron, así como la reducción de la proporción TG/HDL.</b></li> <li>• No se observaron diferencias a nivel de transaminasas.</li> </ul>

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<b>Ahmed et al.</b> <b>(2020)</b> (36)	<p>Estudio retrospectivo con 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (<math>\leq 20</math> g/día de CHO), sin restricción calórica, mantenida como mínimo durante 3 meses en pacientes de consultas de endocrinología remitidas a un especialista en cirugía bariátrica y a los que se aconsejó seguir esta dieta.</li> <li>• Dieta basada en las recomendaciones de la ADA mantenida durante mínimo 3 meses administrada por un endocrinólogo.</li> </ul> <p>Se realizaron hasta 4 visitas a los sujetos a lo largo de 21 semanas.</p> <p>A ambos grupos se recomendó aumentar su actividad física en 30 minutos diarios y mantener una buena higiene del sueño.</p>	<p>124 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 49.</li> <li>• Control: 75.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB.</li> <li>• LDL, HDL, TG.</li> <li>• TA.</li> <li>• Transaminasas.</li> <li>• Peso.</li> <li>• Necesidad de medicación AD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>El grupo DC presentó una disminución significativa de la HbA<sub>1c</sub> y de GB</b> respecto al control.</li> <li>• No se observaron diferencias significativas tras la intervención en ninguno de los grupos respecto a la TA, perfil lipídico y transaminasas.</li> <li>• También <b>fue significativa la pérdida de peso del grupo DC</b> en comparación con el control.</li> <li>• En cuanto a la necesidad de AD, <b>en el grupo DC se produjo una mayor reducción en el uso de insulina, así como otros fármacos</b> como metformina, incretínicos e iSGLT2, <b>llegando en algunos casos a suspender alguna de estas medicaciones.</b></li> </ul>
<b>Li et al.</b> <b>(2020)</b> (37)	<p>ECA de 12 semanas con 2 grupos de dietas isocalóricas de 1500 kcal/día:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC (30-50 g/día de CHO).</li> <li>• Dieta basada en las recomendaciones de la ADA.</li> </ul>	<p>60 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 30.</li> <li>• Control: 30.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 6.</li> <li>• Control: 1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB, IB.</li> <li>• Colesterol total, LDL, HDL, TG.</li> <li>• Ácido úrico.</li> <li>• Peso, altura, IMC.</li> <li>• Perímetro abdominal.</li> <li>• Adherencia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En ambos grupos, respecto a los valores iniciales, se produjeron <b>descensos significativos de peso, IMC, perímetro abdominal, colesterol total, LDL, TG, HbA<sub>1c</sub>, GB e IB, y aumento significativo de HDL.</b></li> <li>• El impacto sobre estos indicadores fue <b>superior de forma significativa en el grupo DC</b> respecto al grupo control.</li> <li>• <b>El ácido úrico aumentó significativamente en el grupo DC.</b></li> <li>• Los sujetos del grupo DC comunicaron una menor adherencia por considerar los alimentos bajos en CHO poco apetecibles.</li> </ul>

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<b>Struik <i>et al.</i> (2020) (38)</b>	<p>ECA de 16 semanas con 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 14% CHO, 28% proteínas, 58% grasas (&lt;10% saturadas).</li> <li>• DBG: 53%, 17%, 30% (&lt;10%).</li> </ul> <p>En ambos grupos, las dietas son hipocalóricas (déficit 500-1000 kcal/día) y van acompañadas de ejercicio aeróbico y de resistencia, así como de educación nutricional.</p>	<p>84 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DC: 41.</li> <li>• DBG: 43.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percepciones relacionadas con el apetito mediante cuestionario.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se trata de un análisis secundario del ECA de Tay <i>et al.</i> de 2018 (31).</li> <li>• No hubo respuestas distintas entre grupos en relación a la sensación diaria de ayuno entre comidas ni a nivel de hambre y deseo de comer.</li> <li>• En relación al grupo DBG, el grupo DC presentó menor sensación de plenitud de forma significativa a las 4 y 16 semanas, así como un mayor deseo de consumo de alimentos a la 4ª semana.</li> <li>• Se concluyó que, a diferencia de otras DC sin restricción calórica, <b>en este caso la limitación en la ingesta pudo conducir a una mayor sensación de apetito</b>, dado que la restricción de CHO implica también una menor cantidad de alimentos a ingerir.</li> </ul>

Tabla 1 Estudios que evaluaron la DC en pacientes con DM2. Elaboración propia, 2020.

**Nota sobre los estudios incluidos:** el estudio realizado por Struik *et al.* en 2020 (38) es un análisis secundario del estudio realizado por Tay *et al.* en 2018 (31), y ha sido incluido en esta revisión porque aporta información específica acerca de la percepción de los pacientes acerca del apetito, dado que este puede influir en la adherencia a la dieta. No fueron analizadas otras variables, dado que ya fueron revisadas en su momento en el estudio original.

#### 4.1.1. Efectos sobre el control glucémico y los marcadores de riesgo cardiovascular

De los 14 estudios incluidos en esta revisión, en 12 de ellos se comprobó la mejoría en algunos de los parámetros relacionados con el **control glucémico**, como la HbA<sub>1c</sub>, la GB, la IB o el HOMA-IR (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (34) (35) (36) (37). En general, la variable más frecuentemente mejorada fue la HbA<sub>1c</sub>, aunque en 1 de los estudios esta reducción fue solo significativa a los 6 meses, desapareciendo este efecto al terminar la intervención a los 24 meses (25).

En cuanto a la posible contribución de la DC a la mejoría de este control glucémico, en 9 de estos 12 estudios se demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la DC en comparación con los controles (27) (28) (29) (30) (32) (34) (35) (36) (37). Hay que tener en cuenta que 1 de los estudios no tenía grupo de control (35).

Tay *et al.* (31) fueron los únicos en medir la variabilidad glucémica (VG), índice que en los últimos años se considera como factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones de la DM (39). En su estudio, demostraron que el grupo de DC tenía una menor VG respecto al control, resultado positivo dado que a menor VG menor aparición de complicaciones.

En relación al **perfil lipídico**, en 9 de ellos se demostró una mejoría del mismo (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (35) (37), siendo significativamente superior en el grupo DC respecto al control en todos ellos excepto en 2 estudios (26) (29). En los 9 estudios con mejoría del perfil lipídico, se demostró una disminución significativa de los TG y, en 2 de ellos, una disminución del cociente TG/HDL (29) (35), cuyo valor se correlaciona de forma positiva con el efecto aterogénico de los lípidos plasmáticos (40). En cuanto a las partículas LDL y HDL, se encontraron cambios significativos en el grupo DC en 4 estudios: en 1 aumentó el HDL (35), en 1 aumentaron el HDL y el LDL (30) y en otro aumentó el HDL y disminuyó el LDL (37). Los cambios en el resto de estudios que evaluaron el perfil lipídico no fueron significativos (25) (36).

En cuanto a la **TA**, fue evaluada en 7 estudios (25) (26) (30) (31) (32) (35) (36). Se observaron reducciones significativas de la TA en ambos grupos en 3 de estos estudios (30) (31) (32), siendo la reducción de la TA significativamente superior en el grupo DC respecto al control en 1 de ellos (30). En el estudio que



no contaba con grupo control, también se observó una reducción significativa de la TA tras la intervención (35).

Respecto a las pruebas de función hepática, que se relacionan con la presencia de **EHNA** especialmente en individuos con sobrepeso u obesidad (41), fueron determinadas en 5 estudios (27) (30) (32) (35) (36), mejorando significativamente en 2 de ellos, siendo esta mejoría más pronunciada en los grupos DC en ambos estudios (30) (32).

Por último, otros marcadores de riesgo cardiovascular como son el **ácido úrico** (42) o la **función tiroidea** (43) fueron evaluados en diversos de los estudios incluidos. En concreto, el ácido úrico fue medido en 4 estudios (27) (30) (32) (37), siendo significativamente superior en el grupo DC en 1 estudio (37), significativamente inferior en el grupo control en 1 estudio (32) y sin diferencias significativas en los otros 2 estudios (27) (30). Por su parte, la función tiroidea fue evaluada en 2 estudios (30) (32), donde no se observaron diferencias tras las intervenciones.

Otros marcadores de riesgo cardiovascular como el peso y el perímetro abdominal son abordados en el siguiente punto.

#### **4.1.2. Efectos sobre el peso, IMC, perímetro abdominal y masa grasa**

En los 12 estudios en los que se evaluó el **peso** (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (34) (35) (36) (37), este disminuyó significativamente tras la intervención en todos ellos excepto en 2 estudios (25) (26), siendo significativamente superior la pérdida de peso en el grupo DC en 9 de ellos (27) (28) (29) (30) (32) (34) (35) (36) (37).

En el estudio realizado por Goldstein *et al.* (26), a pesar de no observarse una reducción de peso significativa, sí se comprobó que la mayor pérdida de peso se produjo en aquellos sujetos del grupo DC que consiguieron alcanzar la cetosis nutricional.

El **IMC** fue evaluado tras la intervención en 4 estudios (27) (29) (35) (37), siendo en todos ellos significativamente inferior en el grupo DC respecto al control.

El **perímetro abdominal** se determinó en 3 estudios (27) (31) (37), siendo en 2 de ellos significativamente inferior tras la intervención y, en ambos casos, el descenso fue superior en el grupo DC (27) (37).

Por último, la **proporción de masa grasa** se evaluó en 2 estudios (31) (32), permaneciendo igual en 1 de ellos tras la intervención (31), y reduciéndose de forma significativa en el otro, más intensamente en el grupo DC (32).

#### 4.1.3. Adherencia a la DC

La adherencia a la DC y a las dietas de control se evaluó en 9 de los estudios (25) (26) (27) (28) (30) (31) (32) (37) (38). En 2 de ellos la adherencia fue baja en ambos grupos de estudio, siendo la **intervención en estos estudios de baja intensidad**, con poco contacto con los sujetos a estudio (25) (26). En otro estudio se informó de baja adherencia a la DC, dado que los sujetos adujeron que los alimentos bajos en CHO eran poco apetecibles (37).

En otros 3 estudios la adherencia fue similar entre ambos grupos (27) (28) (31). En uno de ellos fue especialmente elevada a pesar de administrar dietas de restricción calórica en ambos grupos de estudio, pero este hecho coincidió con una **intervención de alta intensidad**, con un contacto frecuente con los sujetos a estudio (31). En el análisis secundario de este último estudio se evaluaron las percepciones subjetivas en relación con el apetito (38). Los resultados obtenidos fueron que el grupo DC presentó una mayor sensación de apetito a lo largo de la intervención respecto al grupo control, hecho que se atribuyó a la restricción calórica. A pesar de que en ambos grupos las dietas eran isocalóricas, la DC (14% CHO) indujo esta mayor sensación de apetito que la dieta control, que era baja en grasa, pero con un contenido de CHO del 53%.

En los últimos 2 estudios, la adherencia fue mucho mayor en el grupo DC, coincidiendo también con una intervención más intensiva en este grupo respecto al control (30) (32).

#### 4.1.4. Seguridad y efectos adversos de la DC

La seguridad de la DC fue evaluada en diversos estudios. Es especialmente relevante la preocupación por los efectos adversos a nivel de la función renal, dado que en estas dietas suele haber un aumento del contenido proteico y se ha postulado que esto puede tener una repercusión negativa a largo plazo (27). En los 5 estudios en los que se midió la función renal (26) (27) (30) (31) (32), con una duración variable entre 4 meses y 2 años, **no hubo indicios de que la DC repercutiera en los parámetros de filtrado glomerular, creatinina plasmática o albuminuria**. Incluso en 1 de los estudios el filtrado glomerular en el grupo DC fue significativamente superior tras la intervención (32).

En general, **los efectos adversos de la DC comunicados no fueron significativamente relevantes**, presentándose también en similares proporciones en las dietas de control en los estudios en los que se aborda este aspecto. Algunos de los efectos adversos comunicados en sujetos que siguieron la DC fueron meteorismo, sensación de plenitud, cefalea y estreñimiento.

#### **4.1.5. Efectos sobre las necesidades de medicación AD**

Los cambios en la medicación AD de los sujetos fueron evaluados en 6 estudios (29) (30) (31) (32) (34) (36). En todos ellos se comprobó que, en el grupo DC, **disminuyó de forma significativa la cantidad de medicación AD necesaria** respecto al grupo control, **llegando en algunos casos a poder suspenderse** alguna de las medicaciones pautadas (36).

## 4.2. Ayuno intermitente:

Se muestra a continuación una tabla con los 3 artículos incluidos en relación con el AI en pacientes con DM2. Se resumen las características de los estudios y los resultados obtenidos.

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<b>Carter et al. (2016) (44)</b>	<p>ECA de 12 semanas con 2 brazos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: dieta 5:2, con 5 días de consumo dietético habitual y 2 días con restricción calórica (400-600 kcal/día) cada semana.</li> <li>• DRC: con una restricción continua (1200-1550 kcal/día).</li> </ul> <p>La composición dietética en ambos grupos fue 45% CHO, 30% proteínas 25% grasas.</p> <p>Se ofreció educación nutricional y se entregó una báscula para pesar las porciones de forma adecuada, un podómetro y un glucómetro.</p>	<p>63 sujetos con sobrepeso/obesidad y DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: 31.</li> <li>• DRC: 32.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: 5.</li> <li>• DRC: 7.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB.</li> <li>• Composición corporal (masa grasa/magra).</li> <li>• Apetito (cuestionario).</li> <li>• Necesidad de medicación AD.</li> <li>• Actividad física (podómetro).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La reducción de HbA<sub>1c</sub> fue significativa</b>, aunque no distinta entre ambos grupos.</li> <li>• Se encontró una correlación negativa entre la disminución de HbA<sub>1c</sub> y el número de pasos diarios y el incremento de estos a lo largo de la intervención.</li> <li>• Los cambios en HbA<sub>1c</sub> no se correlacionaron con cambios en el peso ni en la medicación AD.</li> <li>• <b>La pérdida de peso y de masa grasa fueron significativas</b> al final de la intervención, aunque similares entre ambos grupos.</li> <li>• El número de pasos diarios aumentó significativamente, sin diferencias entre grupos. Este aumento se asoció asimismo a la pérdida de peso.</li> <li>• El apetito comunicado disminuyó significativamente, sin diferencias entre grupos, y las sensaciones asociadas al mismo como la plenitud y satisfacción aumentaron, aunque también sin diferencias entre grupos. Estos cambios en el apetito no se asociaron a la pérdida de peso.</li> <li>• <b>Las necesidades de AD disminuyeron de forma significativa</b>, aunque no difirieron entre ambos grupos. Esta disminución no se correlacionó con la pérdida de peso.</li> </ul>

AUTOR Y AÑO	DISEÑO	MUESTRA	MEDIDAS	RESULTADOS
<b>Li et al. (2017) (45)</b>	<p>ECA de 4 meses con 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: ayuno modificado. Inicio con 2 días con DRC moderada (1200 kcal/día), seguidos de 7 días de ayuno modificado (300 kcal/día), con posterior reintroducción de la dieta habitual a lo largo de 3 días hasta llegar a una DMed normocalórica. Se les administró un programa inicial de educación nutricional sobre DMed.</li> <li>• DMed.</li> </ul> <p>Se solicitó a los participantes que no cambiaran su medicación AD habitual durante el estudio ni tampoco su nivel de actividad física.</p> <p>Las medidas a estudio se tomaron previamente a la intervención y nuevamente a los 4 meses de la misma.</p>	<p>46 sujetos con obesidad/sobrepeso y DM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: 23.</li> <li>• DMed: 23.</li> </ul> <p>Pérdidas durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: 7.</li> <li>• Dmed: 7.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB, IB, HOMA-IR.</li> <li>• Colesterol total, LDL, HDL, TG.</li> <li>• TA.</li> <li>• Peso, altura, IMC.</li> <li>• Perímetro abdominal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se produjo una <b>reducción de peso significativa en el grupo AI</b> respecto al grupo control, <b>así como una reducción significativa del IMC, el perímetro abdominal y la TA.</b></li> <li>• Para el resto de marcadores cardiometabólicos, como la HbA<sub>1c</sub>, GB, IB, HOMA-IR y perfil lipídico, se produjeron mejoras en el grupo AI en comparación al control, pero que no fueron significativas. La excepción fue el colesterol total, que disminuyó en mayor proporción en el grupo control, aunque también de forma no significativa.</li> <li>• Hay que tener en cuenta que en este estudio no se evaluaron las variables inmediatamente después de la intervención del grupo AI, sino que el objetivo era conocer la persistencia de los posibles cambios metabólicos inducidos por el ayuno modificado.</li> </ul>
<b>Carter et al. (2019) (46)</b>	<p>ECA de 2 años con 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: dieta 5:2, con ayuno 2 días no consecutivos cada semana (500-600 kcal/día), y los otros 5 días con la dieta habitual.</li> <li>• DRC: 1200-1500 kcal/día. Composición: 45% CHO, 30% proteínas, 25% grasas.</li> </ul> <p>La intervención dietética duró 1 año y se evaluaron los cambios a los 2 años del inicio de la intervención.</p> <p>Se administró educación nutricional a ambos grupos.</p>	<p>137 sujetos con DM2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: 70.</li> <li>• DRC: 67.</li> </ul> <p>Pérdidas al año:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: 19.</li> <li>• DRC: 21.</li> </ul> <p>Pérdidas totales a los 2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AI: 28.</li> <li>• DRC: 25.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>.</li> <li>• GB.</li> <li>• Colesterol total, LDL, HDL, TG.</li> <li>• Peso.</li> <li>• Necesidad de medicación AD.</li> <li>• Actividad física (podómetro).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>No se produjeron cambios significativos en HbA<sub>1c</sub></b> a los 2 años, aunque aumentó ligeramente en ambos grupos.</li> <li>• El perfil lipídico no varió a los 2 años, excepto <b>el HDL, que se redujo en ambos grupos.</b></li> <li>• Se mantuvo de forma significativa en ambos grupos, sin diferencias entre ellos, la <b>pérdida de peso a los 2 años del inicio</b> del estudio, <b>así como la pérdida de masa grasa</b>, manteniéndose la masa magra.</li> <li>• Se produjo una <b>reducción significativa de la medicación AD</b> en ambos grupos que se mantuvo a los 2 años, siendo <b>la reducción de insulina superior significativamente en el grupo AI.</b></li> <li>• El número de pasos diarios se mantuvo a los 2 años al comparar ambos grupos. El número de pasos entre los 12 y los 24 meses se correlacionó negativamente con el peso.</li> </ul>

Tabla 2 Estudios que evaluaron el AI en pacientes con DM2. Elaboración propia, 2020.

#### 4.2.1. Efectos sobre el control glucémico y los marcadores de riesgo cardiovascular

En relación al **control glucémico**, en tan solo 1 de los estudios se produjo una mejoría significativa de la HbA<sub>1c</sub>, aunque sin diferencias entre los grupos a estudio (44). En otro de los estudios, la HbA<sub>1c</sub>, la GB, la IB y el HOMA-IR mejoraron en el grupo AI, aunque no de forma significativa (45). En el último estudio, no hubo cambios significativos en la HbA<sub>1c</sub> tras la intervención, llegando a elevarse ligeramente respecto a las medidas iniciales (46).

En cuanto al **perfil lipídico**, se determinó en 2 de los estudios. En 1 de ellos mejoraron de forma no significativa el LDL, HDL y los TG en el grupo AI, y también de forma no significativa, disminuyó el colesterol total en el grupo control (45). En el otro estudio, el perfil lipídico no varió al final de la intervención, a excepción del HDL, que disminuyó en los dos grupos de estudio (46).

La **TA** disminuyó de forma significativa en el grupo AI en el único estudio en el que fue medida (45).

#### 4.2.2. Efectos sobre el peso, IMC, perímetro abdominal y masa grasa

En 2 de los estudios se produjo una pérdida de **peso** y de **masa grasa** tras la intervención, sin diferencias entre grupos. En estos estudios se correlacionó de forma negativa el peso con el número de pasos diarios (44) (46). En el tercer estudio, disminuyeron de forma significativa en el grupo AI el **peso**, el **IMC** y el **perímetro abdominal** (45).

#### 4.2.3. Adherencia a la dieta

Tan solo en 1 estudio se evaluó, mediante cuestionarios, el nivel de apetito y las sensaciones asociadas al mismo. Los resultados fueron positivos, aunque sin diferencias entre grupos (44). La **adherencia a la dieta no fue evaluada** de forma explícita en ninguno de los estudios.

#### 4.2.4. Seguridad y efectos adversos del AI

**No se estudiaron datos sobre seguridad** ni se informó de **efectos adversos** relevantes en ninguno de los estudios presentados.

#### 4.2.5. Efectos sobre las necesidades de medicación AD

En 2 de los estudios se evidenció una **disminución significativa de la necesidad de medicación AD** por parte de los sujetos a estudio (44) (46). En 1 de ellos, las necesidades de insulina fueron significativamente inferiores en el grupo de AI (46).

## 5. Discusión

### 5.1. Dieta cetogénica

Tras revisar los resultados de los 14 estudios incluidos, se observa que **la DC mejora el control glucémico y otros marcadores de riesgo cardiovascular, como perfil lipídico, peso, IMC y perímetro abdominal, en pacientes con DM2**. Además, en las intervenciones evaluadas, **no se observaron efectos adversos** significativos e incluso se pudo evidenciar una **disminución en las necesidades de medicación AD**.

La mejoría en el **control glucémico** es consistente con revisiones sistemáticas previamente publicadas, como las de Sainsbury *et al.* (2018) (47) y Caprio *et al.* (2019) (48). En ellas se concluyó que la ventaja sobre otras dietas en el control glucémico se producía en los primeros 6 meses de DC, para posteriormente igualarse al año tras la intervención. En efecto, en la presente revisión se han incluido estudios que han evidenciado esta capacidad en el control glucémico en los primeros meses de intervención, bien por ser estudios de corta duración (27) (28) (36) (37), bien por demostrar que este beneficio se igualaba al llegar al final del estudio (25) (26) (31) (34). Por otra parte, algunos de los estudios con una duración mínima de 1 año, evidenciaron que las diferencias a favor de la DC se mantenían hasta el final de los mismos (29) (30) (32). Este mayor beneficio en el control glucémico al principio de las intervenciones se puede explicar porque, de forma independiente a la pérdida de peso, en las primeras semanas de implantarse una DC, la cetosis nutricional produce una depleción de los TG a nivel hepático y pancreático (49) (50). Esta reducción de los TG genera un aumento de la sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, una mejoría más aguda en los parámetros de control glucémico, que con los meses se va equiparando a las dietas de control de dichas intervenciones.

En cuanto al **perfil lipídico**, no se observó un empeoramiento significativo en los marcadores bioquímicos (TG, HDL y LDL) en ninguno de los estudios, a pesar de que el consejo sobre ingesta de grasas saludables (<10% ácidos grasos saturados, con predominio de monoinsaturados y poliinsaturados) se ofreció en solo 3 estudios (25) (30) (32). En los estudios y revisiones sistemáticas de Gjuladin-Hellon *et al.* (2018) (18), Mason *et al.* (2019) (51), Kirkpatrick *et al.* (2019) (52) y Dutta *et al.* (2020) (53), se observa también esta tendencia, aunque en estos se han observado elevaciones de LDL en mayor medida que en los estudios incluidos en esta revisión (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (35) (36)



(37). A pesar de ello, parece ser que la tendencia es que haya un aumento de las partículas LDL grandes y menos densas, con menor capacidad aterogénica, de modo que, en conjunto, el hecho de ingerir una mayor proporción de grasas, con un perfil más o menos saludable, no parece inducir un peor resultado a nivel de lípidos plasmáticos (54).

En cuanto a la **pérdida de peso y otras medidas antropométricas**, se observa también una tendencia similar a las revisiones sistemáticas publicadas hasta ahora, como las de Gjuladin-Hellon *et al.* (2018) (18) y Caprio *et al.* (2019) (48). Inicialmente, la presencia de cetosis, la depleción de glucógeno y la disminución de la insulinemia inducen una pérdida neta de líquidos que, posteriormente, se estabiliza y se empieza a perder masa grasa por ser en este contexto los ácidos grasos liberados por la lipólisis la principal fuente para la síntesis de CC. En concordancia con la literatura existente, no se han observado pérdidas de masa magra ni de densidad ósea en los estudios evaluados (48) (49) (55). Algunos autores recomiendan una mayor ingesta de proteínas para preservar la masa muscular (49) (52).

En cuanto a la **seguridad** de la DC, no parece inducir, por lo menos en un plazo de 2 años, repercusión a nivel renal ni hepático, tal y como demuestran estudios como el de Tirosh *et al.* (2013) (56) y la revisión sistemática de Castellana *et al.* (2019) (57). Eso sí, en pacientes que inician la DC pueden aparecer efectos adversos como estreñimiento, cefalea, insomnio, etc., que suelen remitir en pocos días o semanas (57). Aquellos pacientes que estén en tratamiento con fármacos iSGLT2 no son candidatos a este tipo de dietas, dado que se han dado casos de cetoacidosis euglucémica, de modo que, o bien deberían suspenderse estos fármacos en previsión de una disminución de las necesidades de medicación AD ante la intervención con DC, o bien evitar este tipo de dieta (58). Otras contraindicaciones serían personas con condiciones especiales, como embarazo, lactancia, ERC, antecedentes de dislipemia severa o asociada a pancreatitis o pacientes con TCA (52) (53).

Hay que tener en cuenta que, el hecho de limitar la ingesta de CHO, nos va a plantear la **eliminación de ciertos alimentos** como pueden ser los cereales integrales o las frutas, de modo que la ingesta de fibra deberá ser suplida mediante el consumo de verduras, frutos secos o semillas. También deberemos tener en cuenta la posibilidad de déficit de micronutrientes y fitoquímicos debido a esta restricción, siendo necesaria la monitorización regular y la suplementación en caso necesario (52).

El éxito de la DC, igual que el resto de dietas, está asociado a la **adherencia** a las mismas. No se observan diferencias significativas entre la adherencia a la DC u otros patrones dietéticos, aunque es importante el seguimiento regular por parte de nutricionistas expertos y, en caso necesario, una intervención conductual específica para mejorar el cumplimiento terapéutico (51). Como ya se comentó anteriormente, las intervenciones de carácter intensivo, con un contacto frecuente con el paciente, generan una mayor adherencia a la dieta. Otro aspecto importante a nivel de la adherencia es el hecho de que la DC puede interferir en las relaciones sociales, al no poder llevar a cabo un menú adecuado en cualquier restaurante, o incluso cuando las personas que llevan a cabo una DC reciben, por parte de amigos o familiares, mensajes negativos o de desprecio por seguir una dieta “peculiar” (59).

Finalmente, en cuanto a la **reducción de las necesidades de medicación AD**, es interesante observar cómo este fenómeno se comunica en distintos estudios y revisiones sistemáticas (50) (53) (55) (57). Incluso se han informado casos de retirada completa de fármacos AD, dado el mejor control glucémico inducido por la pérdida de peso y por el aumento de la sensibilidad a la insulina generados por la DC (48) (59).

En los últimos años se está empezando a considerar un nuevo diagnóstico, no sin ciertas discrepancias entre las distintas sociedades científicas, de **DM2 en remisión**. Esta remisión de la DM2 tiene distintos criterios en función de la fuente consultada, y no se aplica todavía de forma generalizada, pero en el caso de la ADA, consiste en (60):

- **Remisión parcial:** HbA1c <6,5% y GB entre 100 y 125 mg/dL sin necesidad de medicación AD. Se confirma el diagnóstico tras 1 año.
- **Remisión completa:** HbA1c < 6% y GB <100 mg/dL sin necesidad de medicación AD. Se confirma el diagnóstico tras 1 año.

Esta remisión de la DM2, muy rara mediante tratamiento farmacológico, se puede conseguir a través de distintos procedimientos o estilos de vida (48) (55) (59) (61):

- **Cirugía bariátrica:** mediante cambios en la señalización de los ácidos biliares en el intestino, el efecto incretínico y cambios en la microbiota.
- **Dietas de restricción calórica:** es necesaria una importante restricción calórica, lo que podría tener efectos deletéreos en la composición corporal.
- **Dietas de restricción de CHO:** en este tipo de dietas, a pesar de que se suelen pautar con ingesta *ad libitum*, se ha observado que terminan generando una restricción calórica espontánea en el individuo y, además, como hemos visto en los resultados, diversos estudios han demostrado un mejor control glucémico.

Esta nueva perspectiva en cuanto al concepto de remisión de DM2 es muy importante de cara al manejo de estos pacientes. Por defecto, se suele considerar a esta patología como crónica, y se ofrecen de entrada unas recomendaciones genéricas sobre dieta y estilos de vida, la mayoría de las veces mediante unas hojas que se entregan al paciente o consejos genéricos que, en muchas ocasiones, no se adaptan a sus necesidades, terminando en la gran mayoría de los casos con un tratamiento farmacológico de por vida. Sería conveniente que este concepto de DM2 en remisión se pudiera plantear al paciente, especialmente al diagnóstico de su patología o en el menor tiempo posible tras el mismo, dado que en esa ventana de tiempo es más probable que pueda conseguirse dicha remisión. Por supuesto, es igualmente importante el hecho de que los médicos de Atención Primaria que atienden a estos pacientes tengan suficiente formación en nutrición para dar unas pautas correctas y ajustadas para cada paciente y mostrarse abiertos a debatir sobre la oportunidad o no de llevar a cabo este tipo de dieta en aquellos casos en los que el paciente pueda proponerla o bien tenerla en cuenta como opción ante determinados tipos de pacientes (48) (59). En el apartado Aplicabilidad se detallan las características de aquellos pacientes que podrían ser candidatos a esta intervención nutricional.

## 5.2. Ayuno intermitente

Los resultados que arrojan los 3 estudios incluidos en esta revisión no permiten concluir que el AI es superior a las IDR en el **control glucémico** ni tampoco en la mejoría del **perfil lipídico**. Tampoco se observa superioridad del AI en la reducción del **peso, IMC, perímetro abdominal y masa grasa**. La **adherencia** a estos patrones dietéticos y la **seguridad** de las intervenciones no fueron evaluadas en estos estudios. Finalmente, en cuanto a la **medicación AD**, tampoco se ha podido inferir una superioridad del AI en comparación con las dietas de control.

El reducido número de estudios incluidos, debido a que se descartaron aquellos con duración inferior a 3 meses, no permite extraer conclusiones acerca de los potenciales beneficios del AI en los pacientes con DM2. Además, estos 3 estudios se basan únicamente en una de las modalidades del AI, el ayuno modificado, de modo que una de las intervenciones más estudiadas, la alimentación restringida en el tiempo, no ha podido ser examinada en esta revisión.

Los hallazgos observados en estos 3 estudios son similares a otras revisiones sistemáticas, como las de Barnosky *et al.* (2014) (62), Ganesan *et al.* (2020) (63), Rajpal *et al.* (2020) (64) y Vitale *et al.* (2020) (65). En ellas, se postula que el AM induce una restricción calórica en los individuos a estudio, de forma que los resultados obtenidos por el AM y las DRC de control son similares. Por lo tanto, se concluye que el AM puede ser una alternativa a las DRC, dado que no se ha demostrado su inferioridad respecto a estas en relación al control glucémico y la pérdida de peso y masa grasa. Como efectos adversos, se observaron episodios de hipoglucemia no severa, pérdida de masa muscular, hipotensión ortostática, arritmias e hiperuricemia. Para evitar episodios de hipoglucemia, se recomienda reducir a la mitad las dosis de medicación AD con riesgo de producir hipoglucemia, como insulina y sulfonilureas. En cuanto a la pérdida de masa muscular, se recomienda asegurar una ingesta adecuada de proteínas en los días de ayuno.

### 5.3. Limitaciones, fortalezas y nuevas preguntas a investigar

Las principales **limitaciones** de esta revisión sistemática se detallan a continuación:

- Los estudios incluidos presentan una **gran variabilidad en cuanto a la definición de DC**. Las distintas DC varían en cuanto a cantidad de CHO diarios, desde 20 a 75 g/día, incluso en 2 estudios simplemente se detalla el porcentaje de CHO (14%) y no los gramos de CHO (31) (38). También la forma de definir la DC es distinta en función de los estudios revisados, en algunos casos se denomina dieta muy baja en carbohidratos, mientras que en otros se habla directamente de DC. Además, los estudios varían en función de si la DC presenta o no restricción calórica. Sería interesante definir claramente cuando una dieta es cetogénica en función de los gramos de CHO diarios, así como determinar cuándo una DC presenta o no restricción calórica para homogeneizar las líneas de investigación (66).
- Los **tamaños muestrales y la duración de las intervenciones** no son suficientemente extensos, en la mayoría de los casos, como para poder extraer conclusiones que puedan ser aplicadas a los pacientes con DM2.
- Hay una **gran heterogeneidad** entre los estudios incluidos, tanto en el diseño de la intervención, como en las características de los individuos y también en las variables a estudio. Esto genera dificultades para poder obtener evidencias suficientes en cuanto a la aplicabilidad de la DC y el AI en los pacientes con DM2.
- Referente a la DC, no ha sido posible responder a la pregunta de si los **beneficios de esta dieta son debidos únicamente a la pérdida de peso o no**, dado que los estudios que presentan diferencias significativas en cuanto a control glucémico coinciden exactamente con aquellos en los que hay una pérdida de peso significativa respecto al grupo de control.
- En cuanto al **AI**, no ha sido posible valorar las modalidades de ayuno a días alternos y la alimentación restringida en el tiempo, debido a que los estudios encontrados no cumplían el mínimo de 3 meses de intervención propuesto en los criterios de inclusión.

Como **fortalezas** de esta revisión tenemos las siguientes:

- Abordar **perspectivas alternativas** en el tratamiento nutricional de los pacientes con DM2.
- Aportar evidencia acerca de los beneficios en cuanto a control de la enfermedad de la **cetosis nutricional**.
- Explorar la **seguridad y los posibles efectos adversos** de la cetosis nutricional y acotar el tipo de pacientes con DM2 candidatos a estas intervenciones.

Por último, tras la revisión de los estudios incluidos, se plantean nuevas **preguntas investigables**:

- ¿En relación a las IDR, la CN produce deficiencias a nivel de micronutrientes y fibra en los pacientes con DM2?
- ¿Es factible la remisión de la DM2 en pacientes con DM2 a través de una intervención de CN, tal y como sucede con la cirugía bariátrica?
- ¿Seguir un patrón dietético de CN supone un mayor impacto en las relaciones sociales respecto a las IDR?

## 6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Tras el análisis de los datos aportados en la introducción de esta revisión, podemos afirmar que la DM2 es una patología de elevada prevalencia en nuestro medio y con una gran carga de comorbilidades y complicaciones a largo plazo. Esto genera un gran coste a distintos niveles: personal, familiar, social y sanitario. A los pacientes diagnosticados con DM2 se les proponen unas medidas dietéticas y de estilos de vida de carácter genérico antes de iniciar el tratamiento farmacológico, pero la falta de tiempo en las consultas de Atención Primaria y la falta de formación de los profesionales sanitarios en cuanto a nutrición, acaban determinando que **estos pacientes no consigan un buen control mediante estas medidas** y terminen con un tratamiento farmacológico de por vida.

Si tenemos en cuenta solo los costes económicos de esta enfermedad y sus complicaciones, el Sistema Nacional de Salud podría beneficiarse de la **creación de equipos específicos en Atención Primaria para el manejo de los pacientes con DM2**. La educación terapéutica en diabetes (ETD) se suele ofrecer por parte del equipo de enfermería de Atención Primaria, mientras que la valoración del control glucémico y de las complicaciones depende del equipo médico. Este enfoque en la atención del paciente con DM2 sería correcto si la coordinación entre ambos equipos fuera dinámica y los objetivos de tratamiento se pactaran de forma individualizada en función de cada paciente. La inercia terapéutica, la falta de adherencia al tratamiento nutricional y farmacológico por parte del paciente y la escasez de programas de atención integral en Atención Primaria para estos pacientes influyen de forma negativa en el control de la enfermedad y de sus complicaciones.

Tras observar que las intervenciones de alta intensidad, con un contacto frecuente con el paciente, consiguen una mayor adherencia al tratamiento nutricional, sería interesante crear equipos de Atención Primaria que integraran a distintos profesionales (médicos, enfermeras, dietistas-nutricionistas, psicólogos y trabajadores sociales) específicamente formados en la atención individualizada de pacientes con DM2. Estos equipos deberían recibir una **formación específica**, con un reciclaje regular, para poder atender a estos pacientes de forma regular, con especial énfasis tras el diagnóstico de la enfermedad.

Es precisamente en este momento, cuando se le explica al paciente que cumple criterios diagnósticos de DM2, donde estos equipos deberían actuar de forma más intensiva, ya que tal y como se ha comentado anteriormente, **se puede conseguir una remisión de la DM2** si esta se aborda de forma precoz y se le explica al paciente que su nuevo

diagnóstico puede ser revertido si se aplican unas medidas nutricionales y de estilos de vida adecuadas. Debe ofrecerse una ETD intensiva durante los primeros meses, con visitas frecuentes con enfermería y, en caso necesario, con psicología y trabajo social. Esta ETD debe comprender una información exhaustiva y comprensible por parte del paciente de su enfermedad, así como pautas específicas para intentar revertirla y evitar así un tratamiento farmacológico crónico y complicaciones a largo plazo.

Es importante que los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes sean conscientes de que la misma pauta dietética no es útil para todos y que debe ofrecerse de forma **individualizada**. Como se ha explicado, distintas dietas pueden ser adecuadas para estos pacientes, siendo las preferencias y hábitos de cada paciente los que determinen la pauta de tratamiento. Por lo tanto, estos equipos deben conocer cuáles son los patrones dietéticos aplicables a estos pacientes para poder obtener un mejor resultado a nivel terapéutico.

En cuanto a la DC y el AI, deben considerarse entre estos posibles tratamientos nutricionales. Se pueden indicar en:

- **Pacientes sin comorbilidades importantes**, como ERC, dislipemia severa, antecedentes de pancreatitis, TCA, pacientes mayores o con problemas de movilidad y dependencia. Tampoco estaría indicada en embarazadas ni mujeres en periodo de lactancia, ni en pacientes tratados con iSGLT2.
- **Pacientes en los que no conseguimos un control glucémico** adecuado a pesar de una adherencia dietética correcta y un tratamiento farmacológico apropiado (67).
- Pacientes en los que las recomendaciones dietéticas ofrecidas **no consiguen una adherencia adecuada**.
- **Pacientes que nos proponen realizar una DC o una pauta de AI** y que no presenten contraindicaciones para llevarlas a cabo.

Por último, serían necesarios más **estudios de calidad** para poder aportar mayor evidencia en relación a la aplicación de la CN en pacientes con DM2. Por ejemplo, en el caso de la realización de estudios de DC, sería imprescindible **unificar criterios**, como la definición de DC, intervenciones nutricionales en los distintos grupos de estudio, objetivos y variables a estudio, para evitar la heterogeneidad entre los distintos estudios realizados.



Se propone a continuación una **intervención** para evaluar la efectividad de la DC en la remisión de la DM2:

- **Tipo de estudio:** ensayo clínico aleatorizado, con una muestra poblacional adecuada y una duración de por lo menos 2 años, en los que se asigne a los individuos a estudio en dos brazos, uno con DC y otro con DRC, ambas estandarizadas en cuanto a contenido energético y proporción de macronutrientes.
- **Población diana:** hombres y mujeres con diagnóstico reciente de DM2 (inferior a 1 año).
- **Variables dependientes a estudio:** marcadores de control glucémico, perfil lipídico, peso, perímetro abdominal, cetonemia, función renal y hepática, adherencia y necesidades de medicación AD.
- **Variables independientes:** grupo DC y grupo DRC.
- **Sistema de recogida de datos:** analítica de sangre al inicio, posteriormente cada 3 meses y al final del estudio. Evaluación de peso y perímetro abdominal de forma presencial cada mes. Encuesta dietética mediante diario dietético de los 7 días previos a las visitas mensuales.
- **Consideraciones éticas:** se solicitará consentimiento informado a los participantes, codificando su identidad para anonimizar sus datos, asegurando así la confidencialidad.

## 7. Conclusiones

En esta revisión sistemática, tras el análisis de 14 estudios en relación con la DC y 3 estudios referentes al AI, se ha podido evidenciar que la DC proporciona, a los pacientes con DM2, importantes beneficios metabólicos y antropométricos, así como una reducción en las necesidades de medicación AD, garantizando asimismo la seguridad de la DC en estos pacientes.

Entre los beneficios de esta dieta caben destacar un mejor control glucémico, una mejoría en el perfil lipídico y una disminución del peso, el IMC, la masa grasa y el perímetro abdominal.

A pesar de tratarse de un patrón dietético en el que aumenta la proporción de proteínas, se ha comprobado que no genera complicaciones a nivel renal, incluso en estudios de hasta 2 años de duración. Además, los efectos adversos comunicados, como cefalea, estreñimiento o meteorismo, son leves y transitorios, de forma que se ha podido comprobar la seguridad de la DC en estos pacientes.

En cuanto a la adherencia, se ha determinado que las intervenciones intensivas tienen un mayor éxito terapéutico, de forma que aquellos estudios en los que hay un contacto frecuente con los participantes consiguen una mayor adherencia.

Las necesidades de medicación AD han disminuido en los estudios que han evaluado esta variable, de forma que se ha demostrado que una DC puede conseguir un mejor control glucémico, llegando incluso en algunos casos a la suspensión de algunos de los fármacos AD.

En cuanto al AI, no se ha podido evidenciar su utilidad dada la escasa cantidad de estudios incluidos. Se ha podido concluir, con la información disponible, que este patrón dietético no es inferior a las DRC, de forma que se puede considerar como una alternativa a estas en pacientes que no presenten contraindicaciones. Como efectos adversos, se han observado episodios de hipoglucemia no severa, pérdida de masa muscular, arritmias e hiperuricemia.

## 8. Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Classification of diabetes mellitus 2019. [Internet]. Ginebra: WHO; 2019. [consultado 29 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1233344/retrieve>
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. [Internet]. Diabetes Care. 2020;43:S14–31. [consultado 25 de noviembre de 2020]. doi: 10.2337/dc20-S002
3. Alemán JJ, Artola S, Ávila L, Barrot J, Barutell L, Benito Badorrey B, et al. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. [Internet]. 2018;(Dm):264. [consultado 25 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia\\_DM2\\_web.pdf](https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia_DM2_web.pdf)
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. [Internet]. Diabetes Res Clin Pract 2019;157:107843. [consultado 29 de octubre de 2020]. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
5. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. [Internet]. Sci Rep. 2020;10(1):1–9. [consultado 29 de octubre de 2020]. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7
6. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. [Internet]. Diabetes Care 2020;43(Suppl.1):S48-S65. [consultado 30 de octubre de 2020]. doi: 10.2337/dc20-S005
7. Sheard NF, Clark NG, Brand-Miller JC, Franz MJ, Pi-Sunyer FX, Mayer-Davis E, et al. Dietary Carbohydrate (Amount and Type) in the Prevention and Management of Diabetes. [Internet]. Diabetes Care 2004;27(9):2266–71. [consultado 28 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/9/2266.abstract>
8. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. [Internet]. Diabetes Care 2008;31(Suppl.1):S61-S78. [consultado 30 de octubre de 2020]. doi: 10.2337/dc08-S061

9. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. [Internet]. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3821–3842. [consultado 30 de octubre de 2020]. doi: 10.2337/dc13-2042
10. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Timothy Garvey W, Karen Lau KH, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. [Internet]. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731–754. [consultado 30 de octubre de 2020]. doi: 10.2337/dci19-0014
11. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. [Internet]. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(3):97–106. [consultado 31 de octubre de 2020]. doi: 10.1007/s13668-018-0235-0
12. De Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. [Internet]. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2541–51. [consultado 31 de octubre de 2020]. doi: 10.1056/NEJMra1905136
13. Puttanna A, Padinjakara RNK. Diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus. [Internet]. *Pract Diabetes*. 2014;31(4):155–8. [consultado 31 de octubre de 2020]. doi: 10.1002/pdi.1852
14. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, et al. Intermittent fasting in cardiovascular disorders—an overview. [Internet]. *Nutrients*. 2019;11(3):1–18. [consultado 29 de noviembre de 2020]. doi: 10.3390/nu11030673
15. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. [Internet]. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:371–93. [consultado 31 de octubre de 2020]. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064634
16. Bueno NB, De Melo ISV, De Oliveira SL, Da Rocha Ataíde T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: A meta-analysis of Randomised controlled trials. [Internet]. *Br J Nutr*. 2013;110(7):1178–87. [consultado 1 de noviembre de 2020]. doi: 10.1017/S0007114513000548
17. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary intervention for overweight and obese adults: comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. a meta-analysis. [Internet]. *PLoS One*. 2015;10(10):1–19. [consultado 1 de noviembre de 2020]. doi: 10.1371/journal.pone.0139817

18. Gjuladin-Hellon T, Davies IG, Penson P, Baghbadorani RA. Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. [Internet]. *Nutr Rev*. 2019;77(3):161–80. [consultado 1 de noviembre de 2020]. doi: 10.1093/nutrit/nuy049
19. Moon S, Kang J, Kim SH, Chung HS, Kim YJ, Yu JM, et al. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases : A Systemic Review. [Internet]. *Nutrients*. 2020;12(5):1267. [consultado 1 de noviembre de 2020]. doi: 10.3390/nu12051267
20. Furlmi S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. [Internet]. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr-2017-221854. [consultado 2 de noviembre de 2020]. doi: 10.1136/bcr-2017-221854
21. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. [Internet]. *Cell Metab*. 2017;25(2):262-284. [consultado 2 de noviembre de 2020]. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.022.
22. Fundación redGDPS. Guía de diabetes tipo II para clínicos. Fármacos disponibles y mecanismos de acción. [Internet]. redGDPS. 2018;23:14. [consultado 8 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia%20DM2\\_web.pdf](https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia%20DM2_web.pdf)
23. Alonso-Fernández M, Mancera-Romero J, Mediavilla-Bravo JJ, Comas-Samper JM, López-Simarro F, Pérez-Unanua MP, et al. Glycemic control and use of A1c in primary care patients with type 2 diabetes mellitus. [Internet]. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(5):385–91. [consultado 2 de noviembre de 2020]. doi: 10.1016/j.pcd.2015.01.006
24. Lillo C. M, Rodríguez P. P. Adherence to nutritional advice and improvement evaluation after reeducation among diabetic patients: An investigation-action on the mediterranean coast. [Internet]. *Rev Chil Nutr*. 2018;45(3):205–15. [consultado 2 de noviembre de 2020]. doi: 10.4067/S0717-75182018000400205
25. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, Chittams JL, Dalton-Bakes C V., Dowd M, et al. Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese, diabetic participants. [Internet]. *Obesity*. 2010 Sep;18(9):1733–8. [consultado 22 de diciembre de 2020]. doi: 10.1038/oby.2009.460
26. Goldstein T, Kark J, Berry E, Adler B, Ziv E, Raz I, et al. The effect of a low carbohydrate energy-unrestricted diet on weight loss in obese type 2 diabetes patients–

a randomized controlled trial. [Internet]. Clin. Nutr. ESPEN 2011;6(4):e178-e186. [consultado 22 de diciembre de 2020]. doi: 10.1016/j.eclnm.2011.04.003

27. 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. [Internet]. Nutr Diabetes. 2016;6(9):e230. [consultado 22 de diciembre de 2020]. doi: 10.1038/nutd.2016.36

28. 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. [Internet]. J Med Internet Res. 2017;19(2):e36. [consultado 22 de diciembre de 2020]. doi: 10.2196/jmir.5806

29. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. [Internet]. Nutr Diabetes. 2017;7(12):304. [consultado 22 de diciembre de 2020]. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9

30. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Care Model for the Management of Type 2 Diabetes at 1 Year: An Open-Label, Non-Randomized, Controlled Study. [Internet]. Diabetes Ther. 2018;9(2):583–612. [consultado 22 de diciembre de 2020]. doi: 10.1007/s13300-018-0373-9

31. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND, Wycherley TP, Noakes M, Buckley JD, et al. Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. [Internet]. Diabetes, Obes Metab. 2018;20(4):858–71. [consultado 23 de diciembre de 2020]. doi: 10.1111/dom.13164

32. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, McKenzie AL, Bhanpuri NH, Campbell WW, et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: A 2-year non-randomized clinical trial. [Internet]. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:348. [consultado 23 de diciembre de 2020]. doi: 10.3389/fendo.2019.00348

33. Breukelman GJ, Basson AK, Djarova TG, Du Preez CJ, Shaw I, Malan H, et al. Concurrent low-carbohydrate, high-fat diet with/without physical activity does not improve glycaemic control in type 2 diabetics. [Internet]. *South African J Clin Nutr.* 2019;1(4). [consultado 23 de diciembre de 2020]. doi: 10.1080/16070658.2019.1638610
34. Govers E, Otten A, Bouwman W, Friesland D, Visscher T. Effectiveness of the 6 × 6 Diet® in Obese DMT2 Patients Effectiveness of a Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet Compared to a Low Carbohydrate and Energy-Restricted Diet in Overweight/Obese Type 2 Diabetes Patients. [Internet]. *Int J Endocrinol Metab Disord* 2019;5(2). [consultado 23 de diciembre de 2020]. doi: 10.16966/2380-548X.158
35. 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. [Internet]. *J Diabetes Res.* 2019;2019:8681959. [consultado 23 de diciembre de 2020]. doi: 10.1155/2019/8681959
36. Ahmed SR, Bellamkonda S, Zilbermint M, Wang J, Kalyani RR. Effects of the low carbohydrate, high fat diet on glycemic control and body weight in patients with type 2 diabetes: experience from a community-based cohort. [Internet]. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e000980. [consultado 23 de diciembre de 2020]. doi:10.1136/bmjdr-2019-000980
37. 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. [Internet]. *BMC Endocr. Disord* 2020;1-11. [consultado 23 de diciembre de 2020]. doi: 10.21203/rs.3.rs-34974/v2
38. Struik NA, Brinkworth GD, Thompson CH, Buckley JD, Wittert G, Luscombe-Marsh ND. Very Low and Higher Carbohydrate Diets Promote Differential Appetite Responses in Adults with Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. [Internet]. *J Nutr.* 2020;150(4):800–5. [consultado 23 de diciembre de 2020]. doi: 10.1093/jn/nxz344
39. Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? [Internet]. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:102. [consultado 3 de enero de 2021]. doi: 10.1186/s12933-020-01085-6
40. Singh SK, Aggarwal J, Kathariya G, Manzoor S. Usefulness of the TG/HDL Ratio in Predicting Cardiovascular Risk: A MMIMSR Experience [Internet]. *JK Sci.* 2020;22:75-79. [consultado 3 de enero de 2021]. Disponible en: <https://imsear.searo.who.int/handle/123456789/211015>

41. Naveed S, Masroor Ahmed S, Nageen A, Ali Z, Kumar S, Zakir H, et al. Type 2 Diabetes. Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). [Internet]. *Professional Med J* 2016;23(2):138-46. [consultado 3 de enero de 2020]. doi: 10.17957/TPMJ/16.3176
42. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, Bellissimo N, Hekmatdoost A. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants. [Internet]. *BMC Cardiovasc Disord* 2019;19(1):218. [consultado 3 de enero de 2021]. doi: 10.1186/s12872-019-1215-z
43. Cappola AR, Desai AS, Medici M, Cooper LS, Egan D, Sopko G, et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. [Internet]. *Circulation*. 2019;139(25):2892–909. [consultado 3 de enero de 2021]. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859
44. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. [Internet]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:106–12. [consultado 26 de diciembre de 2020]. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.010
45. Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, et al. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. [Internet]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(9):618–24. [consultado 26 de diciembre de 2020]. doi: 10.1055/s-0043-101700
46. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. [Internet]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;151:11–9. [consultado 26 de diciembre de 2020]. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.022
47. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. [Internet]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;139:239-252. [consultado 30 de diciembre de 2020]. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.026
48. Caprio M, Infante M, Moriconi E, Armani A, Fabbri A, Mantovani G, et al. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology



(SIE). [Internet]. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1365-86. [consultado 29 de diciembre de 2020]. doi: 10.1007/s40618-019-01061-2

49. Casanueva FF, Castellana M, Bellido D, Trimboli P, Castro AI, Sajoux I, et al. Ketogenic diets as treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus. [Internet]. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21(3):381-397. [consultado 10 de enero de 2021]. doi: 10.1007/s11154-020-09580-7

50. Forouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. [Internet]. *BMJ*. 2018;361:k2234. [consultado 10 de enero de 2021]. doi: 10.1136/bmj.k2234

51. Mason AE, Saslow L, Moran PJ, Kim S, Wali PK, Abousleiman H, et al. Examining the effects of mindful eating training on adherence to a carbohydrate-restricted diet in patients with type 2 diabetes (The DeLISH study): Protocol for a randomized controlled trial. [Internet]. *JMIR Res Protoc*. 2019;8(2):e11002. [consultado 29 de diciembre de 2020]. doi: 10.2196/11002

52. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspary KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. [Internet]. *J Clin Lipidol*. 2019;13(5):689-711.e1. [consultado 11 de enero de 2021]. doi: 10.1016/j.jacl.2019.08.003

53. Dutta D, Ghosh S, Kalra S, Maisnam I, Sharma M. Is the ketogenic diet an effective and safe approach to type 2 diabetes management and weight loss? [Internet]. *US Endocrinol*. 2020;16(1):15-22. [consultado 11 de enero de 2021]. doi: 10.17925/USE.2020.16.1.15

54. 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. [Internet]. *Nutrients*. 2020;12(7):2005. [consultado 11 de enero de 2020]. doi: 10.3390/nu12072005

55. Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing type 2 diabetes: A narrative review of the evidence. [Internet]. *Nutrients*. 2019;11(4):766. [consultado 12 de enero de 2021]. doi: 10.3390/nu11040766

56. Tirosh A, Golan R, Harman-Boehm I, Henkin Y, Schwarzfuchs D, Rudich A, et al. Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. [Internet]. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2225-32. [consultado 30 de diciembre de 2020]. doi: 10.2337/dc12-1846
57. Castellana M, Conte E, Cignarelli A, Perrini S, Giustina A, Giovanella L, et al. Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):5-16. [consultado 12 de enero de 2021]. doi: 10.1007/s11154-019-09514-y
58. Fukuyama Y, Numata K, Yoshino K, Santanda T, Funakoshi H. Euglycemic diabetic ketoacidosis due to a strict low-carbohydrate diet during treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. [Internet]. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e480. [consultado 12 de enero de 2021]. doi: 10.1002/ams2.480
59. Webster CC, Murphy TE, Larmuth KM, Noakes TD, Smith JA. Diet, diabetes status, and personal experiences of individuals with type 2 diabetes who self-selected and followed a low carbohydrate high fat diet. [Internet]. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:2567-2582. [consultado 29 de diciembre de 2020]. doi: 10.2147/DMSO.S227090
60. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? [Internet]. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133-5. [consultado 13 de enero de 2021]. doi: 10.2337/dc09-9036
61. McCombie L, Leslie W, Taylor R, Kennon B, Sattar N, Lean MEJ. Beating type 2 diabetes into remission. [Internet]. *BMJ* 2017;358:j4030. [consultado 13 de enero de 2021]. doi: 10.1136/bmj.j4030
62. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. [Internet]. *Transl Res*. 2014;164(4):302-11. [consultado 30 de diciembre de 2020]. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.013
63. Ganesan K, Habboush Y, Dagogo-Jack S. Calorie Restriction and Intermittent Fasting: Impact on Glycemic Control in People With Diabetes. [Internet]. *Diabetes Spectr*. 2020;33(2):143-148. [consultado 30 de diciembre de 2020]. doi: 10.2337/ds19-0064

64. Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and 'metabolic switch': Effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. [Internet]. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(9):1496-1510. [consultado 30 de diciembre de 2020]. doi: 10.1111/dom.14080
65. Vitale R, Kim Y. The Effects of Intermittent Fasting on Glycemic Control and Body Composition in Adults with Obesity and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. [Internet]. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(10):450-461. [consultado 30 de diciembre de 2020]. doi: 10.1089/met.2020.0048
66. Trimboli P, Castellana M, Bellido D, Casanueva FF. Confusion in the nomenclature of ketogenic diets blurs evidence. [Internet]. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):1-3. [consultado 21 de enero de 2021]. doi: 10.1007/s11154-020-09546-9
67. Lichtash C, Fung J, Ostoich KC, Ramos M. Therapeutic use of intermittent fasting and ketogenic diet as an alternative treatment for type 2 diabetes in a normal weight woman: A 14-month case study. [Internet]. *BMJ Case Rep.* 2020;13(7):e234223. [consultado 29 de diciembre de 2020]. doi: 10.1136/bcr-2019-234223

## ANEXO 1.

### 1. Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)

Filtros aplicados:

- Article type: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.
- Publication date: 10 years.
- Species: Humans.
- Age: Adult: 19+ years.

Búsquedas efectuadas:

- "alternate"[Title/Abstract] AND "day"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "alternate"[Title/Abstract] AND "fasting"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "carbohydrate"[Title/Abstract] AND "restriction"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "extended"[Title/Abstract] AND "fasting"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "intermittent"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "intermittent"[Title/Abstract] AND "fasting"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "intermittent fasting"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "ketogenic"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "ketosis"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "low carbohydrate"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "modified"[Title/Abstract] AND "fasting"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "restricted"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "restricted"[Title/Abstract] AND "feeding"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "time"[Title/Abstract] AND "restricted"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]
- "time restricted"[Title/Abstract] AND "diabetes"[Title/Abstract]

## 2. Scopus (<https://www.scopus.com>)

Filtros aplicados:

- Subject area: Medicine.
- Document type: Article.
- Year: 2010-2020.
- Language: English.

Búsquedas efectuadas:

- (TITLE-ABS-KEY(alternate) PRE/2 TITLE-ABS-KEY(day) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(alternate) PRE/2 TITLE-ABS-KEY(fasting) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(carbohydrate) PRE/2 TITLE-ABS-KEY(restriction) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(extended) PRE/2 TITLE-ABS-KEY(fasting) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(intermittent) PRE/2 TITLE-ABS-KEY(fasting) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(ketogenic) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(ketosis) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(low-carbohydrate) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(modified) PRE/2 TITLE-ABS-KEY(fasting) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(restricted) PRE/2 TITLE-ABS-KEY(feeding) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)
- (TITLE-ABS-KEY(time) PRE/2 TITLE-ABS-KEY(restricted) AND TITLE-ABS-KEY(diabetes)

### 3. LILACS (<https://bvsalud.org/en/>)

Filtros aplicados:

- Type of study: Controlled clinical trial. Language: English.

Búsquedas efectuadas:

- (alternate) AND (fasting) AND (diabetes)
- (alternate day) AND (diabetes)
- (carbohydrate) AND (restriction) AND (diabetes)
- (extended) AND (fasting) AND (diabetes)
- (intermittent) PRE/2 (fasting) AND (diabetes)
- (ketogenic) AND (diabetes)
- (ketosis) AND (diabetes)
- (low) PRE/2 (carbohydrate) AND (diabetes)
- (modified) AND (fasting) AND (diabetes)
- (modified) PRE/2 (fasting) AND (diabetes)
- (restricted) AND (diabetes)
- (restricted) PRE/2 (feeding) AND (diabetes)
- (time) PRE/2 (restricted) AND (diabetes)

### 4. Google Scholar (<https://scholar.google.com>)

Filtros aplicados:

- Where my words occur: in the title of the article.
- Return articles dated between: 2010-2020.

Búsquedas efectuadas:

- "alternate day" diabetes
- alternate fasting diabetes
- "carbohydrate restriction" diabetes
- extended fasting diabetes
- "intermittent fasting" diabetes
- ketogenic diabetes
- ketosis diabetes
- "low carbohydrate" diabetes
- "time restricted" diabetes