Dieta Cetogénica en el Tratamiento de Adultos con Diabetes Mellitus Tipo 2, Revisión Bibliográfica del 2018-2023.

Ana María Pardo Restrepo y Maria Camila Monsalve García

Universidad Católica de Oriente

Facultad de Ciencias de la Salud

Programa Nutrición y Dietética

Nutricionista Dietista: Frank Camilo Jiménez Loaiza

Rionegro, Antioquía

6 de mayo de 2024

Resumen

La presente investigación pretende realizar una revisión exhaustiva de la literatura sobre los efectos de la dieta cetogénica (DK-Dieta Keto) en el metabolismo de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) teniendo en cuenta los cambios en el metabolismo de la diabetes con dieta cetógenica, alteraciones en los niveles de glucosa, perfil lípido y su eficiencia metabólica como tratamiento terapéutico para esta patología. Además, analizar los cambios evidenciados en el estado nutricional como la variabilidad en la circunferencia de cintura (CC) y el índice de masa corporal (IMC) y el comportamiento de los hipoglicemiantes orales en pacientes con DM2 con dieta cetogénica.

La evidencia actual permite concluir que esta dieta es una estrategia que está indicada para pacientes con DM2 teniendo en cuenta diversos factores como las comorbilidades o enfermedades asociadas, el consumo de hipoglicemiantes orales y el nivel de actividad física. Es una alternativa que a corto plazo presenta resultados favorables en los niveles de glucosa en sangre y la Hemoglobina glicosilada (Hb1Ac), cambios notorios en el peso e IMC y una flexibilidad metabólica donde los lípidos se usan como sustrato energético eficiente para producir energía favoreciendo así mantener niveles estables de glucosa sanguínea.

Introducción

La presente investigación pretende hacer una contextualización con base en los efectos de la dieta cetogénica (DK -Dieta Keto) en el metabolismo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La poca disponibilidad de opciones terapéuticas para el tratamiento de esta patología ha generado en la ciencia la necesidad de incluir en las investigaciones recientes una alternativa con fundamento bioquímico y metabólico con el cual se puede utilizar las grasas como fuente energética principal, gracias a las adaptaciones generadas por el organismo y favorecer la sensibilidad a la insulina (Yuan et al. (2020, noviembre 30)).

El interés por conocer los efectos de la DK en el metabolismo de la DM2 surge con la necesidad de conocer los avances científicos permitiendo identificar la relación existente entre la dieta cetogénica y los beneficios para la diabetes mellitus tipo 2 gracias a los estudios realizados en los últimos años. Además de estudiar alternativas para el tratamiento de esta patología que evada la utilización de los hipoglucemiantes orales o de insulina exógena.

La metodología utilizada consta de una revisión bibliográfica, que se centró en la búsqueda de artículos en diferentes bases de datos como: Pubmed, Scielo, Medline, Lilac y Clinical Key, en los cuales se identificó la relación entre la dieta cetogénica y la diabetes mellitus y un patrón de búsqueda teniendo en cuenta los DeCS y MeSH “Diabetes Mellitus type 2 and Diet Ketogenic”. Las limitaciones encontradas en la búsqueda fueron: Artículos con poca evidencia científica, texto con acceso restringido y pocos estudios en población humana.

Antecedentes

La dieta cetogénica es una estrategia nutricional que inicialmente se ha usado en paciente con epilepsia refractaria, generalmente en niños. Aunque su mecanismo de acción es desconocido, se sabe que una dieta alta en grasas, baja en carbohidratos (CHO) y con un aporte adecuado de proteína, simula los cambios bioquímicos que ocurren durante el ayuno prolongado, y podría mejorar el control de convulsiones pues, se atribuye las propiedades anti convulsionantes a la producción de cuerpo cetónicos (Avila, 2006). Desde los años 20, incluso antes del descubrimiento de la insulina, se utilizaban las dietas bajas en carbohidratos como tratamiento terapéutico recetado para la diabetes mellitus (Bedoya et al., 2016). Por lo tanto, es pertinente decir que se encontró una relación entre el control glucémico, el ayuno y la dieta cetogénica, ya que, al implementar este método, los niveles de glucosa en sangre permanecen más estables al tener una ingesta baja en carbohidratos, lo cual evitaría en el momento del consumo de alimentos elevar la glucosa postprandial y así, tener un mayor control glucémico y prevenir la resistencia a la insulina.

Un estudio que evaluó el efecto de una dieta baja en carbohidratos (cetogénica) frente a las recomendadas en pacientes con DM2, concluye que la dieta cetogénica parece controlar los niveles de glucemia y reducir el peso corporal, además de estar relacionados con la disminución de los valores séricos de triglicéridos (TG) y hemoglobina glicosilada (HbA1c), la cual favorece el uso de los ácidos grasos como fuente primaria de energía, y lleva al agotamiento de las reservas energéticas generando mayor saciedad o disminución del hambre, lo cual permite tener un control glicémico más adecuado, y a su vez, restringir el uso de medicamentos hipoglucemiantes Rafiullah et al. (2021, agosto 2).

Planteamiento del Problema

En los últimos años, el tratamiento de la DM2 ha sido de manera exógena, se trata de inyectar insulina en momentos críticos y específicos para modular su efecto y evitar riesgos en la condición de la enfermedad. Se han propuesto estrategias alimentarias para tratar esta patología, pero la que más se adapta hoy es una dieta hipocalórica e incluso, normo calórica. La estrategia terapéutica se enfoca en la salud con un enfoque multidimensional, teniendo en cuenta la salud física mediante estilos de vida saludable, hábitos alimentarios adecuados y conteo de carbohidratos, acompañamiento psicológico y suministro de medicamentos. En casos de mayor severidad, se emplea la dosis de insulina basal y de rápida acción para el control glucémico debido a la alta resistencia a la insulina (RI) por obesidad o estado de inflamación crónico. Sin embargo, Li et al. (2022, septiembre 14) sugirió que: “la ingesta excesiva de carbohidratos estaba asociada con el aumento de la mortalidad total. Desde entonces, los académicos comenzaron a reevaluar el valor de dieta keto (DK)”, para implementarla como una alternativa de tratamiento que en la mayoría de los casos omite el uso de hipoglucemiantes orales y contribuye a obtener un estado nutricional adecuado para esta población.

Dentro de la evidencia actual se encontró que una dieta alta en grasas, cetogénica o keto, podría tener efectos positivos en el control tanto de la glicemia como de otros factores asociados a enfermedades crónicas no transmisibles (DM, Síndrome Metabólico, Obesidad, Hipertensión arterial, Arteriosclerosis, Dislipidemia, entre otras).

No se encuentra mucha información al respecto, pero con esta revisión bibliográfica se pretende recolectar la mayor cantidad de datos, estudios o investigaciones que permitan evidenciar su aplicabilidad en la diabetes mellitus tipo 2.

Un factor para tener en cuenta es el conteo de carbohidratos, una estrategia que permite tener un mejor control y mantener los niveles de glicemia más cerca de lo normal, se utiliza en pacientes insulinorrequirientes y en aquellos que están en tratamiento con hipoglucemiantes orales con el fin de conocer las porciones de carbohidratos que se van a consumir para suministrar la cantidad de insulina adecuada según la ingesta. No obstante, es un proceso difícil para muchos pacientes porque como mínimo se debe tener conocimiento de matemáticas básicas y una buena comprensión de los grupos de alimentos, lo cual es un limitante para la población de infantes y adultos mayores, por lo que la DK presenta una ventaja ante el tratamiento de la DM ya que no sería necesario hacer el conteo de CHO y se facilitaría el tratamiento terapéutico (Argüello et al., 2013).

Otro de los beneficios de esta terapia nutricional es ser una alternativa terapéutica más amigable con la salud, ya que el uso crónico de la insulina podría traer efectos secundarios leves como hinchazón, aumento de peso, hipoglicemia y afectaciones, pero también más severos como hipocalemia, alergias, insuficiencia cardiaca, hipoglicemias graves, convulsiones, entre otras (Inyección de insulina humana (2019, octubre 15)).

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los efectos de la dieta cetogénica en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2?

Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Diabetes Mellitus, principalmente tipo 2, ha tenido un incremento en su incidencia y su morbimortalidad desde el siglo pasado, trayendo consigo una serie de complicaciones relacionadas con la causa de muerte por diabetes, alrededor de 62 millones de personas que viven en el continente americano presentan DM2 y se estima que para el año 2040 la prevalencia de dicha enfermedad alcanzará la cifra de 109 millones. Teniendo en cuenta que las enfermedades crónicas no transmisibles van en aumento en las últimas décadas, es necesario encontrar alternativas efectivas y seguras para su tratamiento e incluso, que puedan reducir la incidencia de afectados por la enfermedad. Recientemente, la dieta cetogénica se ha descrito como una alternativa para el control de peso en la obesidad, siendo este un factor de riesgo para la Diabetes Mellitus tipo 2.

El tratamiento que ha seguido la Diabetes Mellitus por intervención farmacológica solo tiene efectos en la reducción de la fluctuación de los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, una intervención desde la terapia alimentaria con dieta cetogénica, puede tener efectos sobre el control de los niveles de insulina, el perfil lipídico y el peso corporal, siendo una estrategia sin invasión farmacológica y que contribuye a la mejora de la calidad de vida relacionado a la salud del paciente (Zhou et al., (2022, agosto 22)).

Teniendo en cuenta el objetivo 3 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) “salud y bienestar” y tomando de este la meta 3.4 “Para el 2030, reducir un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no trasmisibles mediante la prevención y tratamiento y promover la salud mental y el bienestar”, seguido del indicador 3.4.1 “Tasa de mortalidad atribuida a las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la diabetes o las enfermedades respiratorias crónicas”, se podría considerar la reducción no solo de la mortalidad por diabetes, sino la prevalencia de la

misma, puesto que un tratamiento alimentario puede generar reversibilidad de algunas patologías y más de esta que su etiología en gran parte es de los malos hábitos alimentarios, trayendo así una mejora en el estado nutricional, calidad de vida y bienestar al no tener que seguir siendo dependiente de fármacos (Rodríguez, 2021).

Una fortaleza de esta investigación es generar información pertinente, directa y clara que podrá ser utilizada para capacitar a los profesionales de la salud, sobre el manejo de la DM2 con dieta cetogénica, y que, mediante esta estrategia se define un posible tratamiento que tendrá efectos directos en el estado nutricional del paciente.

Objetivos

Objetivo General

Determinar los efectos de la dieta cetogénica en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 mediante una revisión bibliográfica del 2018-2023.

Objetivos Específicos

- Identificar los cambios metabólicos de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dieta cetogénica.
- Describir los cambios en el estado nutricional de pacientes diabéticos tipo 2 tratados con dieta cetogénica.
- Identificar el compartimiento de los pacientes con DM2 que usan hipoglucemiantes orales en el tratamiento con dieta cetogénica.

Marco Teórico

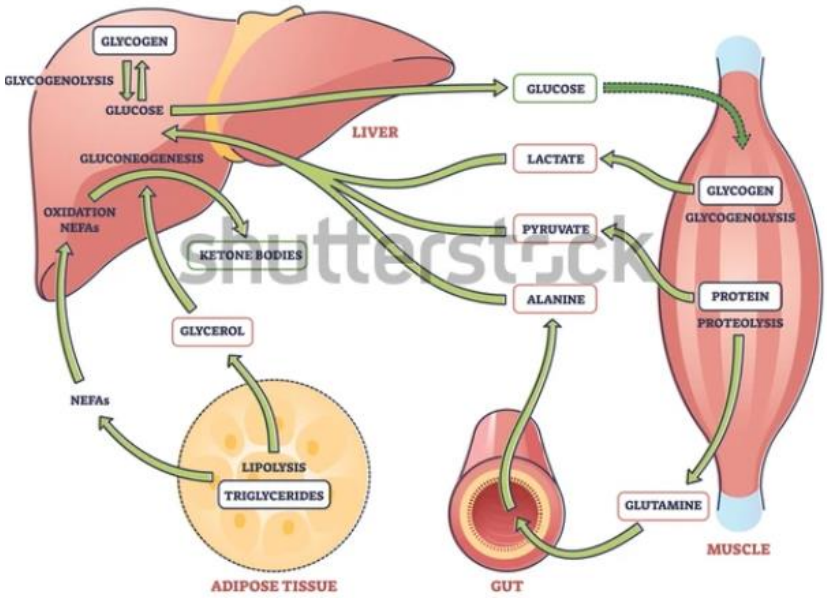
Metabolismo de los Hidratos de Carbono

En la fisiología normal del cuerpo humano, la energía se obtiene de la glucosa derivada de los carbohidratos ingeridos en los alimentos o producida de forma endógena con reservas almacenadas como el glucógeno hepático. Se sabe que la absorción de los carbohidratos es propiamente en forma de glucosa, el proceso metabólico de estos comienza con la glucólisis o la oxidación de la glucosa a piruvato, donde posteriormente este será transformado en acetil-coA para poder ingresar a ciclo de Krebs, el cual es la ruta común de la oxidación aeróbica de todos los sustratos energéticos y la más importante para la generación de ATP (molécula portadora de energía), el proceso finaliza con la cadena transportadora de electrones. Este conjunto de reacciones enzimáticas ocurre cuando hay presencia de glucosa, es decir, hubo una ingesta de carbohidratos.

Por otro lado, es importante resaltar la presencia de órganos que utilizan únicamente la glucosa como fuente de energía, uno de ellos es el cerebro, por lo que cuando no hay ingesta de carbohidratos o agotamiento de su reserva el organismo busca una alternativa para la generación de energía, este proceso es la gluconeogénesis como se muestra en la figura 1, y se define como la generación de energía a partir de precursores diferentes a los hidratos de carbono, estos precursores son: lactato, glicerol y aminoácidos, principalmente, donde a diferencia de la glucólisis, el piruvato se convierte en glucosa (McKee & McKee, 1976).

Figura 1.

*Proceso de gluconeogénesis (*shutterstock,2021).



Nota: El proceso de la gluconeogénesis hace referencia a la producción de glucosa a partir de subproductos de descomposición del glucógeno, lípidos o proteínas.

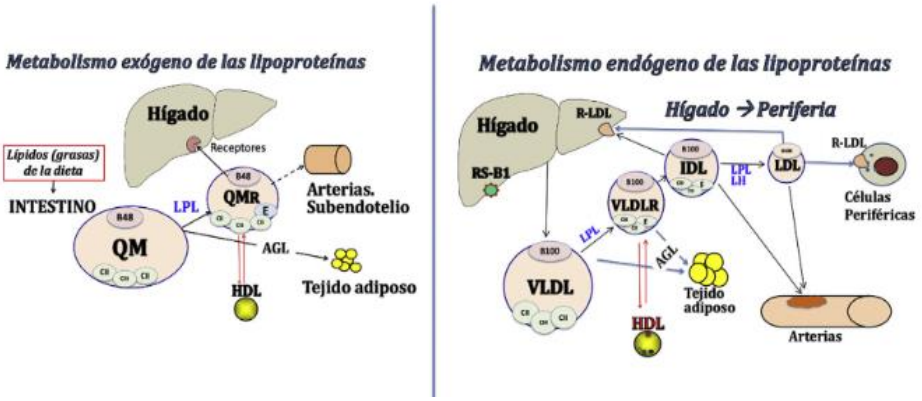
Metabolismo de los Lípidos

Como se puede observar en la figura 2, el metabolismo de lípidos exógenos inicia con el transporte de lípidos desde el tubo intestinal, provenientes de la ingesta y una parte de lo excretado por la vía biliar hasta el hígado y a la región periférica, en específico el tejido adiposo. Después, las enzimas generan una hidrólisis de triglicéridos (TG); en este caso, la lipasa pancreática en la luz intestinal se mezcla con los ácidos biliares para formar micelas atrapadas por células intestinales con un transportador específico. El colesterol (CT) es captado por una proteína y en los enterocitos, forma un éster gracias a la acción de una enzima, se une con los triglicéridos generados anteriormente y forman los quilomicrones; se secretan a la linfa intestinal y, después, a nivel circulatorio, hay cambios por la acción de la lipoproteína-lipasa, enzima que está en el endotelio de diversos tejidos; su función es hidrolizar los triglicéridos, que están en el

interior de los quilomicrones. La liberación de los ácidos grasos la percibirán muchos tejidos como el graso y muscular estriado, allí se oxidarán para producir energía o se almacenarán tras ser esterificados formando triglicéridos para mantener los depósitos grasos (Real & Ascaso (2021, mayo)).

Figura 2.

Metabolismo de los lípidos exógenos y endógenos (Real & Ascaso, 2021).



Nota: El metabolismo de las lipoproteínas exógenas inicia en el estómago y duodeno donde se dan diversos procesos de descomposición y emulsión para producir triglicéridos que serán usados como fuente energética o de almacenamiento. Mientras que, el metabolismo de lipoproteínas endógenas se da como resultado de la síntesis hepática, estas se encargan de transportar triglicéridos y colesterol endógenos.

Dieta Cetogénica

Una de las intervenciones dietarias en estudio para el tratamiento de la DM2, es la dieta cetogénica o dieta keto (DC- DK), la cual se caracteriza por incluir vegetales sin almidón, restringir los azucares agregados, las harinas refinadas, las leguminosas, frutas y los cereales, por lo anterior el consumo de los carbohidratos se limita hasta menos de 50 g al día, el consumo de proteínas se mantiene entre 1,1- 1,5 g/kg, y el resto de calorías proviene de los lípidos (Gardner et al. (2022, septiembre)), este tipo de dietas también pueden ser conocidas como dietas muy bajas en carbohidratos, que se diferencian de las ”dietas bajas en carbohidratos” por la distribución de los CHO, pues en esta última el aporte de los CHO no es tan restrictivo, puede

darse hasta 100 g al día, pero se mantiene el aporte de proteína entre un 20-30% del valor calórico total y el aporte de lípidos entre un 50-60% del valor calórico total (Bolla et al. (2019, marzo 31)).

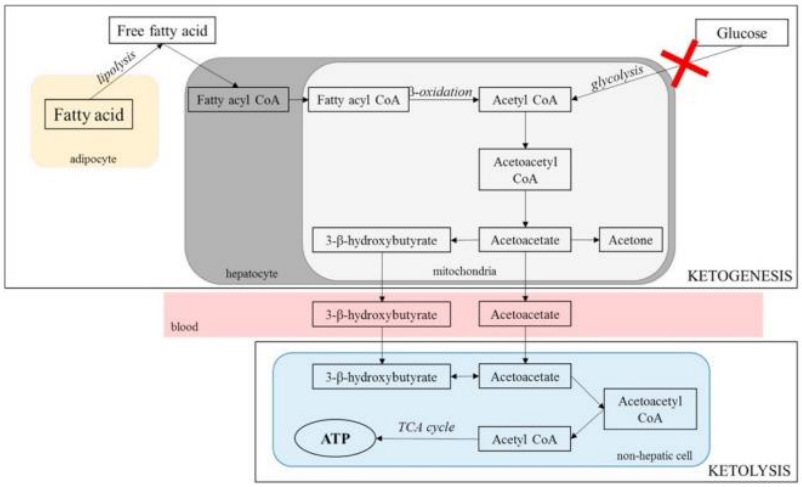
Es importante tener en cuenta la población a la que va dirigida la dieta cetogénica, en pacientes con dislipidemia, esteatosis hepática, enfermedad renal y enfermedades donde se vea alterado el metabolismo de los lípidos está contraindicado, también se debe considerar la evolución de estas patologías, ya que podrían ser consecuencia de la propia DM2.

Cetogénesis y Cetosis

En cantidades mínimas o nulas de glucosa, como en una DK, el cuerpo busca alternativas de sustratos energéticos para continuar con sus procesos vitales, optando por usar cuerpos cetónicos obtenidos de la oxidación de ácidos grasos a acetil-coA en las mitocondrias de las células del hígado (figura 3 y 4), este proceso es conocido como cetogénesis y hay 3 tipos de cuerpos cetónicos: acetoacetato (AcAc), *B*-hidroxibutirato (BHB) y acetona (Dashiti et al. (2020, octubre 9)). Posteriormente, los diferentes tejidos convierten los cuerpos cetónicos nuevamente en acetil-coA para que esta molécula ingrese al ciclo de Krebs y así obtener la energía, este proceso se denomina cetolisis.

Figura 3.

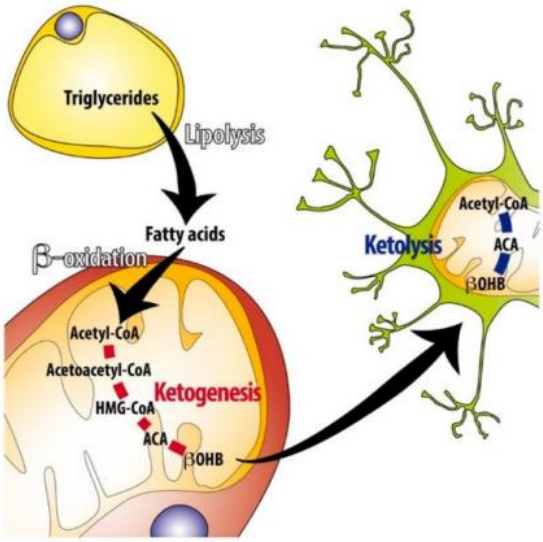
Esquema general del metabolismo de los cuerpos cetónicos (Drabinska et al,. 2021)



Nota: Los cuerpos cetónicos se producen en las mitocondrias de las células del hígado. Su síntesis se da como consecuencia de bajos niveles de glucosa y después del agotamiento de las reservas de glucógeno (muscular y hepático). Este proceso inicia para dar energía a partir de los ácidos grasos en lugar de la glucosa (principal fuente energética). Se descomponen en la B-oxidación para generar Acetil- CoA y esta se oxida a partir del Ciclo de Krebs.

Figura 4.

Síntesis en hígado y utilización de cuerpos cetónicos por tejidos extrahepáticos (Longo et al., 2019



Nota: La síntesis de cuerpos cetónicos ocurre en las células del hígado. Estos metabolitos pueden usarse por diferentes órganos cuando los niveles de glucosa están disminuidos para mantener la homeostasis.

Cetosis

Según Villalón Rodríguez (2020, Julio) La cetosis es un estado fisiológico que aparece cuando el metabolismo de los carbohidratos es deficiente y la oxidación de ácidos grasos se dirige a la producción de cetonas en el hígado. El cuerpo entra en cetosis por la poca disponibilidad de reservas de glucosa, por lo que busca otra fuente de energía para suplir las necesidades de los órganos glucógeno-dependientes y la producción de oxalacetatos. Esto genera una adaptación donde se deja de utilizar glucosa como fuente primaria de energía y se sustituye por grasas, generando una acumulación de cetonas en sangre.

Tipos de Dietas Cetogénica

Existen diferentes tipos de dietas cetogénica. En la literatura se ha descrito una dieta alta en grasas, moderada en proteína y muy baja en carbohidratos. Con los años, se realizaron investigaciones donde se argumenta el uso de esta estrategia, a partir de fundamentos que incluyan a la adaptabilidad, percepción sensorial del paciente y mejoras en el tratamiento de la enfermedad.

Se pueden definir cuatro tipos:

Dieta Cetogénica Clásica o Tradicional

La dieta cetogénica clásica (DCC), es una dieta alta en grasas, un contenido adecuado de proteína y un bajo contenido en carbohidratos, donde la relación cetogénica es 4:1 y 3:1, lo cual significa que por cada 4 o 3 gramos de grasa se suministrará 1 gramo de carbohidratos y proteína; donde en la relación 4:1, el 90% de las calorías se adecuarán a partir de las grasas y el

10% restante, entre proteínas y carbohidratos, mientras que en la relación 3:1, el 87% de las calorías será por parte de las grasas y el 13% se dividiría entre proteínas y carbohidratos.

Dieta Cetogénica con Triglicéridos de Cadena Media

La dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media (TGCM), suministra otro tipo de ácidos grasos los cuales son TGCM, estos producen una cantidad mayor de cetonas por unidad de energía, esto indica un metabolismo más rápido en comparación con los triglicéridos de cadena larga (TCL), en menor tiempo un nivel elevado de cetosis con respecto a la demás clasificación de la DK.

Es importante tener en cuenta que, una dieta cetogénica donde el 60% de las calorías provienen de TGCM se presentan algunos efectos secundarios a nivel gastrointestinal como diarrea, vómito y cólico, por lo tanto, en investigaciones recientes, se ha concluido que, una dieta del 45% por parte de este mismo tipo de triglicéridos reducirían las molestias gastrointestinales y tendría los mismos efectos.

Dieta Atkins Modificada

Se define como Atkins “modificada” porque se restringen los carbohidratos indefinidamente. La relación es 1:1, donde el 65 % de las calorías provienen de las grasas y los carbohidratos pueden aumentar de forma progresiva dependiendo el avance y tolerancia, iniciando en 10 g/día, luego 15 g/día hasta llegar a 20-30 g/día.

Dieta Cetogénica de Bajo Índice Glucémico

La dieta cetogénica de bajo índice glucémico (IG) pretende mantener unos valores estables de la glicemia como en la dieta cetogénica clásica, siendo esta menos restrictiva. El

aporte de carbohidratos es de 40 a 60 g diarios y es importante tener en cuenta que los carbohidratos a elección serán aquellos que tenga un IG <50 (Amado Salvatierra et al. (2012)).

Efectos Adversos de la Dieta Cetogénica

La dieta cetogénica es una buena opción de tratamiento para diversas patologías, sin embargo, es indispensable analizar el contexto y estado nutricional del paciente para establecer si su prescripción es segura o si existe alguna contraindicación. Dentro de los efectos secundarios de la dieta cetogénica se encuentran molestias gastrointestinales, mal aliento (halitosis) o aporte disminuido de vitaminas y minerales, estos signos y síntomas se pueden reducir en el término de "gripe cetogénica" la cual consiste en efectos adversos como dolor de cabeza y estreñimiento e incluso alteraciones en el perfil lipídico y a nivel cardiovascular, aparición de cálculos intestinales, problemas hepáticos y prurigo pigmentoso.

Adicional a lo anterior, otras consecuencias de la DK puede ser el empeoramiento de enfermedades metabólicas como la porfiria, déficit de piruvato carboxilasa, acidurias orgánicas, defectos de oxidación de ácidos grasos o de la cetogénesis. La dieta cetogénica podría empeorar la situación de los pacientes, teniendo en cuenta que la grasa se utiliza como fuente principal de energía en este tipo de dietas (Villalón Rodríguez (2020, julio)).

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia y que su incidencia ha incrementado en los últimos años, contribuyendo significativamente con el aumento de la morbimortalidad, ya que esta "genera numerosas complicaciones debido a la hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y disfunciones metabólicas". (Durrer et al. (2019, diciembre 27)). Además, según Her et al. (2020, mayo 20) la patogénesis de esta enfermedad se altera por componentes dietarios como son los

macronutrientes responsables de la regulación del gasto energético, las funciones metabólicas, el equilibrio de la glucosa y la biología de las células pancreáticas. El tratamiento actual de DM2 generalmente implica el uso de medicamentos como hipoglucemiantes orales o insulina exógena para reducir los niveles de la glucosa plasmática. Sin embargo, una intervención dietaria y un estilo de vida saludable favorecería al manejo de la obesidad y con ella sus complicaciones como lo es la DM2.

Por otro lado, considerando el estado nutricional, las personas que padecen DM2 normalmente, no siempre presentan obesidad, esta enfermedad se caracteriza por la alteración en la acción de la insulina y resulta en concentraciones elevadas de glucosa en la sangre, a su vez conlleva a la aparición de complicaciones en el organismo como la hipertensión arterial (HTA), dislipidemias, afecciones visuales y neurológicas, entre otras, si no hay un adecuado control, es indispensable adquirir hábitos saludables y actividades preventivas.

Insulina

Es una hormona que se produce en los islotes de Langerhans en el páncreas. Su función es movilizar la glucosa disponible en el torrente sanguíneo hacia las células donde se utiliza como fuente de energía. Se activa cuando se ingesta de alimentos principalmente carbohidratos. Uno de los indicadores para evaluar la respuesta de la insulina en los diferentes tejidos es el índice del modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR por sus siglas en inglés), el cual se calcula a partir de una relación de la glicemia en ayunas y la insulina en ayunas (Hernández et al.2(011, mayo- agosto)).

Fisiopatología de la Diabetes Mellitus

La DM2 es una enfermedad crónica no transmisible, la patogénesis se encuentra en factores genéticos y ambientales, existen dos mecanismos importantes para su generación, la

resistencia a la insulina (RI) y la posterior disfunción de las células beta. La concentración de insulina puede ser normal, baja o elevada, sin embargo, es insuficiente para compensar la resistencia a la insulina que se está generando, gracias a esto, se puede generar hiperglucemia (concentración elevada de glucosa en sangre e insulina deficitaria). Una vez se diagnostica esta enfermedad, se cree que el 50 % de las células beta ya están deterioradas.

La resistencia a la insulina se caracteriza por la condición donde las células diana no responden, es una falencia en la vía de señalización de insulina, puede deberse a mutaciones o modificaciones del receptor. La obesidad abdominal es característica en esta población, donde la acumulación de grasa visceral genera un aumento en el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado, llevando a un aumento en la RI, disminución en la sensibilidad de la misma, alteración en la producción de esta hormona y un aumento de la producción hepática de glucosa desencadenando una lipotoxicidad (Mahan & Raymond, 2017).

Si bien se sabe, la DM2 es una enfermedad que se controla principalmente mediante medicamentos hormonales como la insulina o medicamentos como los hipoglucemiantes orales, estos últimos presentan diferentes mecanismos de acción como puede ser la metformina al inhibir la gluconeogénesis hepática e incrementando la captación de glucosa a nivel muscular (Vásquez Carrera, M. (2023, marzo 16). Uno de los hipoglucemiantes orales más comunes es la empaglifozina, su mecanismo de acción es la inhibición del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) donde se inhibe la reabsorción de la glucosa en los túbulos proximales del riñón, además tienen un efecto diurético con un efecto osmótico sobre la reabsorción de agua lo que puede provocar deshidratación (Latif et al. (2020, marzo 16)), generando así una pérdida importante de glucosa a través de la orina, además, de incrementar el riesgo de infecciones de las vías urinarias, por lo anterior, una de las complicaciones de este medicamento es la Cetoacidosis

Diabética Euglicémica (euCAD) , se trata de un nivel elevado de cetonas en la sangre, acidosis aniónica y aumento de la orina, pero con niveles glicémicos normales (<250 mg/dl) que a diferencia de una Cetoacidosis Diabética (CAD) que si presenta niveles glicémicos alterados (>250 mg/dl) y los demás signos, esto también se puede presentar por una DM descompensada y mal tratada, no solo por un efecto secundario a un medicamento (Mistry, S., & Eschler, D. C. (2020, November 27)).

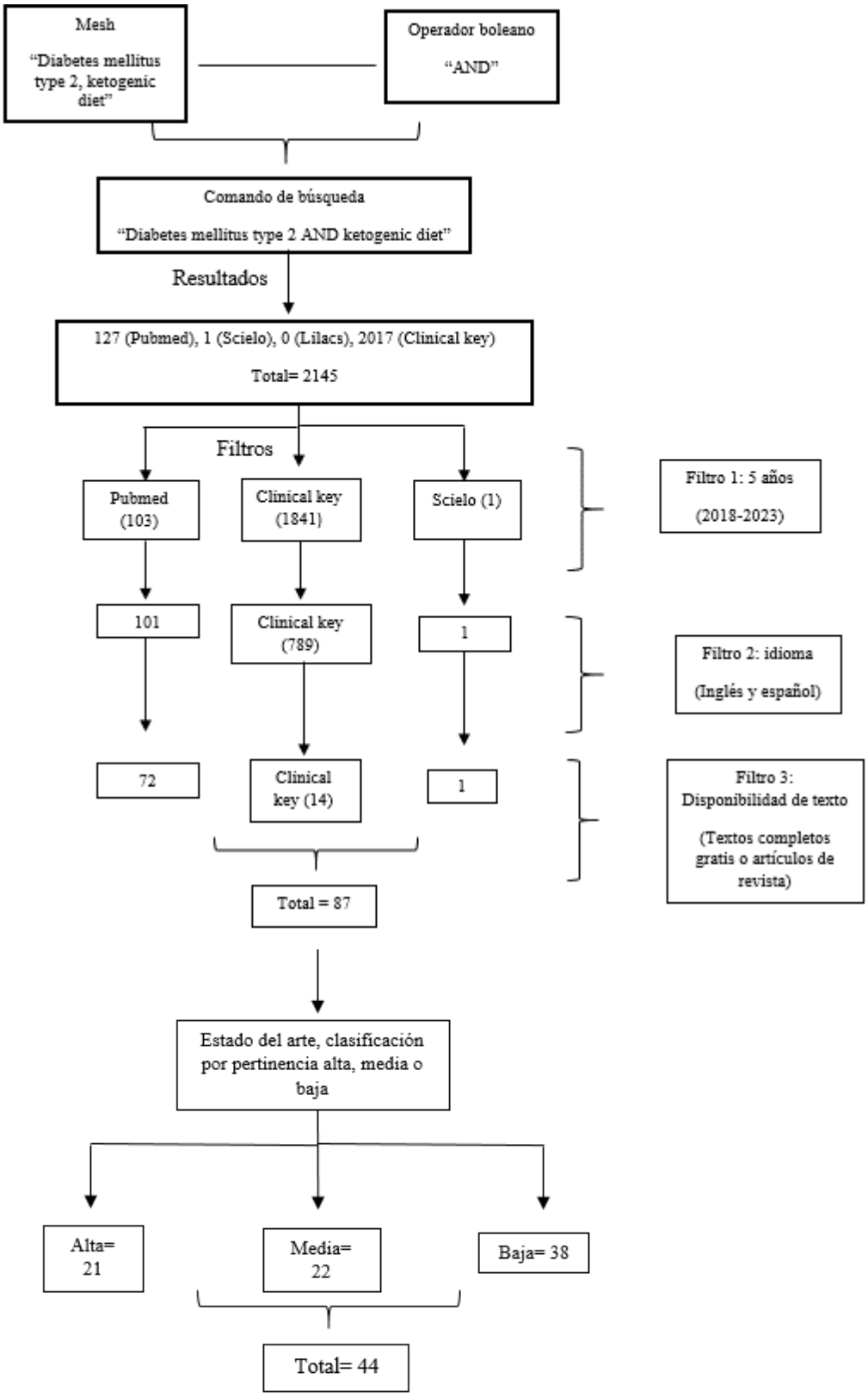
Diseño Metodológico

Es un estudio transversal donde se realizó una revisión bibliográfica. Para su realización se hizo una búsqueda exhaustiva de artículos publicados en bases de datos como: Pubmed, Scielo, Medline, Lilac y Clinical Key, como se puede observar en la Figura 5. Los Mesh utilizados para esta búsqueda fueron “Diabetes Mellitus Type 2” y “Ketogenic diet” y el operador bolenao “AND” para formar el siguiente comando de búsqueda “Diabetes mellitus type 2 and ketogenic diet” que fue utilizado en las siguientes bases de datos: Pubmed (127), Scielo (1), Lilac (0) y Clinical Key (2017) con un total de 2145 resultados. La población de interés fue adultos con diabetes mellitus tipo 2, pues en niños es difícil encontrar este diagnóstico y no se tuvo en cuenta revisiones sobre el tratamiento de otras enfermedades diferentes a la DM2 tratadas con dieta cetogénica, o revisiones que hablen del tratamiento de DM2 diferente a una técnica nutricional de dieta cetogénica o muy baja en carbohidratos. Posteriormente, se empezó a seleccionar la información a partir de 3 filtros; el primero definiendo la temporalidad, artículos e investigaciones de los últimos 5 años (2018-2023) aclarando que del año 2023 solamente se tomaron artículos hasta el mes de octubre, dando como resultado en Pubmed (103), Clinical Key (1841) y Scielo (1), el segundo criterio es el idioma, se eligió el inglés y español, reduciendo los resultados a Pubmed (101) Clinical key (789) y Scielo (1) y, por último, la disponibilidad del texto (completos y gratis o artículos de revista) con un total final de 87 artículos, Pubmed (72), Clinical key (14) y Scielo (1). Para precisar la información, se realizó un estado del arte, definiendo un nivel de pertinencia (alta, media y baja) teniendo en cuenta el título, resumen y año, y se analizaron los artículos más alineados para la revisión. La clasificación quedó de la siguiente manera: alta (21), media (22) y baja (38), donde solo se tendrán en cuenta 44 artículos correspondientes a la categoría alta y media.

Finalmente, se analizaron los documentos de pertinencia alta y media, mediante una triangulación de investigadores teniendo en cuenta las siguientes preguntas: ¿cómo cambia la glicemia durante la práctica de dieta cetogénica?, ¿cómo cambia el perfil lipídico durante la práctica de dieta cetogénica?, ¿cuál es la eficiencia metabólica del uso de lípidos como sustrato energético, ¿cómo cambia el IMC y la Circunferencia de Cintura durante la práctica de la dieta cetogénica?, y ¿cómo afecta el uso de hipoglucemiantes orales en el tratamiento de dieta cetogénica?, para finalizar este proceso, se observó cuantos documentos respondían a cada pregunta para concluir si el impacto es significativo o no.

Figura 5.

Flujo grama búsqueda de artículos


Mesh
"Diabetes mellitus type 2, ketogenic diet"
Operador boleano
"AND"
Comando de búsqueda
"Diabetes mellitus type 2 AND ketogenic diet"
Resultados
127 (Pubmed), 1 (Scielo), 0 (Lilacs), 2017 (Clinical key)
Total= 2145
Filtros
Pubmed (103)
Clinical key (1841)
Scielo (1)
Filtro 1: 5 años
(2018-2023)
101
Clinical key (789)
1
Filtro 2: idioma
(Inglés y español)
72
Clinical key (14)
1
Filtro 3: Disponibilidad de texto
(Textos completos gratis o artículos de revista)
Total = 87
Estado del arte, clasificación por pertinencia alta, media o baja
Alta= 21
Media= 22
Baja= 38
Total= 44

Resultados y Análisis

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad donde se genera la activación de la cascada inflamatoria y a su vez, resistencia a la insulina lo cual hace que los niveles plasmáticos de la glucosa aumenten generando un desequilibrio en la homeostasis, al momento de implementar la dieta cetogénica se reducen significativamente los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c mediante un mecanismo de restricción extrema de azúcares que reduce la absorción intestinal de monosacáridos, lo cual genera unos niveles de glucosa en sangre disminuidos y a su vez, menores cambios en la fluctuación de los mismos. Los ácidos grasos se convierten en la principal fuente energética, generando una adaptación metabólica donde el sustrato funcione óptimamente, este proceso se da por la gluconeogénesis y aumenta el gasto energético, por lo que se reduce el peso corporal y el IMC, además genera una acumulación de cetonas en sangre, por eso se regulan los niveles de glucosa sanguínea y la sensibilidad a la insulina. Así, el consumo de una dieta donde predominan los ácidos grasos y la proteína disminuirá el impacto sanguíneo de los picos de insulina (Sarwar et al. (2010, junio 26)).

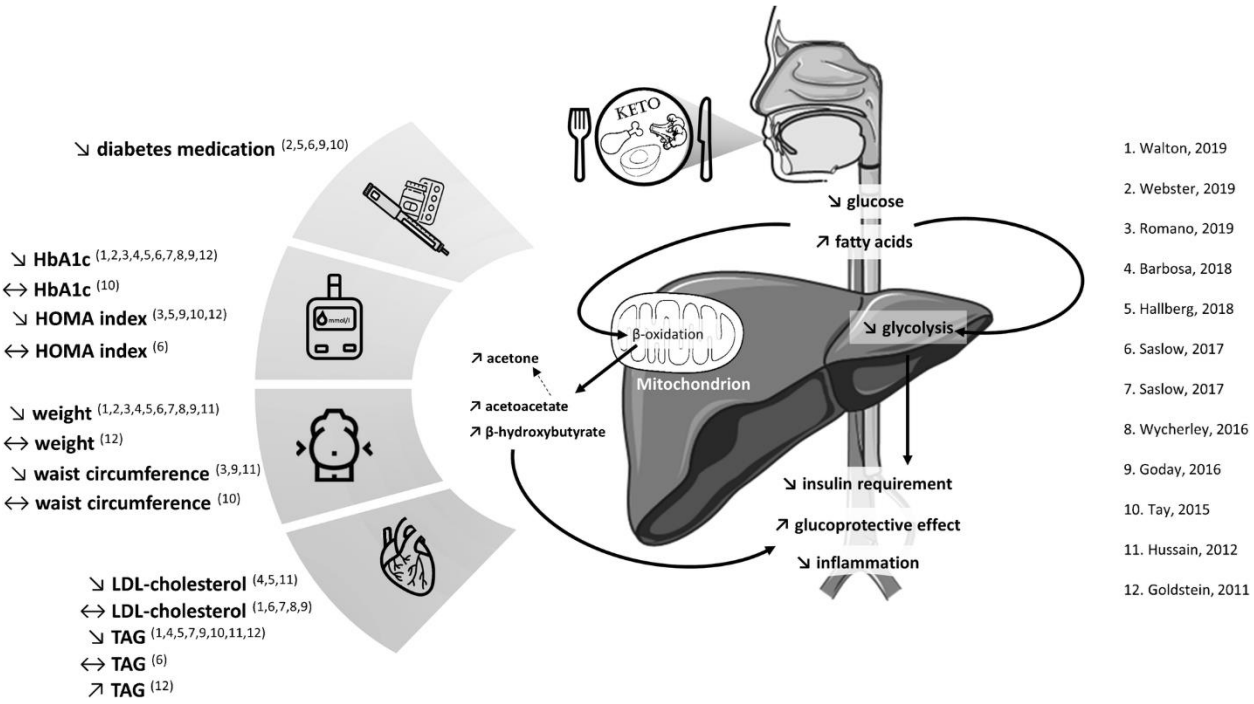
Yuan et al. (2020, noviembre 30) mencionaron que: "Los pacientes con diabetes tipo 2 y/u obesidad tienen un estado proinflamatorio, y la EK puede tener efectos beneficiosos sobre inflamación y modular positivamente los factores de riesgo cardiovascular”. Las cetonas séricas presentes en la dieta cetogénica, promueven la reducción de los marcadores inflamatorios en la DM, disminuyendo de esta forma el estado proinflamatorio que presenta el cuerpo por la enfermedad, por lo tanto, esta alternativa terapéutica representa una solución a las afectaciones que pueda generar el deterioro o avance de la DM2.

Cambios metabólicos de los pacientes con DM2 tratados con dieta cetogénica

Al generar un ambiente donde el cuerpo debe sustituir su fuente de energía, se producen cambios metabólicos como en la figura 6, que se expresan en diferentes signos clínicos: glicemia, perfil lipídico y eficiencia metabólica que puede generar esta dieta.

Figura 6.

Efectos metabólicos de la dieta cetogénica que tendría impacto en la DM2 (Tinguely et al, 2021).



Nota: al consumir una DK, se disminuyen significativamente los niveles de glucosa y se aumentan los ácidos grasos en la ingesta y en la producción hepática, este será el sustrato energético predominante durante la terapia alimentaria. Favoreciendo así la B-oxidación y la

movilización de ácidos grasos con fines energéticos. Por lo tanto, el requerimiento de insulina disminuirá, generando un efecto glucoprotector y así mismo el estado inflamatorio del cuerpo.

Glicemia

De acuerdo con los artículos analizados, 24 de ellos mostraron que los pacientes con DM2 sometidos a una terapia nutricional a partir de una dieta cetogénica, reducen de forma significativa los niveles de glucosa postprandial en sangre, mejorando así la hemoglobina glicosilada y la sensibilidad a la insulina, pero no se mostraron cambios importantes en la glucosa en ayunas. En un metaanálisis realizado por Zhou et al. (2022, agosto 22), se informó que, en siete de los ocho estudios incluidos, describen los siguientes parámetros glucémicos: glucosa en ayunas, la HbA1c, la insulina y el HOMA-IR, con el fin de evaluar el comportamiento de estos indicadores a partir de una dieta cetogénica en pacientes con DM2. En la HbA1c, se observó una reducción ligera entre los grupos de dieta cetogénica y no cetogénica durante y posterior a la intervención. No se encontraron diferencias significativas en el efecto de la glucosa en ayunas (P=0,74), la insulina en ayunas (P= 0,07) y el HOMA-IR (P=0,15) en los grupos de intervención y control. Por lo tanto, la reducción que se presenta en la insulina en ayunas se acerca a la significación límite a favor de la dieta cetogénica pero sin diferencias relevantes.

En un estudio realizado durante 8 semanas con 20 pacientes sometidos a una dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD), se observó una reducción de la glucemia en ayunas del 39,7% y de la hemoglobina glicosilada < 6,5 %, esto hace referencia a una reducción del porcentaje de glicemia en ayunas y de la HbA1c, sin embargo, estos niveles están aún por encima de lo normal o adecuado. Se destacó una reducción de la glucosa en sangre media de 166 mg/dL a 106 mg/dL y de la HbA1c del 7,4 % al 6,0 % (Romano et al. (2019, junio 27)).

Considerando lo anterior, es posible observar que los niveles de glucosa prepandial son susceptibles a diferentes factores como: la hora del último consumo, los alimentos ingeridos el día anterior y si el paciente o no realiza actividad física en ayunas, por lo tanto, el indicador más apropiado para describir los cambios en las fluctuaciones de la glucosa podría ser la hemoglobina glicosilada, porque este análisis de sangre tiene en cuenta el comportamiento de este indicador en los últimos 3 meses.

En otro metaanálisis, Choi et al. (2020, julio 6) incluyeron 14 artículos divididos en dos subgrupos, ocho de ellos incluían artículos de pacientes con sobrepeso u obesidad más DM2, los seis restantes eran de personas sanas. En los pacientes no diabéticos no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el otro grupo analizado, mientras que, en los pacientes en general, la DK fue más efectiva para disminuir los niveles de glucosa en ayunas y la HbA1c que las otras dietas comparadas. Se presentó una disimilitud entre los grupos de pacientes diabéticos y pacientes sanos donde los cambios de la HbA1c fueron de 0,5 % ($p<0,001$) y 0,42 % ($p<0,001$) respectivamente. En este estudio se considera el índice HOMA que evalúa la glucosa y la insulina en ayunas, además de ser predictor de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2.

Perfil Lipídico

Los cambios en el perfil lipídico aún no son concluyentes en 18 artículos, ya que los resultados entre artículos son variables, sin embargo, la mayoría concuerdan en la disminución de los TG, y el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) no es tan significativo. Esto puede verse alterado porque no se tuvo en cuenta en la mayoría de los estudios, la calidad de las grasas consumidas durante la terapia cetogénica, un perfil lipídico estándar y los hábitos de consumo de los pacientes antes de iniciar el tratamiento nutricional.

En un meta análisis, ocho de los estudios incluidos mostraron resultados sobre el metabolismo de los lípidos en pacientes con DM2 después de consumir dieta cetogénica, pero solo 5 de ellos evaluaron los niveles de colesterol total (CT). Según Yuan et al. (2020, noviembre 30) “Los resultados actuales mostraron que la reducción media de TG fue de 0,72 mmol/L, CT fue de 0,33 mmol/L y lipoproteínas de baja densidad (LDL) fue de 0,05 mmol/L, mientras que el aumento de HDL fue de 0,14 mmol/L”. Los cambios en el metabolismo de la glucosa y en el de los lípidos mostraron una gran mejora después del consumo de DK en el estudio anterior. En pacientes con DM2 los trastornos del metabolismo de los lípidos son bastante fuertes incluso, se podría generar una dislipidemia lipotóxica para las células agravando la resistencia a la insulina con síntomas como aumento de TG y ácidos grasos libres (AGL), esta alteración puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por tanto, la mejora en el perfil lipídico previene y/o controla la aparición y el avance en las complicaciones ocasionadas por la diabetes (Zhou et al. (2022, agosto 22)).

Según el estudio de Li et al. (2022, febrero 3), donde se intervinieron 60 personas con sobrepeso y obesidad diagnosticadas recientemente con DM2, asignados aleatoriamente en dos grupos: uno tratado con DK y el otro con dieta estándar para diabéticos durante 12 semanas. Se encontró que en ambos grupos se disminuyó el peso corporal, el IMC, TG, CT, las lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL, HDL), la glucosa y la insulina en ayunas, y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) después de la intervención, sin embargo, estos cambios fueron más significativos (principalmente en el peso corporal, los lípidos en sangre y la glucosa en sangre) en el grupo tratado con DK (P: <0,005).

En un meta análisis se evaluó el efecto dosis-dependencia de la restricción de carbohidratos en pacientes con DM2, se tomaron resultados en diferentes periodos: 1 – 6 meses,

6-12 meses y >12 meses, para evaluar las diferencias de los resultados se evaluó los cambios por cada disminución del 10% de los carbohidratos vs un aporte entre el 55-60% del valor calórico total por parte de los carbohidratos y a través de una reducción máxima hasta el 10% de los carbohidratos, en el grupo de intervención en relación con el grupo control de cada ensayo, además, se analizaron los grupos pre especificados por peso inicial, práctica de restricciones calóricas, actividad física y porcentaje de ingesta proteica con respecto al valor calórico total (≤20% baja, 20% a 24,9% moderada y ≥25% alta). En los resultados del perfil lipídico se encontró en los primeros 6 meses de intervención que cada 10% de disminución de los carbohidratos redujo el colesterol LDL (diferencia de medias, 0,08 mmol/L), TG (diferencia de medias, 0,12 mmol/L), una reducción no significativa del colesterol total y un aumento no significativo del colesterol HDL. Por consiguiente, en los resultados después de 12 meses, una disminución del 10% de los carbohidratos mostraron reducciones significativas en los TG (diferencia de medias, 0,12 mmol/L) y colesterol LDL (diferencia de medias, 0,13 mmol/l), los TG disminuyeron linealmente con la reducción de la ingesta de carbohidratos del 55-10%. Finalmente, después de 12 meses de intervención no se encontró reducciones significativas (Jayedi et al. (2022, julio)).

Eficiencia Metabólica

La DK genera una adaptación metabólica, ya que realiza un cambio en el sustrato básico energético que es la glucosa, por la oxidación de ácidos grasos, lo que lleva al proceso de glucogenólisis para la descomposición del glucógeno hepático y posteriormente a la lipósis para la producción de cetonas, este proceso conlleva a un mayor gasto de energía promoviendo la pérdida de peso, además de mejorar los marcadores metabólicos como la adiponectina, leptina, lipoproteínas y la insulina, esto traduce a una mejora en la eficiencia metabólica. La ineficiencia

de esta dieta se presenta a nivel muscular, ya que también se disminuye el glucógeno muscular e inhibe el anabolismo, afectando las fibras musculares al realizar una actividad física de alta intensidad ((Li et al. (2023, marzo 21)).

El estudio prospectivo mencionado Romano et al. (2019, junio 27) observó que todos los pacientes tratados cambiaron de una inflexibilidad metabólica a una flexibilidad metabólica por el cambio de sustrato oxidado, en este caso de carbohidratos hacia ácidos grasos, por lo que se conlleva a la pérdida de peso y la reversibilidad de la DM2 por el agotamiento de los lípidos hepáticos y pancreáticos.

Sin embargo, en su estudio con ratones diabéticos tras 14 semanas de intervención dietética, Li et al. (2023, marzo 21) recolectaron resultados del músculo esquelético que redujeron su peso, por lo que se concluyó que las dietas bajas en carbohidratos inducen a la atrofia muscular, además de que la DK disminuye el glucógeno del músculo siendo este de suma importancia para la energía muscular, ya que es allí donde se almacena la gran parte del glucógeno del cuerpo, por lo que se disminuye el proceso anabólico en el músculo esquelético y la eficiencia metabólica muscular se ve comprometida con una DK.

En una revisión sistemática, se evaluaron los efectos del control glucémico por medio de paquetes estadísticos que comparaban las diferentes estrategias dietéticas. Teniendo en cuenta los resultados, se menciona que la DK en el proceso de producción de cuerpos cetónicos puede contribuir a la supresión del apetito y mejorar algunos marcadores metabólicos como la leptina (hormona encargada de la señalización para la saciedad), lipoproteínas, lipogénesis, insulina, entre otras, contribuyendo así a la pérdida de peso y el estado inflamatorio causado por la obesidad, adicionalmente, cada kilogramo de peso perdido se relacionó con una disminución

media de HbAc1 del 10%, que así mismo demuestra que el control glucémico está relacionado con el cambio del peso corporal (Jing et al. (2023, julio 15)).

Cambios en el estado nutricional en pacientes con DM2 tratados con dieta cetogénica

Alteraciones en el IMC y CC (circunferencia de cintura)

Aunque la mayoría de los estudios demuestran una pérdida de peso durante la intervención con DK, solamente 11 especifican o hablan de las variables de IMC y/o la CC, dentro de estos, seis refieren una reducción tanto de IMC como CC, dos hablan solo de reducción de IMC, uno habla de pérdida de grasa visceral o central la cual se puede interpretar como CC, y solamente dos refieren no haber cambios en estas dos variables, pero solo después de 12 meses, pues en las primeras etapas si hubo una pérdida de peso.

Tomando nuevamente el estudio de Jayedi et al. (2022, julio) se encontró que, a los seis meses de seguimiento, con una disminución en la ingesta de carbohidratos del 10 %, se redujo el peso corporal (diferencias de medias, 1,44 kg). En el seguimiento de 12 meses, cada disminución de 10% en la ingesta de carbohidratos se redujo el peso corporal en (1,34 kg). En más de 12 meses no se encontraron diferencias significativas. Por lo tanto, la reducción del peso corporal se debe al cambio en la ingesta por la modificación de valor calórico total, lo cual incluye las modificaciones que se realizaron con en el periodo de 6 a 12 meses.

Aunque hay datos sobre el éxito a corto plazo de una dieta baja en calorías y carbohidratos, solo hay datos limitados sobre el éxito a largo plazo de la dieta cetogénica; esto podría deberse a la dificultad para mantener una estricta dieta baja en carbohidratos. En estudios sobre dietas cetogénicas a largo plazo (22 semanas) en ratones, Blanco et al. (2019, noviembre 22) encontraron que los ratones no perdieron peso después de una pérdida de peso inicial y tenían esteatosis hepática e intolerancia a la glucosa debido a la disminución de la secreción de

insulina de las células B. Tampoco es probable que una dieta rica en proteínas y grasas sea cardioprotectora, ya que podría provocar un aumento del colesterol LDL y de los triglicéridos séricos.

Un estudio comparativo que evalúa las dietas cetogénicas y dietas bajas en carbohidratos indicó que seis estudios de los analizados mostraron que la dieta baja en carbohidratos disminuyó el peso corporal, pero, esta diferencia en la pérdida de peso fue insignificante teniendo en cuenta otras dietas. Los datos de otros estudios demostraron que los pacientes que consumieran KD tuvieron una pérdida de peso significativa en comparación con los pacientes que consumían otras dietas (P<0, 00001,12) (Zaki et al. (2022, mayo 31)).

En un estudio donde se evaluaron los efectos de una VLCKD sobre la composición corporal y el gasto energético durante ocho semanas, se observó que la pérdida de peso a las cuatro semanas fue del 11,07 % y al final del estudio del 15,77 %. Indicadores como la circunferencia de cintura, abdomen y caderas disminuyeron durante todo el estudio. La circunferencia de cintura como la abdominal presentó una reducción del 10 %. La pérdida de peso corporal se vio reflejada en la grasa troncal en un 20,72 % y en la grasa abdominal en un 24,80 %. Esta estrategia terapéutica favorece la utilización de ácidos grasos como fuente energética y a su vez, una mayor disponibilidad y movilización a nivel sanguíneo. Energía que será usada de forma predominante con un VO2 máx < 65, en condiciones de percepción del esfuerzo de bajo a medio (Romano et al. (2019, junio 27)).

Comportamiento de los hipoglucemiantes orales en pacientes con DM2 tratados con dieta cetogénica

De los ocho artículos que analizaron el uso de hipoglucemiantes orales, cinco fueron estudios de casos en pacientes que presentaron euCAD por iniciar DK, sin embargo la

particularidad de estos es el uso de SGLT2 "empaglifozina" aun suspendiendo este medicamento una semana antes o días después de iniciar la dieta igualmente se presentó el episodio de euCAD; otro estudio menciona que con el uso de la metformina no pasó esta complicación y que además no hubo cambios en sus dosis, pero en los dos artículos restantes si comentan la disminución del uso y/o dosificación de los hipoglucemiantes.

En estudios como el de Moriconi et al. (2021, febrero 26) se mostró que el uso de los medicamentos antidiabéticos disminuyó significativamente e incluso, se suspendieron en el grupo intervenido nutricionalmente durante 12 meses con dieta cetogénica muy baja en carbohidratos comparado con una dieta baja en carbohidratos, también Daria Gołąbek & Regulska-Ilow, (2022, mayo 27) encontraron en el grupo con restricción de carbohidratos una reducción del 20 % en las dosis de medicamentos hipoglucemiantes en un mayor porcentaje de participantes en comparación con el grupo de alto contenido de carbohidratos después de 52 semanas y 104 semanas.

Por otro lado, en el estudio de Dorcely et al. (202, marzo 16), se presentó un estudio de caso de un hombre de 61 años con DM2 medicado con empaglifozina (inhibidor de SGLT2) el cual tuvo un cuadro clínico de náuseas y dolor en el pecho de 2 días y refirió iniciar una DK una semana antes, además en exámenes de laboratorio se encontró una brecha aniónica elevada de 17 (valores normales de 3-10 mEq/L), cetonas presentes en orina y sangre y una acidosis metabólica, su glicemia era de 84 mg/dl (valores normales alrededor de 70-100 mg/dl), por lo que su diagnóstico fue cetoacidosis diabética euglicémica (euCAD).

De igual forma Alhemeiri & Alseddeeqi (2022, marzo 2) presentaron un informe de caso de un hombre de 41 años con DM2, entre sus medicamentos se encontraba la empaglifozina, con síntomas de nauseas, dolor abdominal y torácico y diarrea, tres días antes de su presentación

inició la DK con solo 30 g de carbohidratos al día, sin embargo, a los dos días había suspendido sus medicamentos. Los valores de laboratorio al presentarse en urgencias fueron los siguientes: glucosa 135 mg/dl (70-110 mg/dl), HbA1c 9,7% (4,4-5,6%), sodio 132 mmol/L (136–145 mmol/L), cloruro 97 mmol/L (98–107 mmol/L), bicarbonato venoso 6 mmol/L (22–26 mmol/L), brecha aniónica 29, cetonas urinarias 15 (3+) mmol/l y glucosa urinaria 56 (4+) mmol/L. Todos los valores de laboratorio se tomaron de muestras venosas. El paciente fue diagnosticado de CAD euglucémica.

Se han recibido advertencias sobre los posibles riesgos de presentar cetoacidosis diabética en el uso de inhibidores SGLT2, esto puede deberse a que uno de los mecanismos de la empaglifozina puede aumentar los niveles de glucagón mediante el estímulo de las células alfa pancreáticas que promueve la cetogénesis en el hígado, además reduce la reabsorción de glucosa en los túbulos renales y aumentando la glucosuria ((Mistry y Eschler (2020, noviembre 27)). La empaglifozina puede alcanzar una concentración en sangre máxima entre 1,33 y 3,0 horas después de la administración del medicamento y los efectos farmacológicos pueden persistir durante más de 10 días, lo que se evidencia por la existencia de glucosuria después de 10 días de suspender el fármaco. Sin embargo, no todos los pacientes con empaglifozina presentan euCAD, pero en todos los informes de caso anteriormente analizados se presentó este fenómeno al introducir la DK, por lo que se debe advertir a los pacientes que consumen empaglifozina eviten una dieta cetogénica.

Recomendaciones

1. Es importante tener en cuenta el tiempo de duración del tratamiento nutricional con dieta cetogénica. En los siguientes estudios se debería evaluar el efecto de realizar KD de forma intermitente, aunque esto puede limitar el alcance de un estado de cetosis si la intervención es demasiado corta (Tinguely et al. (2021, agosto 27)). Por lo tanto, sería necesario demostrar si las fases intermitentes de cetosis son beneficiosas o no, cuál debe ser la duración del estado cetósico y los intervalos entre una dieta cetogénica y el descanso de esta.
2. Se debe investigar más sobre el control del perfil lipídico, ya que sus efectos con las dietas cetogénicas no son claras.
3. La práctica de DK no se recomienda en personas no obesas y/o sin DM2, ya que se podría disminuir el tamaño del páncreas y de las células beta, llevando a una disminución de la sensibilidad de la insulina y de la tolerancia a la glucosa (Locatelli & Mulvihill (2020, noviembre 11)).
4. Uno de los efectos secundarios, ya sea por el uso de los medicamentos como hipoglucemiantes orales o mala planeación de la dieta es la CAD euglucémica. Las dietas cetogénicas generan niveles altos de glucagón, niveles bajos de insulina y un aumento en los niveles de las hormonas contrarreguladoras (epinefrina y cortisol), esto causa un aumento en los niveles de ácidos grasos circulantes y a su vez, aumenta la producción de cuerpos cetónicos, desencadenando así la lipólisis y un nivel elevado de AG que provocan beta oxidación y cetogénesis hepática, convirtiéndose en cuerpo cetónicos (acetona y 3-hidroxibutirato) para ser sustrato

energético al no tener la cantidad suficiente de glucosa sanguínea (Patel et al. (2022, septiembre 27)).

Conclusiones

1. La dieta cetogénica está indicada en trastornos como la obesidad, sobrepeso con patologías del síndrome metabólico como: DM2 no insulinorrequiriente, dislipidemias, hipertensión arterial, hígado graso no alcohólico, principalmente. Mientras qué está contraindicado en mujeres gestantes y lactantes, en pacientes con DM2 con descompensación glucometabólica, también en aquellos que utilicen en su tratamiento inhibidores del co-transportador sodio-glucosa 2 (SGLT2, empaglifozina), personas con enfermedades o insuficiencias hepáticas graves, con insuficiencia renal, que hayan presentado alguna afección miocárdica y un accidente cerebrovascular (Calcaterra et al. (2021, agosto 16)).
2. Se observan disminuciones en los niveles de glucosa en sangre durante las primeras semanas de tratamiento. Además, la HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2 presentó una reducción significativa en sus niveles en los primeros 3 a 6 meses de terapia nutricional con dieta cetogénica al igual que el indicador HOMA. De 6 a 12 meses en adelante, las reducciones no eran significativas y los niveles se estabilizaron.
3. Tras analizar el perfil lipídico de los pacientes con DM2, hay un común denominador en esta población, la mayoría presentan niveles alterados en la concentración de lípidos séricos, TG y LDL aumentados. Al iniciar un tipo de alimentación como la dieta cetogénica, se percibe una disminución en los niveles de triglicéridos plasmáticos y grasa localizada a nivel abdominal/visceral. Sin embargo, los cambios en los niveles de CT y LDL y HDL aún no son precisas, sus resultados fueron muy variables.
4. La eficiencia metabólica de las grasas como sustrato energético, se percibe como una adaptación en el metabolismo, genera una flexibilidad metabólica donde los ácidos grasos

circulantes son usados como fuente principal de energía, permitiendo reducir los niveles de absorción intestinal de monosacáridos y regular la glucosa en sangre. Sin embargo, la ineficiencia metabólica se percibe a nivel muscular ya que se puede llegar a una atrofia de este por la disminución del glucógeno y de su anabolismo.

5. Por la adaptación metabólica que induce a la producción de energía mediante gluconeogénesis y se aumenta el gasto energético, se estimula la pérdida de peso y la movilización de ácidos grasos libres, por lo que contribuye a la reducción del IMC y la circunferencia de cintura.
6. Es importante tener precaución al suspender el tratamiento con DK y reintroducir los CHO porque se podría presentar una pseudodiabetes, esto hace referencia a signos/síntomas de la diabetes como glucosuria, hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. En ocasiones suele ser consecuencia del estado de cetosis e incluso, puede deberse a una ingesta exagerada de alimentos con alto índice glucémico. Por esto, se debe iniciar la alimentación con alimentos de bajo índice glicémico y prestar atención a la asimilación por parte de cada paciente tras reintroducir carbohidratos en la dieta.

Referencias Bibliográficas

Alhemeiri, M., & Alseddeeqi, E. (2022, March 2). Euglycemic diabetic ketoacidosis after discontinuing sglt2 inhibitor. *Case Reports in Endocrinology*, *2022*, 1-4. https://doi.org/10.1155/2022/4101975

Amado Salvatierra, Jeniffer, et al. *Dieta cetogénica*. SPANISH PUBLISHERS ASSOCIATES, 2012, https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/Dieta_Cetogenica.pdf

Argüello, R., Cáceres, M., Bueno, E., Benítez, A., & Figueredo Grijalba, R. (2013). Utilización del conteo de carbohidratos en la Diabetes Mellitus. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*, *46*(1), 53-60. http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1816-89492013000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Avila, E. R. (2006). La Dieta Cetogénica. *Revista Chilena De Epilepsia*, *1*(7), 25–33.

Bai, L., Zhou, Y., Zhang, J., & Ma, J. (2023, April 19). The role of a ketogenic diet in the treatment of dementia in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*, *15*(8), 1971. https://doi.org/10.3390/nu15081971

Barquilla, A. (2017). Brief update on diabetes for primary care doctors. *Revista Española Sanid Penit*, *17*, 57–65. Bravo-San Pedro, J. M., Sica, V., & Kroemer, G. (2019, October 10).

Pseudodiabetes—Not a contraindication for metabolic interventions. *Cell Death & Disease*, *10*(10), 1-3. https://doi.org/10.1038/s41419-019-2007-1

Bedoya, J., Chaves, P., Oquendo, S., Ortega, C., & Carrillo, C. (2016). *Efectos de la dieta cetogenica en el control de la diabetes mellitus tipo 2: revisiòn sistemàtica*. 1–23.

Blagosklonny, M. V. (2019, August 01). The mystery of the ketogenic diet: Benevolent pseudo-diabetes. *Cell Cycle*, *18*(18), 2157-2163. https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1644765

Blanco, J. C., Khatri, A., Kifayat, A., Cho, R., & Aronow, W. S. (2019, November 22). Starvation ketoacidosis due to the ketogenic diet and prolonged fasting – a possibly dangerous diet trend. *American Journal of Case Reports*, *20*, 1728-1731. https://doi.org/10.12659/AJCR.917226

Bolla, A. M., Caretto, A., Laurenzi, A., Scavini, M., & Piemonti, L. (2019, March 31). Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients*, *11*(5), 962. https://doi.org/10.3390/nu11050962

Bravo-San Pedro, J. M., Sica, V., & Kroemer, G. (2019, October 10). Pseudodiabetes—Not a contraindication for metabolic interventions. *Cell Death & Disease*, *10*(10), 765. https://doi.org/10.1038/s41419-019-2007-1

Calcaterra, V., Verduci, E., Pascuzzi, M. C., Magenes, V. C., Fiore, G., Di Profio, E., Tenuta, E., Bosetti, A., Todisco, C. F., D'Auria, E., & Zuccotti, G. (2021, August 16). Metabolic

derangement in pediatric patient with obesity: The role of ketogenic diet as therapeutic tool. *Nutrients*, *13*(8), 2805. https://doi.org/10.3390/nu13082805

Chan, J. T., Mude, P. J., Canfield, W., Makhija, J., & Yap, J. E. L. (2022, January 02). Severe hypertriglyceridemia-induced necrotizing pancreatitis associated with ketogenic diet in a well-controlled patient with type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.20879

Choi, Y. J., Jeon, S.-M., & Shin, S. (2020, July 6). Impact of a ketogenic diet on metabolic parameters in patients with obesity or overweight and with or without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, *12*(7), 2005. https://doi.org/10.3390/nu12072005

Chung, J. Y., Kim, O. Y., & Song, J. (2022, December 27). Role of ketone bodies in diabetes-induced dementia: Sirtuins, insulin resistance, synaptic plasticity, mitochondrial dysfunction, and neurotransmitter. *Nutrition Reviews*, *80*(4), 774-785. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab118

Daria Gołąbek, K., & Regulska-Ilow, B. (2022, May 27). Possible nonneurological health benefits of ketogenic diet: Review of scientific reports over the past decade. *Journal of Obesity*, *2022*, 1-7. https://doi.org/10.1155/2022/7531518

Dashti, H. M., Mathew, T. C., & Al-Zaid, N. S. (2020, October 9). Efficacy of low-carbohydrate ketogenic diet in the treatment of type 2 diabetes. *Medical Principles and Practice*, *30*(3), 223-235. https://doi.org/10.1159/000512142

Directivo, C. (2022). Compromiso con los Objetivos de Desarrollo Sostenible. *Compromiso Con Los Objetivos de Desarrollo Sostenible*. https://doi.org/10.2307/j.ctv2k058c5

Dorcely, B., Nitis, J., Schwartzbard, A., Newman, J. D., Goldberg, I. J., & Sum, M. (2020, March16). A case report: Euglycemic diabetic ketoacidosis presenting as chest pain in a patient on a low carbohydrate diet. *Current Diabetes Reviews*, *17*(2), 243-246. https://doi.org/10.2174/1573399816666200316112709

Drabińska N, Wiczkowski W, Piskuła MK. Recent advances in the application of a ketogenic diet for obesity management. Trends Food Sci. Technol. 2021; 110: 28–38.

Durrer, C., McKelvey, S., Singer, J., Batterham, A. M., Johnson, J. D., Wortman, J., & Little, J. P. (2019, December 27). Pharmacist-led therapeutic carbohydrate restriction as a treatment strategy for type 2 diabetes: The Pharm-TCR randomized controlled trial protocol. *Trials*, *20*(1), 781. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3873-7

Dyńka, D., Kowalcze, K., Ambrozkiewicz, F., & Paziewska, A. (2023, January 18). Effect of the ketogenic diet on the prophylaxis and treatment of diabetes mellitus: A review of the meta-analyses and clinical trials. *Nutrients*, *15*(3), 500. https://doi.org/10.3390/nu15030500

Gardner, C. D., Landry, M. J., Perelman, D., Petlura, C., Durand, L. R., Aronica, L., Crimarco, A., Cunanan, K. M., Chang, A., Dant, C. C., Robinson, J. L., & Kim, S. H. (2022, September). Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: The interventional Keto-Med randomized crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *116*(3), 640-652. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac154

Guirguis, H., Beroukhim Afrahimi, S., & Pham, C. (2022, April 8). The use of sglt-2 inhibitors coupled with a strict low-carbohydrate diet: A set-up for inducing severe diabetic ketoacidosis. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*, *15*, 117954762210900. https://doi.org/10.1177/11795476221090045

Her, T. K., Lagakos, W. S., Brown, M. R., LeBrasseur, N. K., Rakshit, K., & Matveyenko, A. V. (2020, May 20). Dietary carbohydrates modulate metabolic and β-cell adaptation to high-fat diet-induced obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *318*(6), E856-E865. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00539.2019

Hernández Yero, J. A., Tuero Iglesias, Á., & Vargas González, D. (2011, May-August). Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Revista Cubana de Endocrinología*, *22*(2), 69-77. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000200002

Inyección de insulina humana: MedlinePlus medicinas. (2019, octubre 15.), de https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682611-es.html

Ivan, C. R., Messina, A., Cibelli, G., Messina, G., Polito, R., Losavio, F., Torre, E. L., Monda, V., Monda, M., Quiete, S., Casula, E., Napoli, N., & Defeudis, G. (2022, October 18). Italian ketogenic mediterranean diet in overweight and obese patients with prediabetes or type 2 diabetes. *Nutrients*, *14*(20), 4361. https://doi.org/10.3390/nu14204361

Jayedi, A., Zeraattalab-Motlagh, S., Jabbarzadeh, B., Hosseini, Y., Jibril, A. T., Shahinfar, H., Mirrafiei, A., Hosseini, F., & Shab-Bidar, S. (2022, July). Dose-dependent effect of carbohydrate restriction for type 2 diabetes management: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *116*(1), 40-56. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac066

Jing, T., Zhang, S., Bai, M., Chen, Z., Gao, S., Li, S., & Zhang, J. (2023, July 15). Effect of dietary approaches on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Nutrients*, *15*(14), 3156. https://doi.org/10.3390/nu15143156

Latif, A., Gastelum, A. A., Sood, A., & Reddy, J. T. (2020, March 16). Euglycaemic diabetic ketoacidosis in a 43-year-old woman with type 2 diabetes mellitus on SGLT-2 inhibitor (Empagliflozin). *BMJ Case Reports*, *13*(6), e235117. https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235117

Li, M., & Yuan, J. (2022, August 2). Effects of very low-carbohydrate ketogenic diet on lipid metabolism in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis. *Nutrición Hospitalaria*. https://doi.org/10.20960/nh.03987

Li, S., Du, Y., Meireles, C., Sharma, K., Qi, L., Castillo, A., & Wang, J. (2023, September 14). Adherence to ketogenic diet in lifestyle interventions in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: A scoping review. *Nutrition & Diabetes*, *13*(1), 16. https://doi.org/10.1038/s41387-023-00246-2

Li, S., Lin, G., Chen, J., Chen, Z., Xu, F., Zhu, F., Zhang, J., & Yuan, S. (2022, February 3). The effect of periodic ketogenic diet on newly diagnosed overweight or obese patients with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, *22*(1), 4–9. https://doi.org/10.1186/s12902-022-00947-2

Li, Y., Yang, Z., Wang, Y., Fan, M., Nie, C., Xue, L., Wang, L., & Qian, H. (2023, March 21). Low-carbohydrate diet modulates glucose–lipid utilization in skeletal muscle of diabetic mice. *Nutrients*, *15*(6), 1513. https://doi.org/10.3390/nu15061513

Lichtash, C., Fung, J., Ostoich, K. C., & Ramos, M. (2020). 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. *BMJ Case Reports*, *13*(7), e234223. https://doi.org/10.1136/bcr-2019-234223

Locatelli, C. A. A., & Mulvihill, E. E. (2020, November 11). Islet health, hormone secretion, and insulin responsivity with low-carbohydrate feeding in diabetes. *Metabolites*, *10*(11), 455. https://doi.org/10.3390/metabo10110455

Longo R, Peri C, Cricrì D, Coppi L, Caruso D, Mitro N, et al. Ketogenic diet: A new light shining on old but gold biochemistry. Nutrients 2019; 11(10): 2497.

Luo, W., Zhang, J., Xu, D., Zhou, Y., Qu, Z., Yang, Q., & Lv, Q. (2022, December 13). Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Nutrition*, *9*, 1092031. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1092031

Mahan, L. K., & Raymond, J. L. (2017). *Krause Dietoterapia* (14.ª ed.). Elsevier.

McKee, T., & McKee, J. (1976). *Metabolismo de los carbohidratos* (7.ª ed.). https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2971&sectionid=250335704

Mistry, S., & Eschler, D. C. (2020, November 27). Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by sglt2 inhibitors and a ketogenic diet: A case series and review of literature. *AACE Clinical Case Reports*, *7*(1), 17-19. https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.11.009

Moriconi, E., Camajani, E., Fabbri, A., Lenzi, A., & Caprio, M. (2021, February 26). Very-low-calorie ketogenic diet as a safe and valuable tool for long-term glycemic management in patients with obesity and type 2 diabetes. *Nutrients*, *13*(3), 758. https://doi.org/10.3390/nu13030758

Myette-Côté, É., Durrer, C., Neudorf, H., Bammert, T. D., Botezelli, J. D., Johnson, J. D., DeSouza, C. A., & Little, J. P. (2018, December 11). The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: A randomized trial. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *315*(6), R1210-R1219. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00240.2018

Parry-Strong, A., Wright-McNaughton, M., Weatherall, M., Hall, R. M., Coppell, K. J., Barthow, C., & Krebs, J. D. (2022, August 15). Very low carbohydrate (Ketogenic) diets in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *24*(12), 2431-2442. https://doi.org/10.1111/dom.14837

Patel, K., & Nair, A. (2022, September 27). A literature review of the therapeutic perspectives of sodium-glucose cotransporter-2 (Sglt2) inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.29652

Rafiullah, M., Musambil, M., & David, S. K. (2021, August 2). Effect of a very low-carbohydrate ketogenic diet vs recommended diets in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Nutrition Reviews*, *80*(3), 488–502. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab040

Real, J. & Ascaso, J. (2021, mayo). *Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias*. Elsevier de https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-pdf-S0214916821000097

Rodríguez, J. (2021). *Indicadores de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible—Objetivo 3. Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades*. INE. https://www.ine.es/dyngs/ODS/es/objetivo.htm?id=4846

Romano, L., Marchetti, M., Gualtieri, P., Di Renzo, L., Belcastro, M., De Santis, G. L., Perrone, M. A., & De Lorenzo, A. (2019, June 27). Effects of a personalized vlckd on body composition and resting energy expenditure in the reversal of diabetes to prevent complications. *Nutrients*, *11*(7), 1526. https://doi.org/10.3390/nu11071526

Rosario, A. M. C., González, C. B., & Aldana, D. G. (2021). Carbohidratos. *Química Orgánica: Ejercicios de Aplicación*, 175–222. https://doi.org/10.2307/j.ctv23dxc6j.7

Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R. K., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D. A., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., & Danesh, J. (2010, June 26). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease:

A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)*, *375*(9733), 2215-2222. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9

Sonia Gaur, BS1,2, Baris Turkbey, MD1, and P. C. (2018). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 535–562. https://doi.org/10.2174/1573399816666200316112709

Takeishi, J., Tatewaki, Y., Nakase, T., Takano, Y., Tomita, N., Yamamoto, S., Mutoh, T., & Taki, Y. (2021, November 15). Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: The use of mct oil and a ketogenic diet. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(22), 12310. https://doi.org/10.3390/ijms222212310

Tinguely, D., Gross, J., & Kosinski, C. (2021, August 27). Efficacy of ketogenic diets on type 2 diabetes: A systematic review. *Current Diabetes Reports*, *21*(9), 32. https://doi.org/10.1007/s11892-021-01399-z

Vasquez Carrera, MIguel. «Nuevos mecanismos en los efectos antidiabéticos de la metformina». *Revista Diabetes*, 16 de marzo de 2023, https://www.revistadiabetes.org/?p=104157

Villalón Rodríguez, D. (2020, Julio). *VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA DIETA CETOGÉNICA*. Universidad de Sevilla. https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103530/VILLALON%20RODRIGUEZ%20DAMARIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Walton, C. M., Perry, K., Hart, R. H., Berry, S. L., & Bikman, B. T. (2019, August 14). Improvement in glycemic and lipid profiles in type 2 diabetics with a 90-day ketogenic diet. *Journal of Diabetes Research*, *2019*, 1-6. https://doi.org/10.1155/2019/8681959

Yang, Z., Mi, J., Wang, Y., Xue, L., Liu, J., Fan, M., Zhang, D., Wang, L., Qian, H., & Li, Y. (2021, September). Effects of low-carbohydrate diet and ketogenic diet on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic mice. *Nutrition*, *89*, 111230. https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111230

Yuan, X., Wang, J., Yang, S. et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis.
Nutr. Diabetes 10, 38 (2020, November 30). https://doi.org/10.1038/s41387-020-00142-z

Zaki, H. A., Iftikhar, H., Abdalrubb, A., Al-Marri, N. D. R., Abdelrahim, M. G., Fayed, M., Elgassim, M. A. M., & Elarref, M. A. (2022, October 30). Clinical assessment of intermittent fasting with ketogenic diet in glycemic control and weight reduction in patients with type ii diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.30879

Zaki, H. A., Iftikhar, H., Bashir, K., Gad, H., Samir Fahmy, A., & Elmoheen, A. (2022, May 31). A comparative study evaluating the effectiveness between ketogenic and low-carbohydrate

diets on glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.25528

Zhou, C., Wang, M., Liang, J., He, G., & Chen, N. (2022, August 22). Ketogenic Diet Benefits to Weight Loss, Glycemic Control, and Lipid Profiles in Overweight Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(16). https://doi.org/10.3390/ijerph191610429