

Seguridad, eficacia y recomendaciones para el uso de la Dieta Cetogénica en pacientes pre-diabéticos y diabéticos.

Informe de Evaluación de Tecnologías en Salud.

Vicepresidencia Sénior de Salud e Innovación  
Instituto Global de Excelencia Clínica  
Centro Global de Evaluación de Tecnologías en Salud



Tecnología a evaluar	Dieta Cetogénica
Evaluación a realizar	Seguridad y eficacia ( <i>Medida o evaluación del daño inducido por la aplicación de una tecnología, el efecto esperado por el uso debería superar en forma evidente el riesgo potencial de su aplicación</i> )(1)
Pregunta de evaluación	¿Es la dieta Cetogénica una intervención segura y eficaz para los pacientes pre-diabéticos y diabéticos?
Área Solicitante	Iván Javier Murcia - Healthcare Services - Director Sanitas USA
Fecha de solicitud	Enero 15 de 2019
Fecha de respuesta	Febrero 26 de 2019

1. Objetivo:

Identificar el perfil de eficacia y seguridad de las dietas bajas en carbohidratos (dietas cetogenicas, dieta baja en carbohidratos y dieta muy baja en carbohidratos) en el manejo de pacientes pre-diabéticos y diabéticos mediante la evidencia científica actual disponible.

2. Metodología:

La búsqueda bibliográfica se realizó mediante las bases de datos electrónicas de PubMed, EMBASE, Proquest, Ovid y la base de datos de Cochrane. Se aplicó una restricción de tiempo, publicaciones de los últimos 5 años y se filtró por especie y tipo de estudio, la siguiente fue la ecuación de búsqueda: (((("diet, ketogenic"[MeSH Terms] OR "diet, carbohydrate-restricted"[MeSH Terms]) OR "diet, high-protein low-carbohydrate"[MeSH Terms]) OR "dietary carbohydrates"[MeSH Terms]) AND "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]) AND ("2012/02/16"[PDat] : "2019/02/13"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

3. Contexto:

La Diabetes Mellitus es una de las principales causas de múltiples complicaciones y muertes en el mundo, aproximadamente 422 millones de personas están diagnosticadas con esta patología en 2014(2). Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) generalmente tienen asociado sobrepeso u obesidad lo que termina en un aumento del índice de masa corporal (IMC) el cual a su vez aumenta el riesgo de patologías secundarias a la diabetes como eventos cerebro-vasculares (ECV), cardiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética entre otros.

A través de los años se ha recomendado una dieta tradicional de restricción de energía, alta en carbohidratos, baja en grasa y baja en proteínas para la pérdida de peso en pacientes con diabetes (3), sin embargo, en los últimos años, los estudios demuestran que los carbohidratos de la dieta son un factor importante en el control de la glucosa en sangre y pueden aumentar la respuesta de la glucosa post-prandial (4). Las dietas bajas en carbohidratos se han implementado bajo esta premisa en pacientes con pre-diabetes y diabetes mellitus, este programa dietario se basa en una ingesta de carbohidratos inferior a 130 g/día, su rigurosidad varía entre el 5% y el 45% de energía diaria proveniente de los carbohidratos (5-6).

Múltiples estudios observacionales de corto plazo, menores de 6 meses, indican que las dietas bajas en carbohidratos pueden reducir la glucosa en sangre, disminuir el peso e IMC, mejorar la sensibilidad a la insulina, disminuir los niveles de triglicéridos y colesterol en pacientes con diabetes mellitus (7-8), es por ello que evaluaremos la efectividad y seguridad de esta intervención y se definirán unas recomendaciones al respecto.

#### 4. Descripción de la tecnología y uso actual:

La Dieta Cetogénica típica provee de 3 a 4 gramos de grasa por cada gramo de carbohidrato y proteína. El “ratio” en la Dieta Cetogénica es la proporción de grasa por cada gramo de carbohidrato y proteína combinados (9). Existen 4 tipos de dieta cetogénica (10):

- I. Dieta cetogénica estándar, es una dieta muy baja en carbohidratos con proteínas moderadas y altas en grasas. Normalmente contiene 70% de grasa, 20% de proteínas y 10% de carbohidratos.
- II. Dieta cetogénica cíclica, esta dieta involucra períodos de carbohidratos superiores entre los ciclos de dieta cetogénica, por ejemplo, cinco días cetogénicos seguidos de dos días de alto contenido de carbohidratos.
- III. Dieta cetogénica dirigida, esta dieta permite agregar carbohidratos adicionales durante los períodos de entrenamiento físico intensivo.
- IV. Dieta cetogénica de alto valor proteico, esta dieta incluye más proteínas, una proporción de 60% grasa, 35% proteínas y 5% carbohidratos.

La Dieta Cetogénica se encuentra dentro de un grupo de dietas bajas en carbohidratos las cuales se basan en un plan de alimentación rico en grasas y bajo en carbohidratos que se ha utilizado durante siglos para tratar afecciones médicas específicas, en 1920 se introdujo como un tratamiento eficaz para la epilepsia en niños con manejo farmacológico ineficaz. La dieta cetogénica también se ha probado y utilizado en entornos estrechamente controlados para el cáncer, la diabetes, el síndrome de ovario poliquístico y la enfermedad de Alzheimer (11). En esta evaluación se va a utilizar una definición amplia, abarcaremos todo el grupo de dietas bajas en carbohidratos como intervención nutricional en pacientes con diagnóstico de pre-diabetes o diabetes mellitus.

La principal base de estas dietas para perder peso es privar al cuerpo de glucosa, la principal fuente de energía para todas las células, la glucosa se obtiene al ingerir alimentos con carbohidratos, una fuente de energía alterna son las cetonas, las cuales se producen a partir de la grasa almacenada, de allí el término cetogénico, el cerebro demanda la mayor cantidad de glucosa en suministro constante, aproximadamente 120 gramos diarios ya que no puede almacenar glucosa, durante el ayuno, o cuando se consumen muy pocos carbohidratos, el cuerpo como primera medida extrae la glucosa almacenada del hígado y descompone temporalmente el músculo para liberar glucosa, si esto continúa durante 3 a 4 días y la glucosa almacenada se agota por completo, los niveles sanguíneos de la insulina disminuyen y el cuerpo comienza a utilizar la grasa como su fuente principal de energía. El hígado produce cuerpos cetónicos a partir de la grasa, que se utilizan en ausencia de glucosa (10), cuando los cuerpos cetónicos se acumulan en sangre, esto se llama cetosis.

5. Seguridad:

- I. Las dietas con una ingesta baja ( $\leq 20\%$ ) o alta ( $\geq 70\%$ ) de energía proveniente de carbohidratos se asocia con un aumento de la mortalidad, dilatando el cociente de riesgos instantáneos (Hazard Ratio) en 1.6 (Figura 1.), así mismo se reporta una diferencia significativa correspondiente a la esperanza de vida basada en la ingesta de carbohidratos, es decir, una persona de 50 años de edad con una ingesta de menos del 30% de la energía proveniente de carbohidratos tendría una esperanza de vida proyectada de 29.1 años, en comparación con 33.1 años para una persona que consuma entre 50 a 55% de energía proveniente de carbohidratos en su dieta diaria. Estas afirmaciones se documentan en un meta-análisis de 2018 <sup>(13)</sup> que incluyó a 15.428 personas entre 45 a 64 años en un seguimiento de 25 años, otros hallazgos evidenciados fueron:
  - a. Los esquemas dietéticos que favorecen las fuentes de proteínas y grasas de origen animal como el cordero, la ternera, el cerdo y el pollo, se asociaron con una mayor mortalidad.
  - b. Los esquemas dietéticos que favorecen la ingesta de proteínas y grasas derivadas de las plantas como las verduras, las nueces, la mantequilla de maní y los panes integrales se asociaron con una menor mortalidad.
  - c. Efectos a largo plazo de una dieta baja en carbohidratos con una ingesta baja de vegetales y alta en grasa y proteínas de origen animal, ha planteado la hipótesis que se estimulan los procesos inflamatorios, el envejecimiento biológico y el estrés oxidativo.
- II. Otros meta-análisis <sup>(6-14-15-25-26)</sup> reportaron:
  - a. Dietas bajas en carbohidratos tuvieron mayores aumentos en el colesterol HDL y mayores disminuciones en los triglicéridos, pero experimentaron menos reducción en el colesterol total y LDL en comparación con personas con dietas bajas en grasas.
  - b. Se ha cuestionado si los beneficios globales observados y descritos previamente superan los de un aumento desfavorable de LDL.
  - c. Dietas bajas en carbohidratos a menudo son altas en grasa, y las dietas ricas en grasas se han asociado con mayores riesgos de ciertos tipos de cáncer.
- III. La ingesta dietética de referencia (DRI) recomienda que el porcentaje de la energía diaria total de carbohidratos debe ser  $\geq 45\%$  para prevenir un alto consumo de ácidos grasos saturados, ya que se ha asociado con un riesgo reducido de enfermedad crónica en los adultos <sup>(16)</sup>.
- IV. Una revisión sistemática cualitativa del 2014 reporto <sup>(17)</sup>:
  - a. Déficit de vitamina C, la DM2 está asociada con el estrés oxidativo y limitar el suministro de esta vitamina puede empeorar el desequilibrio existente del sistema de oxidación/antioxidante.
  - b. Escaso suministro de alimentos ricos en polifenoles, incluidos los flavonoides, cuya acción se asocia con una menor resistencia a la insulina y una mejor regulación de la glucosa.

- V. Debido al riesgo potencial de cetoacidosis esta dieta no se recomienda en (18-19):
  - a. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
  - b. Menores de 18 años.
  - c. Personas con trastornos alimentarios o que tienen riesgo de tenerlos.
  - d. Personas con insuficiencia renal o hepática
  - e. Se debe usar con precaución en pacientes en manejo con Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).
- VI. La dieta cetogénica pueden presentar los siguientes efectos adversos asociados<sup>(10)</sup>:
  - a. Calambres musculares.
  - b. Halitosis.
  - c. Keto-flu <sup>(20)</sup> (Cansancio, Dolor de cabeza, Tos, Mocos, Irritabilidad, Nauseas).

#### 6) Efectividad:

- I. Diversos estudios (6-10-19-21) demostraron que las dietas bajas en carbohidratos en personas con diabetes tipo 2 fueron efectivas para las mejoras a corto plazo (3 a 6 meses) en el control glucémico, la pérdida de peso y el riesgo cardiovascular, pero esto no se mantuvo a largo plazo.
- II. La guía de práctica clínica 2018 para el manejo de Diabetes Mellitus de Canadá<sup>(16)</sup> concluyo con respecto a las dietas bajas en carbohidratos:
  - a. Las dietas restringidas con carbohidratos para personas con DM2 no han mostrado mejoras constantes en la HbA1c en comparación con las dietas de control (mediterránea, baja en grasas, vegetariana), tampoco parecen existir ventajas a largo plazo.
  - b. Aunque se demostró que las dietas bajas en carbohidratos (definidas como  $\leq 40\%$  de energía de carbohidratos) dieron como resultado una mayor pérdida de peso en comparación con las dietas altas en carbohidratos y bajas en grasas a los 6 meses, no hubo diferencias a los 12 meses en individuos con sobrepeso u obesidad con una variedad de fenotipos metabólicos, incluida la DM 2.
- III. Tanto las dietas bajas en carbohidratos como las dietas bajas en grasa dieron como resultado una disminución del peso corporal y una mejora de los factores de riesgo metabólicos. Los dos grupos no muestran divergencias significativas en cuanto a la disminución del peso corporal, la circunferencia de la cintura y los factores de riesgo metabólicos <sup>(6)</sup>.
- IV. Un meta-análisis de 2018 (22) comparó 5 tipos de dietas (mediterránea, baja en carbohidratos, dieta paleolítica y dieta vegetariana) para el manejo y recomendación dietaria en pacientes con DM2 concluyendo que la dieta baja en carbohidratos presento una credibilidad de la evidencia muy baja con un alto riesgo de sesgo.

7) La Dieta Cetogénica en las Guías de Práctica Clínica (22)

- I. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (AAACE/ACE). Recomienda para todo paciente obeso o con sobrepeso, que sea prediabético o diabético tipo 2, la reducción de peso mediante disminución en la ingesta de calorías, aumento de actividad física y modificaciones en el estilo de vida. No hace recomendaciones sobre la dieta Cetogénica.
- II. American Diabetes Association. En su publicación de 2018 no menciona la dieta Cetogénica. Recomienda un plan individualizado, preferiblemente por una nutricionista, que contenga un 20-35% de grasas, 15-20% proteínas, en relación con la ingesta total de calorías
- III. Diabetes Canada. No recomienda la dieta Cetogénica en el manejo de la diabetes. Sus recomendaciones son centradas en la persona y respetan sus preferencias y diversidad. Abogan por una dieta flexible en cuanto a macronutrientes, resaltando la necesidad de disminuir más del 5% del peso corporal, en diabéticos con sobrepeso u obesidad.
- IV. National Institute for Health and Care Excellence. NICE desalienta el uso de dietas indebidamente restrictivas y nutricionalmente desequilibradas, dudando de su eficacia y seguridad a largo plazo (dietas muy bajas en calorías).

8) Conclusiones:

- I. La existencia de información contradictoria y la ausencia de datos robustos obtenidos de estudios con adecuados controles y a largo plazo (24), hacen prematura la elaboración de recomendaciones basadas en evidencia sobre el uso de dietas bajas en carbohidratos y altas en grasas para la población prediabética-diabética tipo 2 (6).
- II. Las dietas con una ingesta baja de carbohidratos ( $\leq 20\%$  de energía proveniente de carbohidratos) se asocian a un incremento en el riesgo de mortalidad y una disminución en la esperanza de vida.
- III. La información publicada sobre seguridad de las dietas bajas en carbohidratos y altas en grasa muestra que puede asociarse a eventos adversos relacionados con cerebro, cognición, memoria, bienestar mental, Alzheimer, daño hepático, incremento del riesgo cardiometabólico, riesgo de cáncer, osteoporosis, estimulación de estados inflamatorios, alteraciones en el funcionamiento gastrointestinal asociado a cambios en la flora bacteriana y la reducción en la ingesta de fibra(6).
- IV. Resultados similares en cuanto a pérdida de peso, control glucémico, HbA1c, y perfil lipídico, han sido descritos tanto para las dietas bajas en calorías como para las altas en calorías (21). No se ha llegado a establecer si el efecto está relacionado con la reducción en la ingesta de carbohidratos o la pérdida de peso (6), por lo que resulta razonable pensar en alternativas menos dramáticas y más fáciles de cumplir si al final se obtiene el mismo resultado.

- V. Los estudios recientes sugieren que las dietas bajas en carbohidratos parecen ser seguras y efectivas a corto plazo, pero no muestran diferencias estadísticas con las dietas de control con un mayor contenido de carbohidratos y no pueden recomendarse como el tratamiento predeterminado para las personas con diabetes tipo 2 <sup>(21)</sup>.
- VI. Existe una amplia variabilidad en la definición de una dieta baja en carbohidratos, los rangos varían entre el 5% al 45% de energía diaria proveniente de los carbohidratos.
- VII. No existe un patrón de alimentación único para personas con diabetes, la planificación de la dieta debe ser individualizada.
- VIII. No existe una proporción única de carbohidratos, proteínas y grasa que sea óptima para todas las personas con diabetes tipo 2 <sup>(23)</sup>.
- IX. El efecto de las dietas bajas en carbohidratos a mediano plazo, 6 a 12 meses, evidencia una atenuación de la eficacia, esto podría deberse a cambios en la flora intestinal como consecuencia de la ingesta alterada de carbohidratos seguida por mecanismos de adaptación graduales.
- X. Cualquier tipo de dieta que resulte en una ingesta de energía reducida resultará en pérdida de peso y cambios metabólicos y funcionales.
- XI. Los efectos observados en diversos estudios están más relacionados con la reducción en la ingesta de energía que con el método dietético evaluado.
- XII. No se puede concluir que las dietas bajas en grasas produzcan efectos favorables que superen los efectos observados con una dieta menos drástica que contiene más cantidades de carbohidratos y están más cerca de la práctica diaria <sup>(6)</sup>.
- XIII. Faltan datos y estudios que respalden los beneficios a largo plazo de la eficacia, seguridad y salud de las dietas cetogénicas y los que se revisaron evidenciaron:
  - a. Baja adherencia al régimen dietario bajo en carbohidratos.
  - b. Incremento en la mortalidad.
  - c. Similar reducción de peso entre una dieta baja en grasas versus una dieta baja en carbohidratos a los 6 meses de implementación.
- XIV. La distribución ideal de macronutrientes para el tratamiento de la DM2 puede variar, dependiendo de la calidad de los diversos macronutrientes, los objetivos del régimen de tratamiento dietético, los valores y preferencias del paciente.
- XV. Dietas con un contenido bajo en carbohidratos van de la mano con grasas elevadas, la disminución de un componente en particular siempre se acompaña de un aumento en paralelo del otro componente, cualquier conclusión que se extraiga debe verse de esta manera.
- XVI. El término “dieta baja en carbohidratos y alta en grasas” es más apropiado que solo en carbohidratos bajos.

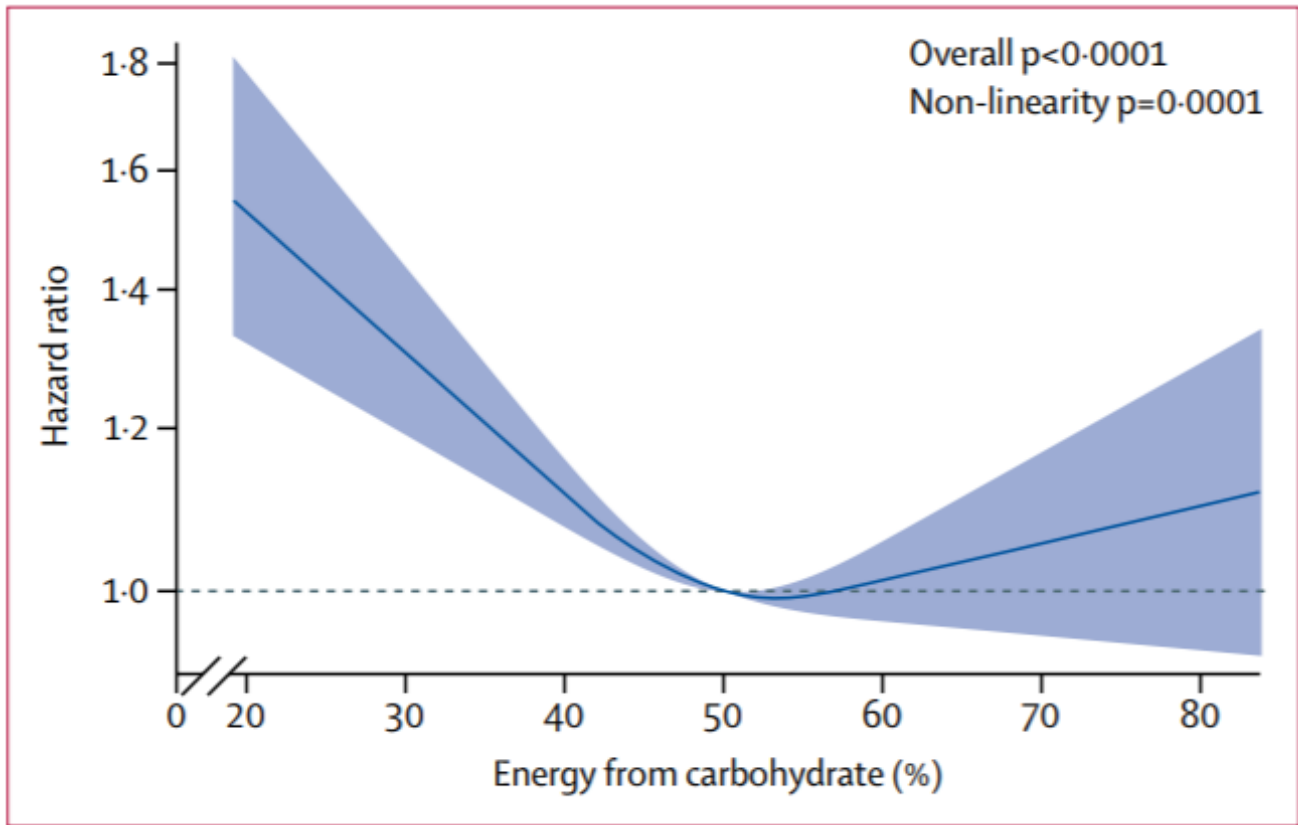
#### 9) Recomendaciones:

- I. Desestimular el uso de dietas bajas en carbohidratos en:
  - a. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
  - b. Menores de 18 años.
  - c. Personas con trastornos alimentarios o que tienen riesgo de tenerlos.

- d. Personas con insuficiencia renal o hepática
- e. Se debe usar con precaución en pacientes en manejo con Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2).
- II. Toda intervención a pacientes con Diabetes Mellitus y Pre-diabetes debe estar acompañada de un cambio en la actividad física ya que potencializa cualquier intervención dietaría.
- III. Debe realizarse un seguimiento continuo y personalizado a cada paciente con Diabetes Mellitus y Pre-diabetes por parte de un equipo multidisciplinario en salud.
- IV. Las intervenciones dietaría en pacientes con DM2 deben ser individualizadas según los objetivos del régimen dietético, los valores de base del paciente (perfil lipídico, IMC, HbA1c, glicemia pre y post prandial, perfil renal entre otros), las comorbilidades asociadas (gota, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemias, síndromes de mala absorción entre otros), aspectos sociales, culturales y preferencias del individuo.
- V. El enfoque de los consejos dietéticos debe estar en los alimentos y en los patrones de alimentación saludable en lugar de en los nutrientes <sup>(24)</sup>.
- VI. Las ingestas dietéticas de referencia (DRI) especifican una cantidad diaria recomendada (RDA) para carbohidratos disponibles no menor a 130 g/día para mujeres adultas y hombres mayores de 18 años, con el fin de asegurar el suministro de glucosa al cerebro<sup>(16)</sup>.
- VII. Si por preferencia del paciente se decide el inicio de una dieta baja en calorías se recomienda:
  - a. Estimular la ingesta proteica de origen vegetal y grasas insaturada ya que se asoció con un menor riesgo de enfermedad coronaria, mortalidad y cáncer.
  - b. Realizar un acompañamiento continuo por parte de nutricionista, mínimo una vez al mes, esto debido al bajo grado de adherencia.

Anexos:

Figura 1.



Fuente de la imagen: [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(18\)30135-x](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30135-x)

Asociación en forma de U entre el porcentaje de energía proveniente de carbohidratos y la mortalidad por todas las causas en la cohorte de Riesgo de aterosclerosis en las comunidades (ARIC). El nivel de referencia es 50% de energía proveniente de carbohidratos. Los resultados se ajustan por edad, sexo, raza, consumo total de energía, diabetes, consumo de cigarrillos, actividad física, nivel de ingresos y educación.

## Bibliografía:

1. Berman P., Bossert T., A decade of health sector reform in developing countries: What have we learned? A paper prepared for the DDM Symposium: "Appraising a Decade of Health Sector Reform in Developing Countries", Washington D.C. March 2000.
2. N.C.D.R.F. Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016;387:1513-30
3. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, A.D.M.C.P.G.T. Force, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine Pract: Off J Am Coll Endocrinol Am Associat Clin Endocrinol* 2007;13:1-68. Suppl 1.
4. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutrit Metabol* 2008;5:9.
5. Grandl G, Straub L, Rudigier C, Arnold M, Wueest S, Konrad D, et al. Short-term feeding of a ketogenic diet induces more severe hepatic insulin resistance than a obesogenic high-fat diet. *J Physiol*. 2018 Aug 08; doi 10.113/JP 275173.
6. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr*. 2018;57:1301-1312. doi: 10.1007/s00394-018-1636-y
7. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;142:403-11.
8. Wylie-Rosett J, Davis NJ. Low-carbohydrate diets: an update on current research. *Curr DiabRep* 2009;9:396-404
9. <https://www.ilae.org/patient-care/dieta-cetog-nica/conceptos-b-sicos>
10. Shilpa J, Mohan. Ketogenic diets: Boon or bane?, *Indian J Med Res*. 2018 Sep;148(3):251-253. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1666\_18
11. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-weight/diet-reviews/ketogenic-diet/>
12. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Aug;67(8):789.
13. Claggett, B., Folsom, A. R., Steffen, L. M., Seidemann, S. B., Rimm, E. B., Shah, A., ... Cheng, S. (2018). Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 3(9), e419-e428. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(18\)30135-x](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30135-x)
14. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WJ, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2012;176(Suppl 7):S44-54.
15. Meng, Y., Bai, H., Wang, S., Li, Z., Wang, Q., & Chen, L. (2017, September 1). Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.006>
16. Sievenpiper, J. L., Chan, C. B., Dworatzek, P. D., Freeze, C., & Williams, S. L. (2018). Nutrition Therapy. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S64-S79.  
<https://doi.org/10.1016/j.icjd.2017.10.009>
  17. Czyzewska-Majchrzak Grzelak T, Kramkowska M, Czyzewska K, Witmanowski H. The use of low-carbohydrate diet in type 2 diabetes—benefits and risks. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21:320–326. doi: 10.5604/1232-1966.1108597.
  18. Diabetes Care Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. 2019 Jan;42(Suppl 1):S71-S80. doi: 10.2337/dc19-S007
  19. <https://www.diabetesqld.org.au/media-centre/2018/august/low-carb-position-statement.aspx>
  20. <https://www.health.harvard.edu/blog/what-is-keto-flu-2018101815052>
  21. Dyson, P. (2015, December 1). *Low Carbohydrate Diets and Type 2 Diabetes: What is the Latest Evidence?* Diabetes Therapy. Springer Healthcare.  
<https://doi.org/10.1007/s13300-015-0136-9>
  22. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(2):157–70
  23. Wexler, D. J., Davies, M. J., Mathieu, C., Rossing, P., Buse, J. B., Tsapas, A., ... Kernan, W. N. (2018). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 61(12), 2461–2498.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
  24. Forouhi, N. G., Misra, A., Mohan, V., Taylor, R., & Yancy, W. (2018). Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ (Online)*, 361.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.k2234>
  25. Brinkworth, G. D., Wycherley, T. P., Luscombe-Marsh, N. D., Tay, J., Buckley, J. D., Thompson, C. H., ... Wittert, G. A. (2017). Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(4), 858–871.  
<https://doi.org/10.1111/dom.13164>
  26. van Wyk, H. J., Davis, R. E., & Davies, J. S. (2016, February 1). A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. Blackwell Publishing Ltd.  
<https://doi.org/10.1111/dme.12964>
  27. Kalra S, Singla R, Rosha R, Dhawan M. Ketogenic diet: situational analysis of current nutrition guidelines. *The Journal Of The Pakistan Medical Association*. 2018 Dec;68(12):1836–9.



**Instituto Global de  
Excelencia Clínica  
Keralty**

Elaborado por:

Nancy Yomayusa González  
MD. Internista-Nefróloga  
Instituto Global de Excelencia Clínica  
Vicepresidencia Global de Salud e Innovación  
Keralty

Eduardo Low Padilla  
DDS. MSc.  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Global de Excelencia Clínica  
Keralty

Juan David Oliveros Velásquez  
MD. MPH.  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Global de Excelencia Clínica  
Keralty

Fredy Mendivelso Duarte  
MD. Cirujano. Epidemiólogo. MSc. MPH. FETP  
Centro de Medicina Basada en la Evidencia  
Instituto Global de Excelencia Clínica  
Keralty