

MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER

EFICACIA DE LA DIETA CETOGÉNICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO QUE PRESENTAN SOBREPESO U OBESIDAD: REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y METABOLISMO

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
UNIVERSITAT DE BARCELONA

AUTORA: FIORELA DOMINIQUE RECALDE ZUMÁRRAGA

TUTOR: JOSÉ ANTONIO FERNÁNDEZ LÓPEZ

INDICE

1. Resumen del trabajo	1
2. Abstract	2
3. Introducción.....	3
4. Hipótesis	8
5. Objetivo	8
6. Metodología.	8
6.1 Materiales y métodos	8
6.2 Estrategias de búsqueda.....	8
6.3 Selección de estudios	9
6.4 Metaanálisis	9
7. Resultados	10
7.1 Estudios incluidos.....	10
7.2 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	15
8. Resultados	16
9. Discusión.....	21
10. Conclusiones.....	23
11. Bibliografía	24

1. Resumen del trabajo

La intervención dietética mediante una dieta cetogénica ha demostrado mejora en los síntomas del síndrome de ovario poliquístico (SOP), pero la evidencia es limitada. En esta revisión sistemática y metaanálisis se evaluaron los resultados de siete estudios que examinaron los efectos de diferentes tipos de dieta cetogénica sobre la reducción de los parámetros séricos-hormonales, índice de resistencia a la insulina y la reducción de los parámetros antropométricos en mujeres entre los 16-50 años con SOP que presenten sobrepeso u obesidad. Se revisó la evidencia existente usando buscadores PubMed, Cochrane Library y Google Scholar. Se incluyeron aquellos ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes con periodo de seguimiento de 3 meses. El presente estudio mostró una eficacia significativa de la dieta cetogénica en la reducción de las medidas de circunferencia abdominal (IC del 95%: -9,66 a -6,01; $Z = 8,41$ y $P < 0,00001$; $I^2 = 80\%$), niveles de LH (IC 95%: -2,69 a -1,45; $Z = 6,53$; $P < 0,00001$; $I^2 = 92\%$), y reducción de los valores de HOMA-IR (95% CI: -0,63, -0,43); $Z = 10,32$; $p < 0,00001$; $I^2 = 79\%$) y testosterona libre (IC 95%: -0,25 a -0,04; $Z = 2,71$; $P = 0,007$; $I^2 = 0\%$). Las concentraciones de FSH (95% CI: 0,16 a 0,68; $Z = 3,14$; $p = 0,002$; $I^2 = 0\%$) y SHBG (IC 95%: 3,16 a 11,63; $Z = 3,42$; $P = 0,0006$; $I^2 = 0\%$), fueron mayores en comparación con el grupo control. A pesar de la heterogeneidad entre los estudios y de los sesgos de publicación, se concluye que, en mujeres en edad fértil, la dieta cetogénica se puede utilizar como manejo para el tratamiento del SOP, aunque son necesarios más estudios para confirmar estos resultados y explorar los mecanismos subyacentes.

Palabras clave: *dieta cetogénica, síndrome de ovario poliquístico, obesidad, edad fértil, metaanálisis.*

2. Abstract

Dietary intervention using a ketogenic diet has been shown to improve symptoms of polycystic ovary syndrome (PCOS), but the evidence is limited. In this systematic review and meta-analysis we evaluated the results of seven studies that examined the effects of different type of ketogenic diet on the reduction of serum-hormonal parameters, insulin resistance index and reduction of anthropometric parameters in women aged 16-50 years with PCOS who are overweight or obese. The existing evidence was reviewed using PubMed, Cochrane Library and Google Scholar search engines. Randomized controlled trials and cohort studies with a follow-up period of 3 months were included. This study showed significant efficacy of the ketogenic diet in reducing abdominal circumference measures (95% CI: -9.66 to -6.01; $Z = 8.41$ and $P < 0.00001$; $I^2 = 80\%$), LH levels (95% CI: -2.69 to -1.45; $Z = 6.53$; $P < 0.0000$; $I^2 = 92\%$), and reduced HOMA-IR (95% CI: -0.63, -0.43); $Z = 10.32$; $P < 0.00001$; $I^2 = 79\%$) and free testosterone (95% CI: -0.25 to -0.04; $Z = 2.71$; $P = 0.007$; $I^2 = 0\%$) values. FSH (95% CI: 0.16 to 0.68; $Z = 3.14$; $P = 0.002$; $I^2 = 0\%$) and SHBG (95% CI: 3.16 to 11.63; $Z = 3.42$; $P = 0.0006$; $I^2 = 0\%$) concentrations were higher compared to the control group. Despite the heterogeneity between studies and publication biases, we conclude that, in women of childbearing age, the ketogenic diet can be used as management for the treatment of PCOS, although further studies are needed to confirm these results and explore the underlying mechanisms.

Key words: *ketogenic diet, polycystic ovary syndrome, obesity, childbearing age, meta-analysis.*

3. Introducció

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico complicado y frecuente, de etiología desconocida que afecta, según diferentes criterios diagnósticos, al 5-20% de las mujeres en edad reproductiva en todo el mundo (1).

Montalván (2), evidencia que aquellas pacientes que se encuentran entre un rango de edad de 15 a 25 años tienen más frecuencia de SOP, con un porcentaje de alrededor del 50%; esto se debe a que en esta edad se hace más evidente el cuadro clínico, desde acné, hirsutismo, obesidad, resistencia a la insulina hasta infertilidad (2). Además, determinó que el factor de riesgo más frecuente en las pacientes con SOP es un IMC elevado (con una frecuencia de un 68,75% de pacientes afectadas); seguido de trastornos de la fertilidad (un 31,25%); y en menor porcentaje aquellas pacientes que presentan hipertensión arterial (HTA) con el 12,5%, por último, síndrome metabólico con un 4,17% (2).

A pesar de que la etiología de la enfermedad no se comprende completamente, los estudios indican que tanto los factores genéticos, ambientales, metabólicos como endocrinos contribuyen a la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico (3). Este trastorno complejo implica una interacción multifacética de diversos elementos que incluyen la predisposición genética heredada, influencias del entorno como la dieta y el estilo de vida, alteraciones metabólicas que afectan el equilibrio hormonal y disfunciones en el sistema endocrino. Estas diferentes influencias convergen para desencadenar y perpetuar la manifestación clínica del síndrome de ovario poliquístico, que se caracteriza por una serie de síntomas y anomalías hormonales.

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico a menudo buscan atención médica por trastornos menstruales (oligomenorrea, amenorrea, sangrado menstrual irregular prolongado) y manifestaciones clínicas como hiperandrogenismo e infertilidad (4). A diferencia de las mujeres sanas el desarrollo folicular ovárico en mujeres con SOP, se ve interrumpido debido al hiperandrogenismo ovárico, la hiperinsulinemia (consecuencia de la resistencia a la insulina), y la señalización paracrina ovárica. La hiperinsulinemia amplifica la producción de andrógenos estimulada por la LH y del

factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). A su vez, también eleva los niveles de testosterona libre en suero a través de una disminución de la producción hepática de SHBG (5).

Estudios realizados en Estados Unidos y Europa señalan que aproximadamente entre el 31% y el 63% de las mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico llegan a presentar sobrepeso y obesidad (6).

El exceso de tejido adiposo y la desregulación coexistente de las funciones de los adipocitos contribuyen directamente a la patogénesis de las complicaciones metabólicas observadas en mujeres con SOP (7). La obesidad, especialmente la de tipo abdominal, afecta a un porcentaje significativo de mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Esta condición puede empeorar los síntomas de resistencia a la insulina y está asociada con problemas de fertilidad (8). Es importante tener en cuenta que la obesidad central también influye significativamente en el desarrollo del síndrome metabólico, con una prevalencia del 43%, contribuyendo así al hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal a través de mecanismos independientes de la resistencia a la insulina (7). También, al tener mayor tejido adiposo este va a favorecer el metabolismo de los esteroides sexuales y cortisol en la grasa visceral; por ende, habrá una mayor producción de estrógenos y estrona, aumentando tanto la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como de la hormona luteinizante (LH) y provocando hiperandrogenismo (7). Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen un mayor riesgo de sufrir intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática, síndrome metabólico, hipertensión, dislipidemia, trombosis vascular, accidentes cerebrovasculares y posiblemente eventos cardiovasculares, subfertilidad y complicaciones obstétricas, atipia o carcinoma endometrial y posiblemente malignidad ovárica, trastornos del estado de ánimo y psicosexuales (9).

El tratamiento para el SOP normalmente incluye muchos cambios como optimizar un peso saludable, mejorar trastornos hormonales subyacentes, prevenir futuras complicaciones reproductivas y metabólicas y mejorar la calidad de vida.

Las intervenciones en el estilo de vida tanto dietéticas, ejercicio, conductuales o combinadas, se recomiendan como tratamiento de primera línea en una guía internacional basada en la evidencia sobre el SOP (International PCOS Guideline 2018) (10). De entre estas medidas, la pérdida de peso se considera una de las estrategias más eficientes para regular el ciclo menstrual y aliviar los síntomas del SOP (11).

Últimamente, se ha reportado que las medidas alimenticias pueden mejorar los síntomas clínicos asociados al síndrome de ovario poliquístico, abordando tanto los desequilibrios menstruales como las anomalías en los niveles hormonales, así como favoreciendo la ovulación (12). Estas intervenciones dietéticas han surgido como una estrategia prometedora para mitigar los efectos adversos de este trastorno endocrino, abarcando desde cambios en la composición de la dieta hasta la inclusión de suplementos específicos y el control de la ingesta calórica. La evidencia emergente respalda la idea de que la modificación de los hábitos alimenticios puede ser un componente crucial en el manejo integral del síndrome de ovario poliquístico, ofreciendo una alternativa complementaria o incluso primaria a otras formas de tratamiento convencional. Una pérdida de peso modesta (<10% del peso corporal inicial) aumenta la frecuencia de la ovulación, mejora la concepción y reduce el aborto espontáneo, la hiperlipidemia, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (8). En última instancia, incluso una pequeña reducción del peso corporal puede tener un impacto positivo importante en la salud de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, tanto en términos de su salud reproductiva como de su bienestar general.

Por otra parte, una dieta óptima para el tratamiento del síndrome metabólico debe abordar las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas, mejorando la sensibilidad a la insulina y previniendo su progresión. Por ende, es necesario considerar que haya una reducción de la ingesta de grasas saturadas, y un mayor consumo de fibra e ingesta de alimentos con índice glucémico bajo (13). Es por ello que diversos estudios han demostrado una mejora siguiendo una dieta baja en hidratos de carbono.

La dieta cetogénica (CKD), por sus siglas en inglés se caracteriza por su bajo contenido de hidratos de carbono, alto en grasas y moderado en proteínas, lo que provoca una cetosis nutricional al aumentar la producción de cetonas, principalmente β -hidroxibutirato y acetoacetato. Se ha observado que esta dieta cetogénica posee efectos anticonvulsivos por lo que se emplea en el tratamiento de la epilepsia resistente al control convencional (14). Pero también varios estudios han demostrado que esta dieta beneficia a pacientes con enfermedades neurológicas como: autismo, Parkinson y/o Alzheimer.

Evidencias anteriores encontraron que una dieta cetogénica o baja en carbohidratos, mejora la sensibilidad a la insulina y disminuye la insulina sérica en ayunas tras la activación de AMPK y SIRT1, influyendo positivamente en la homeostasis de la glucosa; además, disminuye la secreción de andrógenos, eleva los niveles circulantes de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), el porcentaje de testosterona libre y la relación hormona luteinizante (LH)/hormona estimulante del folículo (FSH) y favorece la pérdida de peso en mujeres con SOP y obesidad (15,16). Este tipo de dietas también conducen a una disminución significativa de la resistencia a la insulina y de los niveles circulantes de marcadores de inflamación en la mayoría de las mujeres con sobrepeso u obesidad (17); así como también, facilita el tratamiento de la infertilidad en pacientes obesos, ya que es una de las consecuencias de quienes padecen de SOP (12); sin embargo, faltan más evidencias científicas que respalden este tipo de dieta como sería la mejora de los síntomas clínicos del síndrome de ovario poliquístico.

La dieta cetogénica está caracterizada por una ingesta reducida de carbohidratos, aproximadamente 30-50g por día o el 5% de la ingesta energética total, una ingesta elevada de grasas y moderada de proteínas (17). Este enfoque dietético tiene diferentes “protocolos”, entre ellos la dieta cetogénica clásica (CKD), la dieta cetogénica baja en calorías (LCKD), la dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD), la dieta cetogénica isocalórica (ICKD) y la dieta cetogénica modificada (MKD). Cada una de ellas cumplen con una ingesta de carbohidratos limitada por día; sin embargo, se ha visto que la dieta cetogénica baja en calorías (VLCKD) está asociada a una reducción significativa

del peso, el IMC, la circunferencia de cintura y la masa grasa, siendo esto beneficioso en mujeres que presentan síndrome de ovario poliquístico (SOP) (19).

La implementación de este régimen alimenticio no solo conduce a una mejora en los niveles de glucosa en la sangre, sino también en los de insulina. Por consiguiente, en pacientes que padecen síndrome de ovario poliquístico y que presentan alguna irregularidad en los niveles de insulina o de la glicemia, se ha demostrado que una dieta cetogénica baja en carbohidratos puede mejorar la resistencia a la insulina (18). Este tipo de intervención dietética se perfila como una estrategia prometedora para abordar los desequilibrios metabólicos característicos del síndrome del ovario poliquístico, ya que puede ayudar a regular la respuesta insulínica y mejorar la sensibilidad a la glucosa, mitigando así los síntomas y complicaciones asociados con este trastorno endócrino.

4. Hipótesis

La aplicación de la dieta cetogénica mejora los parámetros tanto a nivel sérico-hormonal, antropométrico e índice de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

5. Objetivo

El objetivo del trabajo fue analizar el efecto de la dieta cetogénica sobre la reducción de los parámetros séricos-hormonales, índice de resistencia a la insulina y la reducción de los parámetros antropométricos en mujeres entre los 16-50 años con síndrome de ovario poliquístico que presenten sobrepeso u obesidad, mediante la revisión de la evidencia de ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohortes.

6. Metodología.

6.1 Materiales y métodos

El diseño de estudio es una revisión sistemática y metaanálisis en el que se empleó la metodología de revisiones sistemáticas de Cochrane y se reportó la información según las recomendaciones PRISMA (21).

6.2 Estrategias de búsqueda

En la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda exhaustiva en tres bases de datos bibliográficas diferentes: base de datos Pubmed del NCBI (National Center for Biotechnology Information); Cochrane Central; y Google Scholar. Con el fin de identificar artículos originales y revisiones significativas publicadas en los últimos 5 años. En la búsqueda se empleó los siguientes términos: "SOP" OR "polycystic ovary syndrome" OR "PCOS" OR "polycystic ovary" AND "ketogenic diet". Se contemplaron publicaciones en los idiomas: castellano e inglés. En total, se encontraron sesenta y cuatro artículos. Según los criterios de inclusión para la realización de esta revisión se utilizaron un total de siete publicaciones originales.

6.3 Selección de estudios

Una vez realizada la búsqueda bibliográfica, se establecieron criterios de inclusión y exclusión de los artículos, con el fin de definir correctamente el campo de estudio. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: (1) IMC entre $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ - $<49 \text{ kg/m}^2$; (2) diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam; (3) población femenina entre los 16 a 50 años. (4) estudios de intervención nutricional mediante cualquier tipo de dieta cetogénica (VLCD, CKD, LCD). Se excluyeron estudios que cumpliesen con los siguientes criterios: (1) embarazo y lactancia; (2) terapia hormonal y/o sensibilizadoras de insulina en los últimos 2 meses; (3) enfermedades hepáticas, cardiovasculares o renales.

6.4 Metaanálisis

Se seleccionaron siete estudios tras evaluar los criterios de inclusión y exclusión. En cada análisis, se eligieron aquellos que presentaron una evaluación uniforme del tamaño de la muestra, media y desviación estándar sobre las variables antropométricas y el perfil sérico-hormonal en el grupo experimental y el grupo control (variables continuas). Para el análisis, se utilizó el cálculo de la diferencia de medias estandarizadas, con un intervalo de confianza del 95% y se evaluó el tamaño del efecto.

Se evaluó la heterogeneidad mediante el test de I-Cuadrado (I^2) y, posteriormente, se optó por un modelo de metaanálisis de efectos aleatorios. El sesgo de publicación se evaluó mediante el estadístico de prueba de Egger y el gráfico de Funnel Plot. Para todos los análisis se utilizaron las herramientas SPSS y Cochrane RevMan. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor de $P < 0,05$.

7. Resultados

7.1 Estudios incluidos

La búsqueda arrojó un total de 270 artículos. De estos se preseleccionaron diecisiete según el título y el resumen, y a partir de la lectura completa de los artículos se incluyeron siete estudios (como se observa en el diagrama de flujo), para el proceso de revisión sistemática y metaanálisis. Se excluyeron diez estudios del análisis, debido a que la población de estudio no cumplía con los criterios de inclusión (**Figura 1**).

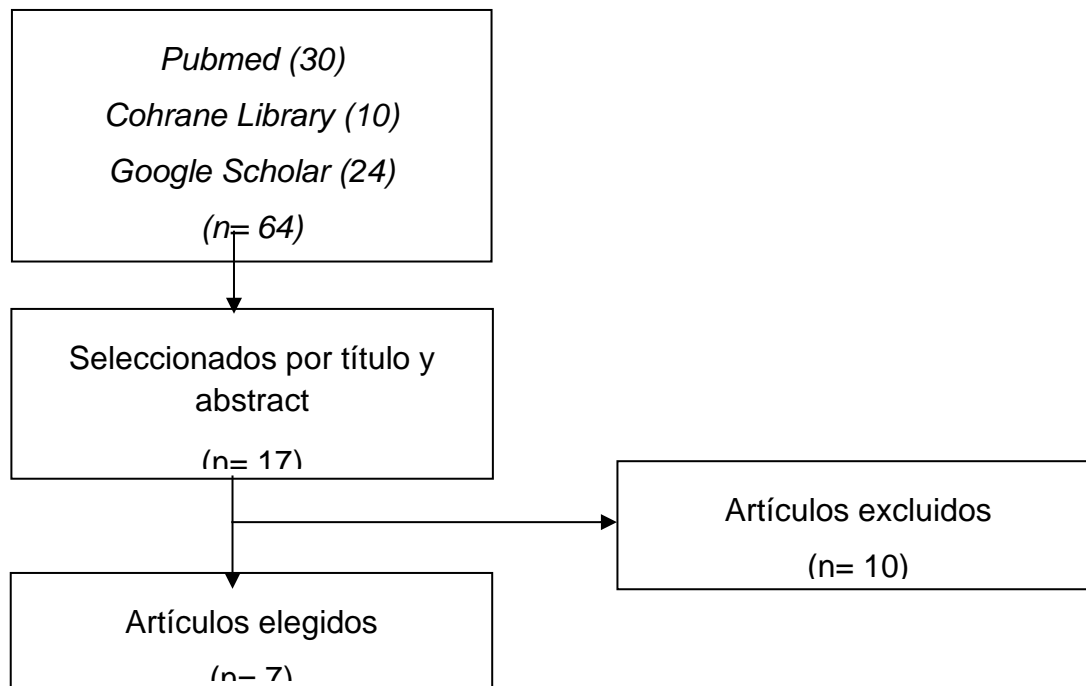


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios para su posterior inclusión en el metaanálisis.

De los estudios escogidos para los análisis, cuatro de ellos fueron ensayos controlados aleatorizados (RCTs, por sus siglas en inglés), uno fue un ensayo controlado no aleatorizado y dos fueron ensayos de intervención de un solo brazo. En total se incluyeron 368 participantes en el análisis. La duración del seguimiento varió entre 6 y 16 semanas. Todos los estudios incluyeron mujeres de entre 16 a 50 años que presentaban síndrome de ovario poliquístico diagnosticado y un índice de masa corporal entre 25 y 49 kg/m². Tanto los grupos de intervención como la implementación y el tipo de dieta cetogénica vario entre las investigaciones.

Tabla 1. Descripción de los estudios incluidos

Estudio	Tipo de estudio, duración y país	Población	Descripción de la intervención dietética	Resultados de los valores analizados
Pandurevic et al. 2023 (28)	RCT 16 semanas Italia	32 participante Mujeres con IMC $\geq 28,0$ kg/m ² - < 40,0 kg/m ² con diagnóstico de SOP según criterios Rotterdam Edad: 18-45 años	Grupo experimental (n=15): VLCKD por 8 semanas según método Pronokal Grupo control (n=15): Dieta low calorie Mediterránea por 16 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción significativa del IMC en el grupo experimental. - Disminución de los valores del HOMA-IR y en la circunferencia de la cintura en el grupo experimental. - Aumento de SHBG en el grupo experimental
Paoli et al. 2020 (17)	Estudio de un solo brazo (intervencional) 12 semanas Italia	14 participantes Mujeres con IMC $\geq 25,0$ con diagnóstico de SOP según criterios Rotterdam Edad: 18-45 años	-Dieta KEMEPHY: protocolo cetogénica eucalorico mediterráneo con uso de extractos fitos por 12 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> - Reducciones significativas sobre el IMC frente al inicio del tratamiento. - Disminución del HOMA-IR en pacientes que presentaban RI al inicio del estudio. -valores aumentados en FSH y SHBG al final del tratamiento. - Disminución significativa de la circunferencia de la cintura y testosterona libre.
Cincione et al. 2021 (8)	Estudio intervencional 45 días Italia	17 participantes Mujeres con IMC $\geq 25,0$ con diagnóstico de SOP según criterios Rotterdam Edad: 18-45 años	Dieta cetogénica "mixta" por 45 días.	<ul style="list-style-type: none"> - Reducciones significativas sobre el IMC y HOMA-IR al final del estudio. - Aumento significativo en los valores de FSH y SHBG al final del estudio. - Disminución en los valores de LH, circunferencia de cintura y testosterona libre al final del estudio.

Tabla 1. (continuación)

Estudio	Tipo de estudio, duración y país	Población	Descripción de la intervención dietética	Resultados de los valores analizados
Meneghini et al. 2023 (27)	Controlado no aleatorizado 120 días Italia	84 participantes Mujeres con IMC $\geq 25,0$ con diagnóstico de SOP según criterios Rotterdam Edad: 18-39 años	Grupo experimental: -"fase intensiva" de dieta VLCKD, durante 60 días Grupo control: -Dieta Mediterránea hipocalórica durante 90 días.	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor reducción del IMC y valores de HOMA-IR en paciente del grupo experimental. - No se observaron diferencias significativas en los valores de LH, SHBG y FSH. - Disminución de la circunferencia de cintura en el grupo experimental. - Diferencias estadísticas en ambos grupos sobre los valores de testosterona libre.
Cincione et al. 2023 (18)	RCT 45 días Italia	144 participantes Mujeres con IMC $\geq 25,0$ con diagnóstico de SOP según criterios Rotterdam Edad: 18-39 años		<ul style="list-style-type: none"> - Mayor reducción del IMC y la circunferencia de cintura en el grupo experimental. - Aumento significativo de FSH y SHBG en el grupo experimental. - Reducción en los valores de HOMA-IR, LH y testosterona libre en el grupo experimental.

Tabla 1. (continuación)

Estudio	Tipo de estudio, duración y país	Población	Descripción de la intervención dietética	Resultados de los valores analizados
Mei et al. 2022 (26)	RCT 12 semanas China	30 participantes Mujeres con IMC $\geq 25,0$ - < 49,0 kg/m ² con diagnóstico de SOP según criterios Rotterdam Edad: 18-45 años	Grupo experimental: -Ingesta máxima de carbohidratos < 50g/día, Grupo control: -Dieta baja en grasa -menos de 40 gr de ingesta de grasa	- Mayor reducción del IMC y la circunferencia de cintura en el grupo experimental. - Aumento significativo de FSH y SHBG en el grupo experimental. - Reducción en los valores de HOMA-IR, LH y testosterona libre en el grupo experimental.
Li et al. 2021 (23)	Ensayo piloto controlado aleatorizado, abierto y de grupos paralelos 12 semanas China	20 participantes Mujeres con IMC $\geq 24,0$ - < 49 kg/m ² con diagnóstico de SOP según criterios Rotterdam Edad: 16 - 45 años	Grupo experimental: -Dieta cetogénica: entre un 5% y un 10% de energía procedente de carbohidratos (≤ 50 g/día), Grupo control: - Dieta normal	- Ambos grupos tuvieron disminución en el IMC - Disminución significativa en los valores de HOMA-IR, LH y circunferencia de cintura. - No hubo cambios en los valores de FSH en comparación al grupo inicial.

RCT, ensayo controlado aleatorizado, por sus siglas en inglés; KD, dieta cetogénica por sus siglas en inglés; VLCKD, dieta cetogénica baja en calorías. por sus siglas en inglés; IMC, índice de masa corporal; LH, hormona luteinizante; SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales; FSH, hormona foliculoestimulante; SOP, síndrome de ovario poliquístico.

7.2 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El riesgo de sesgo se valoró mediante la herramienta de colaboración Cochrane para la evaluación de sesgo.

En general, la mayoría de los estudios presentan un riesgo moderado en la calidad de los datos y la metodología del estudio. No obstante, Mei *et al.* (2022) muestra un bajo riesgo en todas las categorías, lo que sugiere una alta calidad. Sin embargo, Cincione *et al.* (2023), Meneghini *et al.* (2023), Pandurevic *et al.* (2023) tienen un riesgo incierto en la mayoría de las categorías, mientras que Cincione *et al.* (2021) tiene un alto riesgo en ocultación de la asignación, lo cual es una debilidad significativa (**Figura 2**).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cincione et al 2021	?	+	?	?	?	+	+
Cincione et al. 2023	+	?	?	?	?	+	+
Li et al. 2021	+	?	?	?	+	?	+
Mei et al. 2022	+	?	?	+	+	+	+
Meneghini et al. 2023	+	?	?	?	+	+	+
Pandurevic et al 2023	?	+	?	+	?	+	+
Paoli et al 2020	+	?	?	?	+	?	+

Figura 2. Resumen sobre el riesgo de sesgo de cada estudio. Color verde: bajo riesgo de inglete; Color amarillo: riesgo de sesgo poco claro; Color rojo: Alto riesgo de sesgo

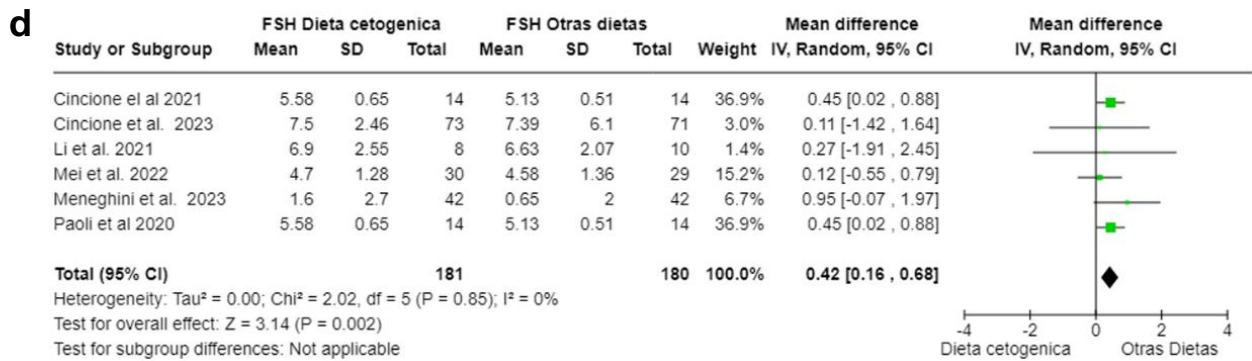
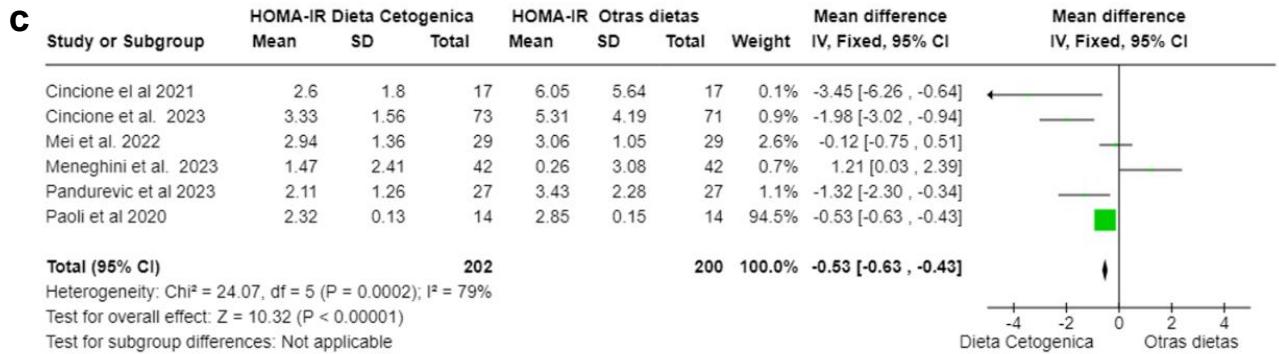
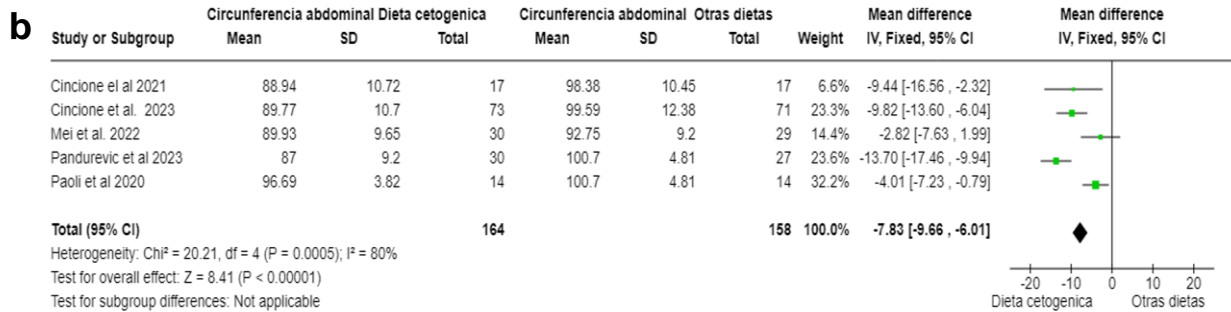
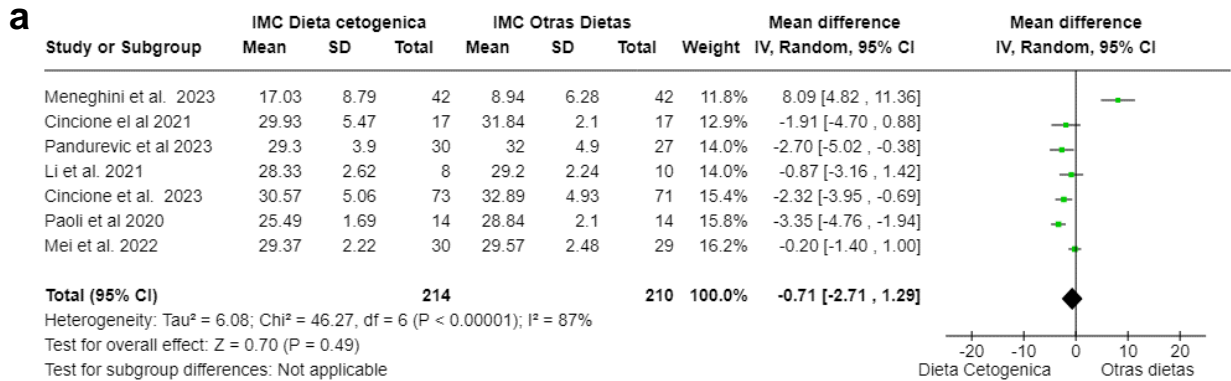
8. Resultados

Efectos de la dieta cetogénica en el IMC y medidas antropométricas

La evaluación del efecto general de la dieta cetogénica frente a otras dietas en las medidas antropométricas, utilizando un modelo de efectos aleatorios, no demostró diferencias estadísticamente significativas en el IMC con una diferencia de medias de -0,71 (95% IC: -2,71,1,29); efecto global $Z= 0,70$; $p=0,49$; $I^2 = 87\%$ (**Figura 3a**). No obstante, las medidas de circunferencia abdominal se redujeron significativamente en el grupo que siguió una dieta cetogénica en 7,83 cm (IC del 95%: -9,66 a -6,01); $Z = 8,41$ y $P < 0,00001$; $I^2 = 80\%$ (**Figura 3b**).

Efectos de la dieta cetogénica sobre el perfil sérico-hormonal

En el análisis del perfil sérico-hormonal, en aquellos estudios que incluyeron el Índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, la dieta cetogénica demostró una reducción estadísticamente significativa en sus valores, con una diferencia de medias de -0,53 (95% CI: -0,63, -0,43); $Z= 10,32$ ($p < 0,00001$); $I^2= 79\%$ (**Figura 3c**). Por su parte, las concentraciones de FSH fueron ligeramente más altas entre los participantes bajo dieta cetogénica siendo también esta diferencia estadísticamente significativa 0,42 (95% CI: 0,16 a 0,68); $Z = 3,14$ ($p = 0,002$) $I^2= 0\%$ (**Figura 3d**). Por el contrario, las concentraciones de LH fueron menores con un efecto global estadísticamente significativo -2,07 (IC 95%: -2,69 a -1,45) $Z = 6.53$ ($P < 0,00001$) $I^2 = 92\%$ (**Figura 3e**). Además, al analizar los estudios que evaluaron las concentraciones de testosterona libre, se observaron niveles menores entre los pacientes con dieta cetogénica respecto a otras dietas -0,14 (IC 95%: -0,25 a -0,04); $Z = 2.71$ ($P = 0,007$); $I^2 = 0\%$ (**Figura 3f**). Finalmente, entre aquellos estudios que incluyeron las concentraciones de SHBG, se observó una concentración mayor en los participantes con dieta cetogénica 7,39 (IC 95%: 3,16 a 11,63); $Z = 3.42$ ($P = 0,0006$); $I^2 = 0\%$ (**Figura 3g**).



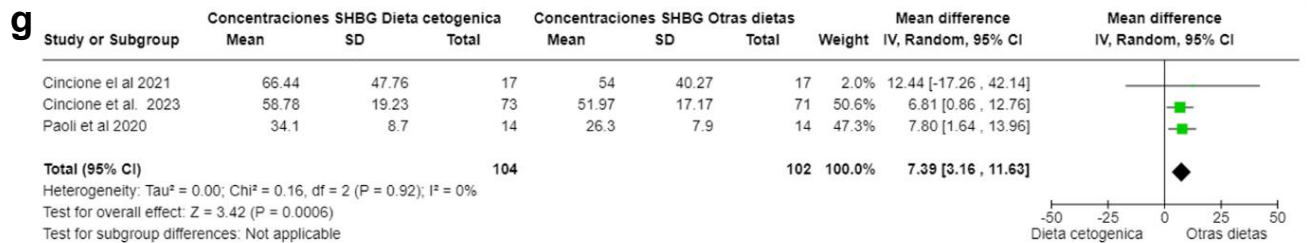
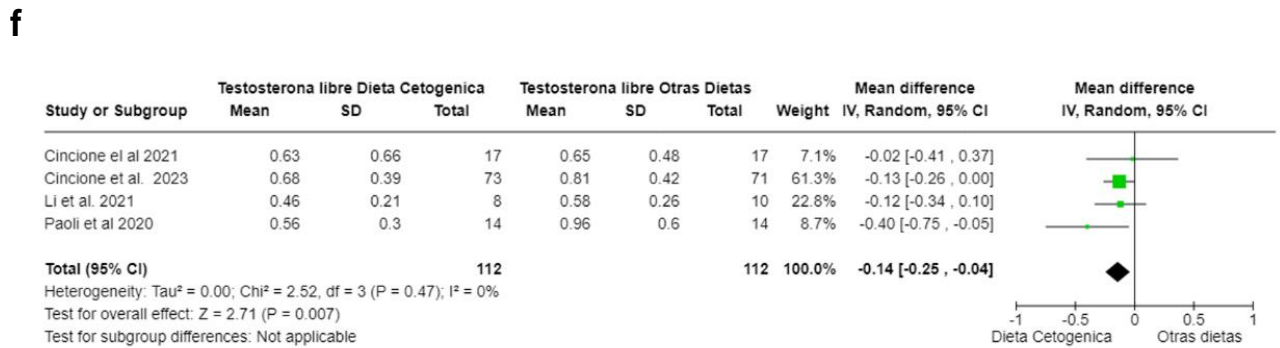
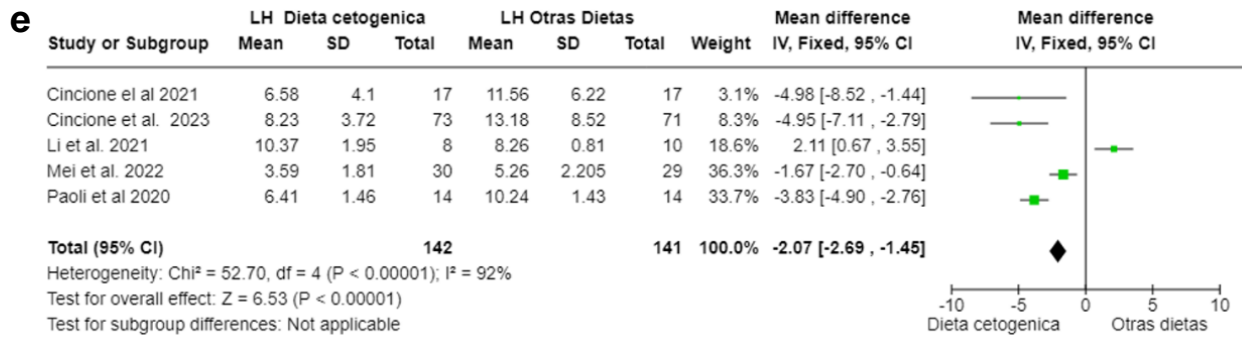
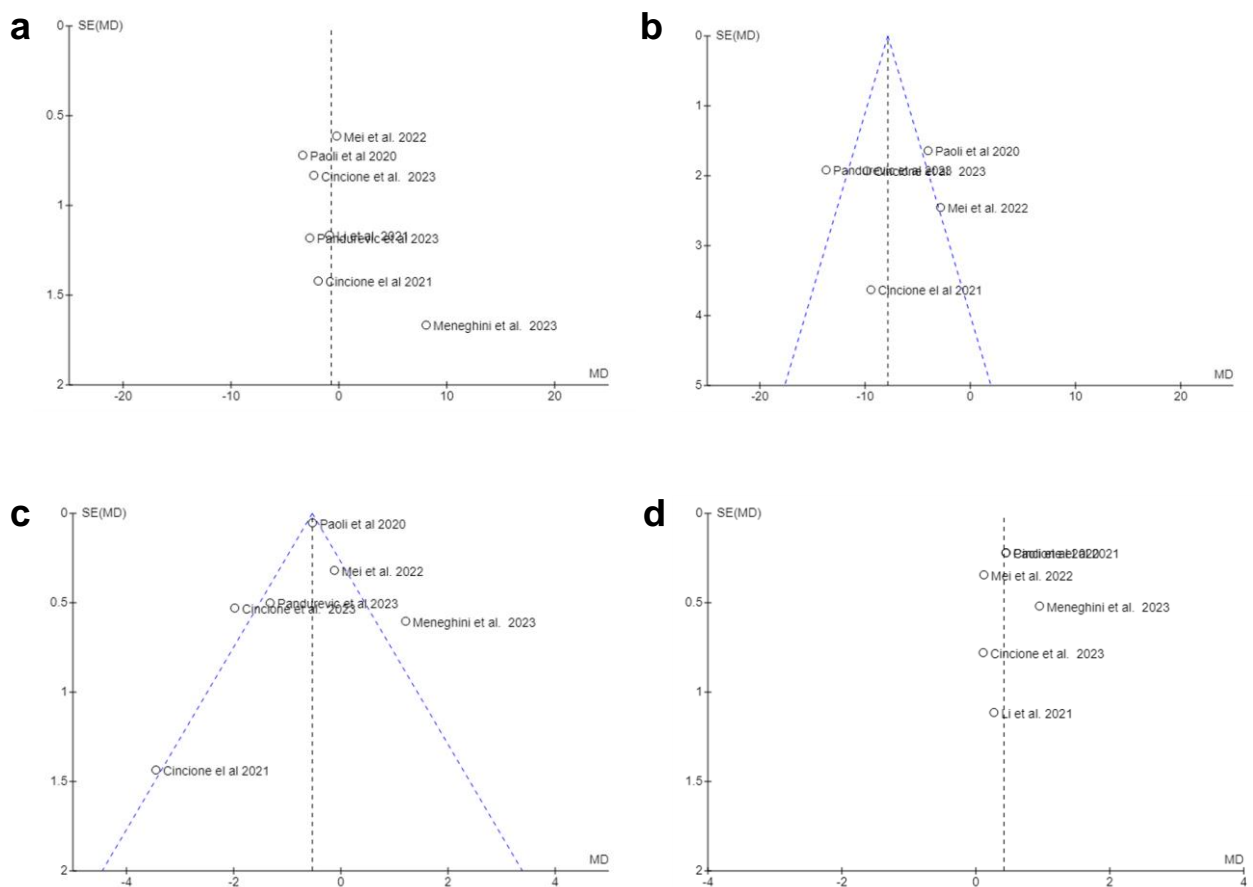


Figura 3. Gráfico de bosque comparando las diferentes variables entre el grupo de intervención (Dieta cetogénica) y el grupo control (otros tipos de dieta). Impacto de la dieta cetogénica sobre: **a.** IMC (índice de masa corporal). **b.** Circunferencia abdominal. **c.** Índice de resistencia a la insulina HOMA-IR. **d.** FSH (hormona foliculoestimulante). **e.** LH (hormona luteinizante). **f.** Testosterona libre. **g.** Concentraciones de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales). SD: Desviación estándar, por sus siglas en inglés; 95% CI: intervalo de confianza del 95%, por sus siglas en inglés.

Análisis del sesgo de publicación

Se observaron distribuciones parcialmente simétricas en el diagrama de embudo y la prueba de Egger no demostró sesgos de publicación significativos para el IMC ($P=0,586$), la circunferencia abdominal ($P=0,910$) HOMA-IR ($P=0,72$) FSH($P=0,896$), LH ($0,359$), testosterona libre ($P= 0,827$) y SHBG ($P=0,785$) (**Figura 4**).



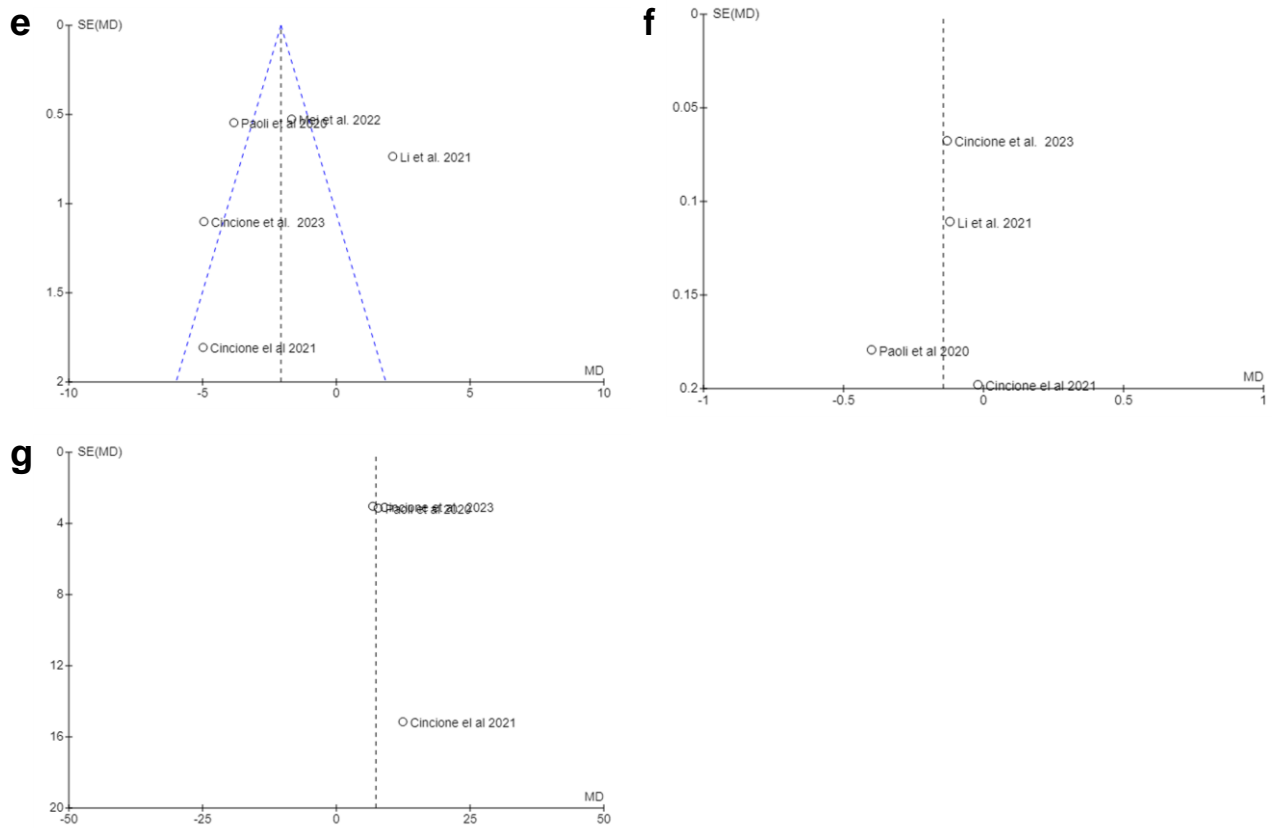


Figura 4. Grafico de embudo comparando las diferentes variables entre el grupo de intervención (Dieta cetogénica) y el grupo control (otros tipos de dieta). Impacto de la dieta cetogénica sobre: **a.** IMC (índice de masa corporal). **b.** Circunferencia abdominal. **c.** Índice de resistencia a la insulina HOMA-IR. **d.** FSH (hormona foliculoestimulante). **e.** LH (hormona luteinizante). **f.** Testosterona libre. **g.** Concentraciones de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales). SE: Error estándar, por sus siglas en inglés; MD: Diferencia media, por sus siglas en inglés.

9. Discusión

El presente metaanálisis evaluó la eficacia de la dieta cetogénica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) que presentan sobrepeso u obesidad, comparándola con otras dietas en términos de medidas antropométricas y perfil sérico-hormonal. Los resultados muestran que, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el índice de masa corporal (IMC), la dieta cetogénica tuvo un impacto significativo en la reducción de la circunferencia de la cintura, los valores de HOMA-IR y las concentraciones séricas de FSH, LH, testosterona libre y SHBG.

Diversos estudios han demostrado que el cambio de dieta en pacientes que presentan SOP puede ayudar a que el resultado del tratamiento sea eficaz. Cuando existe una reducción de carbohidratos en la dieta, el cuerpo recurre a las reservas de grasa como fuente de energía. Varios estudios han demostrado que una dieta con bajo contenido en carbohidratos como la dieta cetogénica disminuye significativamente el IMC, produce pérdida de peso, disminuye la circunferencia de cintura, y mejora la obesidad en los pacientes(1,2)

En el estudio reciente de Xing *et al.* (2) evaluaron el efecto de la dieta cetogénica sobre los parámetros de pérdida de peso entre pacientes obesas o con sobrepeso con SOP, demostrando sus resultados que existe una pérdida significativa tanto en el peso corporal como en la circunferencia de cintura después de la intervención con la dieta cetogénica. Sin embargo, a diferencia de su estudio incluido en el metaanálisis realizado no se observaron diferencias estadísticamente significativas del uso de la dieta cetogénica frente a otras dietas para disminuir el IMC (2). A pesar de que no se reportaron cambios significativos en el IMC con el uso de la dieta cetogénica frente a otras dietas, la dieta cetogénica podría tener un importante impacto en la composición corporal.

En el análisis del efecto de la dieta cetogénica sobre el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR se observó una reducción estadísticamente significativa, similar a los resultados encontrados por Zhang et al. (2). La resistencia a la insulina está asociada fuertemente con el SOP y la hiperinsulinemia, que a su vez exacerba el hiperandrogenismo y otros síntomas del SOP(3). La dieta cetogénica a largo plazo mejora la sensibilidad a la insulina por parte del cuerpo, desencadenando una mejora en los parámetros hormonales en pacientes con SOP(4) .

Se observó un aumento significativo en las concentraciones de FSH y una reducción en las concentraciones de LH en pacientes que siguieron una dieta cetogénica. Este balance hormonal es crucial para la ovulación regular y puede contribuir a la mejora de la fertilidad en mujeres con SOP. Por lo tanto, el consumo de una dieta cetogénica puede ayudar a la reducción de LH, junto con el aumento de FSH, normalizando la relación LH/FSH, un marcador comúnmente alterado en mujeres con SOP, determinando una mejora de la función menstrual y la fertilidad(5).

Las limitaciones de este metaanálisis incluyen un número reducido de estudios recuperados y una población de tamaño moderado. Además, algunos estudios incluyeron recomendaciones de actividad física en el grupo de intervención, lo que podría introducir sesgo. También se observó variabilidad en las unidades de medida de los resultados entre los estudios. Para fortalecer la evidencia, se requiere una investigación más robusta que evalúe las mismas variables, considere factores influyentes y tenga un tamaño de población más amplio. Sin embargo, es importante destacar que se incluyeron la mayoría de los resultados relevantes de la búsqueda sistemática. Los estudios analizados emplearon metodologías similares y manejo adecuado del riesgo de sesgo, lo que aumenta la confianza en los hallazgos.

10. Conclusiones

Los ajustes en la dieta forman parte del tratamiento en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). La dieta cetogénica podría considerarse una estrategia para mejorar la composición corporal, en cuanto a una reducción de peso corporal, IMC, circunferencia de cintura, grasa visceral y porcentaje de grasa en las pacientes con SOP que presenten sobrepeso u obesidad. También, promueve una mejora de los niveles de insulina, consecuencia de la mejora en la sensibilidad a la insulina y la reducción de los síntomas relacionados con el hiperinsulinismo. A su vez, la mejora de los niveles de la testosterona podría ayudar a mejorar características fenotípicas como el hirsutismo y la distribución andrógena de la grasa corporal en mujeres con SOP. Es importante destacar que el efecto de la dieta cetogénica sobre el SOP aún se encuentra en debate y se necesitan estudios más amplios y con poblaciones diversas a largo plazo para confirmar su eficacia. Por lo tanto, se recomienda que se repliquen estudios similares empleando dietas cetogénicas con el objetivo de aumentar la validez del tratamiento.

11. Bibliografía

1. Che X, Chen Z, Liu M, Mo Z. Dietary interventions: A promising treatment for polycystic ovary syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2021; **6**: 313–23. DOI: 10.1159/000519302
2. Montalván, D. (2016). Poliquistosis en pacientes que acuden a consulta externa de ginecología en el Hospital Manuel Ygnacio Monteros Valdivieso – Loja [Tesis de grado, Universidad Nacional de Loja]. Repositorio Institucional - Medicina Humana
3. Jiménez E, Pérez D, Caballero E. Efectos de la dieta cetogénica en mujeres oaxaqueñas con síndrome de ovario poliquístico. *Rev Elect Edu Med Sup.* 2023; **10**.
4. Najafabadi M, Moludi J, Salimi Y, Saber A. A comparison of the portfolio low-carbohydrate diet and the ketogenic diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2023; **24**. DOI: 10.1186/s13063-023-07569-6.
5. Magagnini M, Condorelli R, Cimino L, Cannarella R, Aversa A, Calogero A, *et al.* Does the ketogenic diet improve the quality of ovarian function in obese women? *Int J Environ Res Public Health.* 2022; **14**: 4147, DOI: 10.3390/nu14194147
6. Yau T, Ng N, Cheung L, Ma R. Polycystic ovary syndrome: A common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences. *HKMJ.* 2017; **23**: 622–34. DOI: 10.12809/hkmj176308.
7. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. Diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. *Rev Med Chil.* 2009; **137**:1071–80. DOI: 10.4067/S0034-98872009000800012.
8. Cincione R, Losavio F, Ciolli F, Valenzano A, Cibelli G, Messina G, *et al.* Effects of mixed of a ketogenic diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; **18**. DOI: 10.3390/ijerph182312490.

9. Moran L, Noakes M, Clifton P, Tomlinson L, Norman R. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88**: 812–9. DOI: 10.1210/jc.2002-020815.
10. Azziz R. Reproductive endocrinology and infertility: Clinical expert series polycystic ovary syndrome. *Obst Gyne.* 2018; **132**: 321–36. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698.
11. Lim S, Hutchison S, Van Ryswyk E, Norman R, Teede H, Moran L. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019; **2019**. ODI: 10.1002/14651858.CD007506.pub4.
12. Saadati N, Haidari F, Barati M, Nikbakht R, Mirmomeni G, Rahim F. The effect of low glycemic index diet on the reproductive and clinical profile in women with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2021; **7**. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2021.e08338.
13. Zhang X, Zheng Y, Guo Y, Lai Z. The effect of low carbohydrate diet on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2019; **2019**. DOI: 10.1155/2019/438640.
14. Nieto R, Nottola N. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico: Cambio de estilo de vida: nutrición y ejercicio. *Rev Vene Endocrinol Metab.* 2007; **5**: 48–52.
15. Joshi S, Ostfeld RJ, McMacken M. The ketogenic diet for obesity and diabetes—enthusiasm outpaces evidence. *JAMA Intern Med.* 2019; **179**: 1163–4. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2633.
16. Ruderman N, Xu X, Nelson L, Cacicedo J, Saha A, Lan F, *et al.* AMPK and SIRT1: A long-standing partnership? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; **298**: 751–60. DOI: 10.1152/ajpendo.00745.2009

17. Paoli A, Mancin L, Giacona M, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020; **18**: 1–11. DOI: 10.1186/s12967-020-02277-0.
18. Cincione I, Graziadio C, Marino F, Vetrani C, Losavio F, Savastano S, *et al.* Short-time effects of ketogenic diet or modestly hypocaloric Mediterranean diet on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2023; **46**: 769–77. DOI: 10.1007/s40618-022-01943-y.
19. Calcaterra V, Magenes V, Massini G, De Sanctis L, Fabiano V, Zuccotti G. High fat diet and polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescence: An overview of nutritional strategies. *Nutrients.* 2024; **16**. DOI: 10.3390/nu16070938.
20. Mavropoulos J, Yancy W, Hepburn J, Westman E. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Nutr Metab (Lond).* 2005; **2**. DOI: 10.1186/1743-7075-2-35.
21. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, *et al.* Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021; **74**: 790–9. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.06.016
22. Xing N, Ren F, Yang H. Effects of ketogenic diet on weight loss parameters among obese or overweight patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. *Food Nutr Res.* 2024; **68**. DOI: 10.29219/fnr.v68.9835.
23. Li J, Bai W, Jiang B, Bai L, Gu B, Yan S, *et al.* Ketogenic diet in women with polycystic ovary syndrome and liver dysfunction who are obese: A randomized, open-label, parallel-group, controlled pilot trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021; **47**: 1145–52. DOI: 10.1111/jog.14650.
24. Gomez-Arbelaez D, Bellido D, Castro AI, Ordonez-Mayan L, Carreira J, Galban C, *et al.* Body composition changes after very-low-calorie ketogenic diet in obesity evaluated by 3 standardized methods. *J Clin Endocrinol Metab;* **102**: 488–98. DOI: 10.1210/jc.2016-2385

25. Singh J, Jain A, Wadhwa N, H.r. T, Ahirwar A. La resistencia a la insulina como factor etiológico en el síndrome del ovario poliquístico: un estudio de casos y controles. *Adv Lab Med.* 2022; **3**: 205. DOI: 10.1515/almed-2022-0050.
26. Mei S, Ding J, Wang K, Ni Z, Yu J. Mediterranean diet combined with a low-carbohydrate dietary pattern in the treatment of overweight polycystic ovary syndrome patients. *Front Nutr.* 2022; **9**. DOI: 10.3389/fnut.2022.876620.
27. Meneghini C, Bianco C, Galanti F, Tamburelli V, Dal Lago A, Licata E, *et al.* The impact of nutritional therapy in the management of overweight/obese PCOS patient candidates for IVF. *Nutrients.* 2023; **15**. DOI: 10.3390/nu15204444.
28. Pandurevic S, Mancini I, Mitselman D, Magagnoli M, Teglia R, Fazzeri R, *et al.* Efficacy of very low-calorie ketogenic diet with the Pronokal® method in obese women with polycystic ovary syndrome: a 16-week randomized controlled trial. *Endocr Connect.* 2023; **12**. DOI: 10.1530/EC-22-0536.
29. Legro R, Arslanian S, Ehrmann D, Hoeger K, Murad M, Pasquali R, *et al.* Clinical practice guideline: diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; **98**. DOI: 10.1210/jc.2013-2350.
30. Khalid K, Apparow S, Mushaddik IL, Anuar A, Rizvi SAA, Habib A. Effects of ketogenic diet on reproductive hormones in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocr Soc.* 2023; **7**. DOI: 10.1210/jendso/bvad112.
31. Moreno-Sepúlveda J, Capponi M, Moreno-Sepúlveda J, Capponi M. Dieta baja en carbohidratos y dieta cetogénica: impacto en enfermedades metabólicas y reproductivas. *Rev Med Chil.* 2020; **148**:1630–9. DOI: 10.4067/S0034-98872020001101630.