

---

# CAMBIOS METABÓLICOS PRODUCIDOS POR LA DIETA CETOGÉNICA

---

ELENA VIVEROS TORRALBO



CURSO 2020/21

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia



TRABAJO FIN DE GRADO



*CAMBIOS METABÓLICOS  
PRODUCIDOS POR LA DIETA  
CETOGENICA*



*UNIVERSIDAD DE SEVILLA*

*GRADO EN FARMACIA*

*FACULTAD DE FARMACIA, 19 DE JULIO 2021*

AUTORA: ELENA VIVEROS TORRALBO

Departamento de Bioquímica y  
Biología Molecular.

TUTORA: DRA. ELISA REVILLA TORRES

Revisión bibliográfica



ÍNDICE

---

---

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>- 2 -</b>
<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>- 3 -</b>
<b>2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN .....</b>	<b>- 4 -</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>- 4 -</b>
3.1 ¿CÓMO NOS INFLUYE LA DIETA? .....	- 4 -
3.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA DIETA CETOGÉNICA. ....	- 6 -
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>- 6 -</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>- 9 -</b>
5.1 ¿QUÉ ES LA DIETA CETOGÉNICA? .....	- 9 -
5.2 METABOLISMO DE LOS CUERPOS CETÓNICOS. ....	- 10 -
5.3 UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS POR TEJIDOS EXTRAHEPÁTICOS. ....	- 13 -
5.4 PRODUCCIÓN DE ENERGÍA MEDIANTE CETOLISIS. ....	- 14 -
5.5 DIFERENTES VARIANTES DE LA DIETA CETOGÉNICA. ....	- 15 -
5.6 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA DIETA CETOGÉNICA. ....	- 16 -
5.7 ¿EXISTE RIESGO DE CETOACIDOSIS EN UNA DIETA CETOGÉNICA? .....	- 17 -
5.8 APLICACIÓN TERAPÉUTICA EN DISTINTAS ENFERMEDADES, CON UN ENFOQUE METABÓLICO. ....	- 19 -
5.8.1 LA ENFERMEDAD DE EPILEPSIA:.....	- 19 -
5.8.2 EPIGENÉTICA.....	- 26 -
5.8.3 INFLUENCIA DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LA OBESIDAD .....	- 28 -
5.8.4 RENDIMIENTO FÍSICO EN LA PRACTICA DE LA DIETA CETOGÉNICA .....	- 31 -
5.8.5 APLICACIÓN EN ALZHEIMER.....	- 34 -
<b>6. CONCLUSIONES. ....</b>	<b>- 36 -</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>- 37 -</b>

**ABREVIATURAS**

ACE-III: Addenbrookes Cognitive Examination- III.  
ADCS-ADL: AD de Cooperative Study-Activities of Daily Living.  
QOL-AD: The Quality of Life.  
3-HK: 3-hidroxiquinurenina.  
AcAc: acetoacetato.  
AMPA: ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico.  
ATP: adenosina trifosfato.  
BHB:  $\beta$ -hidroxibutirato.  
BHE: barrera hematoencefálica.  
K<sub>ATP</sub>: canal de potasio sensible a ATP.  
CHO: carbohidratos.  
DM2: diabetes mellitus 2.  
GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico.  
HMG-CoA: hidroxib- $\beta$ -metilglutaril CoA.  
IMC: índice de masa corporal.  
KA: ácido quinurénico.  
K<sub>m</sub>: constante de Michaelis-Menten.  
LDL: Lipoproteína de baja densidad.  
LRP1: receptor de lipoproteínas de baja densidad.  
MCT: trasportador de monocarboxilato.  
MMPs: metaloproteasas.  
NMDA: receptor N-metil-D-aspartato.  
NPY: neuropéptido orexigénico Y.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
PGC: porcentaje de peso corporal.  
PPAR $\gamma$ : receptores activados por proliferadores de peroxisomas.  
PYY: péptido YY.  
QA: ácido quinolínico.  
RER: índice de intercambio respiratorio.  
SNC: sistema nervioso central.  
TGC: triglicéridos.  
VLKD: dieta cetogénica muy baja en calorías.  
VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno tisular.

## 1. RESUMEN

---

La dieta cetogénica surge como estrategia dietética para la obtención de energía de manera alternativa a la glucosa, en primera instancia para combatir la epilepsia; aunque el interés de la dieta cetogénica en nuestra actualidad reside en su aplicación en obesidad, ya que se obtienen resultados muy positivos. Está basada en el aporte mayoritario de grasas y en la reducción del consumo de carbohidratos, con el fin de generar cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos son estructuras sencillas, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), definidas como acetoacetato (AcAc) y  $\beta$ -hidroxi-butilato (BHB). Existen varias estrategias o variantes de la dieta cetogénica cuyo fin es mejorar la práctica de la dieta y su aplicación en la terapéutica de enfermedades.

Se concluye que la práctica de la dieta cetogénica es segura bajo control de cetosis, aunque se encuentra contraindicada en pacientes con riesgo de hiperlipemia al aumentar las tasas de triglicéridos (TGC) y colesterol. Entre las ventajas de esta dieta, destacan la preservación de la masa magra en la pérdida de peso, la disminución del apetito por lo que supone un éxito frente al efecto rebote de las dietas de adelgazamiento, y la mejora de las capacidades cognitivas en Alzheimer. Además, contribuye a la retroalimentación negativa de la metilación del ADN al aumentar las concentraciones de adenosina. Debido a sus resultados positivos, se concluye que el potencial de la dieta cetogénica radica en su aplicación como terapia coadyuvante en distintas enfermedades.

**PALABRAS CLAVE:** dieta cetogénica, cetoacidosis metabólica, aplicación terapéutica, metabolismo, obesidad.

## 2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

---

- Describir en qué consiste la dieta cetogénica.
- Identificar las pautas dietéticas de la dieta cetogénica y los alimentos de la dietoterapia.
- Identificar el metabolismo de los cuerpos cetónicos.
- Discutir las variantes de la dieta cetogénica.
- Analizar las consecuencias y peligros de la dieta cetogénica.
- Evaluar la dieta cetogénica desde una perspectiva metabólica en la aplicación como terapéutica de enfermedades.
- Plantear el mecanismo por el que la dieta cetogénica tiene actividad antiepiléptica.
- Identificar las ventajas que aguarda la dieta cetogénica en la pérdida de peso en la enfermedad de obesidad.
- Identificar la contribución de la dieta cetogénica en la modulación fenotípica.
- Analizar el efecto rebote en la dieta cetogénica.
- Identificar la influencia de la dieta cetogénica en el rendimiento deportivo.

## 3. INTRODUCCIÓN.

---

### 3.1 ¿CÓMO NOS INFLUYE LA DIETA?

---

Hipócrates en el siglo V a.C., padre de la medicina, fue quien formuló el famoso aforismo «Mas sea tu alimento tu medicina, y tu medicina tu alimento», pues ya en la Antigua Grecia se le concedía a la alimentación la importancia que para la salud implica. La historia de la alimentación ha ido modulando el desarrollo cognitivo humano, y es pues que los grandes cambios del hombre pre-histórico se deben a cambios significativos en la alimentación. Así pues, podríamos afirmar que la dieta es una herramienta poderosa para el hombre y para su salud (Bolaños, 2009).



Hoy día, la influencia económica y social, acompañado de la amplia disponibilidad de recursos en los países industrializados, sin duda, son los promotores de los malos hábitos alimentarios, los cuales, asociados al sedentarismo, han generado un incipiente aumento de patologías relacionadas con la alimentación. Esto supone un problema latente que deriva en múltiples enfermedades crónicas, cada vez más presentes en nuestra sociedad (Bolaños, 2009).

Posiblemente uno de los mayores problemas de salud es la obesidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS), categoriza este problema como una pandemia sin precedentes, ya que los casos de obesidad se han triplicado entre 1975 y 2016 (Paoli, 2014). La OMS señaló en 2016 que casi 2 mil millones de adultos en el mundo tenían sobrepeso, de estos, 650 millones eran considerados obesos. Concretamente en Europa, se estima que el 50% de la población podría tener un peso elevado (Drabińska et al., 2021). La obesidad deriva en su mayoría en problemas de salud más graves, tales como riesgo cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico y una mayor incidencia de cáncer. En los últimos años se han descrito muchas estrategias para el control del peso que giraban en torno a disminuir la ingesta de calorías, mediante dietas, medicamentos y cirugía bariátrica, y mediante el ejercicio físico. La base científica para bajar el peso está clara y detallada, pero en la práctica real es incierta y difícil de llevar a cabo (Paoli, 2014). Es por esto, por lo que la comunidad científica está volcada en encontrar hábitos alimentarios y técnicas deportivas fundamentalmente, que resuelvan y prevengan este problema de una forma sencilla y cómoda para el ciudadano moderno (di Rosa et al., 2020).

En los últimos años se han desarrollado muchas técnicas dietéticas para combatir el problema de obesidad de forma eficaz, evitando generar riesgos para la salud del paciente, entre las cuales, podemos citar la dieta hipocalórica (restricción calórica), la dieta proteica, la dieta de bajo consumo de carbohidratos o basada en picos de insulina bajos (restricción de carbohidratos simples) y la dieta Mediterránea (di Rosa et al., 2020). La mayoría de estas dietas eran acompañadas de un bajo consumo en grasas, y la población sin conocer su importancia para la salud, llegaba a demonizarlas e infra-dosificar su consumo.

Sin embargo, varios estudios respaldados por la OMS, encontraron evidencias contra el consumo abusivo de azúcares simples refinados, ya que aumentaba la incidencia de cáncer, favorecía dislipidemias y agudizaba los problemas de peso (Paoli, 2014). Esto supuso el primer escalón para el desarrollo de la dieta cetogénica, la cual está basada en un consumo alto en grasas insaturadas y bajo en carbohidratos (CHO). Esta estrategia dietética permite la producción de cuerpos cetónicos como fuente de energía, regulando los picos de insulina. Estudios posteriores asociaron la dieta cetogénica a una reducción en la incidencia de enfermedades crónicas y cáncer, como consecuencia de la bajada de peso en personas obesas (di Rosa et al., 2020).

Aún son muchos los científicos que ponen en cuestión su práctica pues existe un gran desconocimiento sobre la totalidad de los mecanismos fisiológicos involucrados (Paoli, 2014). Además, en su práctica se ven reducidos el consumo de legumbres, frutas y cereales, alimentos ricos en vitaminas y nutrientes esenciales, disminuyendo así el aporte de estos en la dieta, lo cual puede derivar en deficiencias nutricionales (di Rosa et al., 2020). Tal hecho nos hace reflexionar sobre sus ventajas y desventajas, y nos invita a ser cautos pues en nutrición no existen super-alimentos, dietas milagro o principios inmediatos de mayor importancia, se consideran todos esenciales.

Sea como fuere, este trabajo tratará de analizar: la eficacia de la dieta cetogénica, los cambios metabólicos que produce, las ventajas para nuestra salud y para las enfermedades crónicas; pero también analizará sus peligros.

### 3.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA DIETA CETOGÉNICA.

---

En 1920 dos neurólogos fueron los primeros en estudiar los beneficios que producían los cuerpos cetónicos, mediante el ayuno, en el tratamiento de la epilepsia en niños y adultos, estos fueron Lennox y Stanley (di Rosa et al., 2020). El doctor Wilder, rápidamente planteó una dieta que causase los mismos efectos que el ayuno, pero más cómoda y fácil de seguir. Así pues, la dieta cetogénica se convirtió en una herramienta útil frente a al tratamiento refractario de la epilepsia. Actualmente, se considera esta medida dietética un tratamiento efectivo para el manejo de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo II, en la infertilidad, endometriosis en mujeres y para la obesidad y el sobrepeso (di Rosa et al., 2020). Aunque el interés que suscita se debe a la eficacia atribuída a corto y medio plazo, para el control del peso y la obesidad (Paoli, 2014).

## 4. METODOLOGÍA

---

---

En primer lugar, como futura sanitaria considero interesante contextualizar la importancia de la dieta en la salud, para ello, he buscado el famoso aforismo de Hipócrates en el buscador Google académico, en el que obtengo 46.700 resultados, de los cuales, sólo incorporo información de un trabajo elaborado por el Instituto de Ciencias de la Conducta, Sevilla.

Podría considerarse absurdo una justificación sobre la importancia de la dieta en nuestra salud, aunque al conocer que nos encontramos en mitad de una pandemia de obesidad, es completamente imprescindible. Por ello, he realizado una búsqueda en PUMED utilizando las

palabras clave `obesity` and `ketogenic diet`, la búsqueda se realizó en inglés para acceder a un mayor número de recursos disponibles y actualizados, y sólo se tuvieron en cuenta aquellos publicados a partir de 2012. Se accedió a un total de 298 artículos. Entre ellos, se seleccionaron 22 documentos para revisar y sólo fueron incluidos 2.

En segundo lugar y previo a la realización de una búsqueda exhaustiva de todos los mecanismos bioquímicos, utilidades y precedentes de la dieta cetogénica, considero útil una breve descripción de las pautas dietéticas que la definen ya que es un tema actual y de mucho interés entre aficionados al deporte, por ello, he realizado una búsqueda en PUBMED con el objetivo de definir qué es y qué no es la dieta cetogénica. Para ello he utilizado las palabras clave `ketogenic diet` and `low carbohydrate` y sólo he tenido en cuenta los artículos a partir de 2013.

En cuanto a la búsqueda sobre el proceso bioquímico, utilizo la base de datos SCOPUS. Utilizo las palabras clave "biochemistry" and "ketogenic diet" refinando los resultados a solo aquellos con acceso libre, obtengo 50 documentos, de los cuales reviso 9. Además, utilizo información encontrada en revisiones anteriores, como también esquemas y figuras útiles.

El correcto funcionamiento de los sistemas fisiológicos corporales se ve influenciado por el efecto del pH sanguíneo. Uno de los potenciales peligros que aguarda la dieta cetogénica será la cetoacidosis, por lo que me inclino a buscar las consecuencias de la cetoacidosis metabólica. En el buscador Web of Science he utilizado las palabras "blood ph" and "effects". Como resultado obtengo 14.255 artículos de los cuales, reviso 3 artículos sin obtener datos concluyentes acerca de los niveles de pH sanguíneo y sus consecuencias. Realizo una segunda búsqueda utilizando "risks" and "ketoacidosis metabolic", refinando por acceso libre, obtengo 168 resultados y reviso 7 artículos, de los cuales solo obtengo información de un review.

A continuación, en la segunda parte del trabajo decido centrarme en las aplicaciones terapéuticas de la dieta cetogénica, así como también, las rutas bioquímicas implicadas en cada enfermedad. En esta búsqueda fundamentalmente he utilizado el buscador SCOPUS, sencillamente porque se trata de una base de datos multidisciplinar con un amplio contenido, en la que he encontrado información previamente de los temas que quiero tratar. A partir de ahora, buscaré una relación directa entre la dieta cetogénica con cada enfermedad o aplicación terapéutica de interés.

Para la epilepsia, utilizo las palabras "epilepsy" and "neurotransmitters" con el fin de conocer porqué se produce la enfermedad, filtrando por los artículos que tienen el texto completo libre y teniendo en cuenta solo aquellos a partir de 2011 obtengo 2.876 resultados. Incluyo información de 5 artículos para explicar de forma concisa la fisiopatología de la enfermedad de

epilepsia. Para la aplicación de la dieta cetogénica en la terapéutica me baso principalmente en dos artículos anteriores que han servido para la descripción del proceso bioquímico.

Una de las aplicaciones terapéuticas que más interés me ha suscitado, al tratarse de una ciencia en plena expansión, es la aplicación de la dieta cetogénica en la epigenética. Por ello, primero trato de definir que es la epigenética, para ello en el buscador SCOPUS he usado las palabras "epigenetic" and "concept" limitando los resultados en aquellos publicados entre 2017 y 2021, con acceso libre e incluyendo solo aquellos relacionados con el área de bioquímica, genética y biología molecular generándose 1.570 resultados, de los cuales, obtengo información de 3. En la aplicación terapéutica de la dieta cetogénica sobre modulador epigenético, obtengo información de cuatro artículos trabajados previamente y sólo me centro en su aplicación como abordaje en epilepsia.

Al encontrarnos ante una epidemia de obesidad como anteriormente en la introducción he justificado, concibo imprescindible conocer el abordaje terapéutico desde la aplicación de nuestro grosor del trabajo, la dieta cetogénica. Tal motivo, me lleva a SCOPUS, en el que aplico los filtros de acceso libre, incluyo los trabajos desde 2017 a 2021 y únicamente tomo en cuenta aquellos publicados en el área de bioquímica, genética y biología molecular; usando como palabras clave "obesity" and "ketogenic diet" obtengo 5 resultados refinando por título.

Bajo otra de las perspectivas desde la que no podía faltar el análisis de la dieta cetogénica, es desde la influencia que ejerce esta sobre el rendimiento deportivo, pues, su popularidad en el mundo deportivo está en aumento. Para la búsqueda he usado SCOPUS, utilizando las palabras clave "ketogenic diet" and "exercise" filtrando por título y publicaciones entre 2017 y 2021, he obtenido 134 resultados, de los cuales reviso a detalle 10. Después de la revisión, sólo añado a mi trabajo información de 5 artículos.

El siguiente punto a tratar es el Alzheimer y su abordaje mediante la dieta cetogénica. He buscado en SCOPUS usando como palabras clave "ketogenic diet" and "alzheimer", teniendo en cuenta los artículos publicados entre 2017 y 2021 de las áreas de bioquímica, medicina y neurociencia con acceso libre, obtengo 100 resultados. En profundidad reviso ocho artículos, de los cuales, incluyo información de 3 artículos.

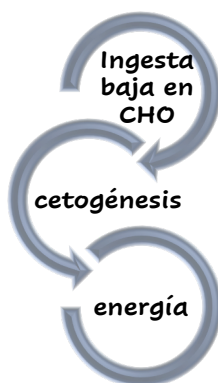
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

### 5.1 ¿QUÉ ES LA DIETA CETOGÉNICA?

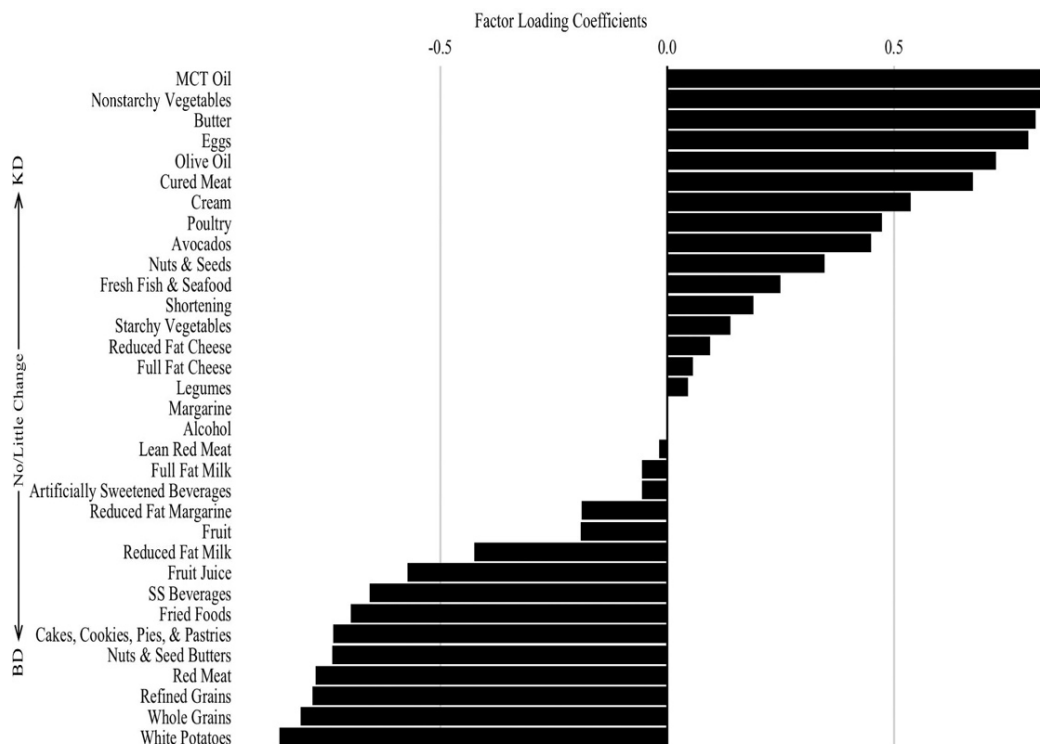
---

Se basa en un aporte bajo en carbohidratos (<20-50 g/d), normal en proteínas y alto en grasas (>75-80% de la energía), priorizando la ingesta de grasas insaturadas a las saturadas como refiere la **figura 2** (McSwiney et al., 2019). Así pues, la obtención de energía para el funcionamiento normal de los tejidos como el cerebro, el músculo o el corazón, se hará mediante cuerpos cetónicos; unas estructuras químicas definidas como  $\beta$ -hidroxibutirato, acetoacetato, generados en el hígado, que remplazarán como fuente de energía a la glucosa (Boison, 2017).



**Figura 1.** La cetosis como alternativa a la obtención de energía.

Comúnmente se suele confundir con una dieta `carnívora´ alta en proteínas animales, puesto que los productos de origen animal contienen un alto contenido en grasa e induce a cetosis. Esto realmente es erróneo, ya que como he definido anteriormente la dieta cetogénica se basa en un aporte mayoritario de grasas insaturadas. Esta dieta es especialmente famosa en gimnasios, posiblemente esta confusión con la dieta `carnívora´, derive de aquellos nostálgicos de los años setenta, los cuales encuentran como referente al espectacular Arnold Schwarzenegger, el cual, seguía una dieta alta en proteínas.



**Figura 2.** Grupos de alimentos consumidos en una dieta cetogénica, frente a los consumidos en una dieta habitual saludable (Taylor et al., 2019).

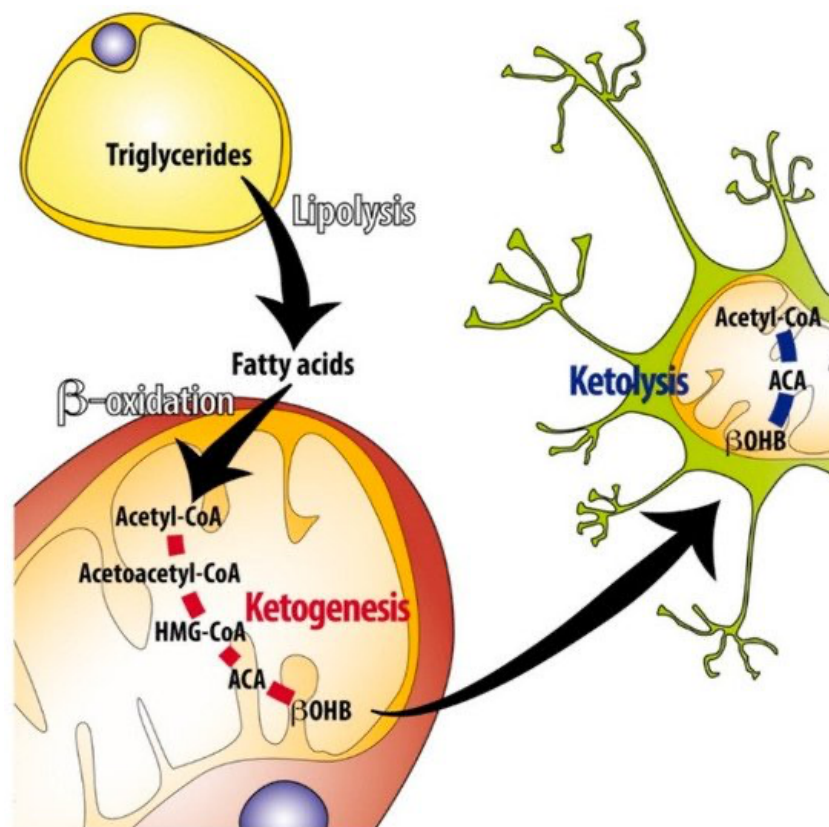
Los grupos de alimentos que componen una dieta cetogénica son:

- grasas: consumo habitual de ácidos grasos poliinsaturados en preferencia de los saturados. Se debe consumir de forma frecuente alimentos como aceite de oliva, semillas, aguacate, aceitunas, frutos secos; y de forma moderada grasas saturadas como mantequilla y tocino.
- CHO: Se debe limitar la ingesta de verduras sin almidón y eliminar las verduras que contengan almidón. Eliminar los cereales y reemplazar la harina de trigo por harina de coco o almendras, así como eliminar el azúcar.
- proteínas: fuentes de proteínas como pescado graso, huevos, carne de ave, carne roja sin procesar (Taylor et al., 2019).

## 5.2 METABOLISMO DE LOS CUERPOS CETÓNICOS.

La fuente natural para la obtención de energía es la glucosa, especialmente para el SNC (Fei et al., 2020), ya que al poseer una estructura sencilla se trata de una molécula capaz de sobrepasar la BHE y llegar hasta el SNC, a diferencia de los ácidos grasos. En situaciones fisiológicas no ideales, en las que las reservas de glucógeno sean bajas o la ingesta de carbohidratos sea mínima

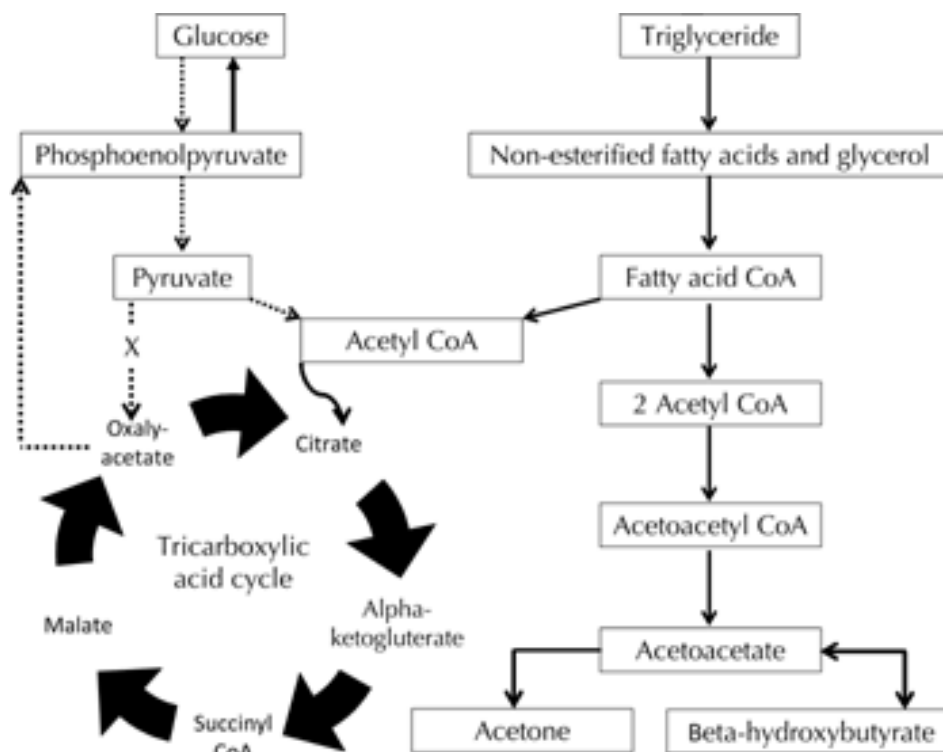
(menos de 20 g por día), la obtención de energía se hará de manera alternativa mediante la producción de cuerpos cetónicos (di Rosa et al., 2020).



**Figura 3.** Síntesis en hígado y utilización de cuerpos cetónicos por tejidos extra-hepáticos (Longo et al., 2019).

Como hemos dicho, cuando las reservas de glucosa son insuficientes, la gluconeogénesis consume los intermediarios del ciclo de Krebs, desviando el acetil CoA a la producción de cuerpos cetónicos (**figura 4**) (Feduchi, 2021; Paoli, 2014).

En este estado fisiológico en el que se produce poco oxalacetato, se acumula acetil-Coa en el organismo, y a partir del cual, se empiezan a sintetizar los cuerpos cetónicos, entrando así en una condición metabólica denominada "cetosis". Este concepto fue definido por Hans Krebs para diferenciar la cetosis inducida por dieta, de la cetoacidosis diabética producida por una hipoglucemia patológica (Paoli, 2014).

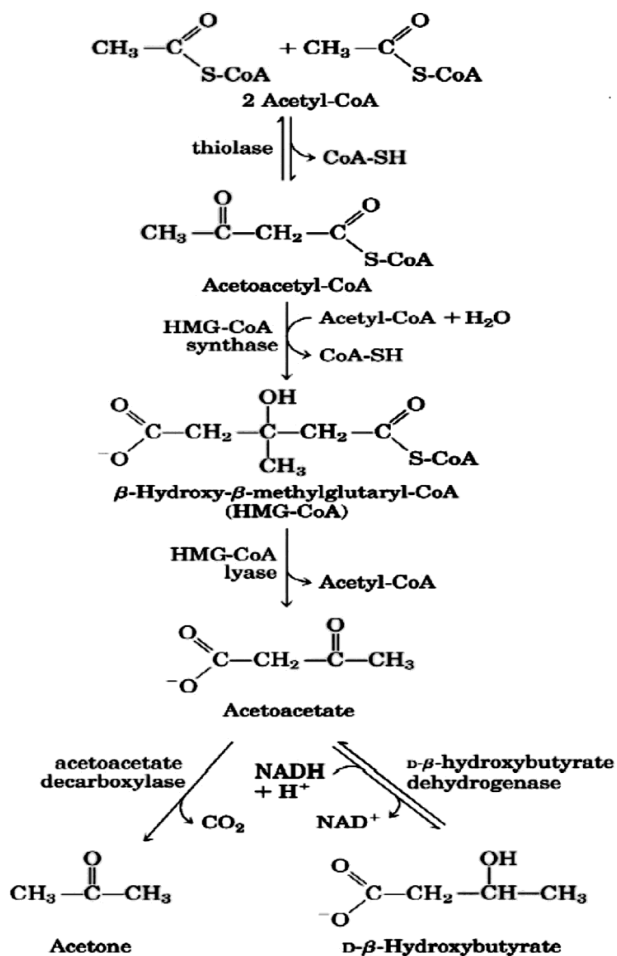


**Figura 4.** Esquema del proceso metabólico cetogénesis (Dhatariya, 2016).

Los ácidos grasos libres son transportados al hígado donde se oxidan a acetil-CoA e inicia la cetogénesis. Como se muestra en la **figura 5** cuando se acumula acetil-CoA este se condensa mediante la enzima tiolasa y se convierte en acetoacetyl-CoA, el cual será transformado por la enzima HMG CoA-sintasa en HMG-CoA (también es precursor del colesterol). Posteriormente HMG-CoA se escinde y genera AcAc mediante la enzima HMG-CoA liasa (Drabińska et al., 2021; Feduchi, 2021).

Desde un punto de vista bioquímico, el AcAc es el principal cuerpo cetónico. A partir de este, mediante proceso espontáneo o actividad de acetoacetato descarboxilasa, se produce una descarboxilación y se genera acetona (importante para el diagnóstico clínico). También, a partir de AcAc tras una reducción de cetona a alcohol, mediada por la  $\alpha$ - $\beta$ -hidroxibutilato deshidrogenasa, se generará el BHB. Estrictamente desde un análisis químico, deja de ser un cuerpo cetónico, al carecer de grupo ceto. La forma reducida es más estable y es transportada a los tejidos adyacentes (especialmente músculo esquelético y corazón), donde será reconvertida en AcAc para su posterior transformación en energía (Boison, 2017; Feduchi, 2021; Paoli, 2014).





**Figura 5.** Esquema de síntesis de acetoacetato y ácido β-hidroxiacetato (Drabińska et al., 2021).

### 5.3 UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS POR TEJIDOS EXTRAHEPÁTICOS.

Los cuerpos cetónicos sustituirán a la glucosa como fuente de energía, de tal manera serán utilizados por los tejidos extrahepáticos para producir acetil-coA y obtener energía, a través del ciclo de Krebs (di Rosa et al., 2020).

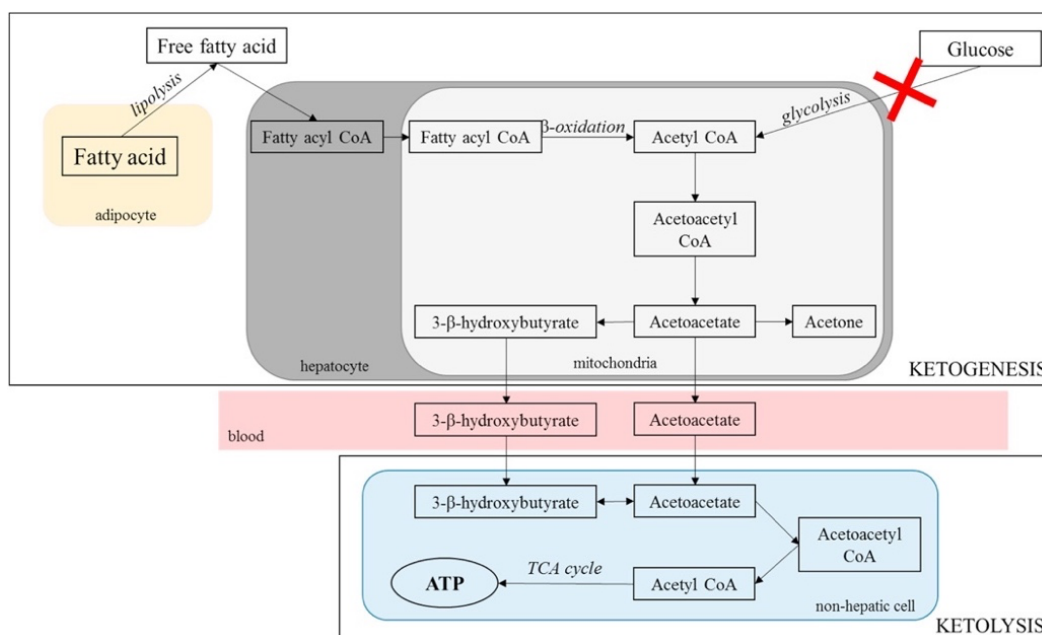
Los cuerpos cetónicos presentan estructura hidrófila y pueden atravesar la BHE, por lo cual pueden ser utilizados como sustratos energéticos por el SNC, a diferencia de las grasas que no pueden atravesar la BHE. La acetona es un compuesto volátil, no responsable de la cetonemia ni la cetonuria, y que será expulsado por el aliento generando un olor dulce característico. La acetona sólo se utiliza como diagnóstico de cetosis, y no participará directamente en la inducción de cetosis (di Rosa et al., 2020).

De tal manera, en un estado postpandrial habitual, las concentraciones de cuerpos cetónicos (<0,3 mmol/L) son bajas en comparación con la glucosa (4 mmol/L). Tanto los cuerpos cetónicos

como la glucosa, son transportados mediante el transportador de monocarboxilato (MCT) hacia el cerebro. Dado que la constante de Michaelis-Menten (Km) es similar para ambas estructuras, los cuerpos cetónicos serán utilizados como fuente de energía cuando se alcance una concentración de 4 mmol/L. Es decir, se llegará al estado de cetosis cuando se alcance una concentración de 4 mmol/L de cuerpos cetónicos, pues en este momento se conseguirá desplazar a la glucosa del transportador, y así, podrán ser utilizados como fuente de energía por el cerebro (Paoli, 2014).

#### 5.4 PRODUCCIÓN DE ENERGÍA MEDIANTE CETOLISIS.

En esta situación, los cuerpos cetónicos liberados al torrente sanguíneo serán utilizados como combustible en los tejidos adyacentes, para ello, es necesario el proceso de cetolisis (Drabińska et al., 2021). Una vez, que la forma reducida entre en el tejido extrahepático, se producirá en primer lugar AcAc mediante oxidación de BHB. Posteriormente el AcAc se activará por la transferencia del CoA procedente de un succinil-CoA y será transformado en acetoacetyl-CoA mediante la enzima acetoacetyl-CoA transferasa (enzima ausente en el hígado), por último, el acetoacetyl-CoA se escinde en dos moléculas de acetyl-CoA por acción de una enzima con actividad tiolasa (Feduchi, 2021; Paoli, 2014). El acetyl-CoA continua en el ciclo de Krebs donde se oxidará y dará lugar a la formación de 22 ATP por molécula (Drabińska et al., 2021). Todo este proceso requiere un mayor gasto de energía en comparación de si partiésemos de la glucosa (Paoli et al., 2021).



**Figura 6.** Esquema general del metabolismo de los cuerpos cetónicos (Drabińska et al., 2021).

### 5.5 DIFERENTES VARIANTES DE LA DIETA CETOGÉNICA.

---

Si realizamos una búsqueda encontraríamos varios conceptos asociados a la dieta cetogénica que hacen referencia a sus variantes, todas ellas comparten el mismo objetivo: generar cuerpos cetónicos. Entre sus variantes encontramos (di Rosa et al., 2020):

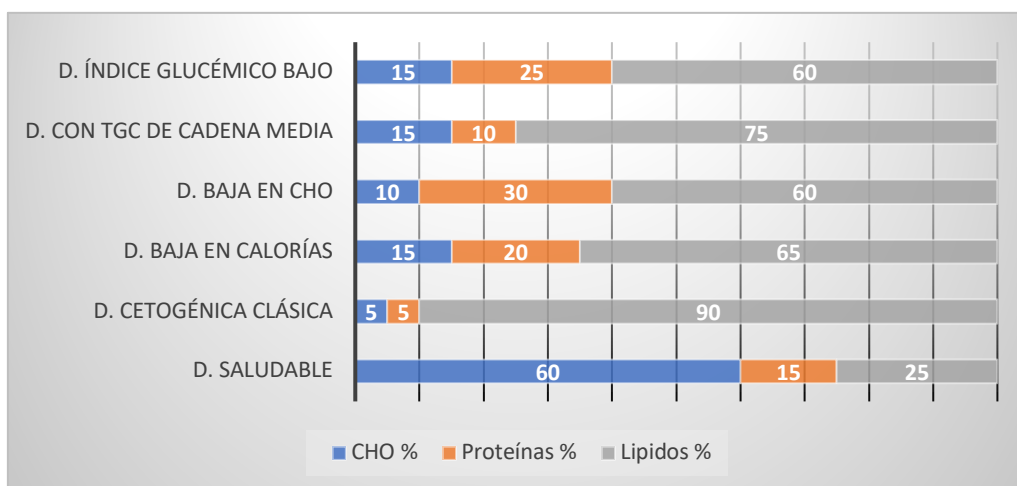
La dieta cetogénica baja en calorías, se limita el aporte de energía a 600-800kcal/día y el consumo de CHO a 30-50 g por día, aconsejando un consumo menor de 30-40 g de lípidos por día, con el fin de restringir el aporte calórico. Se recomienda que el consumo de proteínas de alto valor biológico sea el habitual para cubrir los requerimientos nutricionales y preservar la masa muscular. Esta dieta requiere de un aporte extra de bicarbonato, micronutrientes y ácidos grasos omega-3 para suplir las deficiencias de no consumir CHO (Drabińska et al., 2021; di Rosa et al., 2020).

La dieta cetogénica clásica, en ella, se aconseja un consumo de calorías equilibrado (2400kcal/día), en el que los lípidos representan el 80-90% del total de consumo de alimentos, el 10% restante agrupa a la cantidad de CHO y proteínas (Drabińska et al., 2021; di Rosa et al., 2020).

La dieta baja en carbohidratos, también denominada *dieta Atkins modificada*, el consumo de CHO será restringido a menos de 20 g por día, aunque no existe restricción calórica. Este tipo de dieta fue diseñada en el hospital Johns Hopkins como terapia para la epilepsia, por lo que es menos restrictiva que las demás, no se restringen proteínas o se contabilizan lípidos. Se requiere un aporte extra de suplementos alimentarios para suplir las deficiencias de minerales y vitaminas (Drabińska et al., 2021; di Rosa et al., 2020).

La dieta cetogénica basada en triglicéridos de cadena media, esta variante también fue diseñada para mejorar la utilización de la dieta cetogénica en pacientes con epilepsia. Los triglicéridos (TGC) de cadena media (ácido decanoico y octanoico) producen de una forma más eficiente cuerpos cetónicos en comparación con los TGC de cadena larga, esto se traduce en que se requiere una ingesta menor de grasas para conseguir entrar en estado de cetosis en comparación con una dieta cetogénica clásica. Se aconseja un aporte del 65% de grasas, mayoritariamente triglicéridos de cadena media, y por consiguiente se puede aumentar la ingesta de carbohidratos. Esta variante presenta un inconveniente, y es que se ha descubierto una mayor incidencia de molestias intestinales, por lo que se requiere un periodo de adaptación, en el cual se irá aumentando el consumo de triglicéridos de cadena media hasta un máximo del 40-50%, con respecto al total de lípidos (Drabińska et al., 2021).

La dieta cetogénica basada en índice glucémico bajo. Esta variante es menos restrictiva que las demás y fue desarrollada en 2002. Consiste en un aporte de CHO normal de entre 40-60 g por día, pero sólo de aquellos con índice glucémico bajo (<50). El índice glucémico se trata de una clasificación de 0 a 100, donde se categorizan los azúcares de los alimentos, según la capacidad que tienen estos para convertirse en glucosa, de tal forma, 100 es la glucosa pura. Se eliminarán, pues, todos aquellos alimentos que contienen azúcares de índice glucémico alto, como el arroz, el pan blanco, la cerveza y productos con almidón. Sólo se encuentran recomendados los alimentos vegetales de hoja verde, legumbres, semillas, lácteos y carnes, cuyo índice glucémico sea inferior a 50. Como cabe esperar, al ser una dieta menos restrictiva, el nivel de cetosis es menor, aunque se consiguen observar los efectos beneficiosos de la dieta cetogénica (Drabińska et al., 2021).



**Figura 7.** Requerimientos nutricionales de las distintas variantes de la dieta cetogénica frente a la dieta saludable (Drabińska et al., 2021).

### 5.6 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA DIETA CETOGENICA.

La alitosis es la principal consecuencia de la dieta cetogénica, debido a la acetona, una sustancia muy volátil con olor dulce característico. Entre otros, a corto plazo también se han observado hambre (sobre todo en variantes donde se ve disminuida la ingesta de calorías), estreñimiento por el incompleto aporte de fibra, calambres musculares por la deficiencia en el aporte de electrolitos. Sin embargo, todos estos efectos son leves y pueden ser tratados con suplementos alimenticios. También, se han notificado otros síntomas propios al comienzo de la dieta que remiten a las 4 semanas, como dolor de cabeza, fatiga, molestias gastrointestinales, falta de

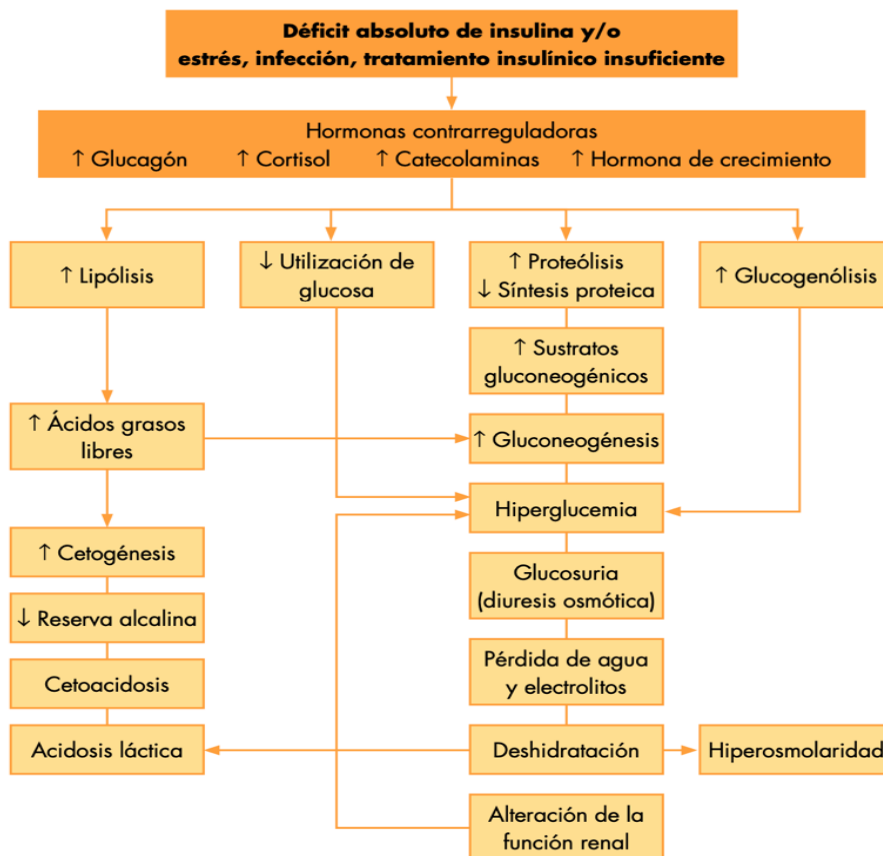
energía o hipotensión ortostática (Drabińska et al., 2021). Además, se han sugerido otros efectos adversos de mayor relevancia asociados a una dieta cetogénica a largo plazo, tales como, mayor riesgo de cálculos renales. Estudios recientes, sugieren un aumento de los niveles de creatinina, aunque estos se encuentran dentro del rango normal, por lo que existe bajo riesgo de enfermedad renal. Además, también se ha observado el aumento de los niveles de ácido úrico y una mayor incidencia de osteoporosis como consecuencia de la baja ingesta de calcio (Drabińska et al., 2021).

El principal riesgo de la dieta cetogénica es la hiperlipemia, pues se encuentra documentado un aumento en los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), TGC y enzimas hepáticas a consecuencia del alto consumo de grasas saturadas, incluso se ha observado desarrollo de hígado graso no alcohólico en roedores. Aunque una forma de mitigar este riesgo es consumir grasas insaturadas procedentes de nueces, aguacate, semillas, coco y aceite de oliva, en lugar de grasas saturadas de origen animal (Anekwe et al., 2020).

#### 5.7 ¿EXISTE RIESGO DE CETOACIDOSIS EN UNA DIETA CETOGÉNICA?

---

En primer lugar, la cetoacidosis diabética es un estado patológico derivado de la enfermedad de diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), en el que se observan concentraciones de cuerpos cetónicos muy altas (>25 mmol/L) (Paoli, 2014), baja cantidad de insulina y alta de glucagón. Este último, aumenta la liberación de ácidos grasos lo que conduce a un incremento de la cetogénesis. Cuando los niveles de cetonas alcanzan un exceso, los sistemas reguladores tamponados se agotan, provocando una disminución del pH, lo que conduce a una situación incompatible para la vida (Kanikarla-Marie and Jain, 2016). También, se ve aumentado la producción de glucosa por el hígado, y disminuída su utilización por parte de los tejidos periféricos, por lo que conduce a un estado de hiperosmolaridad (Hofheinz et al., 2014). Las consecuencias de la cetoacidosis diabética son muy graves, requieren de ingreso en hospital y monitorización de parámetros fisiológicos (Kanikarla-Marie and Jain, 2016).



**Figura 8.** Esquema de los efectos fisiológicos producidos por la cetoacidosis diabética (Hofheinz et al., 2014).

Tomando como referencia una dieta normal en CHO (**tabla 1**), la producción de cuerpos cetónicos es prácticamente nula, pues los niveles de glucosa son altos y no se ve propiciado su producción, por lo cual, el pH sanguíneo es óptimo para el correcto funcionamiento del organismo (7,4). Cuando los niveles de glucosa son bajos, se producen cuerpos cetónicos, estructuras ácidas que afectarán al pH sanguíneo desencadenando una respuesta fisiológica mediada por los amortiguadores químicos a nivel pulmonar y renal, que tienen como fin mantener el equilibrio homeostático ácido-básico. Desajustes de pH por debajo de 7,3 están asociados con una mayor incidencia de problemas metabólicos tales como letargo, estupor, taquicardia, hipotensión, sequedad de boca, pérdida del conocimiento, shock o coma y compromiso respiratorio, por lo que pondrán en peligro la vida de la persona. La cetoacidosis puede ser conducida por varias situaciones: infecciones, diabetes, dosis inadecuada de insulina, infarto de miocardio, quemaduras graves, diferentes medicamentos y trastornos de la alimentación o consumo de sustancias tóxicas (Eledrisi, Elzouki, 2020).

Concentración en sangre	Dieta normal	Dieta cetónica	Cetoacidosis diabética
Glucosa (mg/dl)	80-120	65-80	>300
Insulina(μU/L)	6-23	6,6-9,4	-
Cuerpos cetónicos(mmol/L)	0,1	7/8	>25
pH	7,4	7,4	<7,3

**Tabla 1.** Niveles de glucosa en sangre, insulina, cuerpos cetónicos y pH (Paoli, 2014).

En principio, la dieta cetogénica estaba cuestionada porque como ya he dicho anteriormente los cuerpos cetónicos son moléculas ácidas. Se pensó que podrían contribuir al pH de la sangre y generar una cetoacidosis similar a la situación de hipoglucemia en diabéticos, asociándose todos los peligros que la acidosis láctica implica (di Rosa et al., 2020).

Posteriormente, se demostró que una dieta cetogénica estricta aunque los niveles de glucosa son bajos y se producen cuerpos cetónicos, estos no superan 7/8 mmol /L, por lo cual no influiría en el equilibrio homeostático ácido-básico de la sangre, así pues, no peligrará la salud del paciente. Además, en un estado de cetosis, los parámetros fisiológicos de glucosa en sangre serán los habituales (65-80mg/dl), debido al proceso de gluconeogénesis a partir de los aminoácidos y el glicerol liberado de los TGC. Así se implementa el equilibrio glucémico en una dieta cetónica (di Rosa et al., 2020). Únicamente se han documentado casos de cetoacidosis en situaciones en las que se práctica ayuno prolongado, o bien en dietas con aporte calórico reducido, como coadyuvantes de la dieta cetogénica (Blanco et al., 2019).

## 5.8 APLICACIÓN TERAPÉUTICA EN DISTINTAS ENFERMEDADES, CON UN ENFOQUE METABÓLICO.

### 5.8.1 LA ENFERMEDAD DE EPILEPSIA:

Los neurotransmisores son sustancias que coordinan el equilibrio químico en el sistema nervioso central. Entre ellos, el glutamato y el ácido γ-aminobutírico (GABA) son las dos principales sustancias que ejercen el control entre el estado de excitación e inhibición, respectivamente. El cortex cerebral se compone principalmente de neuronas glutamatérgicas (70-80%), que

conducirán a sinapsis para generar señales excitatorias; el resto de redes neuronales corresponden a neuronas gabaérgicas que influirán en el circuito eléctrico cerebral de manera inhibitoria, para hacer de la actividad cerebral un equilibrio químico (Fei et al., 2020; Hanada, 2020; van Veenendaal et al., 2018). Cuando este equilibrio químico se rompe, da lugar a distintas enfermedades neuronales de difícil manejo, tales como la epilepsia, Alzheimer, ansiedad, depresión, Parkinson... (Hanada, 2020).

La importancia del neurotransmisor glutamato, es tal para la actividad cerebral, que la hipótesis de que un desequilibrio fisiológico pudiera contribuir a condiciones patológicas está establecida entre la comunidad científica. Por lo tanto, se sugiere que el control de la actividad glutamatérgica es una diana para combatir, entre otras enfermedades, a la epilepsia (Barker-Haliski, White, 2015; Hanada, 2020).

El aumento de las concentraciones de glutamato en el líquido extracelular durante una convulsión está bien estudiado. Recientemente, se ha descubierto que los receptores de glutamato iónicos presentan un gran papel en la generación de una convulsión. Así pues, los agonistas del receptor del glutamato, como el domoato provocan convulsiones en humanos. Como cabe de esperar, los antagonistas glutamatérgicos han sido evaluados como fármacos anticonvulsivos sin obtener mucho éxito, pues el efecto observado es limitado (Hanada, 2020).

Una región cerebral de relevancia es el hipocampo, pues es en esta zona, donde se producen alteraciones relacionadas con la enfermedad de la epilepsia. Lograr una terapia que consiguiese abordar la enfermedad a este nivel sería un logro científico, ya que no todos los compuestos pueden atravesar la BHE. Mediante la dieta cetogénica, esto es posible, pues bien, los cuerpos cetónicos, como el BHB, es capaz de atravesar la BHE y ejercer un efecto neuroprotector y antiinflamatorio (Boison, 2017; Hanada, 2020).

#### 5.8.1.1 INFLUENCIA DE LOS CUERPOS CETÓNICOS EN LA EXCITABILIDAD NEURONAL.

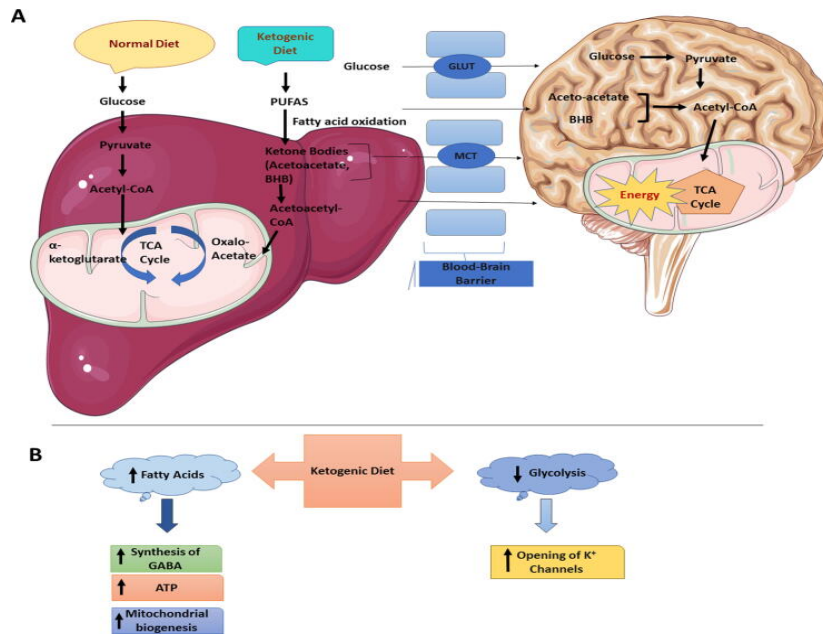
---

Es conocido que la restricción calórica es *per se* neuroprotectora y antiepiléptica debido a una disminución del consumo de CHO. Una de las posibles terapias para pacientes con epilepsia, podría ser la dieta cetogénica, pues se restringe el consumo de glucosa. Y es que reducir los niveles de glucosa en sangre se traduce en una bajada en la excitabilidad neuronal (Hanada, 2020).

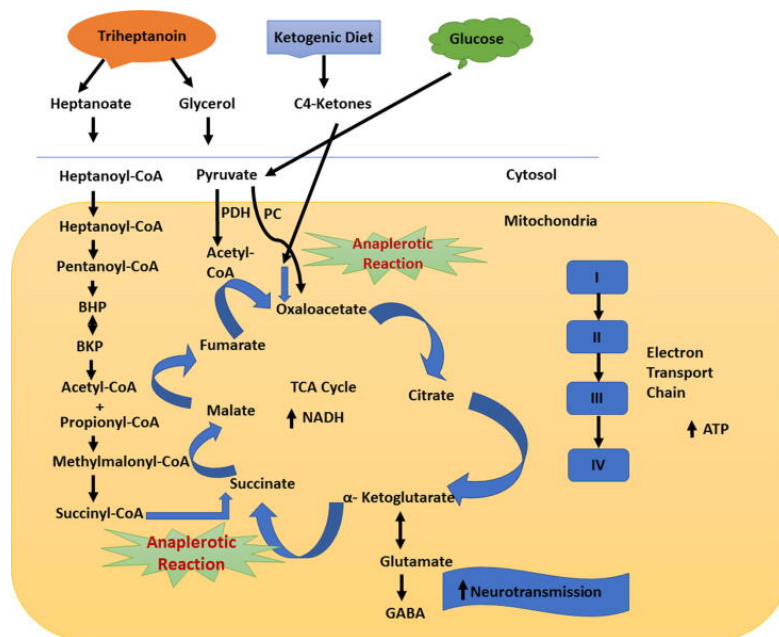
Tras una breve contextualización acerca de la enfermedad de epilepsia, pasamos a estudiar su abordaje mediante el uso de la dieta cetogénica. En primer lugar, el mecanismo general y más



aceptado, por el cual la dieta cetogénica es útil como terapia en la epilepsia refractaria, es por el efecto del BHB, pues compite con la glucosa en la síntesis de energía, de tal manera que se sustituye la glucólisis por el metabolismo oxidativo de los cuerpos cetónicos (**figura 9**). Tal hecho supone una ventaja en la capacidad de producir aminoácidos a nivel cerebral, así se favorece la síntesis del GABA (**figura 10**). Además, el AcAc inhibe la liberación de glutamato de las vesículas en la hendidura sináptica mediante su acción en el transportador vesicular de glutamato 2, esto contribuye a disminuir la excitabilidad neuronal (Boison, 2017; Fei et al., 2020).



**Figura 9.** Metabolismo oxidativo de los cuerpos cetónicos frente a la glucólisis en la obtención de energía (Alqahtani et al., 2020).

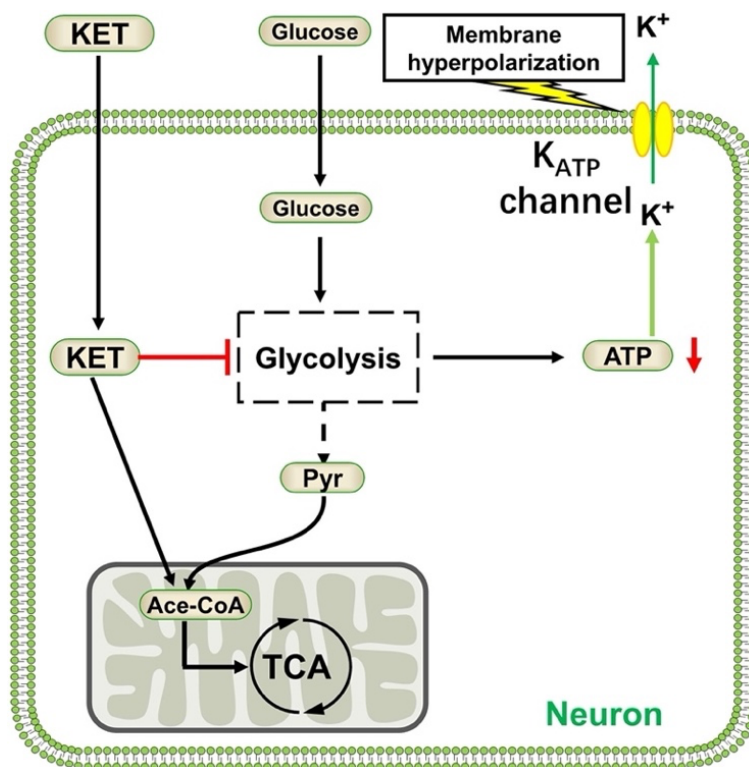


**Figura 10.** Los cuerpos cetónicos como precursores del GABA (Alqahtani et al., 2020).

Ya conocemos que los cuerpos cetónicos se generan cuando los niveles de glucosa son bajos. Un estado bajo glucémico ejerce de regulador en la actividad neuronal, pues el canal de potasio sensible a ATP ( $K_{ATP}$ ) actúa como un sensor, y así se establece un sistema autoregulator. De tal manera, cuando los niveles energéticos son bajos la activación neuronal disminuye. El canal  $K_{ATP}$  es activado por la fosforegulación de la proteína BAT, la cual también está implicada en el metabolismo de la glucosa. La apertura de los canales  $K_{ATP}$  deriva en una hiperpolarización neuronal que se traduce en la disminución de la excitabilidad. Estudios clínicos observaron que modificando genéticamente de BAT, para reducir el metabolismo de la glucosa, aumentaba la actividad del canal  $K_{ATP}$  y con ello disminuía la incidencia convulsiva (Boison, 2017; Fei et al., 2020).

Existe una estrecha relación entre la proteína BAT y el canal  $K_{ATP}$  en el control de la excitabilidad neuronal. Un estado de energía bajo implica un aumento en la actividad del canal  $K_{ATP}$  y con ello aumenta la resistencia a las convulsiones, debido a la hiperpolarización neuronal (Boison, 2017).

En un estado de cetosis los cuerpos cetónicos generan menor cantidad de ATP en comparación con la producida por glucólisis, por consecuencia, los canales de  $K_{ATP}$  se abren y contribuyen a la hiperpolarización neuronal. Disminuyendo la excitabilidad neuronal (Fei et al., 2020).



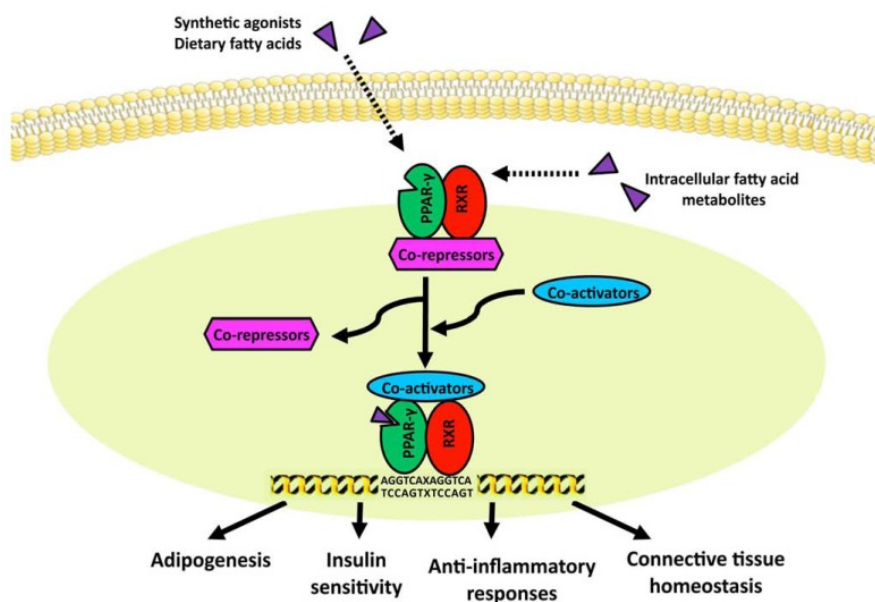
**Figura 11.** Esquema de la hiperpolarización neuronal mediada por cuerpos cetónicos (Fei et al., 2020).

#### 5.8.1.2 VARIACIONES DE LA DIETA CETOGÉNICA Y TERAPÉUTICA EN LA EPILEPSIA.

---

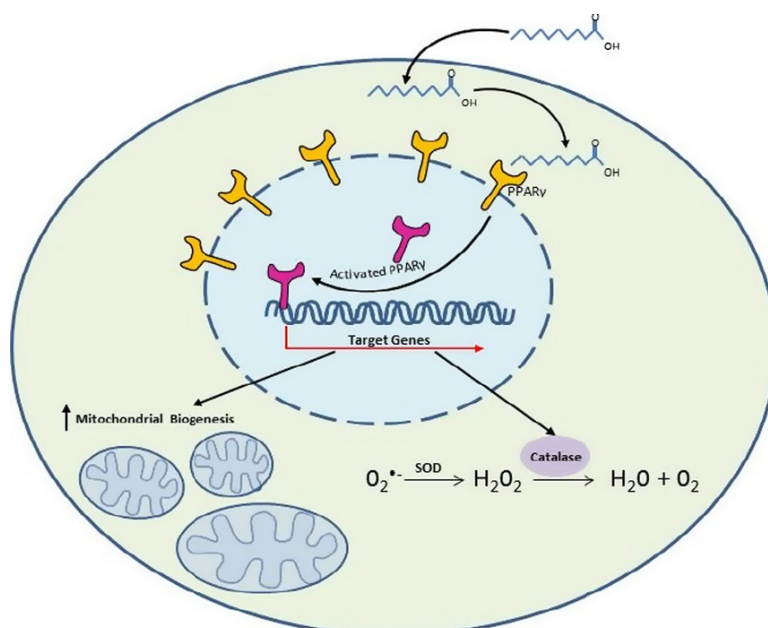
Tras la descripción previamente sobre las variantes de la dieta cetogénica, se hace conveniente analizar sus ventajas en la aplicación a la terapia de la epilepsia. La dieta cetogénica basada en TGC de cadena media, no solo favorece la inducción de cetosis, sino que son muchos estudios los que comparan diferentes ácidos grasos de cadena media con el ácido valproico, un fármaco antiepiléptico muy utilizado. Se ha comprobado que tanto el ácido heptanoico, como el octanoico y el decanoico, producen efectos anticonvulsivos y por ello, son útiles en el manejo de la enfermedad de epilepsia (Boison, 2017).

En el caso del ácido octanoico, se han diseñado compuestos basándose en su estructura y tras el análisis in vivo e in vitro, los efectos anticonvulsivantes son prometedores. Aunque, únicamente, el ácido decanoico demostró mejorar la biogénesis mitocondrial (Boison, 2017), la cual se requiere para la obtención de energía a partir de las grasas; y disminuir el estrés oxidativo mitocondrial (Alqahtani et al., 2020). La mejora de la función mitocondrial contribuye a la supresión de las convulsiones, ya que se han descrito defectos metabólicos mitocondriales que contribuyen a la epilepsia. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), los cuales están involucrados en vías antiinflamatorias y antioxidantes importantes en la fisiopatología de la epilepsia, demuestran un efecto anticonvulsivo muy eficaz, pues su activación contribuye a la biogénesis mitocondrial (Boison, 2017). Concretamente los PPARs son una familia de receptores esteroideos nucleares involucrados en la expresión transcripcional de gran parte de proteínas implicadas en el metabolismo de las grasas, la homeostasis energética o la diferenciación celular. Presentan una región de unión al ADN y una zona de unión al ligando. Cuando forman parte de heterodímeros con el receptor ácido 9-cis retinoico (RXR), se potencia la capacidad de activar la transcripción (Vazquez, Laguna, 2000).



**Figura 12.** Inducción de transcripción cuando heterodímero PPAR $\gamma$  /RXR es activado por acción de un ligando coactivador (Wei et al., 2012).

La acción del ácido decanoico en dietas cetogénicas, como terapia en epilepsia reside en la activación de PPAR $\gamma$ 2, lo que conduce a la biogénesis mitocondrial. Además, se ha visto que regula positivamente la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos, y negativamente la transcripción de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa (Boison, 2017).



**Figura 13.** Activación de receptores PPAR $\gamma$ , por actividad de ácido decanoico (Hughes et al., 2014).

Un nuevo mecanismo novedoso por el cual se demuestra de forma directa los beneficios de los ácidos grasos de cadena media en la excitabilidad neuronal, es la acción del ácido decanoico como antagonista no competitivo del receptor ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Así pues, se sugiere una potente actividad anticonvulsiva de las dietas cetogénicas, especialmente aquellas que incluyen ácido decanoico (Boison, 2017).

### 5.8.1.3 IMPORTANCIA DE LOS CUERPOS CETOGENICOS EN LA REGULACIÓN DE LA VÍA DE LA QUINUREINA Y SU EFECTO ANTIEPILEPTICO.

Abordando la terapéutica mediante el estudio de la vía de la quinureina, se conoce que está involucrada en la progresión de varias enfermedades, y es pues, que existen intermediarios de la vía que actúan como moduladores del receptor del glutamato, generando una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo. La vía de degradación del triptófano, es una secuencia oxidativa, en la que se genera quinureina, la cual se puede convertir mediante tres rutas enzimáticas, en varios metabolitos; algunos son neuroprotectores como el ácido quinurénico (KA) por acción de la enzima quinureina aminotransferasa, y otros neurotóxicos como el ácido quinolínico (QA), o el 3-Hidroxiquinureina (3-HK), producido mediante la acción de la quinureina 3-monooxigenasa. Esto es debido a la interacción con el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), en el que el KA actúa como antagonista y el QA como agonista del receptor (Heischmann et al., 2018).

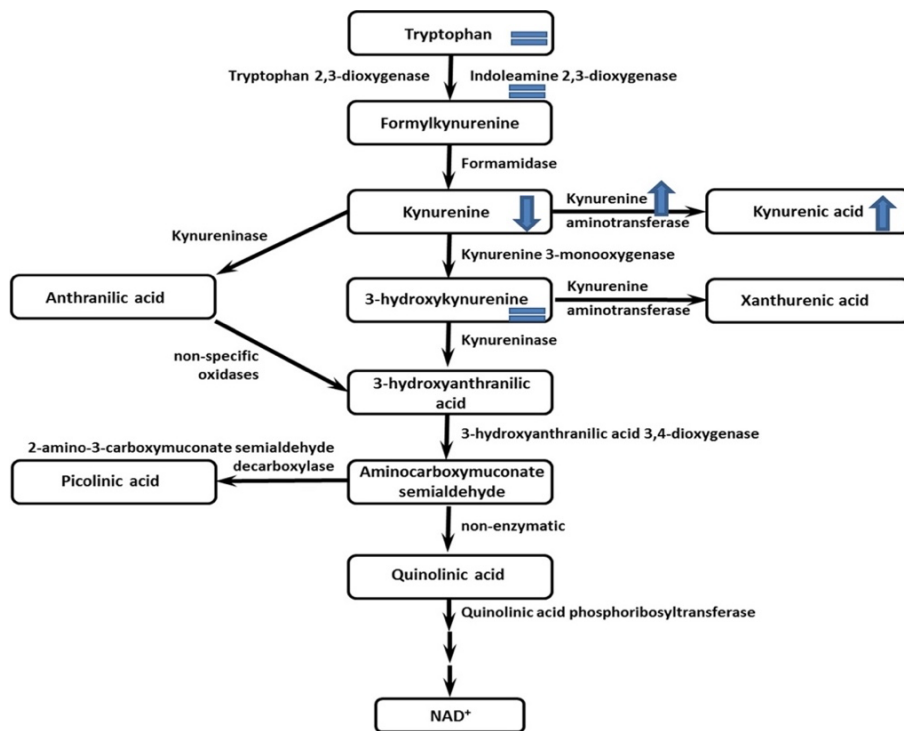


Figura 14. Rutas metabólicas de la quinureina (Žarnowska et al., 2019).

Como previamente hemos dicho, el receptor de glutamato, es una diana terapéutica como tratamiento de la epilepsia, pues se ha demostrado que los antagonistas del receptor NMDA tienen propiedades antiepilépticas (Hanada, 2020). Es por esto, por lo que los metabolitos de la vía quinurenina, suscitan tanto interés como moduladores de la enfermedad de epilepsia (Heischmann et al., 2018).

Las últimas investigaciones científicas, utilizando el estudio de la metabolómica no dirigida (el estudio de los metabolitos plasmáticos), observaron que tras un periodo de restricción calórica o el seguimiento de la dieta cetogénica, se ven alterados el metabolismo de los intermediarios de la vía de degradación del triptófano. La literatura científica asocia una regulación positiva de la dieta cetogénica en la síntesis de KA (Heischmann et al., 2018).

Diferentes estudios clínicos han observado cambios a nivel plasmático en los metabolitos de quinureina, KA, y QA entre otros, en el seguimiento de la dieta cetogénica. Aunque, recientemente se observó que el índice de KA/QA es más alto en el plasma de grupos tratados con dietas restrictivas en calorías, y también regulación a la baja de KA en la práctica de la dieta cetogénica. Se hace paradójico, conocer que una dieta cetogénica regula a la baja las concentraciones de KA, esto argumenta en contra de la acción neuroprotectora descrita en la literatura científica, pues al contrario de lo que se observa, este hecho debería contrastar un aumento de la actividad convulsiva (Heischmann et al., 2018).

El mecanismo por el que se establece una acción anticonvulsiva de la dieta cetogénica, no está descrito completamente, realmente como conjetura solo se establece que los metabolitos de la quinurenina con neuroactivos. Sin embargo, se establece una relación entre la regulación de los metabolitos de la vía de la quinurenina mediante la práctica de una dieta cetogénica o con una dieta en la que se restringen calorías. Así pues, la vía de degradación del triptófano, parece ser clave para el diseño de regímenes dietéticos por su acción anticonvulsiva (Heischmann et al., 2018).

---

### 5.8.2 EPIGENÉTICA.

---

En 1942, por primera vez, Conrad Hal Waddington hizo referencia a la epigenética, entendiéndola por la diversidad de la expresión fenotípica a través de mecanismos desconocidos (Zheng et al., 2021). Dicho de otra forma, la expresión de genes diferentes sin que se produzcan cambios en el genotipo, da lugar a una variedad de fenotipos extremos, que sólo surgen como consecuencia de factores ambientales (Ashe et al., 2021). Así pues, se trata de la influencia que los factores externos ejercen sobre la expresión génica, sin que estos generen cambios secuenciales en el ADN (Beck et al., 2021).

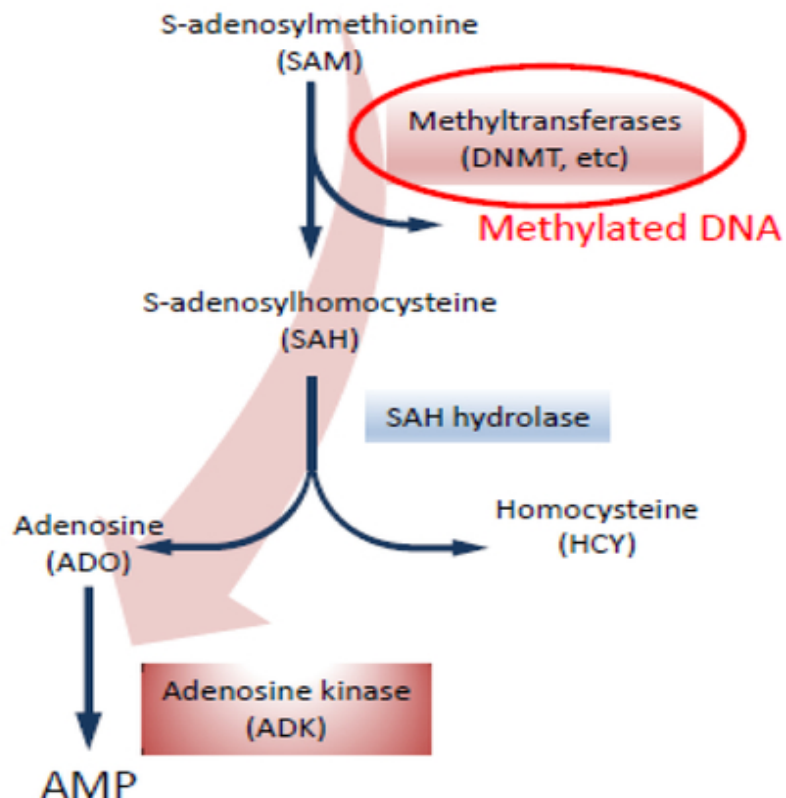
Estudios realizados en las últimas décadas sugieren que la epigenética es una herencia no genética, denominada herencia transgeneracional pues son cambios que se perpetúan en la descendencia mediante mecanismos mitóticos y meióticos, la cual está mediada por la influencia de factores del entorno al que nos exponemos (Beck et al., 2021). Los factores ambientales y dietéticos, son marcadores que pueden actuar activando o inactivando la expresión de un gen (Boison and Rho, 2020). Los mecanismos reguladores de la epigenética, dentro y entre generaciones, a nivel pretranscripcional son la remodelación de la cromatina, la metilación del ADN y la acetilación de histonas, y a nivel postranscripcional, también existen otros mecanismos como las pequeñas moléculas de ARN interferente que actúan interfiriendo en la traducción de proteínas (Ashe et al., 2021).

#### 5.8.2.1 LA DIETA CETOGÉNICA COMO MODULADOR DE LA PLASTICIDAD FENOTÍPICA.

---

Nuevos datos sugieren que en el seguimiento de la dieta cetogénica podría estar involucrado un mecanismo epigenético útil para combatir la enfermedad de epilepsia. Se conoce la asociación entre el aumento de la metilación del ADN con una clase de epilepsia crónica en ratas. La dieta cetogénica aumenta la producción de adenosina, la cual, es responsable de inhibir la metilación del ADN, por lo que reduciría la actividad convulsiva (Boison, 2017; Boison, Rho, 2020).

La metilación de la base nitrogenada citosina de la molécula de ADN necesita la transferencia por parte de la S-adenosilmetionina (SAM) de un grupo metilo, lo que genera un producto derivado: el S-adenosilhomocisteína (SAH), este a su vez, se divide en dos moléculas, la adenosina y la homocisteína. Bajos niveles de adenosina estimulan la vía de metilación de ADN con el fin de aumentar su producción, mientras que altos niveles inhiben por retroalimentación bioquímica la metilación del ADN (Boison and Rho, 2020).



**Figura 15.** Retroalimentación negativa mediada por adenosina en la metilación de ADN (Weltha et al., 2019).

El estudio de los investigadores del grupo Wang y cols., 2016 sugieren que la hipermetilación génica de algunos genes presenta mayor incidencia en personas con epilepsia, esto impide la expresión de genes anticonvulsivos (Wang et al., 2016). En concreto, el gen ATPGD1 que codifica a la carnosina sintasa 1, muestra hipermetilación en personas con epilepsia, como consecuencia la transcripción de ARNm para la expresión de la enzima se ve disminuida. Esta enzima, genera como sustrato a la carnosina, una molécula con propiedades anticonvulsivas y neuroprotectoras (Jin et al., 2005).

---

### 5.8.3 INFLUENCIA DE LA DIETA CETOGÉNICA EN LA OBESIDAD

---

El problema del sobrepeso en nuestras sociedades industrializadas, hace que la dieta cetogénica sea un tema de interés, es por ello por lo que en los últimos años se ha convertido en una tendencia a seguir en personas con problemas de peso (Drabińska et al., 2021).

Analizando la revisión de Drabińska y cols., 2021, la cual resume los resultados destacados más recientes de los ensayos clínicos publicados en los últimos cinco años tras el seguimiento de una



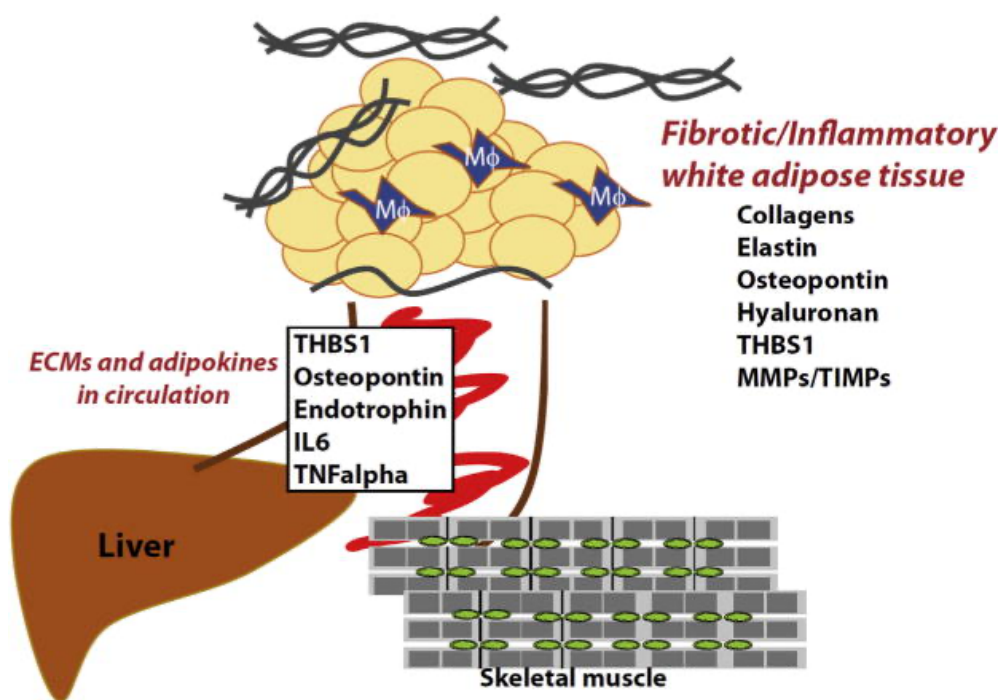
dieta cetogénica, observa una disminución significativa en el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), y el contenido de masa grasa. Aunque, dichos ensayos presentan límites pues todos los estudios presentan una disminución en el aporte calórico, ya que se aplica en su mayoría una dieta cetogénica muy baja en calorías (VLCKD). Otra de las limitaciones que muestran los ensayos clínicos es no incluir a grupos control con los que comparar las diferentes composiciones nutricionales. De los ensayos analizados en los que se sigue una dieta VLCKD, tan solo dos contienen grupos control y la ingesta de calorías es similar en ambos (Drabińska et al., 2021).

Centrándonos en el estudio realizado por Merra y cols., en 2016, en el cual participaron 30 sujetos, con un porcentaje de grasa corporal (PGC) superior a 25 en hombres y  $PGC > 30$  en mujeres, fueron divididos en un grupo VLCKD y un grupo control (con restricción calórica). Se observa una reducción similar del peso corporal, la circunferencia del abdomen y la cadera, y la disminución de la grasa corporal, en ambos grupos sin diferencias significativas entre ambos, tal hecho, sugiere que la composición nutricional no interviene en los efectos conseguidos. Sin embargo, en el grupo VLCKD, se observa una menor pérdida en la masa corporal magra asociada a la pérdida de peso, en comparación con el grupo control ( $p > 0,05$ ) (Drabińska et al., 2021; Merra et al., 2016).

Otro estudio más reciente en el que también se compara el grupo VLKD con un grupo control, es el estudio realizado por Sajoux y cols., en 2019, en el cual, participaron 79 personas con problemas de sobrepeso y 32 voluntarios categorizados como normopeso que compusieron el grupo control (Sajoux et al., 2019). El seguimiento de la dieta se hace por un tiempo de 6 meses y se concluye a que la pérdida de peso si es más efectiva en el grupo VLKD (12%) en comparación con el grupo control (5%) (Drabińska et al., 2021).

La citoquina pro-inflamatoria IL-6, es un factor asociado a los trastornos metabólicos, aunque en ninguno de los estudios revisados se han podido evaluar sus niveles en sangre en los grupos control, por lo que no se pueden realizar comparaciones. Se piensa que la citoquina IL-6 es regulada al alza cuando se activan las fibras contráctiles del músculo esquelético. De forma similar, hay estudios que asocian una regulación al alza de la citoquina proinflamatoria IL-8, y se relaciona con la pérdida de grasa. En el estudio de Sajoux y cols., en 2019, anteriormente citado, se observó un aumento relevante de los niveles de IL-8, parece ser que esta citoquina está involucrada en la regeneración del músculo. Así pues, el aumento de los niveles de IL-8 en el seguimiento de una dieta cetogénica, sugiere estar asociado a una mayor preservación del tejido muscular (Sajoux et al., 2019).

Por otro lado, las metaloproteasas de la Matriz (MMPs) pertenecen a un grupo de enzimas con núcleo de zinc relacionadas con el remodelado y la degradación de la matriz extracelular, son capaces de degradar colágeno y también componentes de la matriz. Así pues, se encuentran involucradas en procesos biológicos importantes, tales como el desarrollo embrionario, enfermedades neurológicas, cardiovasculares y también en cáncer, entre otros (Zapico et al., 2011). Niveles bajos de MMPs están relacionados con una remodelación deficiente de la matriz extracelular y parece contribuir a una regeneración retardada de tejidos dañados. La obesidad es un trastorno, en el que existe un tejido adiposo disfuncional, el cual, muestra una mayor acumulación de componentes, como colágeno y fibronectina en la matriz extracelular y una menor expresión de MMPs (Xu et al., 2020).



**Figura 16.** Desequilibrio en la arquitectura normal de la matriz extracelular del tejido adiposo a consecuencia de la obesidad (Lin et al., 2016).

Se conoce que el entrenamiento con ejercicios de resistencia aumenta los niveles de MMP2. Se sugiere que el aumento de los niveles de MMP2, es un factor protector contra la obesidad y las enfermedades asociadas a ella, pues contribuye a una mejora en la remodelación de la matriz extracelular. De nuevo, en el estudio de Sajoux y cols., en 2019, en concordancia a lo dicho, se han observado un aumento en los niveles de MMP2 de forma significativa en pacientes tratados con VLKD, mientras que no se observan variaciones en aquellos seguidores de una dieta únicamente hipocalórica. De la misma manera, se observó un aumento en los niveles de irisina

(adipocina que activa el consumo de oxígeno y termogénesis), la cual se encuentra asociada a un mejor manejo de las enfermedades metabólicas, y se produce por la estimulación del ejercicio físico (Sajoux et al., 2019).

El efecto rebote supone el éxito o la ineficacia de una dieta, y es que se define como la cantidad de peso ganado después de un periodo tras finalizar la dieta. En este ciclo de retorno al peso inicial se encuentran involucradas en gran medida las hormonas reguladoras del apetito. Aunque los mecanismos por los cuales la dieta cetogénica regula la reducción del apetito no se encuentran revelados, si existen estudios clínicos que respaldan que la cetosis actúa inhibiendo el apetito (Paoli et al., 2015). En primer lugar, se sugiere que la inducción de cetosis aumenta ligeramente la concentración de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo (Sumithran et al., 2013), estos se encuentran involucrados en la sensación de saciedad, actúan a nivel del hipotálamo y generan una respuesta en la cual se disminuye la ingesta de alimentos y la producción de glucosa. Se ha demostrado en animales que la inyección directa de ácidos grasos sobre las áreas que regulan el apetito, disminuía la expresión hipotalámica del neuropéptido Y (NPY). En algunas formas de obesidad hiperfágica hay una sobreproducción en la expresión del NPY, pese a los niveles elevados de insulina y leptina en plasma, lo cual podría dar respuesta a ese tipo de obesidad, ya que se trata de un péptido estimulador del apetito (Paoli et al., 2015).

Recientemente, se ha descubierto una relación entre la dieta hipocalórica y la disminución de compuestos anorexigénicos, como la leptina, colecistoquinina, péptido Y (PYY), insulina y péptido pancreático, y el aumento de las moléculas orexigénicas, en especial la grelina (estimulador de apetito) (Sumithran et al., 2011). En contraposición, se observó en otro estudio del mismo grupo, tras un periodo de dieta cetogénica la reducción de los niveles de grelina (Sumithran et al., 2013). También, se sugirió que la cetosis mantiene la secreción postprandial de colecistoquinina contribuyendo al efecto anorexigénico (Paoli et al., 2015).

---

#### 5.8.4 RENDIMIENTO FÍSICO EN LA PRACTICA DE LA DIETA CETOGENICA

---

Las necesidades metabólicas y nutricionales de los atletas son muy exigentes, dado que durante el periodo de entrenamiento requieren de grandes cantidades de energía para hacer frente a las duras condiciones del entrenamiento exhaustivo. Debido a ello, la ciencia deportiva se encuentra constantemente en búsqueda de nuevas estrategias dietéticas con el fin de mejorar el rendimiento físico y la salud del deportista. La dieta cetogénica, al ser una dieta rica en grasas, es una dieta popular entre los atletas que practican deportes de resistencia. Comenzaremos a analizar las ventajas o desventajas que esta presenta en el rendimiento físico (Devrim-Lanpir et al., 2021).

La resistencia en el deporte puede evaluarse según la facilidad para la síntesis de ATP, cuyo proceso es dependiente de oxígeno y requiere disponibilidad de CHO y lípidos, por ello, las tres características fundamentales implicadas en la resistencia deportiva son: la capacidad aeróbica, la capacidad oxidativa muscular, y la economía de ejercicio. Es por ello, por lo que las estrategias dietéticas desde hace 60 años se han centrado en abastecer las reservas de CHO en el organismo, consumiendo previo y durante al evento deportivo, altas cantidades de carbohidratos, con el fin de mantener una alta disponibilidad de glucógeno y hacer frente a las necesidades metabólicas. Sin duda, mantener altas tasas de oxidación de CHO mejoran la resistencia deportiva y retrasan los síntomas de fatiga (Burke, 2021).

Tras la falta de evidencia científica sobre el rendimiento físico en la dieta cetogénica, en 2017 el equipo de la investigadora Burke, realizó un estudio clínico, donde agrupó a corredores de élite para seguir una dieta cetogénica durante 24 días (Burke et al., 2017). Durante la estancia se realizó un control riguroso de la dieta y el entrenamiento, de tal manera, un grupo (HCHC) de atletas seguiría una dieta combinada de proteínas, lípidos y carbohidratos, con disponibilidad periódica; y otro grupo (K-LCHF) con disponibilidad limitada de carbohidratos y alta en grasas en función de los requerimientos exigidos de la dieta Phinney (Burke, 2021).

Se observó un aumento generalizado, en ambos grupos, de la capacidad aeróbica, pero sólo el grupo tratado con dieta cetogénica, notó una diferencia sustancial en la tasa de oxidación de grasas durante una prueba de carrera de marcha de 50 km durante un entrenamiento prolongado (2h). Sin embargo, el grupo K-LCHF no consiguió mejorar la marca de tiempo en una carrera de pista de 10.000 m, mientras que el grupo HCHC sí consiguió mejorar la marca (Burke et al., 2017). Si bien, esta prueba fue criticada por ser un evento de distancia corta donde no afecta el agotamiento de glucógeno, como en otro tipo de pruebas donde el recorrido es más largo (Burke, 2021).

Producir ATP a partir de la oxidación de grasas requiere de mayor cantidad de oxígeno, en comparación con el metabolismo de CHO. El equipo de Burke y cols., 2021, asocia el fracaso del rendimiento en el grupo tratado con dieta cetogénica, por la necesidad de una mayor cantidad de oxígeno a consecuencia de una mayor oxidación de grasas para obtener energía. Propone así que el oxígeno puede ser un factor limitante en deporte de resistencia cuando cambian las pautas dietéticas de CHO a lípidos, esto es debido a la economía de funcionamiento (Burke, 2021).

En un estudio similar, el equipo de Shaw y cols., en 2019, mediante pruebas de capacidad aeróbica en carrera en cinta de rodaje hasta agotamiento, cuantificó el consumo de oxígeno

medio y comparó el resultado con la predicción del consumo esperado (Shaw et al., 2019). Los resultados obtenidos en intensidades de ejercicio por debajo del 60% del consumo de oxígeno tisular ( $\text{VO}_2$ ) (Burke et al., 2017), no tuvieron diferencias significativas entre grupos tratados con dietas distintas, pero el estudio de intensidad de ejercicio por encima del 70% del  $\text{VO}_2$ , demostró la existencia de una economía reducida. Esto se debe a que el consumo de oxígeno medido fue mayor que las predicciones de oxígenos calculadas. La predicción de oxígeno consumido fue basado en el índice de intercambio respiratorio entre  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$  (RER), el cual refleja el consumo de oxígeno por los tejidos y la producción de  $\text{CO}_2$  (Burke, 2021; Burke et al., 2017). La explicación a la economía reducida en intensidades por encima del 70% en dietas cetogénicas, radica en un estudio previo en el que sugieren un desacople de la respiración mitocondrial debida a una exposición alta de grasas, pues disminuye la disponibilidad de los sustratos octanoilcarnitina y piruvato en el músculo esquelético. Al limitar los sustratos, la obtención de energía en el músculo es menos eficiente, por ello el consumo de oxígeno aumenta con el fin de producir energía suficiente para hacer frente a las necesidades deportivas (Leckey et al., 2018).

$$\text{CHO oxidation (g/min)} = 4.585 V_{\text{CO}_2} (\text{L/min}) - 3.226 V_{\text{O}_2} (\text{L/min})$$

$$\text{Fat oxidation (g/min)} = 1.695 V_{\text{O}_2} (\text{L/min}) - 1.701 V_{\text{CO}_2} (\text{L/min})$$

**Figura 17.** Cálculo del índice de intercambio respiratorio (Leckey et al., 2018).

Como se muestra en la **figura 17**, la tasa de oxidación de grasas se calculó a partir de muestras de aire expirado recolectado durante pruebas físicas. Se mide mediante el cálculo del índice de intercambio respiratorio entre  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$ . La oxidación de grasas es un proceso dependiente de oxígeno, se calcula convirtiendo la tasa de oxidación a su equivalente molar. Por cada mol de CHO (180g) se consume un mol de  $\text{O}_2$  y se producen seis moles de  $\text{CO}_2$  (Leckey et al., 2018).

---

#### 5.8.5 APLICACIÓN EN ALZHEIMER

---

La enfermedad de Alzheimer es una de las demencias más comunes, afecta al 10% de las personas mayores de 65 años. Se caracteriza por la muerte de neuronas en el hipocampo, la acumulación extracelular del péptido  $\beta$ -amiloide y la deposición intracelular de la proteína tau (ovillos neurofibrilares). La enfermedad parece estar relacionada con una menor captación de glucosa por el cerebro, lo cual, parece deberse por una regulación a la baja del transportador de glucosa GLUT-1 (McDonald and Cervenka, 2018). Entre los mecanismos más destacados el transporte y la eliminación de los péptidos  $\beta$ -amiloide tiene un papel importante en la terapéutica de la enfermedad. Concretamente la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1) está involucrado en la salida del péptido  $\beta$ -amiloide. Una regulación a la baja de LRP1, reduce la eliminación del péptido  $\beta$ -amiloide, por tanto, conseguir un aumento en la expresión de LRP1 puede ser útil en el manejo de la enfermedad (Versele et al., 2020).

Aún no se conoce el mecanismo completo por el cual la dieta cetogénica disminuye la deposición del péptido  $\beta$ -amiloide, pero en el estudio del grupo de investigador de Romain Versele y cols., 2020, se sugiere una hipótesis que plantea a los cuerpos cetónicos como moduladores de la expresión de proteínas LRP1 a nivel de la BHE, contribuyendo así a la eliminación de péptidos  $\beta$ -amiloide (Versele et al., 2020).

En el ensayo clínico cruzado y monitorizado por el grupo de investigación de Phillips y cols., en 2021, se evaluó si la dieta cetogénica mejora la capacidad cognitiva y la calidad de vida en pacientes con Alzheimer (Phillips et al., 2021). En este estudio se dividió a los pacientes en dos grupos de forma aleatoria, en uno seguirían las pautas de dieta cetogénica y en otro una dieta habitual y saludable. En ambos grupos fueron evaluados, previamente, las capacidades cognitivas mediante la escala Addenbrookes Cognitive Examination- III (ACE-III), en el cual se evalúan de 0-100 dónde una puntuación alta significa mejor cognición. También fueron evaluados la función diaria mediante el inventario AD de Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL), con un rango de puntuación de 0-78, donde una puntuación alta significa una mejor función diaria, y por último, la calidad de vida mediante The Quality of Life en enfermedad de Alzheimer (QOL-AD), donde las puntuaciones varían de 13-52, parámetros altos significa buena calidad de vida. En este estudio, bajo criterio médico, fueron considerados como cambios significativos variaciones de 5 puntos en ACE-III, variaciones de 2 puntos en ADCS-ADL y variaciones de 3 puntos en QOL-AD (Phillips et al., 2021).

	First treatment		Second treatment period		All patients		Treatment effect
	Ketogenic-usual diet	Usual-ketogenic diet	Ketogenic-usual diet	Usual-ketogenic diet (n = 13)	Ketogenic diet (n = 26)	Usual diet (n = 26)	
<b>Cognition (ACE-III)</b>							
<b>Baseline</b>	69.3 ± 15.2	71.1 ± 15.5	72.5 ± 20.3	70.3 ± 19.3	69.8 ± 17.0	71.8 ± 17.7	<b>+ 2.12 ± 8.70 (P = 0.24)</b>
<b>Change at week 6</b>	+ 2.82 ± 7.55	+ 0.46 ± 5.32	-1.96 ± 6.02	- 0.03 ± 2.49	+ 1.39 ± 5.69	- 0.75 ± 5.70	
<b>Change at week 12</b>	+ 3.45 ± 4.44	- 1.77 ± 6.04	-1.92 ± 7.26	-2.90 ± 4.57	+ 0.28 ± 5.48	-1.84 ± 6.55	
<b>Daily function (ADCS-ADL)</b>							
<b>Baseline</b>	66.7 ± 7.7	65.8 ± 8.2	64.5 ± 13.2	62.3 ± 13.0	64.5 ± 10.7	65.2 ± 10.8	<b>+ 3.13 ± 5.01 (P = 0.0067)</b>
<b>Change at week 6</b>	+ 1.06 ± 3.53	- 0.85 ± 2.51	+ 0.04 ± 2.70	+ 0.30 ± 2.08	+ 0.68 ± 2.87	-0.40 ± 2.59	
<b>Change at week 12</b>	+ 0.22 ± 3.63	-4.46 ± 4.58	- 1.54 ± 2.82	+ 0.04 ± 3.07	+ 0.13 ± 3.30	-3.00 ± 4.00	
<b>Quality of life (QOL-AD)</b>							
<b>Baseline</b>	33.8 ± 5.6	33.9 ± 5.8	34.1 ± 8.5	31.8 ± 7.3	32.8 ± 6.4	34.0 ± 7.1	<b>+ 3.37 ± 6.86 (P = 0.023)</b>
<b>Change at week 6</b>	-0.26 ± 3.39	+ 0.46 ± 3.28	+ 0.43 ± 7.56	+ 1.71 ± 4.37	+ 0.73 ± 3.96	+ 0.45 ± 5.71	
<b>Change at week 12</b>	+ 2.86 ± 4.64	-1.15 ± 5.41	+ 0.31 ± 3.68	+ 3.03 ± 7.52	+ 2.95 ± 6.12	-0.42 ± 4.60	

**Tabla 2.** Resultados de evaluación de cognición, función diaria y calidad de vida para todos los pacientes (Phillips et al., 2021).

Los resultados obtenidos se registran en la **tabla 2**. Los pacientes tratados con dieta cetogénica siguen una tendencia hacia el alza en la mejora de la cognición según ACE-II, sin embargo al obtener una puntuación de 2,12 no llega a ser significativo (<5). Los autores atribuyen el estancamiento de la tendencia al confinamiento nacional por COVID-19 que se inicia en las semanas 7 a 11 del tratamiento, por un posible factor de ansiedad en el paciente, aunque no es concluyente. Sin embargo, al comparar la función diaria se obtiene una puntuación de 3,13 en ADCS-ADL, cuyo resultado si es estadísticamente significativo, de igual manera, los pacientes ven mejorada su calidad de vida (Phillips et al., 2021).

## 6. CONCLUSIONES.

---

- La dieta cetogénica está basada en un aporte mayoritario de grasas y una reducción del consumo de CHO.
- Conocer las pautas dietéticas, así como los alimentos consumidos en su práctica es importante para el correcto seguimiento de la misma.
- Identificar la ruta bioquímica por la cual se producen, movilizan y aprovechan los cuerpos cetogénicos se hace de gran importancia para comprender su potencial y beneficios.
- Conocer las distintas variantes de dieta cetogénica es útil para mejorar su práctica y aplicación en la terapéutica de distintas enfermedades.
- A priori, la dieta cetogénica es una práctica segura bajo un control riguroso. Aunque, se encuentra contraindicada en pacientes con riesgo de hiperlipidemia. Además, el riesgo de cetoacidosis es mínimo, solo se registran casos, cuando la dieta está asociada a ayuno prolongado o existe una restricción de calorías abrupta.
- La aplicación de la dieta cetogénica como terapéutica en múltiples enfermedades, es uno de los potenciales que presenta su práctica. La aplicación en enfermedades es muy variada: cáncer, artritis, pérdida de grasa, epilepsia, Alzheimer, desordenes endocrinos y muchas más que no se contemplan en el presente trabajo.
- La dieta cetogénica se encuentra implantada en la terapéutica no farmacológica de la epilepsia, desde el inicio de su desarrollo, pues presenta unos resultados exitosos.
- La pérdida de grasa y la preservación de masa magra es uno de los beneficios que presenta la dieta cetogénica frente a la dieta hipocalórica en la pérdida de peso.
- La dieta cetogénica contribuye, mediante retroalimentación negativa, a disminuir la metilación del ADN, por lo cual presenta una potencial aplicación en la epigenética.
- Contribuye a la regulación del apetito, por lo cual supone una ventaja por su actividad anorexigenica frente a la dieta hipocalórica con actividad orexigénica. Tal ventaja, puede suponer el éxito frente al efecto rebote en la obesidad.
- De forma generalizada, sugieren que la dieta cetogénica no parece afectar al rendimiento físico en ejercicios de intensidad moderada, pero sí que parece probable que disminuya el rendimiento en ejercicios de intensidad mayor a consecuencia de la economía del ejercicio.
- Se sugiere que los pacientes con Alzheimer que fueron tratados con dieta cetogénica ven mejoradas sus capacidades cognitivas en comparación con el grupo tratado con dieta habitual saludable.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

- Alqahtani F, Imran I, Pervaiz H, Ashraf W, Perveen N, Rasool MF, et al. Non-pharmacological Interventions for Intractable Epilepsy. *Saudi Pharm. J.* 2020; 28(8): 951–962.
- Anekwe C, Chandrasekaran P, Stanford FC. Ketogenic Diet-induced Elevated Cholesterol, Elevated Liver Enzymes and Potential Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus.* 2020; 12(1): e6605.
- Ashe A, Colot V, Oldroyd BP. How does epigenetics influence the course of evolution? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2021; 376(1826): 2020.0111.
- Barker-Haliski M, White HSteve. Glutamatergic mechanisms associated with seizures and epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015; 5(8): a022863.
- Beck D, ben Maamar M, Skinner MK. Integration of sperm ncRNA-directed DNA methylation and DNA methylation-directed histone retention in epigenetic transgenerational inheritance. *Epigenetics Chromatin.* 2021; 14(1): 6.
- Blanco JC, Khatri A, Kifayat A, Cho R, Aronow WS. Starvation ketoacidosis due to the ketogenic diet and prolonged fasting - A possibly dangerous diet trend. *Am. J. Case Rep.* 2019; 20: 1728–31.
- Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr. Opin. Neurol.* 2017; 30(2): 187–92.
- Boison D, Rho JM. Epigenetics and epilepsy prevention: The therapeutic potential of adenosine and metabolic therapies. *Neuropharmacology* 2020; 167: 107741.
- Bolaños Ríos P. Evolución de los hábitos alimentarios. De la salud a la enfermedad por medio de la alimentación. *TCA.* 2009; 9: 956–72.
- Burke LM. Ketogenic low-CHO, high-fat diet: the future of elite endurance sport? *J. Physiol.* 2021; 599(3): 819–43.
- Burke LM, Ross ML, Garvican-Lewis LA, Welvaert M, Heikura IA, Forbes SG, et al. Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers. *J. Physiol.* 2017; 595(9): 2785–807.
- Devrim-Lanpir A, Hill L, Knechtle B. Efficacy of popular diets applied by endurance athletes on sports performance: beneficial or detrimental? A narrative review. *Nutrients* 2021; 13(2): 491.

- Dhatariya K. Blood ketones: Measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. *Rev. Diabet. Stud.* 2016; 13(4): 217–25.
- Drabińska N, Wiczowski W, Piskula MK. Recent advances in the application of a ketogenic diet for obesity management. *Trends Food Sci. Technol.* 2021; 110: 28–38.
- Eledrisi M, Elzouki A-N. Management of diabetic ketoacidosis in adults: A narrative review. *Saudi J. Med. Med. Sci.* 2020; 8(3): 165–73.
- Feduchi Canosa E. *Bioquímica conceptos esenciales*. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2021.
- Fei Y, Shi R, Song Z, Wu J. Metabolic Control of Epilepsy: A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. *Front. Neurol.* 2020; 11: 592514.
- Hanada T. Ionotropic glutamate receptors in epilepsy: A review focusing on AMPA and NMDA receptors. *Biomolecules* 2020; 10(3): 464.
- Heischmann S, Gano L, Quinn K, Liang L, Klepacki J, Christians U, et al. Regulation of kynurenine metabolism by a ketogenic diet. *J. Lipid Res.* 2018; 59(6): 958-966.
- Hofheinz SB, Villar Guerra P del, Palacios Cuesta A. Cetoacidosis diabética. *An. Pediatr. Contin.* 2014; 12(2): 55–61.
- Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, Hargreaves LP, Rutherford T, O'Donnell M, et al. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J. Neurochem.* 2014; 129(3): 426–33.
- Jin CL, Yang LX, Wu XH, Li Q, Ding MP, Fan YY, et al. Effects of carnosine on amygdaloid-kindled seizures in Sprague-Dawley rats. *Neuroscience* 2005; 135(3): 939–47.
- Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 95: 268–77.
- Leckey JJ, Hoffman NJ, Parr EB, Devlin BL, Trewin AJ, Stepto NK, et al. High dietary fat intake increases fat oxidation and reduces skeletal muscle mitochondrial respiration in trained humans. *FASEB J.* 2018; 32(6): 2979–91.
- Lin D, Chun TH, Kang L. Adipose extracellular matrix remodelling in obesity and insulin resistance. *Biochem. Pharmacol.* 2016; 119: 8–16.
- Longo R, Peri C, Cricri 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.
- McDonald TJW, Cervenka MC. Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* 2018; 15(4): 1018–31.

- McSwiney FT, Doyle L, Plews DJ, Zinn C. Impact of Ketogenic Diet on Athletes: Current Insights. *Open Access J. Sports Med.* 2019; 10: 171–83.
- Merra G, Miranda R, Barrucco S, Gualtieri P, Mazza M, Moriconi E, et al. Very-low-calorie ketogenic diet with aminoacid supplement versus very low restricted-calorie diet for preserving muscle mass during weight loss: a pilot double-blind study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(12): 2613–21.
- Paoli A. Ketogenic diet for obesity: Friend or foe? *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 2014; 11(2): 2092–107.
- Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: A complex relationship. *Front. Psychol.* 2015; 6(27).
- Paoli A, Cenci L, Pompei PL, Sahin N, Bianco A, Neri M, et al. Effects of two months of very low carbohydrate ketogenic diet on body composition, muscle strength, muscle area, and blood parameters in competitive natural body builders. *Nutrients* 2021; 13(2): 374.
- Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, et al. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer’s disease. *Alz. Res. Therapy* 2021; 13(51).
- di Rosa C, Lattanzi G, Taylor SF, Manfrini S, Khazrai YM. Very low calorie ketogenic diets in overweight and obesity treatment: Effects on anthropometric parameters, body composition, satiety, lipid profile and microbiota. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2020; 14(6): 491–503.
- Sajoux I, Lorenzo PM, Gomez-Arbelaez D, Zulet MA, Abete I, Castro AI, et al. Effect of a very-low-calorie ketogenic diet on circulating myokine levels compared with the effect of bariatric surgery or a low-calorie diet in patients with obesity. *Nutrients* 2019; 11(10): 2368.
- Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, Maunder ED, Dulson DK. Effect of a Ketogenic Diet on Submaximal Exercise Capacity and Efficiency in Runners. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019; 51(10): 2135–46.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013; 67: 759–64.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(17): 1597–604.

- Taylor M, Swerdlow R, Burn J, Suvillan D. An Experimental Ketogenic Diet for Alzheimer Disease Was Nutritionally Dense and Rich in Vegetables and Avocado. *Curr. Dev. Nutr.* 2019; 3(4): nzz003.
- Vazquez M, Laguna J. Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. *Rev. Endocrinol. Nutr.* 2000; 47(10): 301–10.
- van Veenendaal TM, Backes WH, Tse DHY, Scheenen TWJ, Klomp DW, Hofman PAM, et al. High field imaging of large-scale neurotransmitter networks: Proof of concept and initial application to epilepsy. *NeuroImage: Clin.* 2018; 19: 47–55.
- Versele R, Corsi M, Fuso A, Sevin E, Businaro R, Gosselet F, et al. Ketone bodies promote amyloid- $\beta$ 1–40 clearance in a human in vitro blood–brain barrier model. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3): 934.
- Wang L, Fu X, Peng X, Xiao Z, Li Z, Chen G, et al. DNA methylation profiling reveals correlation of differential methylation patterns with gene expression in human epilepsy. *J. Mol. Neurosci.* 2016; 59(1): 68–77.
- Wei J, Bhattacharyya S, Jain M, Varga J. Regulation of Matrix Remodeling by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma: A Novel Link Between Metabolism and Fibrogenesis. *Open Rheumatol. J.* 2012; 6(1): 103–15.
- Weltha L, Reemmer J, Boison D. The role of adenosine in epilepsy. *Brain. Res. Bull.* 2019; 151: 46–54.
- Xu P, Gärtner F, Gihring A, Liu C, Burster T, Wabitsch M, et al. Influence of obesity on remodeling of lung tissue and organization of extracellular matrix after blunt thorax trauma. *Respir. Res.* 2020; 21: 238.
- Zapico JM, Serra P, García Sanmartín J, Filipiak K, Martínez A, Martín Santamaría S, et al. Síntesis de Inhibidores Selectivos de MMP-2 utilizando Química Click. *An. Real Acad. Farm.* 2011; 77(4): 99–117.
- Żarnowska I, Wróbel-Dudzińska D, Tulidowicz-Bielak M, Kocki T, Mitosek-Szewczyk K, Gasior M, et al. Changes in tryptophan and kynurenine pathway metabolites in the blood of children treated with ketogenic diet for refractory epilepsy. *Seizure-Eur. J. Epilep.* 2019; 69: 265–72.
- Zheng W, Guo J, Liu ZS. Effects of metabolic memory on inflammation and fibrosis associated with diabetic kidney disease: an epigenetic perspective. *Clin. Epigenet.* 2021; 13(87).